



Référentiel Régional



LEUCEMIES AIGUES ELIGIBLES A LA CHIMIOOTHERAPIE INTENSIVE

TABLE DES MATIERES

MODALITES DE PRISE EN CHARGE DES LEUCEMIES AIGUES	3
STRUCTURES HABILITEES	3
PRISE EN CHARGE DES LEUCEMIES AIGUES AVEC CRITERES D'URGENCE.....	3
PRISE EN CHARGE DES LAM	7
DIAGNOSTIC DES LAM.....	7
SUIVI DE LA MALADIE RESIDUELLE EN BIOLOGIE MOLECULAIRE (MRD)	7
TRAITEMENT DES LAM CBF	8
TRAITEMENT DES LAM NON CBF	9
TRAITEMENT DES LEUCEMIES AIGUES PROMYELOCYTAIRES.....	12
PRISE EN CHARGE DES LAL	14
DIAGNOSTIC DES LAL	14
SUIVI DE LA MALADIE RESIDUELLE EN BIOLOGIE MOLECULAIRE (MRD)	14
SUIVI DE LA MALADIE RESIDUELLE EN CYTOMETRIE EN FLUX (MRD).....	14
TRAITEMENT DES LEUCEMIES AIGUES LYMPHOPHASTIQUES SANS CHROMOSOME DE PHILADELPHIE	14
TRAITEMENT DES LEUCEMIES AIGUES LYMPHOBLASTIQUES AVEC CHROMOSOME DE PHILADELPHIE.....	16

MODALITES DE PRISE EN CHARGE DES LEUCEMIES AIGUES

La prise en charge en urgence au diagnostic est une priorité.

STRUCTURES HABILITEES

Les patients doivent être pris en charge dans des structures répondant aux critères ci-dessous :

- Unité ou service dédié à l'hématologie disposant d'un secteur protégé
- Garde médicale sur site
- Astreinte opérationnelle d'hématologie séniorisée 7j/7 24h/24
- Visite d'un sénior compétent en hématologie 7j/7
- Service d'hématologie avec au moins deux médecins qualifiés par l'ordre en hématologie
- Protocoles de collaborations avec un service de réanimation appartenant à la filière « hématologie PACA »
- Unité de préparation centralisée des cytotoxiques avec informatisation du circuit du médicament
- Accès à une plateforme de biologie spécialisée (cytogénétique, biologie moléculaire et microbiologie)
- Accès à une consultation de greffe allogénique : les services référents pratiquant la greffe allogénique s'engagent à mettre en place une consultation avancée sur place dans les structures prenant en charge des LAM/LAL ET respectant les critères qualités mentionnés dans ce document sous un délai maximum de 3 ans
- Affiliation à un groupe coopérateur national ET inclusion des patients dans des essais cliniques de première ligne
- RCP dédiée aux Leucémies Aigues ET aux Adolescents Jeunes Adultes.

PRISE EN CHARGE DES LEUCEMIES AIGUES AVEC CRITERES D'URGENCE

Les patients présentant des critères de gravité doivent être évalués conjointement par un hématologue et un réanimateur spécialisé (cf critères ci-dessous) en vue d'une prise en charge en réanimation d'hématologie compétente ou référente en hématologie.

Possibilité pour un service d'urgence ou de réanimation tout venant d'avis formel à une réanimation basée sur des critères définis partagés.

Un établissement répondant aux critères de réanimation hématologique s'engage à pouvoir fournir un avis réanimation séniorisé 24h/24 et 7j/7 et un avis téléphonique hématologique 24h/24, 7j/7 pour les LA.

Définition des services de réanimation appartenant à la filière « Hématologie Paca »

Collaboration étroite entre réanimateurs et hématologues de l'établissement, et réanimateurs postés (permanence des soins séniorisée formalisée), hématologues séniors d'astreinte opérationnelle.

- Réanimation (garde séniorisée en réanimation disponible pour avis 24 h/24) ET Service hémato, 7 j/7 (hématologue sénior physiquement présent le week-end et JF pour la visite), avec astreinte opérationnelle et visite en réanimation 7 j/7 j de l'hématologue
- Critères de qualité de la collaboration entre hématologues et réanimateurs :
 - Réunions communes >1/mois, ou ≥ 3 RMM communes par an ou publications communes (≥ 1 /an),
 - Engagement dans les 5 ans de l'obtention d'un diplôme universitaire en lien avec la réanimation hématologique d'au moins un réanimateur (REAMID)
- Activités hématologiques obligatoires dans l'établissement :
 - Autogreffe, LA, LNH
 - Expérience de la chimiothérapie d'induction en réanimation
 - Prise en charge régulière en réanimation de patients hématologiques (> 40/an)
 - Compétence en Immunothérapie Cellulaire/ciblée

Critères de demande d'avis d'un service d'urgences auprès d'une réanimation appartenant à la filière « Hématologie Paca »

- Tout patient allogreffé justifiant un avis ou transfert, doit être adressé à une réanimation appartenant à la filière « hématologie Paca » et dont l'équipe d'hématologie pratique l'allogreffe de CSH (IPC, CHU de Nice réanimation médicale de l'Archet)
- Toute hémopathie maligne avérée ou au diagnostic ET défaillance vitale débutante définie selon les critères suivants :
 - Critères respiratoires :
 - SpO₂ < 95% sous O₂ ≥ 3 L/mn
 - OU dyspnée avec FR > 30 par minutes
 - ET infiltrats pulmonaires
 - Critères circulatoires
 - Hypotension artérielle confirmée avec PAS < 85mmHg (ou - 30% des chiffres habituels)
 - OU Lactate > 3 mmol/l
 - Autres complications
 - Syndrome de lyse tumorale biologique ou clinique : retenir les critères cliniques et biologiques (tableau présenté en page suivante).

Table 1. Definition and classification of TLS.

LTLS (A)*	Two or more of the following abnormalities: Uric acid >7.5 mg/dL or 25% increase from baseline Potassium >5 meq/L or 25% increase from baseline Phosphate >5 mg/dL or 25% increase from baseline Calcium <8 mg/dL or 25% decrease from baseline
LTLS (B)*	Creatinine >1.4 mg/dL + ≥1 of the following abnormalities: Uric acid >7.5 mg/dL Potassium >5 meq/L Phosphate >5 mg/dL Calcium <8 mg/dL
CTLS*	LTLS (A) or (B) + one or more of the following clinical complications: Oliguria (urine output ≤800 mL/day) Dialysis Cardiac arrhythmia/sudden death Electrocardiographic signs of hyperkalemia Seizures Tetany

** These criteria must be met within 3 days before and 7 days after the initiation of chemotherapy in the absence of any other recognizable cause. For patients with antecedent of chronic renal failure or chronic hyperuricemia, >25% changes from baseline values of creatinine and uric acid serum levels were required as criteria for LTLS. LTLS: laboratory tumor lysis syndrome; CTLS: clinical tumor lysis syndrome.*

- Syndrome de compression : syndrome cave supérieur symptomatique / compression neurologique
- CIVD biologique
- Syndrome de relargage de cytokines : Tachycardie > 120/min et/ou TAS < 85 mmHg et/ou Glasgow < 12 dans contexte d'immunothérapie bispécifique ou d'immunothérapie cellulaire (actuellement CAR T-cell et Blinatumomab)
- Tableau de LA (avéré ou suspecté) avec hyperleucocytose >50 G/L et thrombopénie <50 G/L, ou avec hyperleucocytose > 100 G/L.

Critères de demande d'avis d'une réanimation n'appartenant pas à la filière « Hématologie Paca » auprès d'une réanimation appartenant à la filière « Hématologie Paca »

- Tout patient porteur d'une hémopathie maligne avérée et présentant :
 - une détresse respiratoire aiguë débutante (> 3 L/min O2)
 - un choc septique notamment chez le neutropénique
 - ou une Insuffisance rénale aiguë débutante dont syndrome de lyse tumorale
 - une défaillance neurologique ou hépatique en l'absence de diagnostic étiologique
- Suspicion d'hémopathie au diagnostic :
 - signes de gravité : Syndrome de lyse tumorale, Syndrome cave supérieur symptomatique, CIVD, DRA
 - LA (avérée ou suspectée) avec hyperleucocytose >50 G/L et thrombopénie <50 G/L ou avec hyperleucocytose > 100 G/L

Cela doit nécessiter un avis au minimum auprès d'une réanimation appartenant à la filière « hématologie PACA » dans les 6 heures.

TOUTE DEMANDE D'AVIS PEUT SE CONCLURE OU NON PAR UN TRANSFERT SUR DECISION COLLEGIALE DES DEUX REANIMATEURS

Tout patient allogreffé doit bénéficier de l'avis d'une réanimation pratiquant l'allogreffe (IPC, CHU de Nice réanimation médicale de L'Archet).

DIAGNOSTIC DES LAM

- Cytologie : MGG, immunohistochimie
- Immunophénotypage
- Cytogénétique : cytogénétique conventionnelle + FISH MLL, CBF β -MYH11, AML1-ETO
- Biologie moléculaire : mutations NPM1, CEBP α , TET2, RUNX1, TP53, IDH1, IDH2, FLT3 et duplication en tandem de FLT3 + les transcrits
- Facultatif : NGS

SUIVI DE LA MALADIE RESIDUELLE EN BIOLOGIE MOLECULAIRE (MRD)

Obligatoire pour les LAM CBF, LAP et LAM NPM1 mutées

→ LAM CBF :

- A faire sur sang ou moelle en fin d'induction, en fin de consolidation n°1 et en fin de traitement
- A faire sur sang en fin de traitement et tous les 3 mois pendant 2 ans puis tous les 4 mois la 3ème année puis tous les 6 mois la 4ème et la 5ème année (optionnel).

→ LAP :

- A faire sur sang ou moelle en fin d'induction, et en fin de traitement si MRD non négative en post induction
- A faire sur sang en fin de traitement et tous les 3 mois pendant 2 ans puis tous les 4 mois la 3ème année puis tous les 6 mois la 4ème et la 5ème année (optionnel).

→ LAM NPM1 muté :

- A faire sur sang ou moelle en fin d'induction, en fin de consolidation n°1 et en fin de traitement puis tous les 3 mois pendant 2 ans puis tous les 4 mois la 3ème année puis tous les 6 mois la 4ème et la 5ème année (optionnel).

→ Autres LAM (suivi MRD recommandé) :

- Suivi par cytométrie de flux
- A faire sur moelle en fin d'induction, en fin de consolidation n°1 et en fin de traitement
Après fin de traitement : tous les 3 mois pendant 2 ans puis tous les 4 mois la 3ème année puis tous les 6 mois la 4ème et la 5ème année (optionnel).

TRAITEMENT DES LAM CBF

Traitement de première ligne

a. Patients ≤ 65 ans

Traitement selon protocole BIG-01 bras contrôle.

Induction :

- DAUNORUBICINE : 90 mg/m² /j IV (30 min), J1 à J3 associée à
- ARACYTINE : 200 mg/m² /j Perfusion IV Continue, J1 à J7

Consolidation : 3 cycles

→ HDAC (3 gr/m²) x si ≤ 60 ans,
ARACYTINE fortes doses : 3 000 mg/m² /12h IV (2h), J1, J3, et J5 G-CSF (150 µg/m²) : SC ou IV (30 min) de J8 jusqu'à la sortie d'aplasie (PNN ≥ 1 000/mm³)

- IDAC (1.5 gr/m²) si âge > 60 ans

ARACYTINE doses intermédiaires : 1 500 mg/m² /12h IV (2h), J1, J3, et J5 G-CSF (150 µg / m²) : SC ou IV (30 min) de J8 jusqu'à la sortie d'aplasie (PNN ≥ 1 000/mm³)

Pour les LAM FLT3-ITD et/ou muté : la MIDOSTAURIN 100mg/jour en deux prises sera rajouté à l'induction et pendant les consolidations selon le schéma de l'étude RATIFY

Allogreffe : indiquée après consolidation n°2 si MRD2 < 3log réduction ou absence de RC en 1 cure
NB : ce référentiel régional LAM n'oriente pas le type d'allogreffe à préconiser.

b. Patients > 65 ans éligible à la chimiothérapie intensive

Induction : LAM-SA07 ou ALFA1200 IDARUBICINE 12mg/m²/j J1àJ3 associée à ARACYTINE 200mg/m²/j en perfusion IV continue (à diminuer à 100mg/m²/j après 75 ans)

Consolidation : 3 cycles

ARACYTINE doses intermédiaires : 1 500 mg/m² /12h IV (2h), J1, J3, et J5 G-CSF (150 µg / m²) : SC ou IV (30 min) de J8 jusqu'à la sortie d'aplasie (PNN ≥ 1 000/mm³)

Si Age > 75 ans diminuer à 1 000 mg/m² /12h IV (2h), J1, J3, et J5 G-CSF (150 µg / m²) : SC ou IV (30 min) de J8 jusqu'à la sortie d'aplasie (PNN ≥ 1 000/mm³)

Si mauvaise tolérance et MRD2 > 3 log réduction, discuter seulement 2 cycles de consolidations

Pour les LAM FLT3-ITD et/ou muté : la MIDOSTAURIN 100mg/jour en deux prises sera rajouté à l'induction et pendant les consolidations selon le schéma de l'étude RATIFY

Allogreffe : indiquée après conso 2 si MRD2 <3log réduction ou absence de RC en 1 cure et Sorrow ≤ 2

NB : ce référentiel régional LAM n'oriente pas le type d'allogreffe à préconiser.

Traitement de deuxième ligne

c. Patients ≤ 65 ans :

Induction : à base de Gemtuzumab ozogamycin (GO) fractionné (3 mg/m²/j en 3 fois sans dépasser 5mg dose totale à chaque fois) (MIDAM ou GO + fortes doses d'ARACYTINE adaptées à l'âge)

Consolidation : 1 à 2 cycles de GO (3mg/m²/j, sans dépasser 5mg dose totale à chaque fois) J1 + ARACYTINE doses intermédiaires : 1 500 mg/m² /12h IV (2h), J1, J3, et J5 G-CSF (150 µg / m²): SC ou IV (30 min) de J8 jusqu'à la sortie d'aplasie (PNN ≥ 1 000/mm³)

Allogreffe : indiquée en RC2 dès que possible

Autogreffe : à discuter en cas d'absence de donneurs et si MRD négative

NB : ce référentiel régional LAM n'oriente pas le type d'allogreffe à préconiser.

d. Patients > 65 ans éligible à la chimiothérapie intensive :

Induction : GO fractionné (3 mg/m² J1, 4, 7, sans dépasser 5mg dose totale à chaque fois) en association avec cytarabine (dose et schéma en fonction de l'âge et des comorbidités)

Consolidations : 1 à 2 cycles de GO (3mg/m²/j, sans dépasser 5mg dose totale à chaque fois) J1 + ARACYTINE doses intermédiaires : 1 000 mg/m² /12h IV (2h), J1, J3, et J5 G-CSF (150 µg / m²): SC ou IV (30 min) de J8 jusqu'à la sortie d'aplasie (PNN ≥ 1 000/mm³)

Allogreffe : indiquée en RC2 dès que possible

NB : ce référentiel régional LAM n'oriente pas le type d'allogreffe à préconiser.

TRAITEMENT DES LAM NON CBF

Traitement de première ligne

a. Patients ≤ 65 ans

Patient à inclure dans le protocole BIG-01

Patient avec âge entre 61-65 ans ou patients non éligibles au protocole BIG-1: traitement selon BIG.

Induction :

DAUNORUBICINE : 90 mg/m² /j IV (30 min), J1 à J3 ou Idarubicine 9 mg/m² de J1 à J5 associée à ARACYTINE : 200 mg/m² /j Perfusion IV Continue, J1 à J7

Consolidation : 3 cycles

- HDAC x si ≤ 60 ans,

ARACYTINE fortes doses : 3 000 mg/m² /12h IV (2h), J1, J3, et J5 G-CSF (150 µg / m²) : SC ou IV (30 min) de J8 jusqu'à la sortie d'aplasie (PNN ≥ 1 000/mm³)

- IDAC (1.5 gr/m²) si âge > 60 ans

ARACYTINE doses intermédiaires : 1 500 mg/m² /12h IV (2h), J1, J3, et J5 G-CSF (150 µg / m²) : SC ou IV (30 min) de J8 jusqu'à la sortie d'aplasie (PNN ≥ 1 000/mm³)

Pour les LAM FLT3-ITD et/ou muté : la MIDOSTAURIN 100mg/jour en deux prises sera rajouté à l'induction et pendant les consolidations selon le schéma de l'étude RATIFY

Autres options :

Pour les LAM âge 50-70 ans :

Induction : DAUNORUBICINE : 60 mg/m² /j IV (30 min), J1 à J3 + ARACYTINE : 200 mg/m² /j Perfusion IV Continue, J1 à J7 + Gemtuzumab ozogamycin 3mg/m² IV (sans dépasser 5mg dose totale), J1, J4, J7

Consolidation : 2 cycles

DAUNORUBICINE : 60 mg/m² /j IV (30 min), J1 + ARACYTINE : 1 000 mg/m² /12h IV (2h), J1 à J4 + Gemtuzumab ozogamycin 3mg/m² IV (sans dépasser 5mg dose totale), J1

Pour les LAM avec critères MRC (secondaire à un syndrome myélodysplasique, induite par chimio ou radiothérapie, critères cytogénétiques MRC) :

Induction : CPX-351 44mg/m² IV J1, J3, J5

Induction 2 (si nécessaire) : CPX-351 44mg/m² IV J1, J3

Consolidation : 2 cycles : CPX-351 44mg/m² IV J1

Indication d'allogreffe après consolidation n°2 si MRD2 sang < 4log réduction ou absence de RC en 1 cure pour les patients CEBPα doublé muté et/ou NPM1 muté et ratio FLT3-ITD < 50%, et pour tous les autres patients en RC.

NB : ce référentiel régional LAM n'oriente pas le type d'allogreffe à préconiser.

b. Patients > 65 ans éligible à une chimiothérapie intensive

Induction : LAM-SA07 ou ALFA1200 IDARUBICINE 12mg/m²/j J1àJ3 associée à ARACYTINE 200mg/m²/j en perfusion IV continue (à diminuer à 100mg/m²/j après 75 ans)

Consolidation : 3 cycles

- NPM1 mutés avec ratio FLT3-ITD < 50% :

ARACYTINE doses intermédiaires : 1 500 mg/m² /12h IV (2h), J1, J3, et J5 G-CSF (150 µg / m²): SC ou IV (30 min) de J8 jusqu'à la sortie d'aplasie (PNN ≥ 1 000/mm³)

Si Age > 75 ans diminuer à 1 000 mg/m² /12h IV (2h), J1, J3, et J5 G-CSF (150 µg / m²): SC ou IV (30 min) de J8 jusqu'à la sortie d'aplasie (PNN ≥ 1 000/mm³)

Si mauvaise tolérance et MRD2 > 3 log réduction, discuter seulement 2 cycles de consolidations

Allogreffe : indiquée après conso 2 si MRD2 sang <4log réduction ou absence de RC en 1 cure

NB : ce référentiel régional LAM n'oriente pas le type d'allogreffe à préconiser.

- Autres sous types de LAM sans NPM1 mutés avec ratio FLT3-ITD < 50% :

Discuter en fonction de l'état général :

2 mini consolidations 1+5 (IDARUBICINE 9mg/m²/j par voie IV (30min) J1 + ARACYTINE 60mg/m²/j en sous cutané J1-5) ou 2 consolidations ARACYTINE doses intermédiaires : 1 500 mg/m² /12h IV (2h), J1, J3, et J5 G-CSF (150 µg / m²): SC ou IV (30 min) de J8 jusqu'à la sortie d'aplasie (PNN ≥ 1 000/mm³) + 4 mini consolidations par 1+5 (Idarubicine 9mg/m²/j par voie IV (30min) J1 + ARACYTINE 60mg/m²/j en sous cutané J1-5).

Si Age > 75 ans diminuer ARACYTINE à 1 000 mg/m² /12h IV (2h), J1, J3, et J5 G-CSF (150 µg / m²): SC ou IV (30 min) de J8 jusqu'à la sortie d'aplasie (PNN ≥ 1 000/mm³)

Pour les LAM FLT3-ITD et/ou muté : la MIDOSTAURIN 100mg/jour en deux prises sera rajouté à l'induction et pendant les consolidations selon le schéma de l'étude RATIFY.

Autres options :

Pour les LAM âge 50-70 ans :

Induction : DAUNORUBICINE : 60 mg/m² /j IV (30 min), J1 à J3 + ARACYTINE : 200 mg/m² /j Perfusion IV Continue, J1 à J7 + Gemtuzumab ozogamycin 3mg/m² IV (sans dépasser 5mg dose totale), J1, J4, J7

Consolidation : 2 cycles

DAUNORUBICINE : 60 mg/m² /j IV (30 min), J1 + ARACYTINE : 1 000 mg/m² /12h IV (2h), J1 à J4 + Gemtuzumab ozogamycin 3mg/m² IV (sans dépasser 5mg dose totale), J1

Pour les LAM avec critères MRC (secondaire à un syndrome myélodysplasique, induite par chimio ou radiothérapie, critères cytogénétiques MRC) :

Induction : CPX-351 44mg/m² IV J1, J3, J5

Induction 2 (si nécessaire) : CPX-351 44mg/m² IV J1, J3

Consolidation : 2 cycles : CPX-351 44mg/m² IV J1

Allogreffe : indiquée si RC

NB : ce référentiel régional LAM n'oriente pas le type d'allogreffe à préconiser.

Traitement des LAM en rechute/réfractaire

a. LAM réfractaires à 2 inductions ou en rechute < 2 ans

Essais cliniques à privilégier.

Patients non éligibles dans un essai clinique :

- LAM avec cytogénétique non défavorable : MEC ou chimiothérapie à base de Gemtuzumab ozogamycin (GO) fractionné (3 mg/m²/j en 3 fois sans dépasser 5mg dose totale à chaque fois) (MIDAM ou GO + fortes doses d'ARACYTINE adaptées à l'âge)
- LAM avec cytogénétique défavorable ou anomalies moléculaires targetables : AZA 75mg/m²/j tous les 28 jours, 6 cycles minimum +/- traitement personnalisé (sur recommandations de la RCP moléculaire d'hématologie)
- LAM FLT3 muté ou dupliqué : Chimiothérapie (cf ci-dessus) ou AZA 75mg/m²/j tous les 28 jours, 6 cycles minimum) + SORAFENIB ou PONATINIB ou SUNITINIB (SORAFENIB 400 mgx2/j, PONATINIB 30mg/j, en continu ; SUNITINIB 37,5 mg/j J1-21) (sur recommandations de la RCP moléculaire d'hématologie)

b. LAM en première rechute avec RC1 > 2 ans

- LAM avec cytogénétique non défavorable : Chimiothérapie type « 3 + 7 » ou chimiothérapie à base de Gemtuzumab ozogamycin (GO) fractionné (3 mg/m²/j en 3 fois sans dépasser 5mg dose totale à chaque fois) (MIDAM ou GO + fortes doses d'ARACYTINE adaptées à l'âge)
- LAM avec cytogénétique défavorable ou anomalies moléculaires targetables : AZA 75mg/m²/j tous les 28 jours, 6 cycles minimum +/- traitement personnalisé (sur recommandations de la RCP moléculaire)
- LAM FLT3 muté ou dupliqué : Chimiothérapie (cf ci-dessus) ou AZA 75mg/m²/j tous les 28 jours, 6 cycles minimum + SORAFENIB ou PONATINIB ou SUNITINIB (SORAFENIB 400 mgx2/j, PONATINIB 30mg/j, en continu ; SUNITIB 37,5mg/j J1-21) (sur recommandations de la RCP moléculaire)

c. LAM en deuxième rechute

Essais cliniques à privilégier.

AZA 75mg/m²/j tous les 28 jours, 6 cycles minimum +/- traitement personnalisé (sur recommandations de la RCP moléculaire)

Chimiothérapie intensive contreindiquée sauf pour :

- LAM CBF
- LAM NPM1 mutée
- Projet de greffe

Allogreffe : indiquée si obtention d'une RC.

NB : ce référentiel régional LAM n'oriente pas le type d'allogreffe à préconiser.

LAM en rechute post-allogreffe

- < 6 mois ou cytogénétique défavorable : AZA + DLI
- > 6 mois : induction par MEC, ou discuter chimiothérapie à base de Gemtuzumab ozogamycin (GO) fractionné (3 mg/m²/j en 3 fois sans dépasser 5mg dose totale à chaque fois) (MIDAM ou GO + fortes doses d'ARACYTINE adaptées à l'âge) si rechute > 2 ans)

2ème allogreffe à discuter en RCP allogreffe.

TRAITEMENT DES LEUCEMIES AIGUES PROMYELOCYTAIRES

Traitement de première ligne

a. LAM non hyperleucocytaire (GB<10 G/L)

Induction : ATRA 45 mg/m²/jour per os en deux prises + ATO 0.15 mg/kg/jour jusqu'à rémission complète (dans la limite de 60 jours)

Consolidation : ATRA 45 mg/m²/jour per os en deux prises pendant les semaines 1-2 de toutes les cycles de 4 semaines (7 cycles au total) + ATO 0.15 mg/kg/jour pendant 5 jours par semaines pendant les semaines 1-4 de tous les cycles de 8 semaines (4 cycles au total)

b. LAM hyperleucocytaires (GB >10 G/L)

Privilégier inclusion dans protocole APOLLO.

Hors protocole :

- Bras standard du protocole APOLLO
- OU : Induction : IDARUBICINE 12 mg/m²/j J1-3 + ARACYTINE 200 mg/m²/j J1-7 + ATRA 45 mg/m²/j jusqu'à obtention de la rémission complète hématologique

Consolidation :

Première cure de consolidation : IDARUBICINE 12 mg/m²/j J1-3 + ARACYTINE 200 mg/m²/j J1-7 + ATRA 45 mg/m²/j, durant 15 jours.

Seconde cure de consolidation : IDARUBICINE 9 mg/m²/d d1-3 + ARACYTINE 1g/m²/12h J1-4 (bolus 1h) + ATRA 45 mg/m²/j, durant 15 jours.

Entretien : 6-MERCAPTOPYRINE 90 mg/m²/jour per os + METHOTREXATE 15mg/m²/semaine per os durant 2 ans.

A noter : les patients avec GB > 10 G/L recevront

→ *Durant l'induction : Dexaméthasone 10 mg/12h J1-J3 (débuté à J1 de l'ATRA).*

→ *Prophylaxie du système nerveux central : 5 ponctions intrathécales (IT) (MTX 15mg et d'Arac 50 mg + dépodérol IT) réalisées : La première, 2 semaines après la sortie d'aplasie de l'induction. Deux durant chaque cure de consolidation.*

Traitement de deuxième ligne

Définition de la rechute :

→ *Perte de la rémission complète hématologique*

→ *Perte de la rémission cytogénétique complète*

→ *Perte de la rémission moléculaire complète sur 2 prélèvements successifs. Dès qu'un prélèvement sera positif, il devra être contrôlé sans délai.*

Le traitement de la rechute utilisera de l'ATO si non utilisé en première ligne (selon un schéma Lo Cocco et al. ou MRC). Il utilisera sinon du Gemtuzumab Ozogamycin: GO fractionné (3 mg/m²/j en 3 fois sans dépasser 5mg dose totale à chaque fois)(MIDAM ou GO + fortes doses d'ARACYTINE adaptées à l'âge).

Une autogreffe pourra être discutée si obtention d'une rémission complète avec une maladie résiduelle négative.

DIAGNOSTIC DES LAL

Cytologie : MGG

Immunophénotypage : classement des LAL selon EGIL

Cytogénétique : cytogénétique conventionnelle + FISH MLL

Biologie moléculaire : (optionnel en dehors de protocoles)

→ LAL-B : recherche mutation et délétion d'IKZF1 + recherche de transcrite de fusion BCR-ABL, MLL-AF4, E2A-PBX1

→ LAL-T : recherche de mutations sur la voie NOTCH/FBXW7/RAS/PTEN + recherche de transcrite de fusion SIL-TAL1, CALM-AF10, NUP214-ABL

Facultatif : CGH ou SNP arrays

SUIVI DE LA MALADIE RESIDUELLE EN BIOLOGIE MOLECULAIRE (MRD)

Obligatoire par IgH/TCR pour LAL-T et LAL-B sans chromosome de philadelphie

Obligatoire sur transcrite de fusion BCR-ABL pour les LAL avec chromosome de philadelphie

Possible sur les autres transcrits de fusion

Rythme de suivi selon protocole

SUIVI DE LA MALADIE RESIDUELLE EN CYTOMETRIE EN FLUX (MRD)

Possible mais ne remplace pas la MRD en biologie moléculaire

TRAITEMENT DES LEUCEMIES AIGUES LYMPHOPHASTIQUES SANS CHROMOSOME DE PHILADELPHIE

Traitement de première ligne des LAL-B

Dans le cadre ou selon le protocole GRAALL-2014B pour les patients de moins de 60 ans

Selon le protocole EWALL-BB ou dans le cadre des protocoles EWALL dérivés associant de nouvelles thérapeutiques pour les patients de plus de 60 ans.

En cas de patients non éligibles à des protocoles de chimiothérapie intensive, discuter l'association de Vincristine/Dexaméthasone, Purinethol et Methotrexate.

2^{ème} option thérapeutique : protocole Hyper-CVAD

Allogreffe à discuter en RCP allogreffe si patient éligible.

Traitement de première ligne des LAL-T

Dans le cadre ou selon le protocole GRAALL-2014T pour les patients de moins de 60 ans
Selon le protocole EWALL-BB ou dans le cadre des protocoles EWALL dérivés associant de nouvelles thérapeutiques pour les patients de plus de 60 ans
En cas de patients non éligibles à des protocoles de chimiothérapie intensive, discuter l'association de Vincristine/Dexaméthasone, Purinethol et Methotrexate

Allogreffe à discuter en RCP allogreffe si patient éligible.

Traitement de deuxième ligne des LAL-B

En cas de rechute précoce < 2 ans :

Inclusion dans essai thérapeutique et/ou CAR-T cells

- Blinatumomab : Pour le cycle 1, 9µg/24h en intraveineux continu de J1 à J7 puis 28µg/24h de J8 à J28. Pour les cycles 2 à 5, 28µg/24h si tolérance acceptable sur le premier cycle sinon reprise à la dose tolérée du premier cycle. Ponction lombaire avec IT triple (methotrexate/Aracytine/Depomedrol) avant chaque cycle.
- OU Inotuzumab ozogamycin : Pour le cycle 1, les patients recevront 0,8 mg/m² la semaine 1, suivi de 0,5 mg/m² les semaines 2 et 3. Pour le cycle 2, les patients recevront 0,8 mg/m² la semaine 1 ou, si le patient a obtenu une RC ou une RCi, la dose sera réduite à 0,5 mg/m². Pour le cycle 2 et après le Jour 8 (±), les patients recevront 0,5 mg/m². Ponction lombaire avec IT triple (methotrexate/Aracytine/Depomedrol) avant chaque cycle.
- ET suivi d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques si patient éligible

En cas de rechute tardive > 2 ans :

- Blinatumomab : Pour le cycle 1, 9µg/24h en intraveineux continu de J1 à J7 puis 28µg/24h de J8 à J28. Pour les cycles 2 à 5, 28µg/24h si tolérance acceptable sur le premier cycle sinon reprise à la dose tolérée du premier cycle.
- OU Inotuzumab ozogamycin : Pour le cycle 1, les patients recevront 0,8 mg/m² la semaine 1, suivi de 0,5 mg/m² les semaines 2 et 3. Pour le cycle 2, les patients recevront 0,8 mg/m² la semaine 1 ou, si le patient a obtenu une RC ou une RCi, la dose sera réduite à 0,5 mg/m². Pour le cycle 2 et après le Jour 8 (±), les patients recevront 0,5 mg/m²
- OU schéma de polychimiothérapie type COOPRALL
- ET suivi d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques si patient éligible

Traitement de deuxième ligne des LAL-T

Schéma associant Nelarabine/VP16/Cyclophosphamide type NECTAR :

Nelarabine : 650mg/m²/j de J1 à J5

Etoposide : 100mg/m²/j de J1 à J5

Cyclophosphamide : 400mg/m²/j de J1 à J5

Ponction lombaire avec IT triple (methotrexate/Aracytine/Depomedrol) entre J22 et J36.

Schéma HyperC-Nela

Cycle 1 :

Cyclophosphamide 300mg/m²/12h J1, J2, J3

Nelarabine 1500mg/m²/j J1, J2, J3

Asparaginase 6000UI/m²/j à J5, J7

Dexaméthasone 40mg/j J1 à J4 et J11 à J14

G-CSF à partir de J6

Cycle 2 : idem que cycle 1 à débiter entre J21 et J28

Cycle 3 :

- Methotrexate 1000mg/m²/j J1
- Cytarabine 3000mg/m²/j J2, J3
- G-CSF à partir de J6

Allogreffe à discuter en RCP allogreffe si patient éligible.

TRAITEMENT DES LEUCEMIES AIGUES LYMPHOBLASTIQUES AVEC CHROMOSOME DE PHILADELPHIE

Traitement de première ligne

Dans le cadre ou selon le protocole GRAAPH-2014 pour les patients de moins de 60 ans.

Selon le protocole EWALL-Ph02 dans le cadre des protocoles EWALL dérivés associant de nouvelles thérapeutiques pour les patients de plus de 60 ans.

En cas de mutation T315I :

- HyperCVAD + Ponatinib : Pour les cycles 1, 3 et 5, Cyclophosphamide 600mg/m²/j de J1 à J3, Dexaméthasone 40mg/j de J1 à J4, Asparaginase 6000 UI/m² à J7, Ponatinib 30mg/j de J1 à J15 puis 45mg/j si bonne tolérance à partir de J16. Pour les cycles 2, 4 et 6, methotrexate 1000mg/m²/j à J1, aracytine 3000mg/m² x 2/j en bolus à J2 et J3.
- ET suivi d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques si patient éligible

Traitement de deuxième ligne

- HyperCVAD + Ponatinib : Pour les cycles 1, 3 et 5, Cyclophosphamide 600mg/m²/j de J1 à J3, Dexaméthasone 40mg/j de J1 à J4, Asparaginase 6000 UI/m² à J7, Ponatinib 30mg/j de J1 à J15 puis 45mg/j si bonne tolérance à partir de J16. Pour les cycles 2, 4 et 6, methotrexate 1000mg/m²/j à J1, aracytine 3000mg/m² x 2/j en bolus à J2 et J3.
- OU blinatumomab (hors AMM): Pour le cycle 1, 9µg/24h en intraveineux continu de J1 à J7 puis 28µg/24h de J8 à J28. Pour les cycles 2 à 5, 28µg/24h si tolérance acceptable sur le premier cycle sinon reprise à la dose tolérée du premier cycle.
- ET suivi d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques si patient éligible avec ITK post allogreffe.
- Si patient non éligible à l'allogreffe : ITK en entretien seul.

Rédacteurs :

- Thomas CLUZEAU (CHU de Nice)
- Marie-Anne HOSPITAL (Institut Paoli-Calmettes)
- Colombe SAILLARD (Institut Paoli-Calmettes)
- Norbert VEY (Institut Paoli-Calmettes)

Relecteurs :

- Aziz CHAIB (CH du Pays d'Aix)
- Laurys GASTAUD (Centre Antoine Lacassagne)
- Borhane SLAMA (CH Avignon)
- Geoffroy VENTON (AP-HM, La Conception)