

# Leucémies aiguës lymphoblastiques de l'adulte

## Acute lymphoblastic leukemia in adults

F. Huguet\*, S. Tavitian\*

RÉSUMÉ

Le paysage de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) de l'adulte a connu depuis les années 2000 de considérables changements ayant permis de doubler l'espérance de vie à 5 ans, qui se situe désormais autour de 60%. Les évolutions les plus marquantes sont : l'identification de facteurs de risque, dominés par l'oncogénétique et la maladie résiduelle, stratifiant de nouvelles indications de greffe de cellules souches hématopoïétiques ; la modification des schémas de chimiothérapie des LAL-T et des LAL-B Philadelphie-négatives selon un mode plus pédiatrique, accompagnée d'une optimisation des traitements spécifiques et de support ; l'avènement de la thérapie ciblée par inhibiteurs de la tyrosine kinase BCR-ABL dans les LAL à chromosome de Philadelphie et par rituximab dans les LAL-B CD20+. De nouvelles thérapies ciblées ouvrent aujourd'hui des perspectives très prometteuses, avec surtout divers agents d'immunothérapie en plein développement.

**Mots-clés :** 18-60 ans – Oncogénétique – Maladie résiduelle – Greffe – Thérapie ciblée.

SUMMARY

The landscape of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL) has dramatically improved in the 2000s, with a doubling in 5 year-survival, which now reaches 60%. The most striking changes are: the identification of new risk factors, mainly oncogenetics and minimal residual disease, stratifying new indications of stem cell transplantation; the modification of chemotherapeutic regimens in a more pediatric way, along with an optimization of the use of cytotoxic agents and supportive care; the introduction of targeted therapies by BCR-ABL kinase inhibitors in Philadelphia-positive ALL and of rituximab in CD20+ Ph-B cell precursor-ALL. New targeted therapies such as immunologic agents offer exciting tools for further improvement.

**Keywords:** 18-60 years – Oncogenetics – Minimal residual disease – Hematopoietic stem cell transplantation – Targeted therapy.

Un adulte est-il un majeur âgé de 18 ans et plus ? En matière de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL), la population des adolescents et jeunes adultes (AJA), âgés de 15 à 25 ans, a été individualisée sur la base de plusieurs études montrant que leur pronostic était meilleur sous l'effet de protocoles thérapeutiques pédiatriques plutôt que de type adulte. Malgré une toxicité augmentant avec l'âge, ces schémas sont aujourd'hui proposés jusqu'à un âge plus mûr, et on entend volontiers, par "adultes jeunes", des patients atteignant 35 à 40 ans. Les "sujets âgés" se définissaient traditionnellement comme non éligibles à la greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), mais la limite de 55-60 ans peut désormais être dépassée. Les recommandations LAL 2015 du National Comprehensive Cancer Network (NCCN), aux États-Unis, distinguent les AJA jusqu'à 39 ans et 2 sous-groupes d'adultes, jusqu'à 65 ans ou au-delà. Bien que les concepts théra-

peutiques modernes redéfinissent les tranches d'âge traditionnelles, celle des 18-60 ans demeure ici réunie sous le vocable "adulte", car rapportée dans la plupart des grandes études, dont celles du groupe francophone GRAALL.

La LAL de l'adulte (LAL-Ad) diffère de celle de l'enfant par sa fréquence beaucoup plus faible, mais aussi par ses caractéristiques biologiques, son approche thérapeutique et son pronostic. La différence de fréquence en fonction de l'âge des différents sous-groupes de LAL définis par leur profil immunophénotypique (classification EGIL) ou génétique (classification OMS de 2008) est un fait établi. Elle s'accompagne d'une forte connotation pronostique, qui peut se résumer ainsi : plus de LAL-T et de LAL-B de risque favorable chez l'enfant, dont la translocation t(12;21) et l'hyperdiploïdie, quasi absentes chez l'adulte ; plus de LAL-B de haut risque chez l'adulte, dont la LAL avec t(9;22) ou chromosome

\* Service d'hématologie, Institut universitaire du cancer, Toulouse.

de Philadelphie (LAL Ph+), qui voit sa fréquence augmenter avec l'âge. Cette opposition apparaît aujourd'hui plus nuancée, sous l'influence de la biologie moderne et des thérapies innovantes. Enfants et adultes partagent de nouveaux facteurs pronostiques, au premier plan desquels la maladie résiduelle (MRD), et de nouvelles cibles thérapeutiques, identifiées grâce au décryptage des mécanismes pathogéniques de cette maladie très polymorphe. Nous avons sélectionné quelques thèmes illustrant les avancées dans les LAL-T et LAL-B Ph- (les options du GRAALL sont résumées dans le **tableau I**) et dans les LAL-B Ph+ de l'adulte.

### LAL-T et LAL-B Ph-

#### Nouveaux facteurs pronostiques

Les LAL-T représentent 20% des LAL-Ad, et, comme chez l'enfant, sont plus fréquentes chez les hommes. Outre les facteurs péjoratifs (**tableau I**), sont décrits l'hyperleucocytose supérieure à 100 G/l, la génétique (caryotypes complexes, fusion *PICALM-MLL10* ou *CALM-AF10*) et le phénotype immature (*Early T-cell Precursor* [ETP]), 2 fois plus fréquent chez l'adulte (30%) que chez l'enfant. Les LAL-B Ph- représentent 40% des LAL-Ad. Une leucocytose supérieure à 30 G/l, un phénotype pro-B CD10-

**Tableau I.** Évolution des protocoles de LAL-T et LAL-B Ph- en France de 1994 à 2014.

Protocoles	LALA94	GRAALL 2003-2005	GRAALL 2014
<b>Patients</b>			
Âge	15-55 ans	15(18)-59 ans	18-59 ans
Nombre	n = 724 LAL Ph- (+ 198 LAL Ph+ non rapportées)	n = 955 (GRAALL-2003, n = 225; GRAALL-2005, n = 730)	Prévus sur 5 ans : n = 775
Phénotype	LAL-T (n = 237); LAL-B Ph- (n = 454); SNC+ (n = 56)	LAL-T (n = 337); LAL-B Ph- (n = 618)	Prévus sur 5 ans : LAL-T (n = 275); LAL-B Ph- (n = 500)
<b>Chimiothérapie</b>			
Principes	Traitement conventionnel	<i>Pediatric-inspired; risk-stratified</i>	Plus d'immuno-chimiothérapie, moins de greffe; <i>age-adapted</i>
Modalités	- Induction et première consolidation intensives basées sur anthracycline, cytarabine, cyclophosphamide	- Exposition semi-continue à la chimiothérapie - Fortes doses de médicaments non myélotoxiques : stéroïdes, vincristine, L-asparaginase - Dose-intensité élevée (G-CSF, respect des intervalles entre les cures) - Intensification tardive	- Adjonction de rituximab (dossier réglementaire en cours) - Si haut risque oncogénétique et/ou MRD1 > 10 <sup>-4</sup> , adjonction de blinatumomab dans les LAL-B, nélarabine dans les LAL-T - Optimisation de la L-asparaginase - Prophylaxie SNC par hautes doses de méthotrexate et injections i.t., sans irradiation encéphalique - Réduction de doses si âge > 45 ans
<b>Allogreffe</b>			
Indications	Atteinte SNC; LAL-B avec GB ≥ 30 G/l; t(4;11); t(1;19); CD10- et CD20-; présence de marqueurs myéloïdes; absence de RC en 1 cure	Atteinte SNC; LAL-B avec GB > 30 G/l; t(4;11) et/ou <i>MLL-AF4</i> ; t(1;19) et/ou <i>E2A-PBX1</i> ; CD10-; caryotype complexe; hypodiploïdie/near-triploïdie; corticorésistance; chimiorésistance à J8; absence de RC en 1 cure; (GRAALL-2003 : MRD1 ou 2 > 10 <sup>-2</sup> )	MRD1 > 10 <sup>-3</sup> et/ou MRD2 > 10 <sup>-4</sup>
Source du greffon	Géno-identique (autogreffe possible si atteinte SNC et absence de donneur)	Géno- ou phéno-identique 10/10 ou 9/10	Géno- ou phéno-identique 10/10
Conditionnement	MAC (ICT + cyclophosphamide)	MAC (ICT + cyclophosphamide)	MAC (ICT + cyclophosphamide) si < 45 ans, RIC si > 45 ans
Rémission complète	66 à 83 % selon le risque	86 à 97 % selon l'âge	-
Décès toxiques	5 %	2 à 12,5 % selon l'âge	-
Survie sans maladie	30 à 42 % à 5 ans selon le risque	LAL-B : 57 % à 42 mois LAL-T : 63 % à 42 mois	Objectif de non-infériorité par rapport à GRAALL-2003-2005 : 60 % à 4 ans
Survie globale	36 à 43 % à 5 ans selon le risque	57 % à 5 ans	-

G-CSF : facteur de croissance granulocytaire; SNC : système nerveux central; ICT : irradiation corporelle totale; MAC : conditionnement myélo-ablatif; RIC : conditionnement à intensité réduite; MRD1 : maladie résiduelle post-induction; MRD2 : maladie résiduelle post-consolidation.

un caryotype hypodiploïde ou proche de la triploïdie (*hypo-near-triploidy*), une anomalie de CRLF2 confèrent un pronostic péjoratif, alors que le risque associé à la t(1;19) a été "gommé" par les traitements modernes. L'analyse du transcriptome a identifié une entité de pronostic défavorable appelée *Ph-like* ou *BCR-ABL-like* car présentant le même profil d'expression génique que les LAL Ph+, bien que dépourvue de la t(9;22). Initialement décrite chez 10 à 15 % des enfants et des adolescents, elle est en fait plus fréquente chez l'adulte jeune (20 à 25 % des LAL-B).

La génétique moléculaire connaît un impact croissant. Dans les LAL-T, l'activation constitutive de la voie Notch1 par mutations de *NOTCH1* ou de *FBXW7*, présentes chez 75 % des patients, est associée à un pronostic favorable, sous réserve qu'elle ne coexiste pas avec des mutations des gènes *RAS* et *PTEN*. Dans les LAL-B, les anomalies de *MLL*, par t(4;11) ou autre mécanisme, et surtout la délétion intragénique du gène *IKZF1*, codant pour le facteur de transcription Ikaros, sont des facteurs de risque. L'impact pronostique de la MRD dans la LAL-Ad a été initialement démontré par les études allemandes, éclipsant la cortico- et la chimiosensibilité précoces. En se basant sur ces 2 types de "clignotants" statistiquement les plus puissants, on distingue ainsi, parmi les patients des essais GRAALL 2003-2005, un sous-groupe de LAL-T de faible risque (*NOTCH1/FBXW7* mutés, *RAS/PTEN* non mutés et MRD post-induction < 10<sup>-4</sup>) et des patients de haut risque (*NOTCH1/FBXW7* non mutés et/ou *RAS/PTEN* mutés et/ou MRD+), dont les survies respectives à 5 ans sont de 91 versus 62 % (HR = 4,2). Dans les LAL-B, la survie à 5 ans des patients présentant une anomalie de *MLL* et/ou de *IKZF1* et/ou une MRD+ est de 79 versus 50 % en l'absence de tous ces critères (HR = 2,78) [1]. On notera l'excellent pronostic des formes favorables, en particulier de la LAL-T, proche de celui des enfants.

### Traitement pédiatrique ou d'inspiration pédiatrique ?

Du fait des résultats médiocres des chimiothérapies très myélotoxiques voisines de celles des leucémies aiguës myéloïdes, plus fréquentes chez l'adulte, et du devenir favorable des adolescents traités selon les standards pédiatriques, 2 approches plus modernes ont été développées. Le schéma hyper-CVAD du MD Anderson Cancer Center (MDACC) repose sur l'alternance de cycles dose-intenses, l'un incluant stéroïdes, vincristine, doxorubicine et bolus de cyclophosphamide, et l'autre méthotrexate et cytarabine à haute dose. D'autres schémas utilisent une "rotation" complexe de multiples médicaments sur plusieurs mois et incluent la L-asparaginase, s'inspirant notamment de celui du

groupe BFM (Berlin-Francfort-Munich) pédiatrique. Un débat persiste sur l'opportunité d'appliquer un schéma pédiatrique non modifié aux adultes ou de créer des protocoles spécifiques *pediatric-inspired* (2). De petites séries monocentriques utilisant les protocoles pédiatriques ont montré des résultats encourageants jusqu'à 55 ans. Plusieurs groupes ont ensuite réalisé des études prospectives, mais en les limitant à l'âge de 40 ans, avec des taux de survie autour de 70 % sur des effectifs modestes. Dans la plus grande d'entre elles, celle de l'intergroupe ALLIANCE for Clinical Trials in Oncology (318 patients), le protocole pédiatrique s'avère plus toxique, mais la mortalité n'est pas augmentée (3). Les résultats en termes de devenir sont attendus. Une comparaison historique n'a pas montré de supériorité entre 2 attitudes thérapeutiques "de type adulte" versus "de type pédiatrique" (hyper-CVAD versus BFM). L'attitude *pediatric-inspired*, adoptée par le GMALL (Allemagne) et le groupe GRAALL, offre des taux de rémission autour de 90 % et de survie à 5 ans de 55 à 60 % environ à une population plus âgée, jusqu'à 55 ans. Le gain de survie à 5 ans entre les protocoles GRAALL et le protocole précédent LALA94 est d'environ 25 %, tant pour les sujets les plus jeunes (15-44 ans : de 40 à 63 %) que pour les plus âgés (45-55 ans : de 23 à 49 %), même si l'âge demeure un facteur pronostique (4). En effet, la mortalité en induction est nettement plus élevée chez les adultes de 45-60 ans versus 18-44 ans (12,5 versus 3,5 %), de même que la mortalité en rémission non liée à la rechute (19 versus 8 % à 5 ans), alors que l'incidence des rechutes est la même dans les 2 tranches d'âge. Le GMALL retrouve également une survie à 5 ans de 65 % pour les adultes jusqu'à 35 ans (5).

### Optimisation de la chimiothérapie

L'introduction de la L-asparaginase explique en partie le gain de survie entre les protocoles historiques et les plus modernes. Dans l'induction de l'essai GRAALL-2003, la dose est de 144 000 UI/m<sup>2</sup> en 8 doses contre 9 000 dans le protocole LALA94, se rapprochant de celle de 180 000 UI/m<sup>2</sup> du protocole pédiatrique FRALLE-93. Toutefois, sa tolérance et son observance diminuent avec l'âge. L'administration de moins de 6 des 8 doses prévues est plus fréquente après 45 ans, malgré la prophylaxie des thromboses (6) et des hépatopathies recommandée par le protocole, et associée à une survie inférieure. La L-asparaginase est administrée pour 30 injections intramusculaires (i.m.) hebdomadaires de 12 500 UI/m<sup>2</sup> dans le protocole du Dana-Farber Cancer Institute (DFCI). Malgré une adaptation posologique individuelle sur des critères pharmacologiques, seuls 72 % des patients de 18 à 50 ans (moyenne d'âge : 28 ans)

reçoivent au moins 26 des 30 doses, et 17 % présentent des thromboses (7). Un autre écueil est représenté par l'apparition d'anticorps anti-asparaginase à l'origine d'accidents anaphylactiques et/ou d'une inactivité de l'enzyme. Il est possible de les rechercher et de quantifier l'activité asparaginase. La mesure de la déplétion en asparagine est plus difficile. Dans notre expérience, les anticorps (dont 10 % sont silencieux) apparaissent non pas en fin d'induction, mais durant les injections espacées de la phase de consolidation. Ces dernières seront désormais supprimées afin de maintenir l'efficacité de la L-asparaginase en phase d'intensification retardée. En cas d'immunisation, la L-asparaginase d'*Escherichia coli* peut être remplacée par celle d'*Erwinia chrysanthemi*, ou par la forme encapsulée dans des érythrocytes. Les lymphoblastes T pourraient être particulièrement sensibles à la L-asparaginase. Ils le sont aussi à la nélarabine, qui sera administrée aux patients avec LAL-T de haut risque dans le GRAALL-2014. Le renforcement de la prophylaxie méningée par chimiothérapie systémique et intrathécale permet d'éviter l'irradiation encéphalique (8).

### Place de la greffe de cellules souches hématopoïétiques

Dans les indications classiques, l'allogreffe de CSH n'apportait pas de bénéfice incontesté sur la chimiothérapie exclusive, eu égard notamment à sa morbi-mortalité. Ainsi, dans une série de plus de 1 000 patients des groupes MRC/ECOG (Royaume-Uni et États-Unis), comme dans une méta-analyse de près de 3 000 LAL Ph-, la survie n'est augmentée que pour les moins de 35 ans (9). La définition des patients pouvant tirer bénéfice de la greffe a donc dû être revue à la lumière des meilleures "performances" de la chimiothérapie, rejoignant ainsi les attitudes pédiatriques. Trois groupes européens – GMALL (Allemagne), PETHEMA (Espagne) et GRAALL (France) [10] – ont montré que seuls les patients gardant une MRD post-induction et/ou consolidation élevée présentaient un gain de survie sans progression. Dans le protocole GRAALL-2014, seuls ces patients seront allogreffés, soit 30 contre 70 % selon les critères traditionnels.

**Tableau II.** Nouvelles thérapies dans les LAL de l'adulte.

	Agent thérapeutique	Disponibilité chez l'adulte 18-60 ans
Chimiothérapie optimisée	Daunorubicine liposomale Vincristine liposomale Asparaginase liposomale ou encapsulée dans les érythrocytes	Recherche Recherche ATU (inélégibilité à une autre asparaginase; > 55 ans pour la forme encapsulée)
Nouvelle chimiothérapie	Clofarabine Nélarabine Bortézomib	AMM (LAL R/R ≥ 2 lignes, < 21 ans) AMM (LAL-T R/R ≥ 2 lignes) Recherche
Agents épigénétiques	Inhibiteurs d'histone désacétylase Inhibiteurs de bromo-domaines	Recherche Recherche
Inhibiteurs de voies de signalisation	Anti-BCR-ABL (imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib, ponatinib, inhibiteurs allostériques), JAK, mTOR, NOTCH, FLT3, BCL2	AMM (inib), recherche
Inhibiteurs de checkpoint		Recherche
Anticorps monoclonaux nus	Rituximab (anti-CD20) Ofatumumab (anti-CD20) Épratuzumab (anti-CD22) Alemtuzumab (anti-CD52) Trastuzumab (anti-Her2-Neu)	Recherche (AMM n'incluent pas la LAL en 2016) Recherche Recherche Recherche Recherche
Immuno-conjugués	<sup>90</sup> Y-épratuzumab (anti-CD22 couplé à l'yttrium) Inotuzumab ozogamycine (anti-CD22 couplé à la calichéamycine) Moxétumomab pasudotox (anti-CD22 couplé à l'exotoxine A de <i>Pseudomonas</i> ) SAR3419 (anti-DC19 couplé à la maytansine) SGN19A (anti-CD19 couplé à l'auristatine F) Combotox (anti-CD19 + anti-CD22 couplé à la chaîne A de la ricine)	Recherche ATU (LAL-B CD22+ R/R) Recherche Recherche Recherche Recherche
Anticorps bispécifique	Blinatumomab (anti-CD19 et anti-CD3)	AMM (LAL-B Ph- CD19+ R/R) RTU (MRD+), dossier en cours
CAR-T cells	CAR-T CD19	Recherche

ATU: autorisation temporaire d'utilisation; AMM: autorisation de mise sur le marché; R/R: en rechute ou réfractaire; RTU: recommandations temporaires d'utilisation. Ces dénominations s'appliquent à la disponibilité en France.

### Nouveaux traitements

Il existe un intérêt potentiel des thérapies ciblées sur des anomalies moléculaires dans la LAL-B Ph-like (**tableau II**). Les altérations géniques observées dérèglent des tyrosine kinases ou leurs récepteurs, dont ABL1, ABL2, CSF1R et PDGFRB, susceptibles d'être sensibles à l'imatinib ou au dasatinib; CRLF2, EPOR, IL7R et JAK1/2/3, aux inhibiteurs de JAK ou à la rapamycine; FLT3, aux inhibiteurs spécifiques ou au ponatinib (11).

Une autre stratégie cible les antigènes de surface des LAL-B Ph+ comme Ph-. Cette approche est très séduisante, en ce sens qu'elle s'affranchit des complexités de la caractérisation moléculaire et des mécanismes de résistance liés aux conditions mêmes, multigéniques, de la leucémogénèse. L'étude de phase III randomisée GRAALL-2005-R vient d'établir la supériorité de l'association du rituximab à la chimiothérapie seule (**figure 1**): incidence de rechute à 2 ans de 18 versus 30 % ( $p = 0,02$ ); survie globale à 2 ans des patients censurés à la greffe de 74 versus 63 % ( $p = 0,018$ ); absence d'augmentation du risque infectieux chez les patients de 18 à 59 ans éligibles pour l'essai (12).

Les autres anticorps monoclonaux et les cellules T avec récepteur chimérique à l'antigène (CAR T-cells) font une entrée "fracassante" dans les LAL-B (13). L'étude TOWER, randomisant blinatumomab contre chimiothérapie de rattrapage dans les LAL-B Ph- en rechute ou réfractaires, a montré: un taux de réponse de 43 %, dont 82 % MRD-; 17 % de patients éligibles à l'allogreffe; une durée médiane de réponse de 6 mois, justifiant son positionnement en "bridge-to-transplant" si possible.

### LAL-B Ph+

Le pronostic des LAL-B Ph+ (25 % des LAL-Ad), autrefois les plus défavorables de toutes les LAL, rejoint celui des autres formes depuis l'avènement des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) BCR-ABL. Les taux de rémission complète sont ainsi de 90 à 100 %, et la survie médiane est aux alentours de 50 %. Il demeure cependant de nombreuses questions thérapeutiques.

### Quelle chimiothérapie ?

Alors que certains, comme le groupe italien, prônent une réduction drastique de la chimiothérapie d'induction au profit des ITK chez le sujet âgé, la "désescalade" se fait de manière plus progressive chez l'adulte jeune. En effet, les problématiques de tolérance y sont moins prégnantes, et l'objectif est d'amener rapidement le patient à la greffe après réduction maximale de la MRD. Un schéma de référence est l'hyper-CVAD du MDACC.

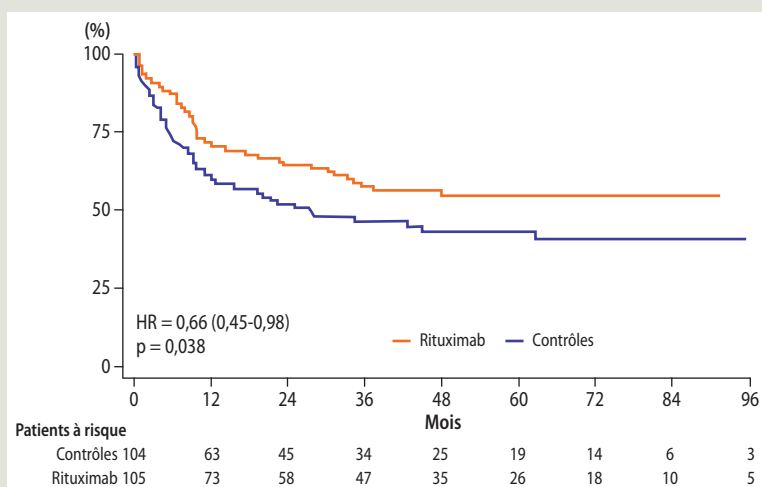
Le groupe GRAALL, quant à lui, a publié le seul essai de phase III dans la LAL Ph+, l'étude GRAAPH 2005, montrant, chez les adultes de 18 à 60 ans, la non-infériorité d'un schéma de chimiothérapie "allégée" associé à une exposition continue à l'imatinib, comparé à une chimiothérapie plus intensive couplée à des administrations intermittentes de l'ITK (**figure 2, p. 220**). Le taux de réponse moléculaire majeure (RMM), de 60 %, est identique dans les 2 bras, alors que la mortalité précoce diminue, de 6,7 à 0,7 % (14). Dans l'essai GRAAPH-2014, c'est la réduction de la chimiothérapie de consolidation qui est à l'étude, comparant méthotrexate à haute dose seul et méthotrexate-cytarabine.

### Quel ITK ?

L'hyper-CVAD a été associé à divers ITK, avec des comparaisons historiques suggérant une amélioration au fil de l'utilisation de l'imatinib, puis de l'ITK de deuxième génération, le dasatinib (avec toutefois un risque de sélection de clones porteurs de la mutation T315I de BCR-ABL), et enfin de l'ITK de troisième génération, le ponatinib. Ce dernier permet d'obtenir un taux de survie à 2 ans impressionnant de 81 % chez 37 patients, qu'il faudra confirmer sur un effectif et avec un recul plus importants (15). Le groupe GRAALL, après avoir testé l'imatinib, combine le nilotinib à sa chimiothérapie allégée dans l'essai GRAAPH-2014.

### Place de la greffe ?

Si la poursuite de la chimiothérapie associée aux ITK se compare favorablement à l'allogreffe chez l'enfant, la question de la place de cette dernière se pose chez



**Figure 1.** Amélioration de la survie sans événement des LAL-B Ph- CD20+ par l'association du rituximab à la chimiothérapie (essai GRAALL-2005-R).

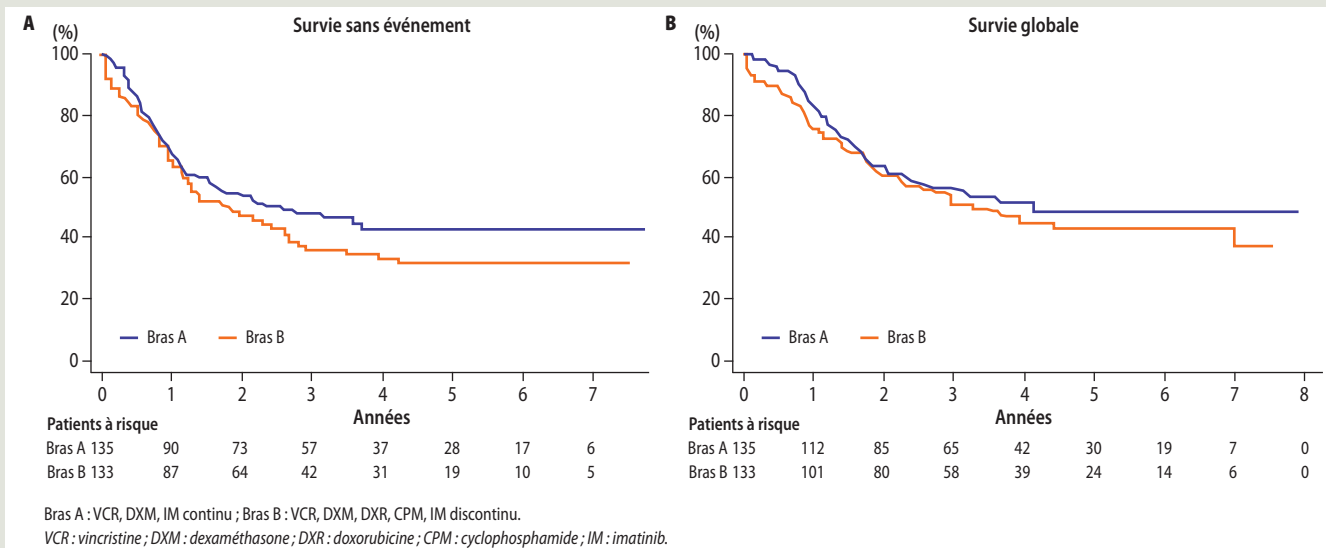


Figure 2. Devenir des LAL-B Ph+ traités par le protocole GRAAPH-2005.

l'adulte. Toutefois, elle reste le traitement de référence, en l'absence notamment de plateau de survie chez le sujet âgé non greffé. Nous avons montré dans les protocoles GRAAPH que les patients atteignant une diminution d'au moins 3 logs du transcrit BCR-ABL après consolidation avaient la même espérance de vie après autogreffe de CSH. Le groupe nord-américain CALGB a confirmé l'intérêt potentiel de l'autogreffe. Le traitement post-greffe est débattu, sans différence significative dans une étude allemande entre la réintroduction d'un ITK, de manière préventive systématique ou préemptive, à la réapparition d'un transcrit BCR-ABL.

### Quel traitement pour les rechutes ?

Les ITK peuvent être utilisés en monothérapie, ou plus souvent associés à la reprise d'une cortico- ou chimiothérapie. Leur profil de tolérance et surtout le statut

mutationnel à la rechute en conditionnent le choix. L'inotuzumab ozogamycine est disponible sous autorisation temporaire d'utilisation. Une étude de phase II du blinatumomab (essai ALCANTARA) vient de montrer un taux de réponse de 36 % chez 45 patients en phase très avancée, dont une majorité avec MRD indétectable.

### Conclusion

L'intergroupe francophone GRAALL, fondé en 2003, a parfois initié et toujours accompagné les évolutions qui ont bouleversé le pronostic des LAL-Ad. Obtenir des résultats aussi favorables chez l'adulte que chez l'enfant, malgré les différences liées à l'âge, tant par la biologie de la LAL que par le profil du patient : la "quête du Graal" se poursuit !

F. Huguet déclare avoir des liens d'intérêts avec Amgen, BMS, Incyte, Jazz Pharma, Novartis et Pfizer.

S. Tavitian n'a pas précisé ses éventuels liens d'intérêts.

### RÉFÉRENCES

- Beldjord K, Chevret S, Asnafi V et al. Oncogenetics and minimal residual disease are independent outcome predictors in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2014;123(24):3739-49.
- Dombret H, Cluzeau T, Huguet F, Boissel N. Pediatric-like therapy for adults with ALL. *Curr Hematol Malig Rep* 2014;9(2):158-64.
- Sanford B, Luger S, Devidas M et al. Frontline-treatment of acute lymphoblastic leukemia (ALL) in older adolescents and young adults (AYA) using a pediatric regimen is feasible: toxicity results of the prospective US Intergroup Trial C10403 (ALLIANCE). *Blood* 2013;122(21):3903.
- Huguet F, Leguay T, Raffoux E et al. Pediatric-inspired therapy in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: the GRAALL-2003 study. *J Clin Oncol* 2009;27(6):911-8.
- Gökbuget N, Arnold R, Böhme A et al. Improved outcome in high risk and very high risk ALL by risk adapted SCT and in standard risk ALL by intensive chemotherapy in 713 adult ALL patients treated according to the prospective GMALL study 07/2003. *Blood* 2007;110(11):12.
- Couturier MA, Huguet F, Chevallier P et al. Cerebral venous thrombosis in adult patients with acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma during induction chemotherapy with L-asparaginase: The GRAALL experience. *Am J Hematol* 2015;90(11):986-91.
- DeAngelo DJ, Stevenson KE, Dahlberg SE et al. Long-term outcome of a pediatric-inspired regimen used for adults aged 18-50 years with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2015;29:526-34.
- Bassan R, Masciulli A, Intermesoli T et al. Randomized trial of radiation-free central nervous system prophylaxis comparing intrathecal triple therapy with liposomal cytarabine in acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2015;100(6):786-93.
- Gupta V, Richards S, Rowe J et al. Allogeneic, but not autologous, hematopoietic cell transplantation improves survival only among younger adults with acute lymphoblastic leukemia in first remission: an individual patient data meta-analysis. *Blood* 2013;121(2):339-50.
- Dhédin N, Huynh A, Maury S et al. Role of allogeneic stem cell transplantation in adult patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2015;125(16):2486-96.
- Roberts KG, Li Y, Payne-Turner D et al. Targetable kinase-activating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2014;371(11):1005-15.
- Maury S, Chevret S, Thomas X et al. Rituximab in B-lineage adult acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2016;375(11):1044-53.
- Jabbour E, O'Brien S, Ravandi F, Kantarjian H. Monoclonal antibodies in acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2015;125(26):4010-6.
- Chalandon Y, Thomas X, Hayette S et al. Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2015;125(24):3711-9.
- Jabbour E, Kantarjian H, Ravandi F et al. Combination of hyper-CVAD with ponatinib as first-line therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a single-centre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16(15):1547-55.