

# Actualités dans la leucémie aiguë lymphoblastique

**Hélène Pasquer**, Service hématologie adolescents jeunes adultes, hôpital Saint-Louis, Paris

**Matthieu Jestin**, Service hématologie adolescents jeunes adultes, hôpital Saint-Louis, Paris

Tirés à part : H. Pasquer  
helene.pasquer@gmail.com

Liens d'intérêt : Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Les auteurs et la rédaction remercient le Pr Nicolas Boissel d'avoir encadré la rédaction de cet article

## News in acute lymphoblastic leukemia

Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL), maladie résiduelle, immunothérapie  
*Acute lymphoblastic leukemia (ALL), residual disease, immunotherapy*

### Résumé

**L**a leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) est une hémopathie maligne rare qui touche autant d'enfants que d'adultes en France. L'amélioration des techniques de biologie moléculaire a permis de mieux comprendre le spectre des LAL, avec l'identification de nouvelles entités comme les LAL-B Philadelphia-like. Les anomalies oncogénétiques et l'évaluation de la maladie résiduelle sont désormais les marqueurs pronostiques essentiels permettant la stratification des patients. Le bon pronostic des LAL de l'adolescent a poussé les protocoles adultes à intensifier leur traitement de chimiothérapie en incluant notamment de l'asparaginase, permettant une nette amélioration de la survie des jeunes adultes. Des progrès restent encore à accomplir en particulier chez les nourrissons et les adultes âgés de plus de 60 ans. L'incorporation en première ligne des nouvelles immunothérapies (inotuzumab, blinatumomab et cellules T à récepteur antigénique chimérique) est en cours d'évaluation. La prise en charge des patients exposés à ces nouvelles thérapeutiques et à de nouvelles toxicités (syndrome de relargage de cytokines, neurotoxicité) est au centre de nouveaux enjeux.

### Abstract

**A**cute lymphoblastic leukemia (ALL) is a rare hematological malignancy that affects as many children as adults in France. The improvement of molecular biology techniques has allowed to better understand the spectrum of LAL with the identification of new entities such as LAL-B "Ph-like". Oncogenetic abnormalities and residual disease assessment (MRD) are now the essential prognostic markers for stratification of patients. The good prognosis of the adolescent's LAL pushed the adult protocols to intensify their treatment of chemotherapy including asparaginase, allowing a clear improvement in the survival of young adults. Progress is still to be made especially in infants and adults over 60 years of age. The first-line incorporation of new immunotherapies (inotuzumab, blinatumomab and CAR-T cells) is being evaluated. The management of patients exposed to these new therapies and to new toxicities (cytokine release syndrome, neurotoxicity) is at the center of new challenges.

**L**a leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) est une hémopathie maligne rare, avec seulement 800 cas par an en France, dont la moitié sont pédiatriques. Sa prise en charge a connu une véritable révolution au cours des vingt dernières années. Des approches très myéloïdes des années 1990, aux protocoles d'inspiration pédiatrique dans les

Pour citer cet article : Pasquer H, Jestin M. Actualités dans la leucémie aiguë lymphoblastique. *Hématologie* 2019 ; 25(6) : 316-327. doi : 10.1684/hma.2019.1503

années 2000, jusqu'aux nouvelles immunothérapies aujourd'hui, les stratégies thérapeutiques se sont complètement modifiées.

L'identification de nouveaux sous-groupes génétiques et l'arrivée en force de la maladie résiduelle (MRD, pour *minimal* ou *measurable residual disease*) ont largement contribué à l'amélioration de la survie à cinq ans dans la LAL de l'adulte, qui est passée de 35 % dans les années 1990 à 59 % chez les patients traités dans les protocoles d'inspiration pédiatriques GRAALL-2003/05 [1]. Cette revue aborde successivement les derniers apports de la biologie dans la LAL et les modifications récentes de la prise en charge thérapeutique à l'heure des thérapies ciblées et des nouvelles immunothérapies.

## Nouvelle stratification des leucémies aiguës lymphoblastiques

### Biologie des leucémies aiguës lymphoblastiques B : un paysage génétique de plus en plus complexe

#### Leucémie aiguë lymphoblastique Philadelphie-négative

Les LAL-B Philadelphie-négative (Ph-) constituent un groupe hétérogène, tant sur le plan génétique que pronostique. L'importance des anomalies cytogénétiques, fondatrices pour prédire le risque de rechute et stratifier le traitement des LAL-B, est connue depuis longtemps chez l'enfant et chez l'adulte, certaines étant de bon pronostic, telles que la translocation t(12;21) ou les hyperdiploïdies standard, et d'autres de pronostic péjoratif, telles que les translocations impliquant *MLL* (pour *mixed lineage leukemia*). L'essor des techniques de biologie moléculaire a permis d'identifier de nouvelles anomalies récurrentes, et ainsi de redéfinir le paysage génétique des LAL-B.

La présence d'anomalies additionnelles a d'abord pu être mise en évidence, définissant l'oncogenèse multiétapes des LAL-B. Ces anomalies génétiques secondaires correspondent à des microdélétions médiées par l'enzyme impliquée dans la recombinaison V(D)J RAG (pour *recombination activating gene*), au sein des gènes participant à la différenciation lymphoïde B (*PAX5*, *IKZF1*), la prolifération et survie cellulaire (voie RAS), la régulation du cycle cellulaire (*CKN2A*, *TP53*) et/ou la régulation de la transcription (*ETV6*, *BCOR*, etc.). La délétion intragénique d'*IKZF1* (pour *Ikaros zinc finger protein 1*) fut le premier marqueur d'altération additionnelle identifié. Cette anomalie secondaire concerne 15 à 25 % des LAL-B Ph-. Son impact pronostique péjoratif a largement été démontré au cours des dernières années, notamment au sein du groupe historique des LAL-B-*others* (sans anomalie fondatrice identifiée) [2]. Ce facteur de mauvais pronostic a d'ailleurs été intégré dans les stratifications de risque des LAL-B Ph- de l'enfant et de l'adulte (CAALL-F01 et GRAALL-20014).

Plus récemment, les progrès de la biologie moléculaire ont permis de mettre en évidence de nouvelles anomalies fondatrices, permettant ainsi de progressivement démanteler le groupe des B-*others* (historiquement 39 % des LAL Ph- au diagnostic chez l'adulte et 50 % des rechutes chez l'enfant). Le premier sous-groupe à avoir été décrit est celui des LAL Ph-like, qui présentent un profil d'expression génique proche des LAL-Ph<sup>+</sup>, mais y ajoutent d'autres anomalies des voies de signalisation : altérations de la voie CRLF2-ILR7-JAK2-STAT5 (dérégulation de l'expression de *CRLF2*, mutation d'*ILR7*, de *JAK2*, etc.), fusions de gènes impliquant, entre autres, des kinases de la classe ABL, anomalies plus rares telles que des mutations du récepteur à l'EPO. Cette entité est observée chez 15-20 % des LAL de l'adulte et offre de nouvelles opportunités de thérapeutique ciblée (inhibiteurs de tyrosine kinase [ITK], inhibiteurs de JAK2, etc.) [3]. Le protocole GRAALL 2014 recommande l'association d'imatinib 600 mg/j dans les LAL Ph-like avec réarrangement de gènes de la classe ABL.

À l'ère du séquençage aléatoire du transcriptome entier (RNAseq), d'autres anomalies primitives ont pu être identifiées très récemment, avec notamment des dérégulations de DUX4/ERG, des fusions de ZNF384 ou de MEF2D et la mutation PAX5<sup>P80R</sup> [4]. Cette dernière concernait 6 % des LAL-Ph- de l'adulte dans le protocole GRAALL2014 et leur confère un pronostic très favorable.

L'ensemble de ces nouvelles altérations fondatrices, ainsi que les nombreuses anomalies additionnelles associées, redéfinissent le paysage très hétérogène des LAL-B Ph<sup>+</sup>, et permettent d'en avoir une représentation de plus en plus exhaustive et complexe (figure 1).

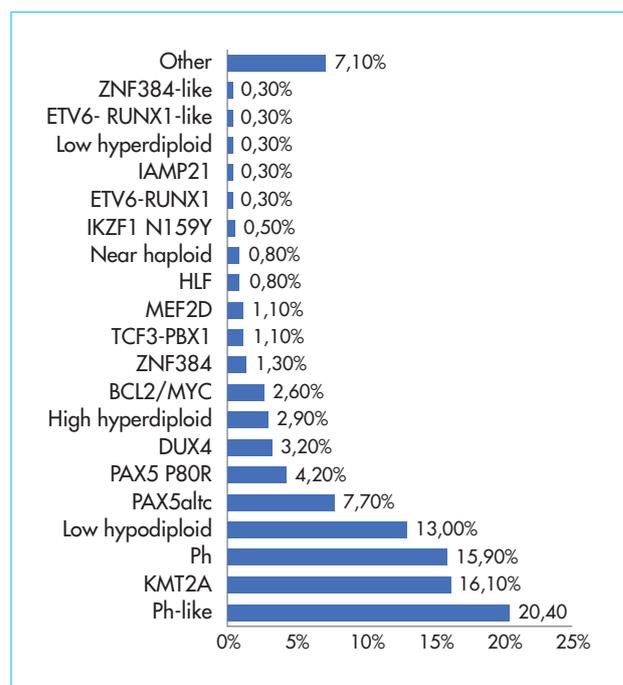
### Leucémie aiguë lymphoblastique Philadelphie-positive

Le groupe des LAL Ph<sup>+</sup>, défini par la présence du chromosome Philadelphie ou celle du transcrite de fusion BCR-ABL1, a vu l'émergence du concept de LAL Ph<sup>+</sup> LMC-like. D'abord décrit au sein de *case reports*, puis, plus récemment, de manière prospective, au sein du protocole GRAAPH-2014, il caractérise des patients présentant une discordance dans leur suivi entre une MRD BCR-ABL1 élevée et IG/TCR (pour *immunoglobulin/T-cell receptor*) négative. Il existe ainsi deux populations de LAL Ph<sup>+</sup> :

- les LAL Ph<sup>+</sup> LMC-like, pour lesquelles la fusion BCR-ABL1 est une anomalie qui survient précocement, au sein de progéniteurs immatures pouvant persister après la rémission complète (RC). L'évolution de leur MRD BCR-ABL1 et IG/TCR est volontiers dissociée, avec parfois plus d'un log de différence,
- les LAL Ph<sup>+</sup> non dissociées, chez lesquelles la fusion BCR-ABL1 est un événement tardif, survenant lors de la lymphopoïèse B et dont la MRD en BCR-ABL1 et celle en IG/TCR évoluent parallèlement [5].

Ce constat pose de nouvelles questions : les patients présentant une évolution dissociée ont-ils un pronostic différent ? Quel marqueur de MRD privilégier dans les LAL Ph<sup>+</sup> ? Pour tenter d'y répondre, le protocole français GRAAPH-2014 évalue prospectivement la MRD selon les deux techniques.

FIGURE 1



Paysage moléculaire des LAL-B de l'adulte (d'après Gu, et al. [21]).

## Biologie des leucémies aiguës lymphoblastiques T : vers des anomalies pronostiques et ciblables

L'ontogénèse T se déroule dans le thymus en trois grandes étapes :

- la formation du pré-TCR (recombinaison VDJ aux sein des précurseurs T immatures)
- la sélection bêta (phase d'expansion des lymphocytes T exprimant un pré-TCR)
- la sélection positive/négative (formation d'un répertoire de lymphocytes T alloréactifs)

Le développement des LAL de la lignée T reproduit le schéma de différenciation des lymphocytes T. Ainsi, on différencie les LAL-T immatures, doubles négatives, les LAL-T pré-alpha/bêta (*early cortical*) et les LAL-T matures (*late cortical*), exprimant à leur surface leur récepteur TCR et le CD3.

Chaque stade de maturation est associé à une anomalie génétique fondatrice. Ainsi, dans les LAL-T immatures, plus fréquentes chez l'adulte, sont identifiées le transcrit de fusion CALM-AF10 et les réarrangements de *MLL*. Les LAL-T *early cortical* sont associées à des dérégulations des gènes *TLX1* et *TLX3* et les LAL-T matures, plus fréquentes chez l'enfant, à des anomalies du gène *TAL1*. Ces anomalies primitives ne permettent pas d'établir une stratification pronostique des LAL-T [6].

Plus récemment, ont été identifiées des anomalies non corrélées à un stade précis de maturation et considérées comme secondaires. Parmi les plus fréquentes, figurent les mutations de la voie Notch. Notch1 est un récepteur transmembranaire qui subit, après contact avec son ligand, une double protéolyse. La partie intracellulaire de Notch1 est libérée et agit comme facteur de transcription de nombreux gènes conduisant à la prolifération des lymphocytes T. Les mutations de *Notch1* sont des mutations activatrices, responsables d'une activation constitutionnelle du récepteur (mutation du domaine HD) ou un défaut de dégradation de la protéine Notch1 (délétion du domaine PEST). Des mutations inactivatrices de *FBXW7*, une protéine impliquée dans la dégradation de Notch, reproduisent ce phénotype. Les mutations de la voie Notch (*NOTCH1* ou *FBXW7*), présentes chez 70 % des patients, ont un impact pronostique favorable. Les mutations de *RAS* ou de *PTEN* annulent le pronostic favorable des LAL-T *NOTCH1*/*FBXW7* mutées [7]. Le Groupe de recherche sur la LAL chez l'adulte (GRAAL) définit ainsi deux groupes pronostiques dans les LAL-T, reposant sur le *4-gene-classifier* et la MRD. Les bas risques correspondent aux patients avec mutation de la voie Notch, sans mutation associée de *RAS* ou *PTEN* et avec une MRD négative, les hauts risques correspondant à l'ensemble des autres patients [8]. Parmi les hauts risques, 40 % des patients ne présenteront pas de rechute, ce qui laisse à penser qu'il reste encore des marqueurs pronostiques à identifier dans la LAL-T.

En plus d'avoir un impact pronostique, ces anomalies génétiques secondaires ont un impact thérapeutique potentiel, avec notamment l'identification d'anomalies ciblables de la voie *IL7R*/*JAK*/*STAT5*. Cibler ces anomalies pourrait ne pas suffire, et la prise en compte d'un contexte tumoral fonctionnel par des tests fonctionnels *in vitro* pourrait améliorer la mise en place de thérapeutiques ciblées.

Le développement des immunothérapies de type cellules T à récepteur antigénique chimérique (CAR-T) et bispécifiques pose plusieurs difficultés dans les LAL-T, notamment la question du fratricide (effet *on-target* sur les CAR-T) ou d'une aplasie T prolongée.

## La maladie résiduelle : élément central de décision dans la leucémie aiguë lymphoblastique

La MRD mesure le taux de blastes tumoraux persistants, non détectables par des techniques de cytomorphologie classiques. Elle s'est imposée comme un marqueur

majeur de stratification thérapeutique dans la LAL [8]. Elle permet de mesurer la cinétique de disparition des blastes au cours d'un traitement donné. Il s'agit de l'un des éléments centraux dans les prises de décision thérapeutique d'une LAL de l'enfant ou de l'adulte.

Il existe plusieurs techniques et plusieurs marqueurs pour mesurer la MRD dans la LAL. Le *gold standard* en Europe est la technique de PCR quantitative clonospécifique basée sur l'étude des réarrangements IG/TCR. Cette technique procède par différentes étapes qui peuvent prendre entre trois et quatre semaines, depuis le diagnostic jusqu'au rendu de la première MRD. Le séquençage des segments d'ADN VDJ spécifiques d'un clone donné, peut utiliser la PCR quantitative, le séquençage de nouvelle génération (NGS) ou la PCR digitale. Cette technique possède un seuil de sensibilité de  $10^{-5}$ . La sensibilité de la MRD en IG/TCR dépend de la quantité d'ADN disponible, d'où l'importance primordiale d'un prélèvement de bonne qualité. Afin d'éviter les faux négatifs à la rechute, la MRD en IG/TCR utilise systématiquement deux marqueurs clonaux.

La MRD dans la LAL peut également être mesurée par cytométrie de flux, en détectant l'immunophénotypage aberrant de la population blastique résiduelle. Cette technique peut par exemple s'appliquer aux LAL très immatures, ne présentant pas de réarrangement en IG/TCR. D'autres outils utilisent la quantification des transcrits de fusion (impliquant MLL par exemple) ou des anomalies génétiques comme la délétion intragénique d'*IKZF1*.

Quels que soient la technique et le marqueur de MRD utilisés, les seuils de MRD sont à interpréter en fonction du type et de l'intensité du traitement reçu. La possibilité d'utiliser la MRD comme *endpoint* précoce, à la place de la survie, fait donc encore débat.

## Traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques à l'ère des inhibiteurs de tyrosine kinase et des nouvelles immunothérapies

### Traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques pédiatriques : encore des enjeux !

La leucémie aiguë est le cancer le plus fréquent chez l'enfant, dont 80 à 85 % sont des LAL, soit 400 cas par an en France. Le pronostic de la LAL de l'enfant est meilleur que celui de l'adulte avec une survie sans maladie (SSM) et une survie globale (SG) à cinq ans, de 85 et 90 % respectivement (données du FRALLE 2000). Plusieurs enjeux persistent cependant, concernant cette pathologie. Aux âges extrêmes de la pédiatrie, le pronostic est en effet moins bon. Chez le nourrisson, la SSM et la SG à cinq ans sont, respectivement, de seulement 40 à 50 % et 55 à 60 %, [9]. Les adolescents présentent quant à eux des maladies plus graves, avec davantage d'anomalies cytogénétiques défavorables (*iAMP21*, LAL Ph-like, etc.). Dans cette tranche d'âge, les protocoles pédiatriques ont montré leur supériorité sur ceux de l'adulte [10] avec malgré tout une toxicité plus importante que chez les enfants.

Se pose également le problème du devenir à long terme de ces patients traités à des âges pédiatriques, avec, tout particulièrement, les toxicités cardiaques et neurologiques des chimiothérapies et de la radiothérapie, mais aussi des problèmes de cancers secondaires et de fertilité. Enfin, 15 % des patients de pédiatrie rechutent, avec des pronostics beaucoup moins bons qu'en première rémission complète.

Pour améliorer encore le pronostic des LAL de l'enfant et essayer de répondre à tous ces enjeux, le protocole français actuel de traitement des LAL de l'enfant (CAALL01) prévoit :

- une désescalade des traitements dans les groupes favorables, et l'absence d'irradiation du système nerveux central pour tenter de réduire la toxicité,

– la mise en place, pour chaque patient, d'un suivi de l'activité et des anticorps anti-asparaginase, afin de détecter précocement toute perte d'activité et ainsi augmenter l'efficacité et diminuer les taux de rechute.

Une intensification des traitements dans les LAL-T à haut risque repose sur la nélarabine.

Tous les nouveaux traitements d'immunothérapie utilisés actuellement chez les patients en rechute ou réfractaire participeront certainement dans les années à venir à l'amélioration des traitements de premières lignes en pédiatrie, au prix d'une moindre toxicité à long terme.

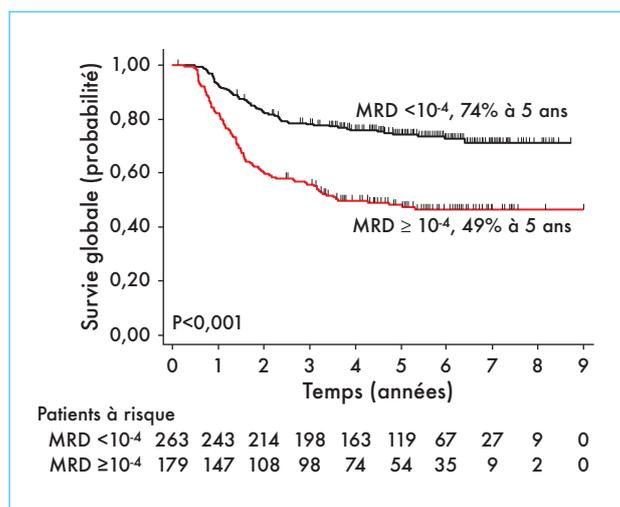
## Traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques Philadelphie-négatives de l'adulte : de l'intensification pédiatrique aux nouvelles thérapeutiques

### Chimiothérapies

Devant les bons résultats des protocoles pédiatriques, le traitement de première ligne des LAL de l'adulte est intensifié sur le modèle pédiatrique, à base de polychimiothérapies. Ainsi, le protocole GRAALL 2003-2005 du groupe francophone se compose d'une chimiothérapie d'induction de type BFM (avec asparaginase), suivie de plusieurs consolidations à base de méthotrexate (MTX) et de cytarabine à fortes doses, molécules franchissant la barrière neuroméningée. S'ensuit une intensification dite « retardée », avec reprise des drogues utilisées à l'induction, et une phase d'entretien prolongée (vingt-quatre mois), en prévention des rechutes. Ce changement de pratique a permis d'améliorer sensiblement la survie sans événement, par rapport au précédent protocole adulte des années 1990 (LALA-94), quel que soit le sous-groupe analysé, y compris les sujets les plus âgés, et ce malgré une toxicité non négligeable dans ce sous-groupe [11]. L'analyse des données du protocole GRAALL-2003/05 a également permis de valider l'impact de la MRD postinduction sur le risque de rechute et la survie avec un seuil à  $10^{-4}$  (figure 2).

La maladie résiduelle, associée aux caractéristiques oncogénétiques définies au diagnostic, a permis une nouvelle définition des groupes de risque utilisés dans le protocole GRAALL 2014 [8]. L'intensification des chimiothérapies étant limitée par

FIGURE 2



Impact de la MRD postinduction sur la survie globale dans les études GRAALL-2003/05.

l'âge, en raison d'un excès de toxicités, ce protocole prévoit une adaptation de la chimiothérapie à partir de 45 ans.

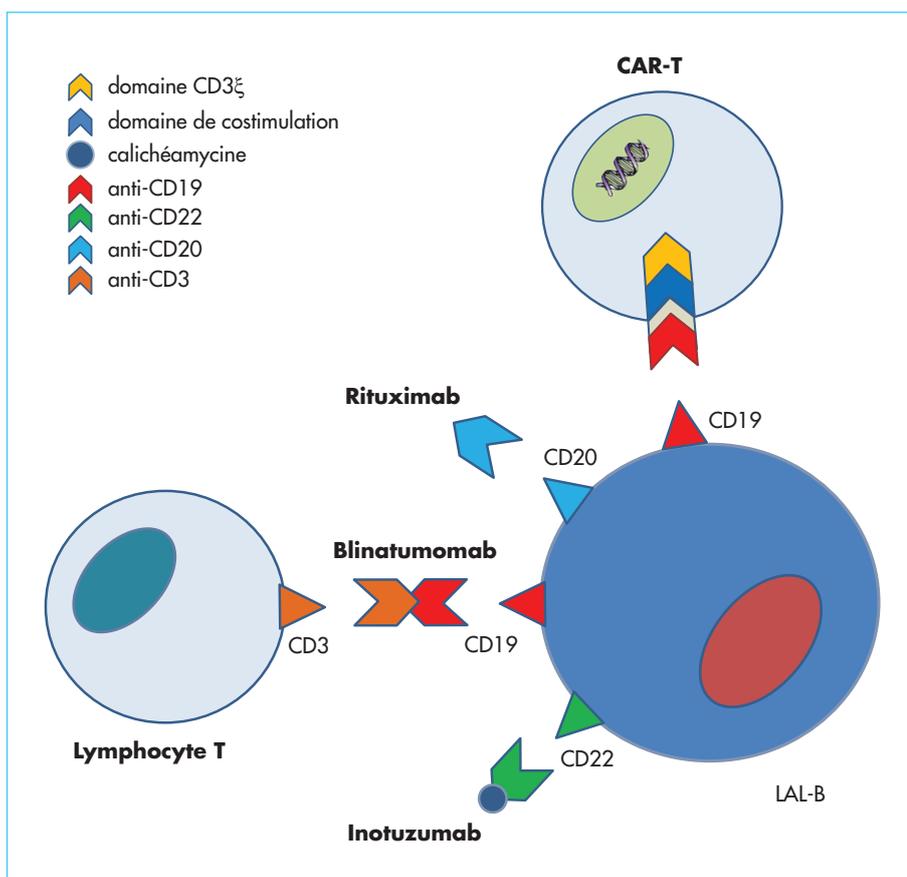
Les patients à haut risque de la lignée B reçoivent du blinatumomab dans l'étude de phase II QUEST. Les patients de haut risque de la lignée T reçoivent de la nélarabine dans l'étude de phase II ATRIAL. Les indications d'allogreffe sont basées sur la MRD. Chez les patients Ph-like présentant un réarrangement de kinase de la famille ABL (ABL1, ABL2, PDGFR, CSF1R, etc.), un traitement par imatinib est proposé en complément de la chimiothérapie.

Si la prise en charge thérapeutique des rechutes n'est pas standardisée, les facteurs pronostiques sont relativement bien connus [12]. Un délai de rechute tardif (> 18 mois), l'obtention d'une deuxième rémission complète et l'accès à l'allogreffe sont des facteurs associés à une meilleure survie. En cas de rechute tardive, la reprise de la chimiothérapie utilisée en première ligne semble licite, tandis que l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques reste le *gold standard*. Par ailleurs, les nouvelles immunothérapies trouvent à l'heure actuelle toute leur place dans le cadre des LAL en rechute.

### Immunothérapies (figure 3)

Le rituximab, anticorps anti-CD20, a été la première immunothérapie à s'imposer dans la LAL-B CD20<sup>+</sup>, qui représente environ 30 % des cas de LAL-B.

FIGURE 3



Principales immunothérapies dans la LAL-B.

L'inotuzumab ozogamicine, anticorps anti-CD22 associé à la calichéamicine, a d'abord montré son intérêt dans la LAL-B en rechute ou réfractaire (R/R) permettant l'obtention de 80,7 % de RC, dont 78,4 % de MRD négative, des taux supérieurs à ceux obtenus par la chimiothérapie « standard », ainsi qu'une amélioration modérée de la SG à deux ans, qui passait de 10 à 23 % [13]. Une étude de phase II européenne évalue actuellement l'inotuzumab en première ligne chez le sujet âgé (EWALL-INO).

Le blinatumomab, anticorps bispécifique anti-CD3 et anti-CD19, a été développé dans les mêmes indications. L'étude TOWER a également montré la supériorité du blinatumomab, en termes de RC et réponse moléculaire, sur la chimiothérapie avec un avantage en SG uniquement principalement observé en première rechute [14]. L'impact de la masse tumorale sur la réponse précoce est un paramètre à prendre en compte [14]. L'étude BLAST a exploré l'intérêt du blinatumomab en cas de MRD positive persistante ( $> 10^{-3}$  après une induction et une consolidation) avec un taux de survie à cinq ans supérieur à 50 % en cas d'obtention d'une MRD négative après blinatumomab. L'étude GRAALL-QUEST est proposée aux patients en mauvaise réponse postinduction et aux patients présentant un profil oncogénique défavorable (MLL<sup>+</sup>, IKZF1 délété).

Enfin, les CAR-T, lymphocytes T modifiés porteurs d'un récepteur chimérique à l'antigène, ont déjà fait l'objet de nombreuses études de phase I/II dans la LAL-B R/R chez l'enfant et l'adulte jeune. Elles concernent principalement des CAR-T autologues, anti-CD19, de seconde génération. La nécessité d'un conditionnement comportant de la fludarabine est maintenant clairement établie [15]. L'ensemble des études utilisant ce type de conditionnement rapportent des taux de réponse globale supérieurs à 80 %. De multiples mécanismes d'échappement ont maintenant été identifiés en particulier les rechutes avec perte du CD19 dont l'incidence augmente avec la persistance des CAR, à l'inverse des rechutes CD19<sup>+</sup> [15].

### Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Les indications d'allogreffe en RC1 tendent à diminuer avec les progrès des traitements de chimiothérapie d'inspiration pédiatrique et l'apparition des nouveaux critères de stratification du risque.

Les critères d'indication d'allogreffe du protocole GRAALL 2003-2005 étaient basés sur les facteurs de risque dits « historiques », qui concernent les caractéristiques initiales de la LAL et les critères de réponse précoce. L'analyse des données a montré un avantage de l'allogreffe en termes de SSM uniquement chez les patients mauvais répondeurs à la chimiothérapie initiale. Plus précisément, l'allogreffe bénéficie uniquement aux patients avec une MRD postinduction supérieure à  $10^{-3}$  [16]. La MRD est donc devenue le seul critère d'allogreffe dans le GRAALL-2014 avec un seuil de MRD post-induction à  $10^{-3}$  ou de mi-consolidation à  $10^{-4}$ . L'impact de l'allogreffe en fonction des autres facteurs de risque oncogénétiques connus comme défavorables, indépendamment de la MRD, n'est pas établi [16]. Les LAL-T à haut risque selon le *4-gene-classifier* ne semblent pas bénéficier de l'allogreffe [16].

Les nouvelles thérapies amènent également à redéfinir la place de l'allogreffe en RC1. L'étude BLAST ne semble pas montrer d'avantage à l'allogreffe en termes de SSM après utilisation de blinatumomab. L'étude GRAALL-QUEST devrait permettre d'apporter des éléments de réponse.

L'allogreffe reste le *gold standard* en cas de LAL en rechute après obtention d'une RC2. Cependant, l'arrivée de plus en plus précoce des CAR-T dans l'histoire de la maladie va amener à réévaluer l'indication d'allogreffe dans ce contexte.

En pratique, les modalités d'allogreffe en RC1 reposent sur un conditionnement myéloablatif (MAC) comprenant une irradiation corporelle totale (ICT) qui a

montré sa supériorité, en termes d'incidence cumulée de rechute (CIR) et de SSM, sur le busulfan et le thiotépa dans une étude randomisée pédiatrique. L'augmentation significative de la toxicité liée à la greffe (TRM) chez les patients greffés après 45 ans [16] incite à utiliser des conditionnements d'intensité réduite (RIC). Les études rétrospectives n'ont, jusqu'à maintenant, pas montré de différence en termes de SG et de SSM par rapport aux conditionnements MAC. Un conditionnement à base d'ICT et de fludarabine est actuellement en cours d'évaluation dans le protocole GRAALL-2014. Enfin, l'utilisation de donneurs alternatifs commence à se développer. Une étude a montré des taux de survie sans leucémie (SSL) à trois ans de 50 % après allogreffe haplo-identique chez des patients en RC1 au prix d'une TRM importante [17].

### Traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques Philadelphie-positives

Dans les LAL Ph<sup>+</sup>, la stratification du risque selon les critères habituellement utilisés est moins bien établie que dans la LAL Ph<sup>-</sup> [18]. L'avènement des ITK a conduit à une nette amélioration des taux de RC cytologiques et moléculaires ayant permis une augmentation du nombre de patients allogreffés et un gain de survie significatif. L'administration précoce et continue d'un ITK, en association à la chimiothérapie, est donc recommandée [19]. Malgré des taux de RC superposables (> 90 %), les ITK de deuxième – en particulier le nilotinib – et de troisième génération semblent avoir un avantage en termes de SSM et de SG par rapport à l'imatinib. Néanmoins, d'autres critères de choix sont à prendre en compte, comme la présence de mutations ainsi que le profil d'effets secondaires associé à chaque ITK. Une attention particulière est à porter au profil de résistance attendu à la rechute, en fonction de l'ITK utilisé en première ligne. En effet, la mutation T315I représente 75 % des mutations acquises après dasatinib, à la différence du nilotinib, avec lequel des mutations polymorphes émergent.

En cas d'éligibilité et en présence d'un donneur apparenté, ou non apparenté 9/10 ou 10/10, l'allogreffe en RC1 reste le *gold standard*, bien qu'elle soit discutée chez les patients en bonne réponse moléculaire. En l'absence de donneur et en cas de MRD < 10<sup>-3</sup>, l'autogreffe donne des taux de survie identiques, l'excès de rechutes étant compensé par une moindre toxicité [19]. Comme dans la LAL-B Ph<sup>-</sup>, les conditionnements RIC et l'utilisation de donneurs alternatifs sont en cours d'évaluation.

Un traitement d'entretien par ITK post-greffe est actuellement recommandé. Malgré l'absence de supériorité démontrée, une attitude préventive est préférée à une attitude préemptive, en raison du profil de tolérance satisfaisant observé sous imatinib à 400 mg/j.

En deuxième ligne, l'association chimiothérapie + ITK est peu efficace. L'inotuzumab et le blinatumomab permettent d'obtenir des taux de RC cytologiques et moléculaires identiques à ceux obtenus dans les LAL-B Ph<sup>-</sup> mais sans gain de survie par rapport aux traitements de rattrapage dits standard. Des protocoles *chemo-free*, associant immunothérapie et ITK, sont actuellement en cours d'évaluation chez les sujets âgés. Peu de données sont disponibles concernant les CAR-T dans la LAL-B Ph<sup>+</sup>, qui touche des patients souvent plus âgés.

## Nouveautés dans les traitements et dans les toxicités

### Chimiothérapies

L'asparaginase fait maintenant partie intégrante des protocoles adultes, et ce malgré une toxicité plus fréquente chez l'adulte que chez l'enfant. Les thromboses sont la première complication de l'asparaginase, dont les facteurs de risque sont : un âge avancé, un indice de masse corporelle (IMC) élevé et l'utilisation de

concentrés de fibrinogène. La prévention du risque thrombotique consiste en une anticoagulation préventive par héparine de bas poids moléculaire et une substitution en antithrombine III (ATIII) en cas de taux < 60 % avec un objectif > 80 % (1 UI/kg d'Acloctine<sup>®</sup> permettant une augmentation de 2 % d'ATIII). La substitution en fibrinogène n'est pas recommandée. Il est préférable de différer l'injection suivante d'asparaginase en cas de fibrinogène < 0,5 g/L. En cas de céphalées, mêmes isolées, il faut évoquer la thrombophlébite cérébrale qui survient classiquement entre J15 et J21 et dont le pronostic est marqué par 20 % de séquelles au décours. L'asparaginase a également une toxicité hépatique, en particulier en cas d'âge avancé, d'IMC élevé, d'atteinte initiale du système nerveux central (probablement en raison de l'utilisation de MTX intrathécal) et de cytolysse préexistante ou d'hépatopathie sous-jacente (y compris la stéatose). La toxicité hépatique conduit souvent à un sous-traitement, responsable d'un moins bon contrôle de la maladie et d'un surrisque de décès. La récurrence, lors de la reprise de l'asparaginase, n'est pourtant pas la règle. Une surveillance systématique de la lipase est également recommandée en raison du risque de pancréatite liée à l'asparaginase. Enfin, l'asparaginase présente un risque de réaction allergique qui augmente avec le nombre d'injections reçues. Il est en revanche recommandé de monitorer l'activité anti-asparaginase pour détecter les pertes d'activité liées à une immunisation (objectif de résiduelle à 48 h > 100 UI/mL). Une recherche systématique des anticorps anti-asparaginase peut également permettre la détection d'une inactivation silencieuse (10 à 30 % des cas), qui est associée à un surrisque de rechute en l'absence de substitution par crisantaspase. L'activité et la recherche d'anticorps sont prospectivement étudiées dans le GRAALL-2014. Le MTX est une drogue majeure utilisée à fortes doses au cours des phases de consolidation. Sa principale toxicité est rénale, en présence de facteurs favorisants (insuffisance rénale préexistante, troisième secteur, comédication par inhibiteur de la pompe à protons ou triméthoprime-sulfaméthoxazole). La prévention repose sur une hyperhydratation alcaline associée à des injections répétées d'acide folinique, dont la posologie est à adapter selon les dosages réguliers de méthotrexatémie et les abaques issus des protocoles. En cas de surdosage majeur (MTX > 10 µmol/L à H + 48) ou d'insuffisance rénale aiguë associée (MTX > 3 µmol/L et créatinine > 1,5 fois sa valeur de base), l'utilisation de l'antidote glucapridase (Voraxaze<sup>®</sup>) est indiquée. Une toxicité neurologique est également à redouter avec l'utilisation du MTX. En cas de symptômes neurologiques, un *stroke-like syndrome* doit être évoqué et conduire à la réalisation d'une IRM. Le traitement consiste en une corticothérapie permettant le plus souvent une récupération *ad integrum*. La reprise du MTX est en revanche déconseillée en raison du risque de récurrence, de l'ordre de 50 %.

### Immunothérapies

L'inotuzumab est principalement connu pour sa toxicité hépatique et un surrisque de maladie veino-occlusive (MVO) [13]. En fonction des facteurs de risque identifiés (hépatopathie sous-jacente, délai court entre l'utilisation d'inotuzumab et l'allogreffe, fortes doses cumulées d'inotuzumab), une prophylaxie par défibrotide sera discutée pendant l'allogreffe. La surveillance quotidienne des signes de MVO est primordiale et le diagnostic sera conforté par la présence de signes échographiques (Doppler).

Le blinatumomab présente un risque de syndrome de lyse tumorale, de syndrome de relargage cytokinique et de neurotoxicité, en particulier en cas de forte masse tumorale. La prévention consiste en une préphase de corticoïdes (dexaméthasone 10 mg/m<sup>2</sup> pendant cinq jours et en prémédication de l'injection) et l'introduction du traitement à faible débit (9 µg/j pendant sept jours puis majoration à pleine dose, soit 28 µg/j). L'ensemble de ces mesures est indispensable avant la première

cure, en cas de majoration des doses ou d'arrêt prolongé du traitement. Un dépistage continu des signes de neurotoxicité est nécessaire (test d'écriture quotidien). En cas de toxicité, et selon le grade, un arrêt du blinatumomab peut être nécessaire (troubles hémodynamiques, crise tonico-clonique généralisée). L'exclusion des autres causes de fièvre et de troubles neurologiques est permise par la réalisation d'un bilan adapté (prélèvements microbiologiques multiples, bilan neurologique complet) et prises en charge le cas échéant (antibiothérapie). La réintroduction du blinatumomab sera discutée au cas par cas.

L'efficacité des CAR-T s'accompagne d'une toxicité non négligeable, dominée par le syndrome de relargage cytokinique qui concerne une grande majorité des patients, tous grades confondus, parmi lesquels environ 50 % nécessitent le recours à la réanimation. Le risque est corrélé à la masse tumorale d'où l'intérêt de la réduire avant la réinjection des CAR. Selon les recommandations [20] et en fonction du grade de toxicité, des injections de tocilizumab, un anticorps dirigé contre le récepteur à l'interleukine 6 (IL-6) sont indiquées et associées secondairement à la corticothérapie (prednisone) en cas de persistance des symptômes. La neurotoxicité est la seconde toxicité et touche jusqu'à 40 % des patients. La réalisation quotidienne du test CAR-TOX permet de dépister les premiers signes. Le traitement consiste dans ce cas, en premier lieu, en une corticothérapie passant la barrière hémato-méningée par dexaméthasone. En cas de persistance des signes neurologiques, un traitement par anticorps anti-IL-6 (siltuximab) peut se discuter afin de bloquer la libération de cette cytokine.

## Conclusion

La place de la biologie dans la LAL est essentielle, tant sur le plan du pronostic que de la décision thérapeutique. L'amélioration des techniques de biologie moléculaire permet actuellement de caractériser la quasi-totalité des événements initiateurs de la LAL. La stratification du risque – selon IKZF1 et MLL dans la LAL-B, et selon le *4-gene classifier* dans la LAL-T – est en place dans le protocole actuel GRAALL-2014. Au sein du groupe historique des LAL *B-others*, a émergé le groupe de LAL Ph-like dont le mauvais pronostic pourrait être partiellement effacé par l'utilisation de thérapeutiques ciblées comme les ITK. La MRD, en biologie moléculaire ou par cytométrie en flux, est le critère majeur d'allogreffe chez l'adulte comme chez l'enfant. Si le pronostic des LAL de l'enfant est globalement bon, la prise en charge des nourrissons et des adolescents peut être encore améliorée et doit intégrer les complications à long terme auxquelles ils sont exposés. Chez l'adulte, les protocoles de chimiothérapie d'inspiration pédiatrique ont permis une nette amélioration du pronostic. Les nouvelles immunothérapies (inotuzumab, blinatumomab, CAR-T), dont les résultats en rechute sont prometteurs, sont implémentées en première ligne. La place de l'allogreffe est continuellement réévaluée avec le développement des conditionnements atténués et l'utilisation de donneurs alternatifs. Les nouvelles thérapies sont également source de nouvelles toxicités, qui s'ajoutent à celles des chimiothérapies déjà connues, dont la surveillance et la prise en charge font l'objet de recommandations internationales.

## Références

[1] Huguet F, Chevret S, Leguay T, et al. Intensified therapy of acute lymphoblastic leukemia in adults: report of the randomized GRAALL-2005 clinical trial. *J Clin Oncol* 2018 ; 36 (24) : 2514-23.

[2] Mullighan CG, Su X, Zhang J, et al. Deletion of IKZF1 and prognosis in acute

lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2009 ; 360 (5) : 470-80.

[3] Lengline E, Beldjord K, Dombret H, Soulier J, Boissel N, Clappier E. Successful tyrosine kinase inhibitor therapy in a refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia with EBF1-PDGFRB fusion. *Haematologica* 2013 ; 98 (11) : e146.

[4] Passet M, Boissel N, Sigaux F, et al. PAX5 P80R mutation identifies a novel subtype of B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia with favorable outcome. *Blood* 2019 ; 133 (3) : 280-4.

[5] Nagel I, Bartels M, Duell J, et al. Hematopoietic stem cell involvement in BCR-ABL1-positive ALL as a potential mecha-

nism of resistance to blinatumomab therapy. *Blood* 2017 ; 130 (18) : 2027-31.

[6] Asnafi V, Radford-Weiss I, Dastugue N, et al. CALM-AF10 is a common fusion transcript in T-ALL and is specific to the TCR $\gamma\delta$  lineage. *Blood* 2003 ; 102 (3) : 1000-6.

[7] Trinquand A, Tanguy-Schmidt A, Ben Abdelali R, et al. Toward a NOTCH1/FBXW7/RAS/PTEN-based oncogenetic risk classification of adult T-cell acute lymphoblastic leukemia: a group for research in adult acute lymphoblastic leukemia study. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 (34) : 4333-42.

[8] 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.

[9] Pieters R, Schrappe M, Lorenzo PD, et al. A treatment protocol for infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukaemia (Interfant-99): an observational study and a multicentre randomised trial. *Lancet* 2007 ; 370 (9583) : 240-50.

[10] Boissel N, Auclerc M-F, Lhéritier V, et al. Should adolescents with acute lymphoblastic leukemia be treated as old

children or young adults? Comparison of the French FRALLE-93 and LALA-94 trials. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 (5) : 774-80.

[11] 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.

[12] Desjonquères A, Chevallier P, Thomas X, et al. Acute lymphoblastic leukemia relapsing after first-line pediatric-inspired therapy: a retrospective GRAALL study. *Blood Cancer J* 2016 ; 6 (12) : e504.

[13] Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2016 ; 375 (8) : 740-53.

[14] Kantarjian H, Stein A, Gökbüget N, et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2017 ; 376 (9) : 836-47.

[15] Hay KA, Gauthier J, Hirayama AV, et al. Factors associated with durable EFS in adult B-cell ALL patients achieving MRD-negative CR after CD19 CAR T-cell therapy. *Blood* 2019 ; 133 (15) : 1652-63.

[16] 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.

[17] Srouf SA, Milton DR, Bashey A, et al. Haploidentical transplantation with post-transplantation cyclophosphamide for high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017 ; 23 (2) : 318-24.

[18] Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, et al. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016 ; 27 (suppl 5) : v69-82.

[19] 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.

[20] Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, et al. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019 ; 25 (4) : 625-38.

[21] Gu Z, Churchman ML, Roberts KG, et al. PAX5-driven subtypes of B-progenitor acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2019 ; 51 (2) : 296-307.