

À propos de l'auteur



Curtis Marcoux, M.D.

Le Dr Curtis Marcoux est professeur adjoint à l'Université Dalhousie et hématologue à la Division d'hématologie du *Nova Scotia Health*. Il a obtenu sa maîtrise à l'Université d'Ottawa et a terminé sa formation médicale à l'Université Memorial de Terre-Neuve. Il a ensuite fait sa résidence en hématologie à l'Université Dalhousie, puis a obtenu une bourse de recherche postdoctorale en greffe de cellules souches et thérapie cellulaire au *MD Anderson Cancer Center* de Houston, au Texas. Ses intérêts cliniques et de recherche portent sur la greffe de cellules souches, les thérapies cellulaires et la leucémie aiguë.

Affiliation de l'auteur : Division d'hématologie, Université Dalhousie, Halifax, Canada

Traitement de première intention pour la LLA-B au Canada : stratégies actuelles et évolution des paradigmes

Curtis Marcoux, M.D.

Introduction

Le paysage thérapeutique pour les adultes atteints de leucémie lymphoblastique aiguë à précurseurs de cellules B (LLA-B) a considérablement évolué, grâce à des schémas inspirés de la pédiatrie, des thérapies ciblées et des approches guidées en fonction de la maladie résiduelle minimale (MRM) qui améliorent les résultats. Cependant, les stratégies de traitement en clinique restent très variables en raison de l'hétérogénéité des essais prospectifs, du manque de données randomisées comparatives et de l'évolution constante des thérapies, en particulier avec l'utilisation croissante des agents ciblés et de l'immunothérapies en première intention de traitement. L'absence de standardisation nationale contribue également à la variabilité de la pratique clinique.

Cet article donnera un aperçu des stratégies de traitement de première intention actuellement utilisées au Canada pour la LLA-B, en mettant en évidence les principales approches thérapeutiques

et les progrès récents en matière d'optimisation des soins.

Traitement de première intention de la LLA-B à chromosome Philadelphie négatif

Plusieurs groupes coopératifs ont élaboré des protocoles de première intention pour la LLA-B sans chromosome Philadelphie (Ph-) en fonction de l'âge, de la condition physique et des facteurs pronostiques¹. L'absence de comparaisons randomisées et l'hétérogénéité significative des protocoles ont cependant conduit à une variabilité globale, y compris des différences entre les centres canadiens, sans une approche standardisée.

Les premières analyses rétrospectives ont montré des résultats supérieurs chez les adolescents et les jeunes adultes (AJA) traités avec des schémas pédiatriques par rapport aux schémas pour adultes^{2,3}, ce qui a incité à mener des essais prospectifs pour évaluer la faisabilité des schémas pédiatriques chez les adultes⁴⁻¹⁰.

Bien qu'aucun essai coopératif de groupe n'ait directement randomisé les patients à des schémas pédiatriques ou adultes, les données favorisent les approches pédiatriques^{11,12}, qui sont désormais privilégiées pour les patients AJA dans les centres expérimentés. Les limites d'âge pour définir les « jeunes adultes » varient toutefois considérablement d'un essai à l'autre et d'une pratique clinique à l'autre. Bien qu'ils soient devenus la norme dans de nombreux centres au Canada et dans le monde, les schémas pédiatriques présentent des défis uniques.

En effet, ces régimes sont complexes, comportent plusieurs phases, et dans certains cas, s'ajustent selon les risques. Après l'induction, les régimes pédiatriques sont conçus pour être administrés en ambulatoire, ce qui nécessite une infrastructure clinique et hospitalière solide pour les visites fréquentes des patients.

Contrairement aux schémas thérapeutiques conventionnels pour adultes (p. ex., l'hyperCVAD [cyclophosphamide, vincristine, doxorubicine et dexaméthasone hyperfractionnés], les protocoles pédiatriques mettent l'accent sur des agents non myélosuppresseurs tels que l'asparaginase, les glucocorticoïdes et la vincristine, ainsi que sur une prophylaxie intensive précoce du système nerveux central (SNC)^{4,5,9}. Dérivés des protocoles de Berlin-Francfurt-Münster (BFM), ces régimes comprennent une induction prolongée, une consolidation, une intensification retardée et un entretien prolongé. En revanche, les protocoles pour adultes reposent davantage sur des agents myélosuppresseurs tels que le cyclophosphamide, la cytarabine et les anthracyclines, avec une prophylaxie du SNC plus tardive et moins fréquente¹³. Par le passé, les schémas thérapeutiques pour adultes intégraient également

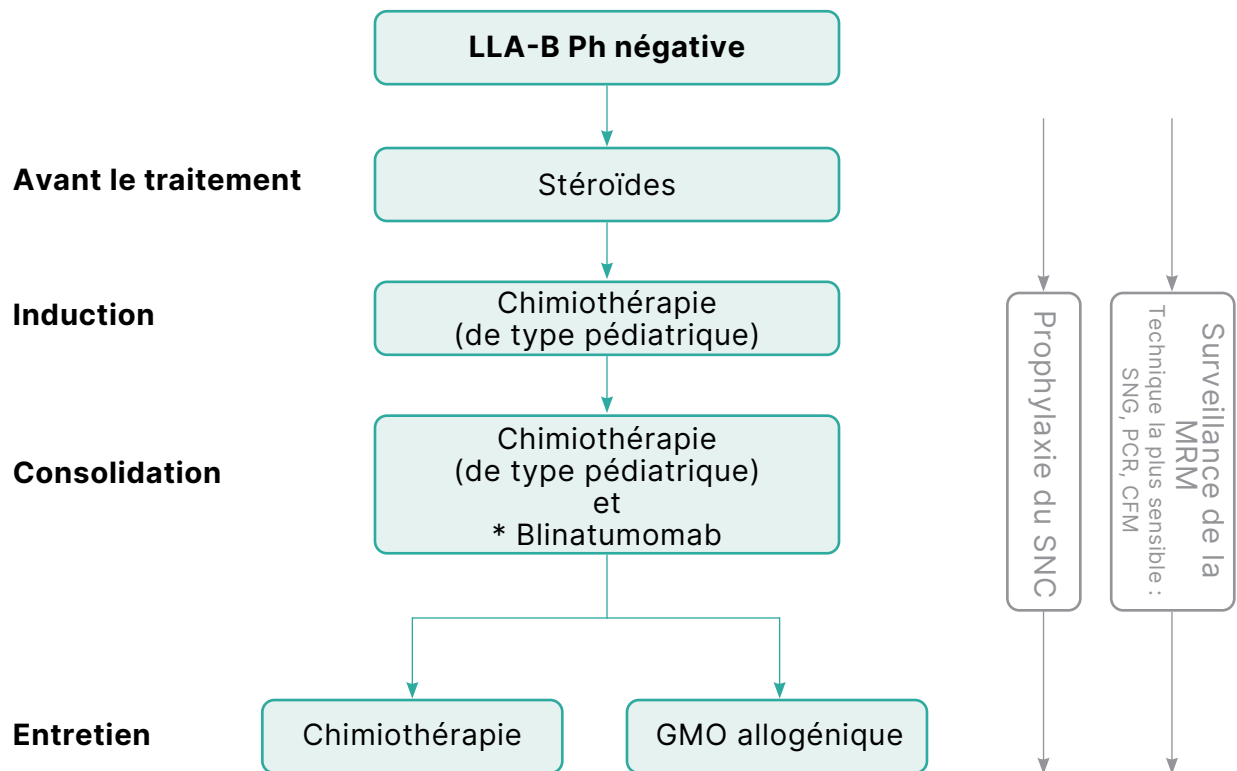


Figure 1. Comment je traite la LLA-B à chromosome Philadelphie négatif; d'après Curtis Marcoux, M.D.

* Si disponible

Abréviations : CFM : cytométrie en flux multidimensionnelle; GMO : greffe de moelle osseuse; LLA-B : leucémie lymphoblastique aiguë à précurseurs de cellules B; MRM : maladie résiduelle minimale; PCR : amplification en chaîne par polymérase; Ph : chromosome Philadelphie; SNC : système nerveux central; SNG : séquençage de nouvelle génération.

l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-GCSH) en première rémission (RC1) comme stratégie d'intensification chez les patients à haut risque de rechute. Les schémas thérapeutiques inspirés de la pédiatrie améliorent les résultats chez les patients AJA, mais en contrepartie, ils augmentent les risques d'hépatotoxicité, de pancréatite et de nécrose avasculaire, liés principalement à l'asparaginase¹². Le rapport bénéfice/toxicité reste néanmoins favorable. Le traitement ciblant le SNC demeure essentiel dans tous les schémas thérapeutiques utilisés dans la LLA.

Au Canada, des versions modifiées du schéma pédiatrique du *Dana-Farber Cancer Institute* (DFCI)⁵, et plus rarement du protocole 10403 du CALGB⁴ sont les plus fréquemment utilisées chez les patients AJA. Pour les adultes plus âgés (> 50 à 60 ans), il n'existe

pas d'approche standardisée dans les centres canadiens. Certains centres expérimentés utilisent des protocoles ajustés en fonction de l'âge basés sur le DFCI, étayés par les données du *Princess Margaret Cancer Centre*, où les patients âgés de 60 à 79 ans atteints d'une LLA sans chromosome Philadelphie (Ph-) ont obtenu un taux de survie globale (SG) à 5 ans de 40 %¹⁴. L'hyperCVAD ajusté en fonction de l'âge est une autre approche acceptable¹⁵. Chez les patients âgés (> 75 ans) ou présentant des comorbidités importantes ou une condition physique réduite, des stratégies palliatives, telles que les stéroïdes, la vincristine, la thérapie intrathécale et le traitement d'entretien par mercaptopurine et méthotrexate, sont souvent utilisées.

Le blinatumomab, un anticorps bispécifique CD19-CD3 mobilisateur des lymphocytes T, a démontré son innocuité et son efficacité à traiter

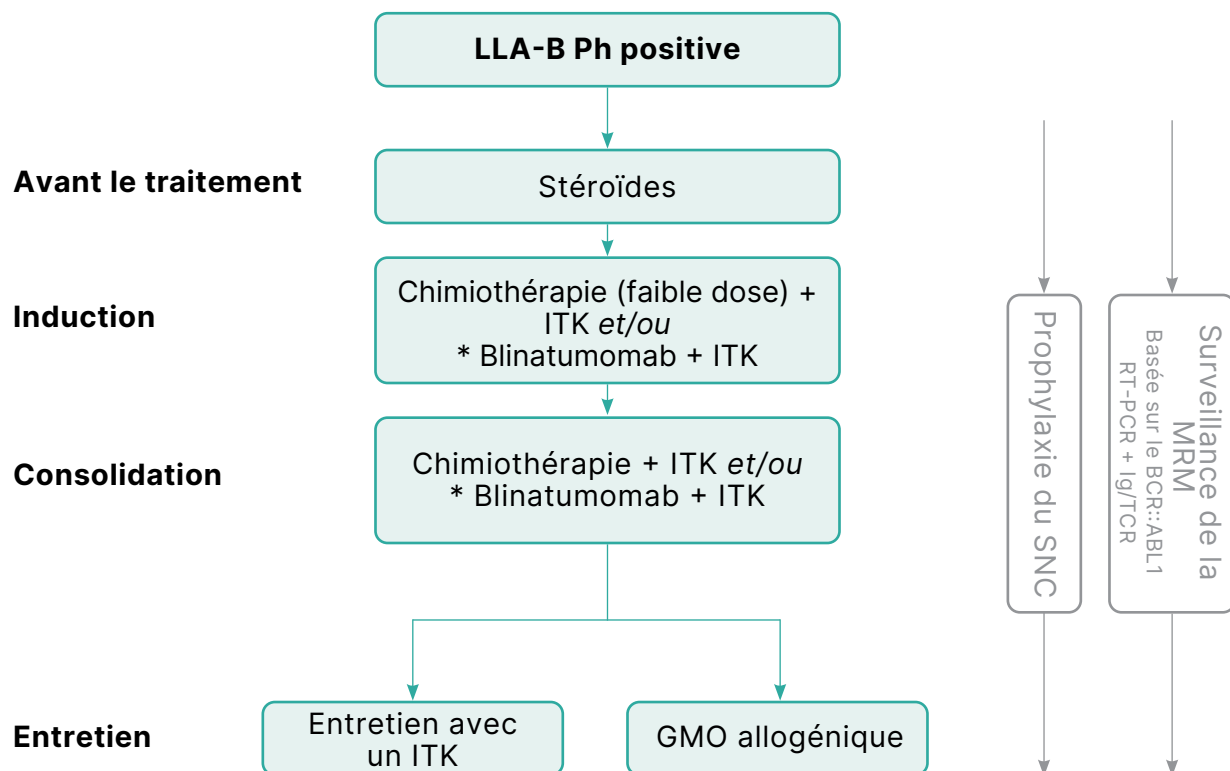


Figure 2. Comment je traite la LLA-B à chromosome Philadelphie positif; d'après Curtis Marcoux, M.D.

* Si disponible

Abbréviations : **GMO** : greffe de moelle osseuse; **Ig/TCR** : réarrangements des immunoglobulines/récepteurs de cellule T; **ITK** : inhibiteur de tyrosine kinase; **MRM** : maladie résiduelle minimale; **RT-PCR** : amplification en chaîne par polymérase avec transcription inverse; **SNC** : système nerveux central; **SNG** : séquençage de nouvelle génération.

la MRM ($\geq 10^{-3}$)¹⁶ et la LLA-B Ph- réfractaire ou récidivante (R/R)¹⁷, suscitant un intérêt pour son utilisation en tant que traitement de consolidation en première ligne chez les patients en MRM négative. L'essai ECOG-ACRIN 1910, une étude randomisée de phase III menée chez des patients âgés de 30 à 70 ans, a comparé quatre cycles de blinatumomab associés à une chimiothérapie de consolidation par rapport à une chimiothérapie seule chez les patients ayant obtenu une MRM négative ($< 0,01$ %) après l'induction et l'intensification¹⁸. Le blinatumomab a considérablement amélioré la survie sans récurrence (SSR) à 3 ans (80 % contre 64 %) et la SG (85 % contre 68 %) par rapport à la chimiothérapie seule et est depuis devenu le standard de soins dans le cadre du traitement de consolidation de la LLA-B Ph-, quel que soit le statut de la MRM, s'il est disponible.

L'Agence des médicaments du Canada examine actuellement le remboursement du blinatumomab dans le traitement de la LLA-B à chromosome Philadelphie négatif chez l'adulte en tant que traitement de consolidation en première intention avec une chimiothérapie à plusieurs étapes. Bien qu'il ne soit pas encore financé par les régimes publics, un programme d'aide aux patients est disponible au Canada pour favoriser l'accès au traitement, quel que soit le statut de la MRM.

Le Groupe canadien d'étude sur la leucémie (GCEL) a récemment élaboré le protocole CLSG ALL 1, qui intègre le blinatumomab dans le traitement de consolidation basé sur un régime modifié du Princess Margaret-DFCI. Le protocole CLSG ALL 1 comprend quatre cycles de blinatumomab après l'induction sans égard à la MRM et vise à réduire l'exposition à la chimiothérapie, l'utilisation de stéroïdes et la durée globale du traitement. Les principales modifications comprennent la réduction de l'intensification à sept cycles pour tous les groupes d'âge, l'élimination du méthotrexate dans l'étape de l'intensification et le raccourcissement de la phase d'entretien à 18 cycles. Des évaluations régulières de la MRM sont recommandées afin de valider l'approche CLSG ALL 1, de clarifier le rôle de la greffe et d'orienter les ajustements futurs du traitement. Mon approche du traitement de première intention de la LLA Ph- est présenté à la **figure 1**.

Traitement de première intention de la LLA-B à chromosome Philadelphie positif

La LLA-B à chromosome Philadelphie positif (Ph+), le sous-type génétique le plus courant de la LLA-B, touche 25 à 30 % des cas, avec une incidence qui augmente avec l'âge¹⁹. Elle résulte de la translocation t(9;22), qui entraîne l'expression de la protéine oncogène BCR-ABL1 et l'activation autonome de la kinase. Auparavant associée à une faible survie, l'introduction des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) et la surveillance de la MRM ont considérablement amélioré les résultats.

La LLA BCR::ABL1 positive présente une chimiosensibilité réduite, avec des rémissions souvent de courte durée, même chez les patients obtenant une réponse complète (RC)^{20,21}. Pendant longtemps, on recommandait l'allo-GCSH pour tous les patients admissibles ayant un donneur compatible, même si les taux de survie à long terme restaient faibles^{22,23}. L'arrivée des ITK a révolutionné le traitement : l'imatinib associé à une chimiothérapie à faible dose induit des taux de RC supérieurs à 95 %, réduit la mortalité liée à l'induction et permet d'obtenir des résultats de survie comparables à ceux du traitement d'induction standard^{24,25}. Les ITK de deuxième génération (le dasatinib et le nilotinib, par exemple) ont amélioré plus encore l'efficacité et se sont révélés sûrs en association avec la chimiothérapie²⁶⁻³⁰. Bien que des comparaisons indirectes suggèrent que ces agents pourraient être supérieurs à l'imatinib, aucun essai randomisé de première ligne n'a établi de standard définitif. Les seules données randomisées proviennent d'une étude pédiatrique (âge médian de 7,8 ans) dans laquelle on a comparé le dasatinib à l'imatinib, associé à une chimiothérapie intensive. Le dasatinib a significativement amélioré la survie sans événement (SSE) à 4 ans (71,0 % contre 48,9 %) et la SG (88,4 % contre 69,2 %) tout en réduisant le risque cumulé de récurrence isolée au SNC à 4 ans (2,7 % contre 8,4 %)³¹.

L'acquisition de la mutation T315I est un mécanisme clé de la rechute chez les patients traités par des ITK de première et deuxième générations, ce qui suscite un intérêt pour l'utilisation en première ligne du ponatinib, un ITK de troisième génération actif contre les mutations ABL1, y compris la mutation T315I³²⁻³⁴. Récemment, l'essai PhALLCON a randomisé des patients nouvellement diagnostiqués atteints de LLA Ph+ pour recevoir soit du ponatinib, soit de l'imatinib associé à une chimiothérapie à intensité réduite.

Il a démontré des taux de RC avec une MRM négative ($\leq 0,01$ % BCR::ABL1) significativement plus élevés avec le ponatinib (34,4 % contre 16,7 %) et une tendance à l'amélioration de la SSE³⁵. Les données de survie à long terme sont attendues pour déterminer si ces résultats se traduisent par un bénéfice en termes de survie. Sur la base des données actuelles, les ITK de deuxième ou troisième génération sont préférables en traitement de première intention, bien que l'imatinib reste une option raisonnable lorsque l'accès aux agents plus récents est limité. Enfin, l'inhibition double de BCR::ABL1 par le dasatinib et l'asciminib — un inhibiteur allostérique de l'activité kinase BCR::ABL1 ciblant un site distinct de celui des autres ITK qui ciblent tous l'ATP — s'est révélée prometteuse dans une étude de phase 1. Toutefois, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour déterminer la sécurité et l'efficacité d'un traitement par deux ITK par rapport aux traitements standards actuels³⁶.

Compte tenu du succès du blinatumomab dans l'éradication de la MRM¹⁶ et dans le traitement de la LLA-B R/R³⁷, il était intéressant d'évaluer son rôle en tant que traitement de consolidation dans la LLA-B Ph+. L'étude GIMEMA LAL2116 (D-ALBA) a évalué une induction par dasatinib et prednisone suivie de 2 à 5 cycles de consolidation par blinatumomab chez des patients nouvellement diagnostiqués atteints de LLA-B Ph+³⁸. Presque tous les patients (98 %) ont obtenu une réponse hématologique complète après une induction sans chimiothérapie, 29 % d'entre eux atteignant une rémission moléculaire (RM), définie comme un BCR::ABL1 indétectable ou non quantifiable. Les taux de RM ont augmenté pour atteindre respectivement 60 % et plus de 80 % après 2 et 4 cycles de blinatumomab. De même, le ponatinib utilisé de façon concomitante^{39,40} ou séquentiellement⁴¹ avec le blinatumomab a démontré son innocuité et son efficacité, menant à des taux élevés de réponses moléculaires profondes. Bien que la prophylaxie du SNC soit un élément standard du traitement de la LLA, une attention particulière doit être accordée aux schémas thérapeutiques sans chimiothérapie, car la récurrence au SNC reste une manifestation fréquente de la récurrence de la maladie. Par ailleurs, les patients présentant le génotype IKZF1 (délétion *IKZF1* associée à des délétions *CDKN2A/B* et/ou *PAX5*) restent exposés à un risque élevé de récurrence⁴⁰. Il convient de noter que le blinatumomab n'est actuellement pas disponible au Canada en dehors des essais cliniques pour le

traitement de première intention de la LLA Ph+. Mon approche du traitement de première intention de la LLA Ph+ est présentée à la **figure 2**.

Éléments supplémentaires à prendre en compte : la prophylaxie du SNC

Il existe très peu de données sur les traitements ciblant le SNC dans la LLA chez l'adulte, ce qui entraîne une variabilité dans la pratique clinique. La première ponction lombaire (PL) est généralement réalisée au moment de la première chimiothérapie intrathécale prévue, sauf si des symptômes neurologiques justifient une évaluation plus précoce. La question de savoir si la PL doit être reportée jusqu'à la disparition des blastes circulants reste controversée en raison du risque théorique de contamination du liquide cébrospinal.

Les traitements de la LLA chez l'adulte comprennent des agents systémiques pénétrant dans le SNC (p. ex. : la dexaméthasone, la pegaspargase, le méthotrexate, la 6-mercaptopurine, la cytarabine, le dasatinib) associés à une chimiothérapie intrathécale à titre prophylactique. Les schémas standards pour les patients sans atteinte du SNC comprennent généralement 8 à 12 traitements intrathécaux, mais avec l'intégration des immunothérapies (le blinatumomab par exemple) et d'une chimiothérapie à intensité réduite, la prophylaxie du SNC est devenue de plus en plus importante. Les protocoles récents incorporent maintenant jusqu'à 15 traitements intrathécaux. Le respect des protocoles thérapeutiques établis pour la prophylaxie ciblant le SNC est essentiel pour garantir une protection adéquate contre les récurrences au niveau du SNC. Il faut souligner que la plupart des protocoles pour adultes n'incluent pas de radiothérapie pour les patients sans atteinte du SNC au moment du diagnostic.

Indications pour la greffe lors de la première rémission complète

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques reste une stratégie thérapeutique essentielle pour les LLA à haut risque, en particulier lorsque la chimiothérapie standard seule est peu susceptible d'assurer un contrôle durable de la maladie⁴². Les avancées réalisées dans le domaine des thérapies ciblées et des stratégies thérapeutiques axées sur la MRM ont amélioré

les taux de survie. Ce faisant, les indications de l'allo-GCSH lors de la première rémission complète (RC1) continuent d'évoluer, en équilibrant le risque de rechute et la morbidité et la mortalité liées à la greffe.

LLA-B à chromosome Philadelphie négatif

Parmi les sous-types de LLA-B Ph-, la LLA de type BCR-ABL1, la LLA avec réarrangement de KMT2A et celles présentant un caryotype complexe restent particulièrement difficiles à traiter en raison de leurs taux de rechute élevés et de leur faible réponse à la chimiothérapie conventionnelle. La LLA de type BCR-ABL1 est définie par un profil d'expression génétique similaire à celui de la LLA Ph+, mais dépourvue de BCR::ABL1^{43,44}. Ce sous-type est associé à des résultats de survie inférieurs avec la chimiothérapie seule. L'identification systématique de la LLA de type BCR-ABL1 reste cependant limitée dans de nombreux centres en raison du manque de tests diagnostiques standardisés largement disponibles. Les données de GIMEMA^{45,46}, du MD Anderson⁴³ et du City of Hope⁴⁷ suggèrent que l'allo-GCSH améliore les résultats, en particulier chez les patients avec une MRM positive, avec des taux de survie après la greffe comparables à ceux d'autres sous-types Ph-. Une récente étude multicentrique américaine a en outre révélé que, malgré un taux d'échec de l'induction plus élevé dans les LLA de type BCR-ABL1, la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG) après une allo-GCSH en RC1 étaient similaires à celles d'autres sous-types à Ph-⁴⁸.

La LLA avec réarrangement de KMT2A a toujours été associée à un mauvais pronostic, bien que les données du MD Anderson⁴⁹ et du GRAALL⁵⁰ soutiennent un bénéfice de l'allo-GCSH pour ce sous-groupe. De nouvelles données suggèrent toutefois qu'un sous-groupe de patients porteurs d'un réarrangement de KMT2A qui présente une négativité précoce de la MRM et des caractéristiques moléculaires favorables pourrait obtenir une rémission durable sans greffe⁵¹. Un caryotype complexe (≥ 5 anomalies) et une hypodiploïdie faible (30 à 39 chromosomes)⁵² sont deux anomalies cytogénétiques à haut risque qui doivent donner lieu à une orientation précoce vers une allo-GCSH.

Avec les progrès constants des thérapies ciblées^{53,54}, des immunothérapies¹⁸ et de la stratification des risques basée sur la MRM55, le rôle de l'allo-GCSH dans ces sous-types de LLA pourrait lui aussi évoluer. Pour l'instant, cette

option reste une approche clé pour les patients admissibles en RC1.

LLA-B à chromosome Philadelphie positif

Le rôle de l'allo-GCSH dans la LLA à chromosome de Philadelphie positif a considérablement évolué. Avant l'introduction des ITK, la greffe était le traitement standard pour tous les patients admissibles, étayée par des analyses comparatives entre les patients avec donneur et sans donneur démontrant des résultats supérieurs^{20,23}. À l'ère des ITK, des études ont continué de confirmer les avantages de l'allo-GCSH de consolidation associée à des ITK de première ou deuxième génération^{29,56-58}. Notons toutefois que ces études n'intégraient pas systématiquement la stratification du risque guidée par la MRM dans les décisions de greffe.

Des données récentes suggèrent que les patients qui obtiennent une rémission précoce et profonde grâce à un traitement à base d'ITK peuvent renoncer sans risque à une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques. Des essais prospectifs portant sur des schémas thérapeutiques à base d'imatinib²⁴ et de nilotinib⁵⁹ n'ont révélé aucun avantage en termes de survie pour la greffe chez les patients avec une MRM négative. De même, une étude multicentrique américaine n'a rapporté aucun bénéfice de SG pour l'allo-GCSH chez les patients ayant obtenu une rémission moléculaire complète (RMC) dans les 90 jours suivant le diagnostic, car la mortalité sans récurrence plus élevée compensait les taux de récurrence plus faibles chez les patients ayant subi une greffe⁶⁰. Bien qu'il ne soit pas encore couramment disponible au Canada en tant que traitement de première intention, le ponatinib s'est révélé efficace pour induire des rémissions profondes et durables sans allo-GCSH. Une étude monocentrique sur le ponatinib et l'hyperCVAD a rapporté des taux de RMC supérieurs à 80 %³², avec seulement 23 % des patients subissant une allo-GCSH en RC1 et une SG à six ans de 87 % chez ceux n'ayant pas été greffés^{32,61}.

La nécessité de la greffe est encore remise en question par l'émergence de traitements hautement efficaces de faible intensité ou sans chimiothérapie intégrant le blinatumomab. L'essai GIMEMA LAL2116 (D-ALBA), qui combinait le dasatinib et le blinatumomab, a rapporté un taux de RC de 98 %, la majorité des patients ayant obtenu une rémission avec MRM négative^{38,62}. Des rémissions soutenues ont été observées

chez presque tous les patients avec une MRM négative sans avoir subi de greffe, tandis que les patients avec une MRM positive ayant subi une allo-GCSH ont présenté un faible taux de mortalité liée à la greffe. Le ponatinib associé au blinatumomab pourrait améliorer encore ces résultats, comme l'a montré une étude du MD Anderson sur l'association concomitante de ponatinib et de blinatumomab, qui a rapporté une négativité de la MRM par séquençage de nouvelle génération (SNG) chez 98 % des patients, avec seulement 3 % nécessitant une greffe et une SG à trois ans de 91 %^{39,40}. Une analyse intermédiaire de l'essai GIMEMA ALL2820, qui fait suite à l'essai LAL2116 et dans lequel le dasatinib a été remplacé par le ponatinib, a donné des résultats tout aussi impressionnants⁴¹. Bien que la durée médiane du suivi ait été légèrement supérieure à 6 mois, la survie sans récurrence et la SG estimées à 12 mois étaient respectivement de 95,6 % et 94,9 %. L'attribution à la greffe était basée sur la présence de la mutation *IKZF1* et la persistance de la MRM; seuls 12 % des patients ont subi l'allogreffe. L'étude GRAAPH-2024 (NCT06860269) vise à clarifier le rôle de la greffe en randomisant les patients en réponse moléculaire complète après un traitement par ponatinib, blinatumomab et chimiothérapie à faible intensité, soit vers une allo-GCSH, soit poursuivre le traitement par ITK.

Maladie résiduelle minimale

La MRM est un facteur prédictif clé de la rechute et un déterminant essentiel dans les décisions de greffe pour les LLA Ph+ et Ph-, surpassant souvent les facteurs de risque cliniques et génétiques traditionnels⁶³⁻⁶⁶. Dans plusieurs modèles de stratification des risques, la MRM est le facteur le plus constant guidant la greffe allogénique en RC¹⁶⁷, la greffe offrant un avantage en termes de survie chez les patients avec une MRM positive^{68,69}. La nécessité d'une allogreffe chez les patients à haut risque avec une MRM négative reste incertaine, en particulier lorsque des méthodes très sensibles de détection de la MRM (SNG) sont utilisées. Dans la LLA Ph+, la technique d'amplification en chaîne par polymérase avec transcription inverse (RT-PCR) pour BCR::ABL1, bien que largement utilisée, est moins sensible et présente une faible corrélation avec la PCR des immunoglobulines (Ig)/récepteurs des cellules T (TCR) et la MRM basée sur le SNG^{70,71}. La MRM par SNG permet d'identifier les patients présentant un profil « de type LMC », chez lesquels la présence de transcrits BCR::ABL1 résiduels n'indique pas

nécessairement une maladie active⁷¹. Compte tenu de l'accès limité au SNG pour la MRM au Canada, le test le plus sensible disponible devrait être utilisé pour la LLA avec chromosome Ph-, tandis que dans la LLA à Ph+, la PCR quantitative pour les transcrits p190 et p210 ABL1, idéalement associée à des tests basés sur les réarrangements Ig/TCR, sont recommandés pour orienter les décisions de transplantation. L'évaluation continue des variations de la MRM et des seuils spécifiques au traitement reste cruciale à mesure que les traitements de première ligne évoluent.

Conclusion

Malgré des progrès significatifs dans le traitement de la LLA-B, des défis persistent, notamment l'absence de lignes directrices standardisées et les disparités dans l'accès à de nouveaux agents tels que le blinatumomab et le ponatinib. Le rôle croissant des thérapies ciblées et de l'immunothérapie, notamment les thérapies par cellules T à récepteurs antigéniques chimériques (CAR-T) et les ITK de nouvelle génération, redéfinissent les paradigmes thérapeutiques et obligent à une réévaluation des indications de la greffe. À l'avenir, l'harmonisation des stratégies thérapeutiques et l'affinement des approches adaptées au risque seront essentiels pour optimiser les résultats dans divers contextes cliniques.

Auteur correspondant

Curtis Marcoux, M.D.

Courriel : Curtis.Marcoux@nshealth.ca

Divulgations des liens financiers

Honoraires : Kite, Amgen, AbbVie

Références

1. Gökbüget N, Boissel N, Chiaretti S, Dombret H, Doubek M, Fielding A, et al. Diagnosis, prognostic factors, and assessment of ALL in adults: 2024 ELN recommendations from a European expert panel. *Blood*. 2024;143(19):1891-902.
2. Stock W, La M, Sanford B, Bloomfield CD, Vardiman JW, Gaynon P, et al. What determines the outcomes for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia treated on cooperative group protocols? A comparison of Children's Cancer Group and Cancer and Leukemia Group B studies. *Blood*. 2008;112(5):1646-54.
3. Boissel N, Auclerc MF, Lhéritier V, Perel Y, Thomas X, Leblanc T, 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.
4. Stock W, Luger SM, Advani AS, Yin J, Harvey RC, Mullighan CG, et al. A pediatric regimen for older adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia: results of CALGB 10403. *Blood.* 2019;133(14):1548-59.
5. DeAngelo DJ, Stevenson KE, Dahlberg SE, Silverman LB, Couban S, Supko JG, 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(3):526-34.
6. Huguet F, Leguay T, Raffoux E, Thomas X, Beldjord K, Delabesse 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.
7. Huguet F, Chevret S, Leguay T, Thomas X, Boissel N, Escoffre-Barbe M, 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.
8. Ribera JM, Oriol A, Sanz MA, Tormo M, Fernández-Abellán P, del Potro E, et al. Comparison of the results of the treatment of adolescents and young adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia with the Programa Español de Tratamiento en Hematología pediatric-based protocol ALL-96. *J Clin Oncol.* 2008;26(11):1843-9.
9. Rytting ME, Jabbour EJ, Jorgensen JL, Ravandi F, Franklin AR, Kadia TM, et al. Final results of a single institution experience with a pediatric-based regimen, the augmented Berlin-Frankfurt-Münster, in adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia, and comparison to the hyper-CVAD regimen. *Am J Hematol.* 2016;91(8):819-23.
10. Toft N, Birgens H, Abrahamsson J, Griškevičius L, Hallböök H, Heyman M, et al. Results of NOPHO ALL2008 treatment for patients aged 1-45 years with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2018;32(3):606-15.
11. Ram R, Wolach O, Vidal L, Gafter-Gvili A, Shpilberg O, Raanani P. Adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia have a better outcome when treated with pediatric-inspired regimens: systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol.* 2012;87(5):472-8.
12. Siegel SE, Stock W, Johnson RH, Advani A, Muffly L, Douer D, et al. Pediatric-Inspired Treatment Regimens for Adolescents and Young Adults With Philadelphia Chromosome-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia: A Review. *JAMA Oncol.* 2018;4(5):725-34.
13. Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, Cortes J, Giles F, Jeha S, et al. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer.* 2004;101(12):2788-801.
14. Martell MP, Atenafu EG, Minden MD, Schuh AC, Yee KW, Schimmer AD, et al. Treatment of elderly patients with acute lymphoblastic leukaemia using a paediatric-based protocol. *Br J Haematol.* 2013;163(4):458-64.
15. Rausch CR, Jabbour EJ, Kantarjian HM, Kadia TM. Optimizing the use of the hyperCVAD regimen: Clinical vignettes and practical management. *Cancer.* 2020;126(6):1152-60.
16. Gökbüget N, Dombret H, Bonifacio M, Reichle A, Graux C, Faul C, et al. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2018;131(14):1522-31.
17. Kantarjian H, Stein A, Gökbüget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera JM, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med.* 2017;376(9):836-47.
18. Litzow MR, Sun Z, Mattison RJ, Paietta EM, Roberts KG, Zhang Y, et al. Blinatumomab for MRD-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *N Engl J Med.* 2024;391(4):320-33.
19. Secker-Walker LM, Craig JM, Hawkins JM, Hoffbrand AV. Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia in adults: age distribution, BCR breakpoint and prognostic significance. *Leukemia.* 1991;5(3):196-9.
20. Dombret H, Gabert J, Boiron JM, Rigal-Huguet F, Blaise D, Thomas X, et al. Outcome of treatment in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia--results of the prospective multicenter LALA-94 trial. *Blood.* 2002;100(7):2357-66.
21. Cytogenetic abnormalities in adult acute lymphoblastic leukemia: correlations with hematologic findings outcome. A Collaborative Study of the Group Français de Cytogénétique Hématologique. *Blood.* 1996;87(8):3135-42.
22. Gleissner B, Gökbüget N, Bartram CR, Janssen B, Rieder H, Janssen JW, et al. Leading prognostic relevance of the BCR-ABL translocation in adult acute B-lineage lymphoblastic leukemia: a prospective study of the German Multicenter Trial Group and confirmed polymerase chain reaction analysis. *Blood.* 2002;99(5):1536-43.
23. Fielding AK, Rowe JM, Richards SM, Buck G, Moorman AV, Durrant IJ, et al. Prospective outcome data on 267 unselected adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia confirms superiority of allogeneic transplantation over chemotherapy in the pre-imatinib era: results from the International ALL Trial MRC UKALLXII/ECOG2993. *Blood.* 2009;113(19):4489-96.
24. Chalandon Y, Thomas X, Hayette S, Cayuela JM, Abbai C, Huguet F, 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.
25. Ottmann OG, Wassmann B, Pfeifer H, Giagounidis A, Stelljes M, Dührsen U, et al. Imatinib compared with chemotherapy as front-line treatment of elderly patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL). *Cancer.* 2007;109(10):2068-76.
26. Ottmann OG, Pfeifer H, Cayuela J-M, Spiekermann K, Jung W, Beck J, et al. Nilotinib (Tasigna®) and Low Intensity Chemotherapy for First-Line Treatment of Elderly Patients with BCR-ABL1-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: Final Results of a Prospective Multicenter Trial (EWALL-PH02). *Blood.*

- 2018;132(Supplement 1):31-.
27. Chalandon Y, Rousselot P, Chevret S, Cayuela JM, Kim R, Huguet F, et al. Nilotinib with or without cytarabine for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2024;143(23):2363-72.
28. Chiaretti S, Ansuinelli M, Vitale A, Elia L, Matarazzo M, Piciocchi A, et al. A multicenter total therapy strategy for de novo adult Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia patients: final results of the GIMEMA LAL1509 protocol. *Haematologica*. 2021;106(7):1828-38.
29. Ravandi F, Othus M, O'Brien SM, Forman SJ, Ha CS, Wong JYC, et al. US Intergroup Study of Chemotherapy Plus Dasatinib and Allogeneic Stem Cell Transplant in Philadelphia Chromosome Positive ALL. *Blood Adv*. 2016;1(3):250-9.
30. Ravandi F, O'Brien SM, Cortes JE, Thomas DM, Garriss R, Faderl S, et al. Long-term follow-up of a phase 2 study of chemotherapy plus dasatinib for the initial treatment of patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2015;121(23):4158-64.
31. Shen S, Chen X, Cai J, Yu J, Gao J, Hu S, et al. Effect of Dasatinib vs Imatinib in the Treatment of Pediatric Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020;6(3):358-66.
32. Kantarjian H, Short NJ, Jain N, Sasaki K, Huang X, Haddad FG, et al. Frontline combination of ponatinib and hyper-CVAD in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: 80-months follow-up results. *Am J Hematol*. 2023;98(3):493-501.
33. Ribera JM, García-Calduch O, Ribera J, Montesinos P, Cano-Ferri I, Martínez P, et al. Ponatinib, chemotherapy, and transplant in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv*. 2022;6(18):5395-402.
34. Martinelli G, Papayannidis C, Piciocchi A, Robustelli V, Soverini S, Terragna C, et al. INCB84344-201: Ponatinib and steroids in frontline therapy for unfit patients with Ph+ acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv*. 2022;6(6):1742-53.
35. Jabbour E, Kantarjian HM, Aldoss I, Montesinos P, Leonard JT, Gómez-Almaguer D, et al. Ponatinib vs Imatinib in Frontline Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2024;331(21):1814-23.
36. Lusk MR, Murakami MA, Keating J, Flamand Y, Winer ES, Garcia JS, et al. Asciminib plus dasatinib and prednisone for Philadelphia chromosome-positive acute leukemia. *Blood*. 2025;145(6):577-89.
37. Martinelli G, Boissel N, Chevallier P, Ottmann O, Gökbüget N, Topp MS, et al. Complete Hematologic and Molecular Response in Adult Patients With Relapsed/Refractory Philadelphia Chromosome-Positive B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia Following Treatment With Blinatumomab: Results From a Phase II, Single-Arm, Multicenter Study. *J Clin Oncol*. 2017;35(16):1795-802.
38. Foà R, Bassan R, Vitale A, Elia L, Piciocchi A, Puzzolo MC, et al. Dasatinib-Blinatumomab for Ph-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *N Engl J Med*. 2020;383(17):1613-23.
39. Jabbour E, Short NJ, Jain N, Huang X, Montalban-Bravo G, Banerjee P, et al. Ponatinib and blinatumomab for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: a US, single-centre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2023;10(1):e24-e34.
40. Kantarjian H, Short NJ, Haddad FG, Jain N, Huang X, Montalban-Bravo G, et al. Results of the Simultaneous Combination of Ponatinib and Blinatumomab in Philadelphia Chromosome-Positive ALL. *J Clin Oncol*. 2024;42(36):4246-51.
41. Chiaretti S, Leoncin M, Elia L, Soddu S, Piciocchi A, Matarazzo M, et al. Efficacy and Toxicity of Frontline Ponatinib Plus Blinatumomab for Adult Ph+ ALL Patients of All Ages. Intermediate Analysis of the Gimema ALL2820. *Blood*. 2024;144(Supplement 1):835-.
42. Marcoux C, Kebriaei P. Transplant in ALL: who, when, and how? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2024;2024(1):93-101.
43. Jain N, Roberts KG, Jabbour E, Patel K, Eterovic AK, Chen K, et al. Ph-like acute lymphoblastic leukemia: a high-risk subtype in adults. *Blood*. 2017;129(5):572-81.
44. Roberts KG, Gu Z, Payne-Turner D, McCastlain K, Harvey RC, Chen IM, et al. High Frequency and Poor Outcome of Philadelphia Chromosome-Like Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *J Clin Oncol*. 2017;35(4):394-401.
45. Chiaretti S, Messina M, Della Starza I, Piciocchi A, Cafforio L, Cavalli M, et al. Philadelphia-like acute lymphoblastic leukemia is associated with minimal residual disease persistence and poor outcome. First report of the minimal residual disease-oriented GIMEMA LAL1913. *Haematologica*. 2021;106(6):1559-68.
46. Koller P, Saliba RM, Ledesma C, Rondon G, Popat U, Alousi A, et al. Outcomes in patients with CRLF2 overexpressed acute lymphoblastic leukemia after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2021;56(7):1746-9.
47. Aldoss I, Yang D, Tomasian V, Mokhtari S, Jackson R, Gu Z, et al. Outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults with fusions associated with Ph-like ALL. *Blood Adv*. 2022;6(17):4936-48.
48. Rahman ZA, Othman T, Saliba RM, Vanegas YAM, Mohty R, Ledesma C, et al. A Multicenter Analysis of Allogeneic Transplant Outcomes in Adults with Philadelphia-Like B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in First Complete Remission. *Transplant Cell Ther*. 2024;30(12):1197-205.
49. Richard-Carpentier G, Kantarjian HM, Tang G, Yin CC, Khoury JD, Issa GC, et al. Outcomes of acute lymphoblastic leukemia with KMT2A (MLL) rearrangement: the MD Anderson experience. *Blood Adv*. 2021;5(23):5415-9.
50. Lafage-Pochitaloff M, Baranger L, Hunault M, Cuccuini W, Lefebvre C, Bidet A, et al. Impact of cytogenetic abnormalities in adults with Ph-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2017;130(16):1832-44.
51. Kim R, Bergognat H, Pastoret C, Pasquier F, Raffoux

- E, Larcher L, et al. Genetic alterations and MRD refine risk assessment for KMT2A-rearranged B-cell precursor ALL in adults: a GRAALL study. *Blood*. 2023;142(21):1806-17.
52. Moorman AV, Barretta E, Butler ER, Ward EJ, Twentyman K, Kirkwood AA, et al. Prognostic impact of chromosomal abnormalities and copy number alterations in adult B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: a UKALL14 study. *Leukemia*. 2022;36(3):625-36.
53. Jabbour E, Searle E, Abdul-Hay M, Abedin S, Aldoss I, Alfonso Piérola A, et al. A First-in-Human Phase 1 Study of the Menin-KMT2A (MLL1) Inhibitor JNJ-75276617 in Adult Patients with Relapsed/Refractory Acute Leukemia Harboring KMT2A or NPM1 Alterations. *Blood*. 2023;142:57.
54. Aldoss I, Issa GC, Thirman M, DiPersio J, Arellano M, Blachly JS, et al. Revumenib Monotherapy in Patients with Relapsed/Refractory KMT2Ar Acute Leukemia: Topline Efficacy and Safety Results from the Pivotal Augment-101 Phase 2 Study. *Blood*. 2023;142(Supplement 2):LBA-5-LBA-.
55. Burmeister T, Ströh AS, Kehden B, Trautmann H, Meyer C, Marschalek R, et al. Measurable residual disease quantification in adult patients with KMT2A-rearranged acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2024;38(7):1600-3.
56. Chalandon Y, Thomas X, Hayette S, Cayuela JM, Abbal C, Huguet F, 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.
57. Kim DY, Joo YD, Lim SN, Kim SD, Lee JH, Lee JH, et al. Nilotinib combined with multiagent chemotherapy for newly diagnosed Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2015;126(6):746-56.
58. Wieduwilt MJ, Yin J, Wetzler M, Uy GL, Powell BL, Koltz JE, et al. Dasatinib and dexamethasone followed by hematopoietic cell transplantation for adults with Ph-positive ALL. *Blood Adv*. 2021;5(22):4691-700.
59. Kim DY, Joo YD, Lim SN, Kim SD, Lee JH, Lee JH, et al. Nilotinib combined with multiagent chemotherapy for newly diagnosed Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2015;126(6):746-56.
60. Ghobadi A, Slade M, Kantarjian H, Alvarenga J, Aldoss I, Mohammed KA, et al. The role of allogeneic transplant for adult Ph+ ALL in CR1 with complete molecular remission: a retrospective analysis. *Blood*. 2022;140(20):2101-12.
61. Jabbour E, Short NJ, Ravandi F, Huang X, Daver N, DiNardo CD, et al. Combination of hyper-CVAD with ponatinib as first-line therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a single-centre, phase 2 study. *Lancet Haematol*. 2018;5(12):e618-e27.
62. Foà R, Bassan R, Elia L, Piciocchi A, Soddu S, Messina M, et al. Long-Term Results of the Dasatinib-Blinatumomab Protocol for Adult Philadelphia-Positive ALL. *J Clin Oncol*. 2024;42(8):881-5.
63. Borowitz MJ, Devidas M, Hunger SP, Bowman WP, Carroll AJ, Carroll WL, et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group study. *Blood*. 2008;111(12):5477-85.
64. Bassan R, Brüggemann M, Radcliffe HS, Hartfield E, Kreuzbauer G, Wetten S. A systematic literature review and meta-analysis of minimal residual disease as a prognostic indicator in adult B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2019;104(10):2028-39.
65. Berry DA, Zhou S, Higley H, Mukundan L, Fu S, Reaman GH, et al. Association of Minimal Residual Disease With Clinical Outcome in Pediatric and Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: A Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2017;3(7):e170580.
66. Ribera JM, Oriol A, Morgades M, Montesinos P, Sarrà J, González-Campos J, et al. Treatment of high-risk Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in adolescents and adults according to early cytologic response and minimal residual disease after consolidation assessed by flow cytometry: final results of the PETHEMA ALL-AR-03 trial. *J Clin Oncol*. 2014;32(15):1595-604.
67. Giebel S, Marks DI, Boissel N, Baron F, Chiaretti S, Ciceri F, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first remission: a position statement of the European Working Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (EWALL) and the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant*. 2019;54(6):798-809.
68. Gökbüget N, Kneba M, Raff T, Trautmann H, Bartram CR, Arnold R, et al. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood*. 2012;120(9):1868-76.
69. Dhédin N, Huynh A, Maury S, Tabrizi R, Beldjord K, Asnafi V, et al. Role of allogeneic stem cell transplantation in adult patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2015;125(16):2486-96; quiz 586.
70. Cazzaniga G, De Lorenzo P, Alten J, Röttgers S, Hancock J, Saha V, et al. Predictive value of minimal residual disease in Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated with imatinib in the European intergroup study of post-induction treatment of Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia, based on immunoglobulin/T-cell receptor and BCR/ABL1 methodologies. *Haematologica*. 2018;103(1):107-15.
71. Short NJ, Jabbour E, Macaron W, Ravandi F, Jain N, Kanagal-Shamanna R, et al. Ultrasensitive NGS MRD assessment in Ph+ ALL: Prognostic impact and correlation with RT-PCR for BCR::ABL1. *Am J Hematol*. 2023;98(8):1196-203.