



**HAL**  
open science

# Consolidations intensives dans la leucémie aiguë lymphoblastique du sujet âgé : une étude rétrospective

François-Xavier Gros

► **To cite this version:**

François-Xavier Gros. Consolidations intensives dans la leucémie aiguë lymphoblastique du sujet âgé : une étude rétrospective. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01624652

**HAL Id: dumas-01624652**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01624652>**

Submitted on 26 Oct 2017

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE BORDEAUX  
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2017

Thèse n°3137

Thèse pour l'obtention du  
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par François-Xavier GROS

Né le 7 décembre 1987 à Clermont-Ferrand

Le 9 Octobre 2017

**Consolidations intensives dans la leucémie aiguë  
lymphoblastique du sujet âgé : une étude rétrospective**

Directeur de thèse

M. le Docteur Thibaut LEGUAY

Membres du jury

M. le Professeur MILPIED Noël.....Président  
Mme le Professeur HUNAUT-BERGER Mathilde .....Rapporteur  
M. le Professeur PIGNEUX Arnaud .....Juge  
Mme le Docteur HUGUET Françoise .....Juge  
Mme le Docteur JAMES Chloé.....Juge  
M. le Docteur LEGUAY Thibaut .....Juge

## REMERCIEMENTS

**A Monsieur le Professeur Noël Milpied**, président du jury de cette thèse  
Professeur des Universités, Praticien Hospitalier et chef du service d'Hématologie et de  
thérapie cellulaire du CHU de Bordeaux  
Merci de me faire l'honneur de juger cette thèse. Merci de m'avoir toujours soutenu dans mes  
projets, à commencer par celui de faire de l'hématologie mon métier. C'est au sein du service  
que vous dirigez que m'est venu le goût pour cette belle spécialité.

**A Madame le Professeur Mathilde Hunault-Berger**, rapporteur de cette thèse  
Professeur des Universités, Praticien Hospitalier et chef du service des Maladies du sang du  
CHU d'Angers  
Merci de me faire l'honneur de juger cette thèse. Vos travaux ont inspiré ce travail. Soyez  
assurée de ma reconnaissance.

**A Monsieur le Professeur Arnaud Pigneux**, membre du jury de cette thèse  
Professeur des Universités, Praticien Hospitalier au sein du service d'Hématologie et de  
thérapie cellulaire du CHU de Bordeaux  
Merci de me faire l'honneur de juger cette thèse. Vos encouragements et votre enseignement  
pendant mon internat ont été inestimables. Soyez assuré de mon profond respect.

**A Madame le Docteur Françoise Huguet**, membre du jury de cette thèse  
Praticien Hospitalier au sein du service d'Hématologie de l'Institut Universitaire du Cancer de  
Toulouse  
Merci de me faire l'honneur de juger cette thèse. Cette thèse n'aurait pu voir le jour sans vos  
travaux. Soyez assurée de ma reconnaissance.

**A Madame le Docteur Chloé James**, membre du jury de cette thèse  
Maitre de Conférence des Universités, Praticien Hospitalier et chef du service d'Hématologie  
biologique du CHU de Bordeaux  
Merci de me faire l'honneur de juger cette thèse. Le laboratoire que tu diriges a été pour moi  
un lieu d'apprentissage exceptionnel et il était indispensable que la biologie médicale soit  
représentée dans ce jury. Sois assurée de ma reconnaissance.

**A Monsieur le Docteur Thibaut Leguay**, directeur et membre du jury de cette thèse  
Praticien Hospitalier au sein du service d'Hématologie et de thérapie cellulaire du CHU de  
Bordeaux  
Merci de me faire l'honneur de juger cette thèse. Merci d'avoir été un maître pédagogue et  
bienveillant depuis mes débuts en hématologie jusqu'à cette thèse. Je suis fier de t'avoir  
comme directeur de thèse et de présenter ce travail dont tu es l'architecte.

**A mes maîtres,**

**A tous mes co-internes,**

**A toutes les équipes des services du CHU et du CHCB,**

**A mes amis,**

**A ma famille,**

**A Mélo.**

## TABLE DES MATIERES

<b>I- GENERALITES.....</b>	<b>7</b>
<b>A- La leucémie aiguë lymphoblastique .....</b>	<b>7</b>
a. Définition.....	7
b. Epidémiologie.....	7
c. Classification .....	9
i. FAB .....	9
ii. Classifications EGIL et OMS .....	9
iii. Cytogénétique des LAL de l'adulte.....	10
iv. Biologie moléculaire des LAL de l'adulte .....	18
d. Facteurs pronostiques .....	20
i. Liés à l'hôte .....	20
ii. Liés à la maladie.....	21
iii. Liés au traitement .....	22
<b>B- Traitement de la LAL .....</b>	<b>24</b>
a. Historique .....	24
b. Le cas particulier des LAL Philadelphie-positives .....	24
c. Les produits de chimiothérapie.....	25
i. Corticoïdes.....	25
ii. Vincristine .....	26
iii. Anthracyclines .....	26
iv. Méthotrexate à forte dose .....	27
v. L-asparaginase .....	27
vi. Cyclophosphamide .....	28
vii. Notion de dose-intensité .....	29
d. Les protocoles pédiatriques .....	29
i. Principes généraux de la première ligne .....	29
ii. Préphase de corticothérapie .....	29
iii. Phase d'induction et consolidation : Protocol-I.....	30
iv. Stratification du risque.....	30
v. Intensification retardée : Protocol-II.....	31
vi. Prophylaxie méningée .....	31
vii. Entretien.....	32
viii. Une place restreinte de l'allogreffe.....	32
e. Les protocoles adultes.....	33
i. Différences avec les protocoles pédiatriques.....	33
ii. Hyper-CVAD.....	33
iii. Le protocole LALA-94 .....	34
f. Protocoles d'inspiration pédiatrique .....	34
i. Qu'est-ce que l'« inspiration pédiatrique » ?.....	34
ii. Le protocole GRAALL-2003 .....	38
iii. Le protocole GRAALL-2005 .....	39
iv. Le protocole GRAALL-2014 .....	40
g. Nouvelles drogues .....	42
i. Blinatumomab .....	42
ii. Inotuzumab Ozogamycin.....	43
iii. Nélarabine.....	43
h. Place de l'allogreffe.....	44
<b>C- Particularités du sujet âgé.....</b>	<b>46</b>
a. Epidémiologie.....	46
b. Particularités de la LAL chez le sujet âgé.....	48
i. Particularités cliniques et biologiques .....	48
ii. Comorbidités et co-médication.....	48
iii. Evaluation onco-gériatrique .....	50

c.	Traitements .....	52
i.	Déficit d'inclusion dans les essais cliniques.....	52
ii.	Protocoles chez le sujet âgé .....	53
iii.	Recommandations européennes .....	66
<b>II – Consolidations intensives dans la leucémie aiguë lymphoblastique du sujet âgé : une étude rétrospective.....</b>		<b>67</b>
<b>A- Introduction.....</b>		<b>67</b>
<b>B- Objectifs de l'étude .....</b>		<b>68</b>
<b>C- Matériels et méthodes.....</b>		<b>68</b>
a.	Caractéristiques de l'étude.....	68
b.	Patients.....	68
c.	Données récoltées .....	69
d.	Protocoles de chimiothérapie délivrée selon les cohortes .....	70
e.	Intensité des schémas de traitement de consolidation .....	73
f.	Règles générales .....	73
i.	Gestion de la dose-intensité.....	74
ii.	Prophylaxie du système nerveux central .....	74
iii.	Gestion de la L-asparaginase et du méthotrexate forte dose .....	74
iv.	Gestion des épisodes infectieux.....	75
g.	Analyse de la réponse et toxicité .....	76
h.	Analyses statistiques .....	77
<b>D- Résultats .....</b>		<b>78</b>
a.	Résultats du schéma expérimental.....	78
i.	Caractéristiques de la population.....	78
ii.	Toxicité et tolérance .....	80
vi.	Survies .....	83
b.	Comparaisons aux deux cohortes historiques .....	85
i.	Caractéristiques des populations .....	85
ii.	Réponse à la chimiothérapie d'induction .....	86
iii.	Toxicité et tolérance .....	86
iv.	Survie.....	90
<b>D- Discussion.....</b>		<b>93</b>
<b>E- Conclusion.....</b>		<b>99</b>
<b>III- Annexes .....</b>		<b>100</b>
Article accepté dans Correspondance en Onco-hématologie, Août 2017, pré-publication .....		105
Abstract n°1 proposé au 58 <sup>ème</sup> congrès de l'ASH, décembre 2017 .....		112
Abstract n°2 proposé au 58 <sup>ème</sup> congrès de l'ASH, décembre 2017 .....		114
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>		<b>117</b>
<b>SERMENT D'HIPPOCRATE .....</b>		<b>129</b>

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

ASH : American Society of Hematology  
BFM: Berlin-Frankfurt-Münster  
CCI : Charlson Comorbidity Index  
CD : Cluster de différenciation  
CGA : Comprehensive Geriatric Assessment  
CMF: Cytométrie en flux  
DND : Donnée Non Disponible  
EGIL : European Group for Immunophenotyping of Leukemias  
ESMO : European Society for Medical Oncology  
EWALL : European Working Group for Adult ALL  
FAB : Franco-Américano-Britannique  
FDA : Food and Drug Administration  
FISH : Hybridation Fluorescente In Situ  
GFCH : Groupe Français de Cytogénétique des Hémopathies  
GRAALL : Group for Research in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia  
GVH : Réaction du Greffon contre l'Hôte  
hGR : Récepteur aux GlucoCorticoïdes humains  
INCA : Institut National du Cancer  
INVS : Institut National de Veille Sanitaire  
ITK : inhibiteur de tyrosine-kinase  
LAM : Leucémie Aiguë Myéloïde  
LAL : Leucémie Aiguë Lymphoblastique  
LAL-Ph+ : Leucémie Aiguë Lymphoblastique avec chromosome de Philadelphie  
LALA : Leucémie Aiguë Lymphoblastique de l'Adulte  
MDACC: MD Anderson Cancer Center  
MLL: Mixed Lineage Leukemia  
MRC : Medical Research Council  
MRD: Minimal Residual Disease  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
qPCR : PCR quantitative  
RC : Rémission Complète  
SG : Survie Globale  
SNC : Système Nerveux Central  
SSE : Survie Sans Événement

## I- GENERALITES

### A- La leucémie aiguë lymphoblastique

#### a. Définition

Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) sont des proliférations cellulaires malignes aboutissant à l'accumulation clonale dans la moelle, voire le sang et éventuellement d'autres organes, de cellules immatures de la lignée lymphoïde, dont l'évolution est bloquée au stade de lymphoblaste de la voie normale de différenciation. Cet envahissement de la moelle osseuse se traduit par une insuffisance médullaire.

#### b. Epidémiologie

En 2012, il a été diagnostiqué 810 nouveaux cas de LAL en France avec une incidence d'environ 1,6 cas pour 100 000 habitants pour la période 2012-2013<sup>1</sup>. L'âge médian au diagnostic est de 14 ans mais ce chiffre masque en réalité l'existence de deux pics d'incidence en âge pour cette maladie : un premier pic entre 1 et 4 ans (7 cas pour 100 000 habitants) puis un second commençant à la cinquantaine avant de culminer entre 80 et 84 ans (1,9 cas pour 100 000 habitants)<sup>2</sup>. L'incidence de la LAL semble être légèrement plus élevée en Amérique du Nord et du Sud ainsi qu'en Océanie, mais diminuée en Asie et en Europe de l'Est<sup>3</sup>.

A		PRINCIPAUX INDICATEURS EN 2012 - LEUCÉMIE / LYMPHOME LYMPHOBLASTIQUE À CELLULES PRÉCURSEURS (B, T OU SAI)			
	Sexe	Taux brut	Taux standardisés Europe	Taux standardisés Monde	Nombre de cas
Incidence	Homme	1,6	1,6	1,9	487
	Femme	1,0	1,0	1,2	323

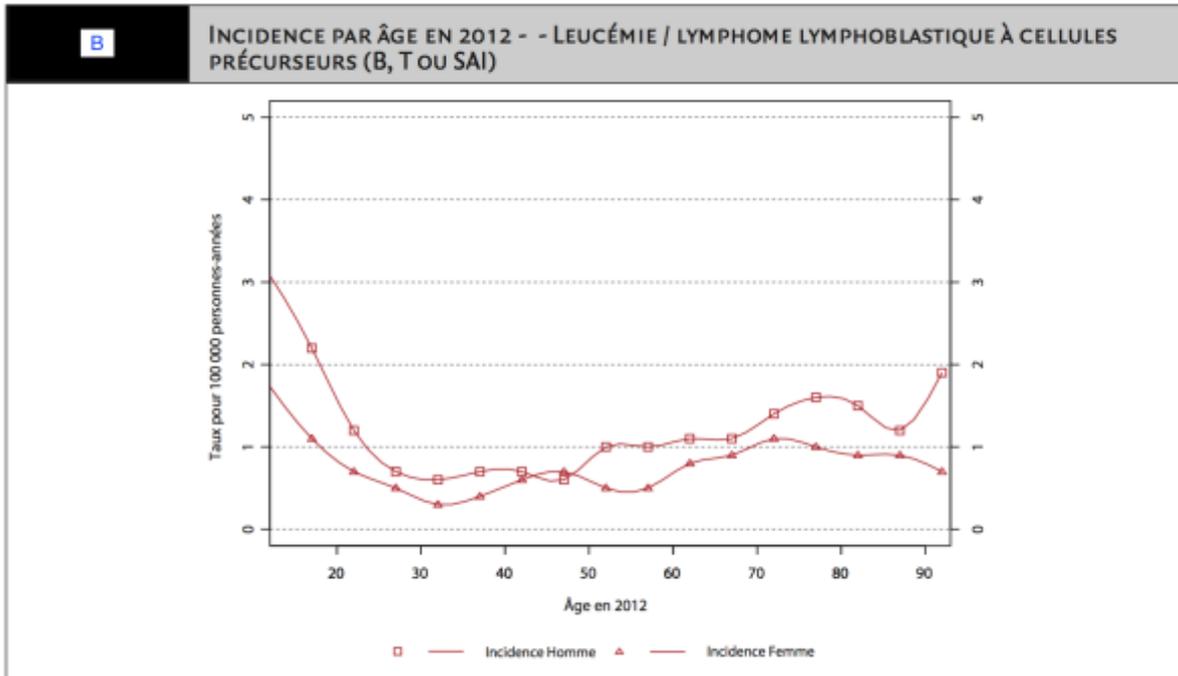


Figure 1: A – Principaux indicateurs concernant la LAL en 2012. B – Incidence par âge en 2012. Issu de : *Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012. Monnereau et al. Etude à partir des registres du cancer du réseau Francim. Partie 2 Hémopathies malignes.*

Bien que ce type de leucémie soit le plus courant chez l'enfant, près de la moitié (49%) de ces nouveaux cas concernent des patients adultes, et au moins 20% des patients ont plus de 55 ans<sup>4</sup>. Ainsi, avec le vieillissement attendu de la population à l'échelle mondiale, il est estimé que l'incidence de la LAL pourrait augmenter de 15 à 20% d'ici à 2025, avec toutefois des disparités selon les pays<sup>3</sup>.

### c. Classification

#### i. FAB

La première classification internationale des LAL est la classification Franco-Américano-Britannique (FAB) publiée en 1975 par un comité d'experts<sup>5</sup>. Elle repose uniquement sur des critères cytologiques. Les blastes avec une négativité du test à la myéloperoxydase étaient considérés comme lymphoblastiques et, dès lors, classés dans une catégorie de LAL allant de 1 à 3. Les caractéristiques morphologiques retenues étaient la taille de la cellule, la chromatine, la forme du noyau, la présence de nucléoles et le degré de basophilie du cytoplasme. Pour chacune de ces caractéristiques, il fallait qu'au moins 90% des cellules aient la présentation décrite pour pouvoir lui assigner un lignage. Essentiellement utilisée en recherche clinique, cette classification n'avait que peu d'intérêt pronostique.

#### ii. Classifications EGIL et OMS

En 1995, un groupe européen intégrant des représentants de huit pays, le European Group for Immunophenotyping of Leukemias (EGIL) a publié une définition immunophénotypique consensuelle des leucémies<sup>6</sup>. L'immunophénotypage consiste à définir les caractéristiques des cellules leucémiques en recherchant, souvent à leur surface, des clusters de différenciation (CD) définis à partir des années 80 grâce à des anticorps monoclonaux. Deux lignées sont ainsi identifiées : la lignée B et la lignée T. Les cellules de la lignée B expriment le CD19 et au moins un autre marqueur de la lignée B. Celles de la lignée T expriment, quant à elles, le CD3 à leur surface et un marqueur intra-cytoplasmique (CD1a, CD2, CD3, CD5 ou CD7). La classification distingue alors quatre types de LAL-B (de B-I à B-IV) et quatre types de LAL-T (de T-I à T-IV) en fonction du degré de maturation des blastes (tableau 1).

A	CD19, cyCD79a et/ou CD22 et/ou CD24	CD10	Chaines mu intracytoplasmiques	Immunoglobines de surface
B-I	+	-	-	-
B-II	+	+	-	-
B-III	+	+/-	+	-
B-IV	+	+/-	+/-	+

B	cyCD3, CD7	CD2, CD5	CD1a	CD3mb
T-I	+	-	-	-
T-II	+	+	-	-
T-III	+	+	+	-
T-IV	+	+	-	+

Tableau 1: A- Classification EGIL des LAL-B. B- Classification EGIL des LAL-T

La classification actuelle des LAL repose principalement sur l'immunophénotypage. La classification FAB n'est plus utilisée. La LAL-B-IV désigne au niveau immunophénotypique la leucémie/lymphome de Burkitt.

### iii. Cytogénétique des LAL de l'adulte

En 2001, sous l'égide de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), différentes entités sont individualisées au sein des LAL en fonction de la présence d'anomalies génétiques dont la récurrence a été mise en évidence<sup>7</sup>. Six catégories sont créées pour la LAB-B mais aucune entité précise n'est dégagée au sein des LAL-T. Il est notamment introduit la notion de LAL avec chromosome de Philadelphie t(9;22) (LAL-Ph+, cf. infra). D'autre part, la catégorie L3 de la FAB (LAL à cellules de Burkitt) est désormais considérée comme la phase circulante du lymphome de Burkitt et, dès lors, exclue de la définition des LAL. Au fil des progrès des études cytogénétiques, cette classification a été mise à jour en 2008 puis en 2016<sup>8,9</sup>.

La classification OMS de 2001 est la première classification à intégrer la notion de génétique (et particulièrement de cytogénétique) dans la classification des LAL mais les anomalies chromosomiques dans cette maladie ont très tôt été considérées comme des paramètres pronostiques indépendants des autres paramètres cliniques ou biologiques. Le constat a été fait que la plupart des patients atteints de LAL possèdent une ou plusieurs anomalies cytogénétiques sous la forme d'addition, de délétions ou de translocations selon un schéma qui ne relève pas de l'aléatoire. Ces anomalies peuvent être détectées, en premier lieu au microscope. La première démonstration du caractère pronostique de la cytogénétique fut faite en 1978 sur une série de 39 enfants par Secker-Walker *et al*<sup>10</sup>. Cette étude retrouvait un taux de rémission complète (RC) significativement plus haut pour les LAL hyperdiploïdes (définie par plus de 46 chromosomes) alors que les patients hypodiploïdes (moins de 46 chromosomes, avec réarrangements) atteignaient moins fréquemment le statut de RC. Ces résultats furent confirmés par une étude de suivi de l'étude initiale<sup>11</sup> puis par de nombreux travaux chez l'enfant. Concernant l'adulte, des études plus tardives et moins nombreuses confirmèrent la présence d'anomalies cytogénétiques récurrentes, mais avec une fréquence et une signification clinique qui pouvaient être différentes. Le troisième congrès de l'International Workshop on Chromosomes in Leukemia en 1983 s'intéressa à 330 patients au diagnostic de LAL (172 adultes et 157 enfants) et conclut que les anomalies cytogénétiques pouvaient permettre de distinguer différents groupes de risque en termes de taux de RC, de durée de la RC et de survie sans maladie<sup>12</sup>. Le groupe de meilleur pronostic est celui comprenant les hyperdiploïdes (avec plus de 50 chromosomes cette fois), les patients avec une anomalie 6q ou avec un caryotype normal. Ces anomalies avaient une valeur pronostique indépendante des autres facteurs pronostiques décrits à l'époque (âge, classification FAB et leucocytose). D'autres études vinrent ensuite confirmer et préciser l'apport de la cytogénétique dans la physiopathologie de la LAL de l'adulte, aboutissant à la classification de 2001 consacrant certaines anomalies génétiques récurrentes, mise à jour en 2008 et 2016.

## Classification OMS 2016 des Leucémies aiguës Lymphoblastiques

### ✓ Leucémies aiguës lymphoblastiques B

- LAL-B sans autre spécification
- LAL-B avec t(9;22)(q34;q11.2) ; BCR-ABL1
- LAL-B avec t(v;11q23) MLL (KMT2A) réarrangé
- LAL-B avec t(12;21)(p13;q22) TEL-AML1 (ETV6-RUNX1)
- LAL-B avec hyperdiploïdie
- LAL-B avec hypodiploïdie
- LAL-B avec t(5;14)(q31;q32) ; IL3-IGH
- LAL-B avec t(1;19)(q23;p13.3) ; TCF3 - PBX1
- *Entité provisoire* : LAL-B BCR-ABL1-like
- *Entité provisoire* : LAL-B avec iAMP2

### ✓ Leucémies aiguës lymphoblastiques T

Une catégorie unique (et deux entités provisoires) quels que soient les résultats de l'immunophénotypage et du caryotype.

- *Entité provisoire* : LAL à précurseurs T précoces (early-T)
- *Entité provisoire* : LAL à cellules NK (*Natural Killer*)
- 
- LAL-B avec t(9;22)(q34;q11.2) ou Chromosome de Philadelphie

L'anomalie récurrente avec la plus importante signification clinique est la présence d'un chromosome de Philadelphie (t(9;22)(q34;q11.2)) dont la description dans certaines formes de LAL-B fut fait à la fin des années 70<sup>13,14</sup>. La t(9;22) correspond à une translocation réciproque entre les chromosomes 9 et 22 qui juxtapose les gènes *ABL* et *BCR*, et crée un gène de fusion. Celui-ci est à l'origine de la formation d'une oncoprotéine chimérique BCR-ABL, dont il existe des variants de différents poids moléculaires en fonction de la localisation du point de cassure dans le gène *BCR* (M-BCR/p210 dans un tiers des cas et m-BCR/p190 dans deux tiers des cas). La protéine chimérique BCR-ABL est responsable d'une activation constitutive de la tyrosine kinase d'ABL qui induit la dérégulation des voies de signalisation. Dans plus de 50% des cas, des anomalies chromosomiques additionnelles sont présentes. A partir d'une série de 443 adultes publiée en 1996, le Groupe Français de Cytogénétique Hématologique (GFCH) retrouve

ce chromosome chez 29% des adultes avec une augmentation de la fréquence de cette anomalie avec le vieillissement<sup>15</sup>. La présence de cette anomalie considérée comme de pronostic défavorable a conduit au développement de molécules ciblées qui en ont considérablement amélioré le pronostic (cf. infra).

- Translocation t(v;11q23), réarrangement *KMT2A*

Les translocations impliquant le gène *MLL* (Mixed Lineage Leukemia), maintenant dénommé *KMT2A*, sont des événements fréquemment retrouvés dans les leucémies aiguës et représentent environ 10% des LAL de l'adulte, principalement de phénotype pré-B<sup>16</sup>. Ce gène, situé dans la bande chromosomique 11q23, code pour une lysine méthyltransférase qui agit ainsi comme co-activateur transcriptionnel au niveau de gènes impliqués dans l'embryogénèse et l'hématopoïèse<sup>17</sup>. Son réarrangement au niveau de sa portion N-Terminale aboutit à une protéine de fusion qui, en interagissant avec d'autres protéines et séquences de répression, va être initiatrice de la leucémogénèse en entraînant la surexpression de certains gènes comme *Hoxa9*<sup>18</sup>. Plus de 70 partenaires ont été décrits, mais le partenaire principal dans les LAL de l'adulte est le gène *AFF1* (AF4) situé en 4q21, créant la t(4;11)(q21;q23) qui représente 45% des réarrangement retrouvés<sup>19</sup>. Les LAL de l'adulte avec réarrangement de *MLL* sont considérées comme de mauvais pronostic, même à l'ère des protocoles d'inspiration pédiatrique, avec une survie globale à 5 ans de 25%<sup>20</sup>.

- Translocation t(12;21)(p13;q22), fusion *ETV6-RUNX1*

Décrite pour la première fois en 1994, cette translocation est dite cryptique car très difficilement décelable avec un caryotype conventionnel. Son identification doit passer par la réalisation d'une FISH (Hybridation In Situ en Fluorescence) ou d'une RT-PCR<sup>21</sup>. Bien que fréquente chez l'enfant (25% des LAL), la fusion entre les gènes *ETV6* (TEL) et *RUNX1* (AML1), deux facteurs de transcriptions, n'est retrouvée que chez environ 3% des patients adultes<sup>22</sup>. La protéine qui résulte de ce réarrangement va se fixer sur des séquences promotrices de gènes favorisant la leucémogénèse (prolifération, migration, réponse au stress, mécanismes de transport cellulaire...) <sup>23,24</sup>. Considérée comme de bon pronostic chez l'enfant, les données concernant les LAL avec fusion ETV6-RUNX1 chez l'adulte sont rares. En 2010, Burmeister *et al.* retrouvaient un taux de rémission complète de 100% à 2 ans mais la survie à long terme semblait grevée par les rechutes tardives<sup>25</sup>.

- Hyperdiploïdie (> 50 chromosomes)

Les patients atteints de LAL avec un nombre de chromosomes strictement supérieur à cinquante ont été identifiés comme un groupe de pronostic favorable dès le début des années 1980. Les hyperdiploïdies de 47 à 50 ne sont pas répertoriées dans cette entité car elles sont souvent associées à des anomalies de structure avec leurs valeurs pronostiques respectives. Plus fréquemment retrouvée chez l'enfant (25% des LAL), l'hyperdiploïdie concerne environ 6% des LAL de l'adulte<sup>20</sup>. Elle est caractérisée par le gain non aléatoire de chromosomes et les plus fréquemment impliqués sont les chromosomes X, 4, 6, 10, 14, 17, 18 avec tri ou tétrasomie du chromosome 21. Il n'y a généralement pas ou peu d'autres anomalies génétiques associées, mais en dehors du chromosome de Philadelphie, il n'a pas été démontré de modification du pronostic en présence d'autres anomalies récurrentes. Contrairement à de nombreuses tumeurs hyperdiploïdes, la LAL avec hyperdiploïdie ne semble pas associée à une instabilité génomique, mais serait plutôt, en tout cas chez l'enfant, une anomalie intervenant très tôt dans l'évolution leucémique<sup>26</sup>. Il s'agit d'un caractère conférant un excellent pronostic, y compris chez l'adulte avec plus de 70% de survie globale à 5 ans<sup>20,27</sup>.

- Hypodiploïdie (23 à 43 chromosomes)

Bien que, *stricto sensu*, l'adjectif hypoploïde doit s'appliquer à tous les caryotypes dont le nombre de chromosome est inférieur à 46, il n'est reconnu par l'OMS dans les LAL qu'en deçà de 43 chromosomes. Dans cet ensemble, deux sous-types ont été isolés : les quasi-haploïdes et les hypodiploïdes sévères. Concernant les quasi-haploïdes, ils ont classiquement entre 23 et 28 chromosomes, la plupart des chromosomes n'étant qu'en un seul exemplaire (monosomie). La perte de 2 copies ou les anomalies structurelles sont rares. Les pertes ne sont pas aléatoires et les chromosomes X, Y, 10, 14, 18 et 21 sont le plus souvent conservés. L'évolution sous-clonale des quasi-haploïdes se fait généralement vers un clone hyperdiploïde par endoréplication des chromosomes et ce phénomène peut être à l'origine d'un classement erroné de la LAL comme hyperdiploïde. L'évolution du profil observé sur le caryotype a conduit certains auteurs à utiliser le terme hypodiploïdie/hypotétraploïdie pour caractériser cette entité à ne pas confondre, donc, avec la véritable hyperdiploïdie<sup>28</sup>.

- Translocation t(1;19)(q23;p13), fusion *TCF3-PBX1*

Décrite initialement en 1984, cette translocation, qui existe sous forme équilibrée ou déséquilibrée, est retrouvée dans environ 5% des LAL de l'adulte<sup>21</sup>. Elle implique dans la majorité des cas le gène *TCF3* (E2A) et le gène *PBX1*<sup>29</sup>. *TCF3* code pour un facteur de transcription impliqué dans la maturation des lymphocytes B. *PBX1*, quant à lui, est une « homeobox » exprimée dans tous les tissus à l'exception des lymphocytes. La fusion *TCF3-PBX1* code pour une version tronquée et activée de manière pathologique de *PBX1* qui va conduire à l'activation de nombreux gènes à l'origine de la leucémogénèse<sup>30</sup>. Actuellement, considérée comme de bon pronostic, les LAL avec fusion *TCF3-PBX1* semblent toutefois associées à un risque élevé de rechute méningée<sup>31</sup>.

- Translocation t(5;14)(q31;q32), *IGH-IL3*

Cette entité très rare, qui représente moins de 1% des LAL de l'enfant et de l'adulte, est néanmoins isolée à part dans la classification OMS 2016. La surexpression du gène de l'interleukine 3 (*IL3*) localisé en 5q31, stimulant la lignée éosinophile, est liée au contrôle par les séquences activatrices du gène des chaînes lourdes des immunoglobulines (*IGH*)<sup>32</sup>. L'hyperéosinophilie majeure qui en résulte peut conduire à masquer le diagnostic de LAL. Il existe de multiples autres translocations impliquant le locus *IGH* (chaîne lourde des immunoglobulines) qui ont été récemment décrites avec une dizaine d'autres gènes partenaires, en particulier les gènes de la famille CEBP, de récepteurs de cytokine comme le récepteur de l'EPO ou *CRLF2* (cf. paragraphe Philadelphie-like), ou de micro-ARN comme miR125B, dont l'expression se trouve ainsi augmentée<sup>33</sup>.

- Amplification intra-chromosomique du chromosome 21 : *iAMP21*

L'*iAMP21* est associée aux LAL à haut risque de l'enfant. Elle est exceptionnelle chez l'adulte.

- Anomalies chromosomiques dans les LAL-T

L'OMS 2016 n'a pas distingué d'entité génétique au sein des LAL-T, en raison de la difficulté à affirmer une valeur pronostique du fait de leur rareté.

Les anomalies cytogénétiques observées dans les LAL-T sont principalement des anomalies de structure. Les anomalies de nombre, comme la tétraploïdie, observée dans 5 % des cas, n'ont pas de valeur pronostique avérée en dehors d'exceptionnels cas d'hypodiploïdie à moins de 44 chromosomes, de pronostic défavorable. Les anomalies de structure observées dans les LAL-T contrastent avec celles identifiées dans les LAL-B. En effet, on retrouve une majorité de réarrangements impliquant les locus du TCR avec pour conséquence que les gènes mis à proximité des séquences activatrices des gènes TCR sont surexprimés et/ou exprimés dans des tissus dans lesquels ils ne s'expriment pas physiologiquement.

- LAL à précurseurs T précoces (early-T)

Les LAL à précurseurs T précoces ont une signature immunophénotypique et génétique indiquant leur différenciation T arrêtée à un stade précoce avec la persistance de caractéristiques myéloïdes ou de cellules souches hématopoïétiques. Par définition, les blastes de cette entité expriment le CD7, mais il leur manque le CD1a et le CD8 et ils sont positifs pour au moins un marqueur myéloïde ou de cellule souche<sup>34</sup>. Les mutations de gènes associés aux hémopathies myéloïdes (comme *FLT3*, *NRAS/KRAS*, *DNMT3A*, *IDH1* et *IDH2*) sont fréquemment rapportées à l'inverse des anomalies plus courantes dans les LAL-T comme celles affectant *NOTCH1*<sup>35</sup>. L'étude récente d'une large série de LAL-T n'associait pas les LAL à précurseurs T précoces à un pronostic différent des autres LAL-T<sup>36</sup>.

- Synthèse

Les anomalies cytogénétiques décrites précédemment ont fait l'objet d'une mise à jour des recommandations du Groupe Français de Cytogénétique des Hémopathies (GFCH) en 2016<sup>16</sup>. Elle sépare les anomalies rencontrées au sein des LAL-B et des LAL-T (tableaux 2 et 3).

Anomalies cytogénétiques	Gènes ou nombre modal de chromosomes	Groupe d'âge (fréquence dans les LAL-B)	Caractéristiques cliniques et biologiques
<b>Pronostic favorable</b> Hyperdiploïdie élevée t(12;21)(p13;q22)*	51 à 65 chromosomes <i>ETV6(TEL)-RUNX1(AML1)</i>	Enfant (25 %)/adulte (7 %) Enfant (25 %)/AJA (5 %)/adulte (1 %)	BII (CD10 pos) BII (CD10 pos), exceptionnel après 25 ans
<b>Pronostic intermédiaire</b> t(1;19)(q23;p13) Translocations <i>IGH</i> (14q32) en particulier celles dérégulant <i>CRLF2</i> t(X;14)(p22;q32)* / t(Y;14)(p11;q32)* del(X)(p22p22)* / del(Y)(p11p11)*	<i>TCF3(E2A)-PBX1</i> <i>IGH</i> (14q32) et <i>CRLF2</i> (Xp22 et Yp11) <i>P2RY8</i> et <i>CRLF2</i> (Xp22 et Yp11)	Enfant (5 %)/adulte (5 %) Enfant (10 %)/AJA (20 %)/adulte (8 %)	BIII (μ intracytoplasmique) 22 % des t/ <i>IGH</i> impliquent <i>CRLF2</i> ; profil Ph-like fréquent (indication ITK); délétion <i>IKZF1**</i> ; syndrome de Down ou non
<b>Pronostic défavorable</b> t(9;22)(q34;q11) ou Ph  t(4;11)(q21;q23) et autres t(v;11q23) *  t(17;19)(q22;p13) Quasi-haploïdie Hypodiploïdie sévère/quasi-triploïdie Amplification intrachromosomique du 21 ou iAMP21*	<i>BCR-ABL1</i>  <i>KMT2A-AFF1 (MLL-AF4)</i> et autres transcrits <i>KMT2A (MLL)</i>  <i>TCF3-HLF</i> 24 à 29 chromosomes 30 à 39/60 à 78 chromosomes  Au moins 4 copies <i>AML1</i> sur un chromosome 21 anormal	Enfant (3 %)/adulte (30 %)  Nourrisson (80 %)/enfant (10 %)/adulte (10 %)  Enfant (2 %) Enfant (1 %) Adulte (5 %)/ Enfant (1%)  Enfant (4 %)	BII (CD10 pos), indication d'ITK, délétion <i>IKZF1**</i> BI (CD10 neg)  CIVD, hypercalcémie Anomalies <i>NF1</i> et <i>RAS</i> Mutation <i>TP53</i> somatique ou germinale Pronostic intermédiaire si traitement intensif

Tableau 2 : LAL-B : Principales anomalies cytogénétiques, fréquence et valeur pronostique. Issu des recommandations du Groupe Français de Cytogénétique des Hémopathies (GFCH).

Pronostic relatif actuel	Gènes, transcrits (ancien nom, localisation)	Groupe d'âge (fréquence)	Caractéristiques cliniques et biologiques
<b>Favorable</b> t(10;14)(q24;q11) et t(7;10)(q34;q24)	<i>TCR A/D (14q11)</i> ou <i>TCRB (7q34)</i> et <i>TLX1 (HOX11, 10q24)</i>	Enfant (7 %)/adulte (20 %)	LAL-T matures, association amp <i>ABL1</i>
<b>Intermédiaire</b> t(v;14q11) et t(7q34;v) en dehors de 10q24 ( <i>TLX1</i> ) et 8q24 ( <i>MYC</i> ) t(5;14)(q35;q32)** del(1)(p32p32) Amplification (amp) <i>ABL1**</i> t(11;19)(q23;p13.3) et t(6;11)(q27;q23)	<i>TCR A/D (14q11)</i> ou <i>TCRB (7q34)</i> avec un autre gène  <i>TLX3 (HOX11L2,5q35)</i> et <i>BCL11B(14q32)</i>  <i>STIL (SIL)-TAL1 (1p32)</i> <i>NUP214(CAN)-ABL1(9q34)</i>  <i>KMT2A (MLL,11q23)-MLLT1 (ENL,19p13)</i> <i>KMT2A (MLL,11q23)-MLLT4 (AF6,6q27)</i>	Enfant (13 %)/adulte (15 %)  Enfant (24 %)/adulte (13 %)  Enfant (30 %)/adulte (10 %) Enfant (8 %)/adulte (8 %)  Enfant (10 %)/adulte (3 %)	Association amp <i>ABL1</i>  Fréquence diminuée avec l'âge Anomalie secondaire à <i>TLX1</i> ou <i>TLX3</i> ; sensibilité aux ITK
<b>Défavorable</b> Caryotype complexe  t(10;11)(p12;q14)  t(5;14)(q35;q32)** avec amp <i>ABL1**</i>  Délétion 17p t(v;8q24)	Au moins 5 anomalies chromosomiques non caractérisées  <i>PICALM(CALM,11q14)-MLLT10 (AF10, 10p12)</i>  <i>TLX3 (HOX11L2,5q35)</i> et <i>BCL11B(14q32)</i> avec <i>NUP214(CAN)-ABL1(9q34)</i>  <i>TP53(17p13)</i> Réarrangement <i>MYC (8q24)</i>	Adulte (7 %)  Enfant (6 %)/adulte (10 %)  Enfant (5 %)/adulte (3 %)  Adulte (3 %) Enfant (6 %)/adulte (6 %)	LAL-T immatures  Anomalie secondaire Anomalie primaire ou secondaire ; trisomies 6 ou 7; mutations <i>PTEN</i>

Tableau 3 : LAL-T : Principales anomalies cytogénétiques, fréquence et valeur pronostique. Issu des recommandations du Groupe Français de Cytogénétique des Hémopathies (GFCH).

iv. Biologie moléculaire des LAL de l'adulte

1. LAL de type B

a. IKZF1

*IKZF1* est un gène codant pour le facteur de transcription IKAROS qui régule l'expression de gènes impliqués dans le développement et le fonctionnement du système immunitaire. Il agit également sur l'hématopoïèse et joue un rôle important de gène suppresseur de tumeur dans les LAL<sup>37</sup>. *IKZF1* peut subir différents types d'altérations dans les LAL : il peut s'agir d'une perte d'hétérozygotie (monosomie 7 par exemple), de micro-délétions ou de la perte des exons 4 à 7. La protéine tronquée jouerait alors un rôle dominant négatif sur l'isoforme sauvage. Les délétions d'*IKZF1* sont présentes dans environ 80% des LAL-Ph+ et sont un événement fréquemment acquis lors des crises blastiques de leucémies myéloïdes chroniques<sup>38,39</sup>.

Le rôle pronostique défavorable de la délétion d'*IKZF1* dans les LAL Philadelphie négative a d'abord été mis en lumière dans les populations pédiatriques par une analyse du nombre de copies des gènes chez des patients n'ayant pas un profil cytogénétique défavorable<sup>38,40</sup>. Une délétion d'*IKZF1* était retrouvée chez près de 30% de ces patients.

Chez l'adulte, une délétion d'*IKZF1* est retrouvée chez près de 40% des patients atteints de LAL-B (incluant les sujets avec LAL-Ph+) avec une fréquence qui semble augmenter avec l'âge. Elle était de 25% dans les essais GRAALL-2003 et GRAALL-2005.

b. LAL Philadelphie-like (cf. article en annexe)

Les LAL-B Phi-like sont une nouvelle entité biologique de LAL-B, provisoire dans la classification OMS 2016, considérée à haut risque, présentant différentes altérations biologiques à l'origine d'une expression génique se rapprochant des LAL-Ph+. Au sein de cette entité, il est rapporté de nombreuses altérations des voies ABL et JAK/STAT et près de la moitié des patients présentent une surexpression de CRLF2<sup>41,42</sup>. Si une approche diagnostique standardisée n'a pas encore été adoptée, l'incidence rapportée varie selon l'âge mais un pic est observé chez les 16-30 ans avec 25% des LAL-B dans cette classe d'âge. Les patients avec LAL Ph-like semblent présenter un pronostic défavorable avec une maladie résiduelle plus souvent détectable à l'issue du traitement d'induction et de consolidation. Cependant, des

données prospectives à l'ère des protocoles d'inspiration pédiatrique manquent. De plus, bien qu'il n'existe à l'heure actuelle aucune recommandation consensuelle concernant la prise en charge thérapeutique des patients avec une LAL Ph-like, le fait que les voies JAK/STAT ou ABL soient souvent altérées, pourrait rendre cette nouvelle entité accessible à des thérapies ciblées spécifiques<sup>43,44</sup>.

## 2. LAL de type T

### a. NOTCH1/FBXW7

A l'intérieur de la complexité des altérations génétiques de la LAL-T, la voie NOTCH a été identifiée comme un élément essentiel de la lymphopoïèse T normale et pathologique<sup>45</sup>. Des mutations activatrices de cette voie, via *NOTCH1* (62% des adultes) ou *FBXW7* (24% des adultes), sont fréquemment retrouvées et associées à un pronostic favorable<sup>46</sup>. La plupart de ces mutations concernent le domaine d'hétérodimérisation de *NOTCH1* retardant son élimination ou bien une perte de fonction de *FBXW7*, gène impliqué dans la dégradation de *NOTCH1*.

### b. PTEN/RAS

Les deux voies de signalisation intracellulaires Ras/Raf/MEK/ERK et PI3K/PTEN/Akt/mTOR, favorisant la prolifération cellulaires, et sont également fréquemment dérégulées dans les LAL-T (respectivement 20 et 12% des adultes)<sup>47</sup>. A l'inverse des mutations de la voie NOTCH, elles semblent conférer un pronostic défavorable même lorsqu'elles sont associées aux mutations citées précédemment. Le GRAALL (Group for Research in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia) a démontré en 2009 que les mutations au niveau de *NOTCH1* ou *FBXW7* (retrouvées dans plus de 70% de la série d'adultes) représentent un facteur pronostique favorable indépendant<sup>46</sup>. En 2013, le même groupe propose une classification pronostique où les mutations de *NOTCH1* ou *FBXW7* ne sont de pronostic favorable qu'en l'absence de mutations de *PTEN* ou *RAS*, auquel cas le pronostic est cette fois défavorable<sup>47</sup>.

#### d. Facteurs pronostiques

##### i. Liés à l'hôte

###### 1. Age

L'âge au diagnostic apparaît comme le facteur pronostique indépendant majeur dans le traitement de la LAL, et ce même à l'ère des protocoles actuels<sup>48-53</sup>. Alors que le devenir des enfants, et même des adolescents et jeunes adultes s'est grandement amélioré ces 20 dernières années (cf. chapitre sur les protocoles d'inspiration pédiatrique), les patients de plus de 55 ans restent un groupe de pronostic très défavorable avec une survie globale à 3 ans qui n'excède pas 20%<sup>54</sup>. Si une partie du caractère défavorable est lié aux caractéristiques intrinsèques de la LAL qui vont varier avec l'âge, cela tient aussi à la prise en charge et à la tolérance des traitements. Les spécificités du sujet âgé font l'objet d'un chapitre dédié.

###### 2. Terrain

Le terrain sur lequel survient la LAL est un facteur important pris en compte par les hématologues lors du choix des traitements. La présence de comorbidités, somatiques ou psychiatriques, peut être un frein à la réalisation d'un traitement intensif, voire d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques quand celle-ci est indiquée. La prévalence de ces comorbidités augmente avec l'âge et son impact est particulièrement fort chez le sujet âgé (cf. chapitre dédié).

###### 3. Pharmacogénomique

Bien que pour l'instant réservée à certains centres ou protocoles, l'étude de la pharmacogénomique des patients au diagnostic de LAL est un paramètre influant de manière importante sur la réussite du traitement et la toxicité<sup>55,56</sup>. Le polymorphisme génétique des transporteurs cellulaires et des enzymes métabolisant les médicaments va modifier la pharmacocinétique et la pharmacodynamique des agents anti-leucémiques. Ainsi, plusieurs polymorphismes ont été identifiés comme *GRIA1* avec la L-asparaginase<sup>57</sup> ou *VDR* et *TYMS* pour la corticothérapie<sup>58</sup> mais seul les polymorphismes du *TPMT* a été démontré comme cliniquement relevant dans le métabolisme de la mercaptopurine chez l'enfant<sup>59</sup>. Toutefois, ce type d'analyse n'est pas réalisé en routine.

## ii. Liés à la maladie

### 1. Hyperleucocytose

L'hyperleucocytose a très tôt été identifiée comme un facteur pronostique indépendant dans la LAL de l'enfant<sup>60,61</sup>. Dès 1975, Simon *et al.* étudient rétrospectivement 363 enfants atteints de LAL et traités selon des protocoles hétérogènes entre 1962 et 1971. Pour chacun des sept protocoles analysés, une hyperleucocytose au diagnostic supérieure à 100 G/L était un facteur pronostique défavorable indépendant concernant l'obtention de la rémission complète. En 1986, chez 366 enfants atteints de LAL, Crist *et al.* retrouvaient également un impact négatif d'une hyperleucocytose à partir d'un seuil de 50 G/L.

Chez l'adulte, les LAL sont volontiers plus hyperleucocytaires (30% pour un seuil > 30 G/L et 16% pour un seuil > 100 G/L) et l'hyperleucocytose est également un facteur pronostique défavorable concernant la rechute<sup>48</sup>. Bien que moins pertinent que la maladie résiduelle pour prédire la rechute, l'hyperleucocytose (généralement définie par une leucocytose > 30 G/L pour les LAL pré-B et > 100 pour les LAL-T) reste un facteur pronostic défavorable de risque de rechute à l'ère des protocoles d'inspiration pédiatrique tel que le GRAALL -2003<sup>52,62</sup>.

### 2. Atteinte du système nerveux central

L'atteinte du système nerveux central (SNC) est présente dans environ 10% des LAL de l'adulte au moment du diagnostic<sup>63-66</sup>. Cependant, cette incidence est probablement sous-estimée cliniquement puisque l'incidence sur une série d'autopsie montait à 45%<sup>67</sup>.

L'atteinte du SNC a longtemps été considérée comme un facteur de pronostic défavorable, mais il semble qu'en utilisant des protocoles actuels, l'atteinte du SNC n'influe plus sur le devenir du patient traité. Les études du LALA (Leucémie Aiguë Lymphoblastique de l'Adulte) puis du GRAALL ne retrouvent, en effet, pas d'impact significatif sur la survie globale et la survie sans événement de l'atteinte du SNC au diagnostic<sup>52,63</sup>.

### 3. Immunophénotypage

Avec les protocoles modernes, les LAL-T, longtemps considérées comme de plus mauvais pronostic chez l'enfant semblent avoir désormais un pronostic équivalent aux LAL-B à tous les âges<sup>68</sup>. Le protocole GRAALL-2003 (adultes) remarquait même une tendance à de meilleurs résultats chez les patients atteints de LAL-T<sup>52</sup>. Dans la LAL-B, l'expression de CD20 à la surface des blastes était initialement associée à un pronostic défavorable. L'adjonction de

Rituximab au traitement de la LAL CD20+ de l'adulte permet toutefois d'améliorer la survie sans événement comme démontré par le protocole GRALL-2005-R<sup>69,70</sup>. De la même façon, l'absence du marqueur CD10 est associé au réarrangement de MLL et à un pronostic défavorable<sup>71</sup>.

#### 4. Cytogénétique

La valeur pronostique des anomalies cytogénétiques est détaillée au chapitre I-A-c-iii.

#### 5. Biologie moléculaire

La valeur pronostique des anomalies moléculaires est détaillée au chapitre I-A-c-iii.

### iii. Liés au traitement

#### 1. Corticosensibilité et chimiosensibilité

La corticosensibilité est définie par une blastose circulante inférieure à 1 G/L après une semaine de corticothérapie et une unique injection intrathécale de méthotrexate seul. La corticorésistance (définie par l'absence de corticosensibilité) a été identifiée comme facteur de risque défavorable par le groupe BFM (Berlin-Frankfurt-Münster) en 1987 et est depuis utilisé dans de nombreux groupes (comme le GRAALL), que ce soit chez l'enfant ou l'adulte<sup>72</sup>.

De la même manière, la chimiosensibilité est définie par la clairance des blastes médullaires à J8 ou J14 de l'induction (blastose médullaire inférieure à 5 %). Une chimiosensibilité était associée à une meilleure probabilité d'obtenir une rémission complète après induction dans le protocole LALA-94<sup>73</sup>.

Dans l'essai GRAALL-2003, corticosensibilité et chimiosensibilité restaient deux facteurs pronostiques en analyse univariée.

#### 2. Maladie résiduelle

L'évaluation de la maladie résiduelle (*Minimal Residual Disease* ou MRD) s'est imposée comme l'un des éléments pronostiques les plus puissants en pratique clinique quotidienne<sup>74</sup>. Deux méthodes différentes sont disponibles avec leurs avantages et inconvénients respectifs : la PCR quantitative (qPCR) et la cytométrie en flux (CMF). Si le but

recherché est d'éviter une escalade thérapeutique inutile (intensification, allogreffe, ...), alors le choix d'une technique hautement sensible comme la qPCR est préférable. Chez l'enfant, la négativité de la MRD après induction et consolidation (semaine 12) a permis de définir un groupe à bas risque et fait l'objet de recommandations internationales<sup>75-77</sup>. La positivité de la MRD à ces mêmes points de contrôles est associée à un fort taux de rechute, y compris sur les séries d'adultes<sup>78,79</sup>. Ainsi, le GRAALL a démontré que la MRD en post-induction (seuil retenu de  $10^{-4}$ ) permet de discriminer un groupe à très haut risque, pouvant bénéficier d'une intensification thérapeutique par allogreffe<sup>80</sup>. Enfin, de nouvelles techniques d'évaluation de la MRD, basées sur le séquençage haut débit sont en développement, espérant identifier les différentes populations sous-clonales<sup>81</sup>.

L'évaluation de la MRD par Ig/TCR est l'élément pronostique le plus puissant que ce soit chez l'enfant ou l'adulte. Elle est désormais incorporée dans tous les protocoles modernes.

### 3. Accès au soin

Que ce soit du fait des longues hospitalisations, des transports jusqu'aux centres de soins spécialisés ou du fait des thérapies souvent onéreuses, le traitement des LAL nécessite un investissement majeur sur le plan financier. En France, une étude de 2016 sur les adultes en situation réfractaire ou en rechute estimait que le traitement de rattrapage jusqu'à l'allogreffe était remboursé à hauteur de 108 000 euros<sup>82</sup>. La discrimination de l'accès aux soins par le biais des ressources financières est encore exacerbée dans les pays ne disposant pas d'une assurance santé universelle. Ainsi aux Etats-Unis, chez l'enfant et l'adolescent, le bas niveau socio-économique est corrélé de manière négative à la survie<sup>83,84</sup>. Chez les adultes allogreffés pour une LAL, la mortalité non liée à la rechute est également associée aux conditions macro-économiques, les patients défavorisés étant plus à risque de mourir d'une cause non liée à la maladie<sup>85</sup>.

## B- Traitement de la LAL

### a. Historique

L'histoire du traitement des LAL peut être considérée comme singulière dans le sens où elle permit le développement de pans entiers de l'oncologie moderne (créations de groupes de coopérations, essais cliniques, randomisation, statistiques, ...). Elle correspond à l'émergence de l'hématologie comme discipline à part entière dans les années cinquante. Après la découverte de l'intérêt des soins de support comme la transfusion et l'antibiothérapie, la première rémission de LAL pédiatrique fut décrite en 1948 avec l'aminoptérine, ancêtre du méthotrexate<sup>86</sup>. La première chimiothérapie combinée, le VAMP (Vincristine, Améthoptérine, Mercaptopurine et Prednisone), fut à l'origine des premières rémissions durables chez l'enfant en 1964<sup>87</sup>. En découvrant et appliquant le principe de la chimiothérapie de consolidation, les premières guérisons de LAL pédiatriques furent publiées en 1967 et constituent la première guérison de tumeurs non embryonnaires chez l'humain.

L'histoire de la LAL a préfiguré celle de l'oncologie actuelle : premiers essais randomisés, premiers groupes coopérateurs, premiers développements de soins de support...

### b. Le cas particulier des LAL Philadelphie-positives

Les LAL avec translocation  $t(9;22)$  et son équivalent moléculaire *BCR-ABL1* ont longtemps été traitées dans les mêmes protocoles et avec les mêmes thérapies que les autres LAL, constituant simplement un groupe de pronostic défavorable. La découverte des premiers médicaments ciblant spécifiquement cette tyrosine kinase dérégulée a radicalement transformé la prise en charge et le pronostic des LAL-Ph+. Le taux de survie globale à quatre ans des patients inclus dans le protocole GRAAPH-2003 du GRAALL et ayant bénéficié à ce titre de l'imatinib était de 52% *versus* 20% avant l'ère des inhibiteurs de tyrosine-kinase (ITK)<sup>88</sup>. De nombreuses études ont montré que les ITK (imatinib, dasatinib, nilotinib puis ponatinib) étaient efficaces dans le traitement de la LAL, que ce soit en combinaison avec une chimiothérapie standard (d'intensité souvent atténuée) ou même en monothérapie. L'imatinib et le dasatinib font donc désormais partie des standards de traitement de la LAL-Ph+<sup>89</sup>.

Par conséquent, depuis les années 2000, le traitement des LAL-Ph+ diffère des LAL Philadelphie-négatives avec différentes approches et l'inclusion des patients dans des essais cliniques spécifiques.

c. Les produits de chimiothérapie

i. Corticoïdes

L'utilisation des corticoïdes dans le traitement de la LAL remonte aux années 1950 avec l'utilisation de prednisone chez l'enfant, bien avant que leur rôle ne commence à être élucidé<sup>90</sup>. Les glucocorticoïdes se fixent sur le récepteur aux glucocorticoïdes humain (hGR) situé au niveau nucléaire. Cette fixation va induire un changement de conformation et libérer le récepteur des protéines chaperonnes pour aller agir comme régulateur de la transcription (figure 2).

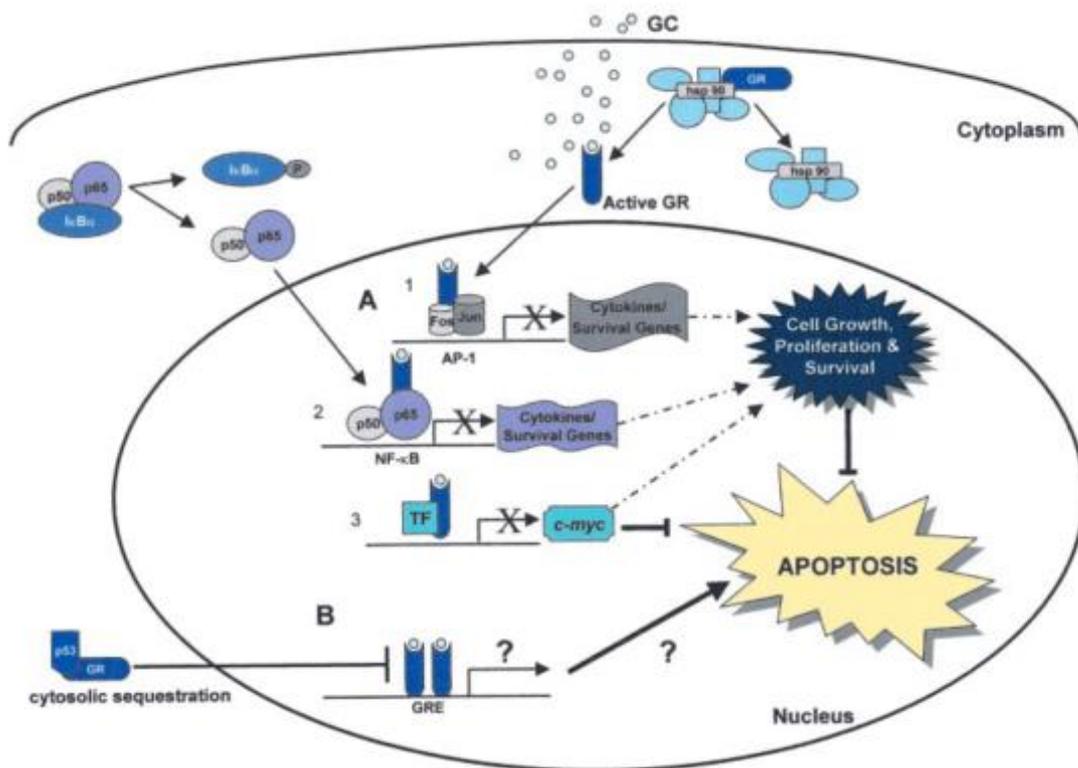


Figure 2 : Induction de l'apoptose par les glucocorticoïdes via la régulation de la transcription. Issu de *Mechanisms of Glucocorticoid-mediated Apoptosis in Hematological Malignancies*, Greenstein et al.

Bien qu'imparfaitement élucidé, le mode d'action anti-leucémique des corticoïdes passerait par l'inhibition des voies de signalisation cellulaire de survie et de croissance, menant à l'apoptose des cellules de LAL.

A l'heure actuelle, tous les groupes coopérateurs intègrent des corticoïdes dans leurs protocoles de LAL. Les patients traités avec un protocole de type BFM (cf. chapitre spécifique) reçoivent une préphase de corticoïdes avant l'induction. Les corticoïdes sont présents dans toutes les phase d'induction, lors des intensifications retardées et parfois en entretien. Les principales toxicités de la corticothérapie sont l'augmentation du risque infectieux, le déséquilibre glycémique, les troubles métaboliques et digestifs.

Une méta-analyse chez l'enfant a comparé la prednisone avec la dexaméthasone. Cette dernière semble présenter une meilleure efficacité concernant la survie sans progression mais au prix d'une toxicité plus importante<sup>91</sup>.

## ii. Vincristine

La vincristine est un poison du fuseau mitotique isolé à partir de la pervenche de Madagascar *Vinca Rosea*. En se fixant sur la tubuline, elle empêche sa polymérisation en microtubules et provoque l'arrêt du cycle cellulaire chez les cellules en cours de mitose<sup>92</sup>. La dépolymérisation des tubules impliqués dans le transport des neuromédiateurs est à l'origine de la toxicité neurologique périphérique de la vincristine. L'utilisation de vindésine permet de limiter cette toxicité. Il existe également une interaction au niveau du métabolisme des cytochromes avec les azolés utilisés en prophylaxie antifongique qui majorent cette toxicité.

Depuis les années cinquante, la vincristine fait partie intégrante de la vaste majorité des protocoles de traitement des LAL chez l'enfant et l'adulte. Sa bonne tolérance permet son utilisation chez le sujet âgé. Après avoir démontré son efficacité dans la prévention des rechutes, son rôle en entretien reste discuté<sup>93</sup>.

## iii. Anthracyclines

Les anthracyclines sont des antibiotiques produits par les actinobactéries qui agissent comme inhibiteurs de la topoisomérase II. Elles sont utilisées dans les LAL pédiatriques depuis

les années soixante mais le premier essai randomisé confirmant leur intérêt date de 1984<sup>94</sup>. Leurs principales toxicités sont cardiaques, essentiellement dose-dépendantes, et hématologiques avec une forte myélosuppression. Le sur-risque cardiovasculaire chez les patients fragiles (enfants, sujets âgés) conduit les groupes coopérateurs à privilégier la diminution, voire la suppression, des anthracyclines des schémas de traitement de la LAL en première ligne. Il existe également un risque de leucémie secondaire.

#### iv. Méthotrexate à forte dose

L'acide folique est un élément clé de la synthèse d'ADN. Le méthotrexate est un inhibiteur de la dihydrofolate réductase indispensable au métabolisme de l'acide folique. Sa présence induit un déficit en bases puriques et pyrimidiques, aboutissant à un défaut de synthèse de l'ADN et un blocage du cycle cellulaire conduisant la cellule à l'apoptose. Les cellules tumorales sont plus sensibles à ce phénomène<sup>95</sup>. Par ailleurs, cette toxicité peut être antagonisée par l'administration d'acide folinique qui va limiter la toxicité au niveau des cellules non tumorales. La pharmacologie et l'élimination rénale sont bien décrites et permettent la gestion d'une toxicité parfois très sévère notamment après utilisation à fortes doses (> 500 mg/m<sup>2</sup>). Ses autres effets indésirables sont principalement muqueux, hépatiques, hématologiques et neurologiques<sup>96</sup>.

Le méthotrexate à forte dose dans les LAL pédiatriques fut expérimenté pour la première fois dans les années soixante<sup>97</sup>. Pour son excellente diffusion dans le SNC, le méthotrexate à forte dose est désormais intégré à la majorité des protocoles de chimiothérapie des LAL de l'enfant, mais également de l'adulte parfois à doses réduites<sup>98</sup>. Il est notamment prescrit en phase de consolidation dans le protocole GRAALL-2014 (NCT : 02617004).

#### v. L-asparaginase

La L-asparaginase est une enzyme qui convertit l'asparagine en acide aspartique dans le milieu extracellulaire<sup>99</sup>. Les cellules leucémiques expriment peu l'asparagine synthétase et sont donc incapables d'en produire plus quand elles sont exposées à la L-asparaginase. Alors que les cellules normales contiennent un taux important d'asparagine synthétase et sont capables de produire de l'asparagine, les cellules leucémiques vont avoir une sensibilité

augmentée à la déplétion extracellulaire en asparagine et cela va conduire à la mort cellulaire par l'inaptitude à produire les protéines asparagine-dépendantes.

Plusieurs formes d'asparaginase existent. Trois dérivent de la bactérie *Escherichia coli* : la forme native et la forme pégylée, auxquelles on peut rajouter une forme chargée dans les érythrocytes. La quatrième forme est l'Erwinase<sup>®</sup>, dérivée de la bactérie *Erwinia chrysanthemi*.

Depuis qu'elle a été isolée en 1963 dans le sérum de cochon d'inde, la L-asparaginase a été intégrée aux protocoles de chimiothérapie des LAL. Malgré son efficacité démontrée dans de nombreux essais, la L-asparaginase présente de nombreux effets indésirables : hypersensibilité (3% de grades 3-4), troubles de la coagulation (30% tous grades), pancréatites (2% de grades 3-4), toxicité neurologique (2% de grades 3-4). Elle a été approuvée par la FDA (Food and Drug Administration) en 1978. L'Erwinase<sup>®</sup> a pour sa part été approuvée en 2011 en cas d'allergie à la première forme. Les deux formes semblent avoir une efficacité et une tolérance similaires<sup>99</sup>.

#### vi. Cyclophosphamide

Le cyclophosphamide est un agent alkylant de la famille des oxazaphosphorines. Son action cytotoxique résulte de sa capacité à fixer sur l'ADN des groupements hydrocarbonés. La conséquence de cette réaction est le blocage de la transcription et de la réplication de façon indépendante du cycle cellulaire. L'utilisation en monothérapie a été étudiée dans les années soixante en rechute avec 10-20% de RC<sup>100</sup> et le cyclophosphamide a été ajouté aux phases d'intensification de nombreux protocoles pédiatriques comme les BFM-like (cf. chapitre suivant).

D'autre part, le cyclophosphamide est à l'origine du protocole de traitement des LAL de l'adulte hyper-CVAD (cf. chapitre spécifique) originellement créé pour traiter les lymphomes de Burkitt en maintenant une forte dose-intensité.

La toxicité du cyclophosphamide est surtout hématologique et gonadique mais il peut être à l'origine de cystites hémorragiques. Il existe également un risque de cancers secondaires.

Corticoïdes, vincristine, anthracyclines, méthotrexate, cyclophosphamide et L-asparaginase sont les traitements chimiothérapeutiques utilisées comme colonne vertébrale de la plupart des protocoles modernes de LAL de l'adulte.

## vii. Notion de dose-intensité

L'intervalle qui sépare les cycles de traitement (ou cures) définit la dose-intensité. Celle-ci dépend du nombre de cures programmées, des principales toxicités attendues, des conditions de reprise du traitement (récupération clinique et biologique du patient), des toxicités nécessitant un arrêt ou retard du traitement, des mesures préventives ou curatives utilisées en cas de toxicité majeure et des modifications du traitement rendues nécessaires par une toxicité accrue, régies par des règles d'adaptation de posologie.

Plusieurs études dans la LAL de l'enfant, bien qu'hétérogènes dans leur méthodologie, ont démontré l'importance du respect du délai entre les différentes administrations de chimiothérapie<sup>101-103</sup>. Un allongement de ce délai, que ce soit par toxicité, manque de soins de support ou inobservance, était associé à une baisse de la survie sans maladie.

### d. Les protocoles pédiatriques

#### i. Principes généraux de la première ligne

Entre 1981 et 2000, plus de 6000 enfants ont été traités dans cinq essais du groupe BFM. Ces essais étaient menés dans 82 centres d'Allemagne, d'Autriche et de Suisse. La survie sans événement et la survie globale à 10 ans sont passés respectivement de 65 et 67% à 78 et 85 % entre le protocole BFM-81 et le protocole BFM-95<sup>104</sup>. L'objectif du groupe BFM était à chaque fois d'administrer aussi peu de chimiothérapie que possible pour prévenir la rechute. Depuis les premiers résultats de ces essais, beaucoup de groupes coopérateurs (EORTC/CLG, UKALL, DCOG, COG, SOPHO...) ont repris le cœur de la stratégie de ce groupe pour développer leurs propres essais, souvent appelés BFM-like. Ce chapitre présente les principes qui constituent la colonne vertébrale de la plupart des protocoles de chimiothérapie de première ligne dans la LAL de l'enfant.

#### ii. Préphase de corticothérapie

Le principe de la préphase de corticoïdes est d'exposer chaque patient de manière précoce aux stéroïdes afin d'évaluer la réponse *in vivo* à cette thérapie de façon individuelle. Dans l'essai BFM-83, 630 enfants atteints de LAL ont été exposés de la sorte pendant 8 jours

avant la chimiothérapie dite d'induction et leur réponse à cette induction a été évaluée en fonction de la réponse à la préphase<sup>72</sup>. Dans cet essai prospectif, 7,6% des patients présentaient un taux de blastes circulants  $> 1000/\text{mm}^3$  à J8 de la corticothérapie. Dans ce sous-groupe, la survie sans événement à 21 mois était de 43% contre 76% pour le groupe avec blastose  $< 1000/\text{mm}^3$ . Les patients de ce groupe considéré à haut-risque étaient plus nombreux à être réfractaires à la chimiothérapie d'induction, répondeurs tardifs ou à rechuter. Dès lors, dans les essais prospectifs suivants, la corticorésistance définie par une blastose dans le sang périphérique à J8 de la corticothérapie  $> 1000/\text{mm}^3$  est un facteur pronostique de rechute/état réfractaire. Bien qu'actuellement surpassée par l'évaluation de la MRD, la corticosensibilité a longtemps été le paramètre le plus important dans la stratification du risque<sup>105</sup>.

La préphase de corticoïdes permet d'évaluer la sensibilité *in vivo* des blastes aux corticoïdes pour chaque patient. La corticorésistance, facteur pronostique défavorable, est définie par la persistance de  $> 1000$  blastes/ $\text{mm}^3$  dans le sang périphérique à J8 des corticoïdes.

### iii. Phase d'induction et consolidation : Protocol-I

En 1977, l'équipe du Pr Riehm à Berlin publie le protocole dit de « Berlin Ouest » qui consiste en une induction de 8 semaines comprenant les 7 produits de chimiothérapie les plus efficaces de l'époque (prednisone, vincristine, daunorubicine, L-asparaginase, aracytine, cyclophosphamide et 6-mercaptopurine) suivie d'une prophylaxie méningée<sup>106</sup>. La survie sans événement à 5 ans dans cet essai était de 55%. Le Protocol-I a été repris dans les 5 essais du BFM avec toutefois quelques améliorations : la dose de daunorubicine fut diminuée ( $30 \text{ mg}/\text{m}^2 \times 4$ ), l'administration de L- asparaginase fut espacée ( $10\,000 \text{ UI}/\text{m}^2$  tous les 3 jours en seconde partie d'induction) et les doses de méthotrexate furent augmentées ( $5000 \text{ mg}/\text{m}^2/24\text{h} \times 4$ ) entraînant l'amélioration de la survie globale et sans maladie<sup>107</sup>.

### iv. Stratification du risque

L'analyse rétrospective de l'essai BFM 70/76 a permis d'isoler le fait que la masse tumorale au diagnostic était un facteur pronostique important. Le groupe a donc développé

initialement un score basé sur la blastose dans le sang périphérique, la taille de la rate et du foie pour stratifier en trois groupes de risque les patients (BFM-RF pour *BFM Risk Factor*)<sup>108</sup>. Le but de cette stratification était de moduler l'intensité du traitement administré pour épargner le groupe à faible risque et, *a contrario*, de suivre un schéma plus intensif pour les patients à haut risque. La corticorésistance fut intégrée au BFM-RF dans l'essai BFM-86. Dans l'essai BFM-95, le BFM-RF était abandonné pour une stratification plus complexe basée sur la leucocytose au diagnostic, l'âge, la corticorésistance mais aussi l'immunophénotypage et la cytogénétique<sup>109</sup>. Dans cet essai, par exemple, la diminution des anthracyclines dans le groupe de risque standard ne s'accompagnait pas d'une diminution de la survie sans événement. Le principe de cette stratification par risque est repris dans les protocoles actuels de traitement des LAL, incorporant dorénavant d'autres facteurs tels que la MRD ou la biologie moléculaire<sup>31</sup>.

#### v. Intensification retardée : Protocol-II

Dans l'essai BFM-76/79, une phase dite d'intensification retardée est introduite et nommée Protocol-II<sup>110</sup>. Il ne s'agissait alors ni plus ni moins que de la répétition de la phase d'induction après la consolidation et cette phase permettait alors d'améliorer la survie des patients classés à haut-risque par rapport à la cohorte historique du BFM-76. Ce résultat fut répété sur une cohorte américaine de 1600 patients, y compris chez les patients à risque intermédiaire, et intégré aux protocoles suivants du BFM avec certaines modifications<sup>111</sup>.

Le principe de l'intensification retardée a été un progrès majeur dans l'évolution des protocoles pédiatriques de LAL et reste utilisé de nos jours.

#### vi. Prophylaxie méningée

Avant la généralisation du méthotrexate à forte dose, l'irradiation encéphalique était réalisée à l'issue de la consolidation du Protocol-I, puis à partir de l'essai BFM-83 à l'issue de l'intensification retardée. L'irradiation prophylactique a pu être diminuée à 12 Gy suite aux résultats de l'essai BFM-81. Son indication fut progressivement restreinte jusqu'à être réservée aux LAL-T ou les rares LAL-B de haut risque dans l'essai BFM-95<sup>109</sup>. Le méthotrexate à dose

intermédiaire ( $500\text{mg}/\text{m}^2 \times 4$ ) fut utilisé pour la première fois dans l'essai BFM-81 puis étendu à tous les groupes de risque dans le BFM-83. Quant à la prophylaxie par chimiothérapie intrathécale, elle était administrée durant les phases intensives et fut progressivement augmentée de sept injections dans le protocole BFM-81 à onze dans le BFM-95. Les patients avec atteintes du SNC recevaient deux injections supplémentaires à chaque phase intensive<sup>107</sup>.

Du fait d'une toxicité particulièrement critique de la radiothérapie encéphalique chez l'enfant, les différents protocoles du BFM et des autres groupes coopérateurs ont cherché à la limiter aux sujets à haut voire très haut risque en augmentant les doses de chimiothérapie intrathécale et le méthotrexate dispensé en consolidation. Moins de 20% des enfants traités pour une LAL sont désormais irradiés.

#### vii. Entretien

Le traitement dit d'entretien ou maintenance est basé sur la prise orale de méthotrexate ( $20\text{mg}/\text{m}^2/\text{sem}$ ) et de 6-mercaptopurine ( $50\text{mg}/\text{m}^2/\text{j}$ ). Si la durée de cette phase est variable selon les essais du BFM, l'attitude retenue fut d'adapter l'entretien pour obtenir une durée totale de traitement de 24 mois. Certains groupes à haut risque recevaient également des réinductions à base de vincristine. Bien que les modalités et la durée de la phase d'entretien soient encore débattues, il est bien démontré que le respect de la dose-intensité lors de cette phase est un facteur pronostique de la rechute chez l'enfant<sup>112</sup>.

Ainsi, la phase d'entretien est retenue dans la majorité des protocoles actuels<sup>95</sup>.

#### viii. Une place restreinte de l'allogreffe

Seule une fraction de patients à très haut risque était allogreffée en première RC. Dans les protocoles BFM-90 et BFM-95, la proportion de ces patients étaient respectivement de 1,2% et 2,7%. Ceci contraste avec la prise en charge chez l'adulte (cf. chapitres spécifiques).

## e. Les protocoles adultes

### i. Différences avec les protocoles pédiatriques

Il peut sembler surprenant que les protocoles utilisés chez l'adulte diffèrent rapidement de ceux utilisés chez l'enfant. Plusieurs éléments expliquent pourtant cette observation<sup>113</sup>.

D'abord, l'environnement cytogénétique et moléculaire des LAL de l'enfant et de l'adulte ont rapidement été identifiés. Les adultes possèdent plus souvent des caractéristiques défavorables associés à une résistance au traitement, notamment le chromosome de Philadelphie. A l'inverse, les altérations génétiques favorables comme l'hyperdiploïdie ou le gène de fusion *ETV6-RUNX1* sont plus rares chez l'adulte.

Deuxièmement, il est clairement apparu que la tolérance des traitements intensifs était meilleure chez l'enfant alors que les décès en cours de traitement sont fréquents chez l'adulte, particulièrement après 40 ans. L'intensification des régimes de chimiothérapie à partir des années cinquante s'est accompagnée de nets progrès en termes de rémission et de survie chez l'enfant. En parallèle, les résultats chez l'adultes étaient largement inférieurs en partie du fait des causes évoquées précédemment. En raison des bénéfices de l'allogreffe observés dans la leucémie aiguë myéloïde (LAM), beaucoup de groupes coopérateurs adultes se sont orientés vers des protocoles « *AML-like* » c'est-à-dire basés sur un concept d'induction, consolidation courte et intensification avec auto- ou allogreffe.

Au total, la différence entre les traitements pédiatriques et ceux de l'adulte n'a cessé de se creuser jusqu'au début des années 2000 avec l'avènement des protocoles adultes d'inspiration pédiatrique.

### ii. Hyper-CVAD

Développé par l'équipe du MD Anderson Cancer Center (MDACC) de Houston, Etats-Unis, le protocole hyper-CVAD (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicine et dexaméthasone) est inspiré du protocole intensif utilisé dans le traitement des leucémies/lymphomes de Burkitt<sup>114,115</sup>. La dose-intensité était rendue possible par l'utilisation de soins de support modernes comme l'antibiothérapie large spectre, les antifongiques et les facteurs de croissance granulocytaires. Le protocole consistait en l'alternance de quatre cycles de hyper-CVAD comprenant des cycles de méthotrexate à forte dose et aracytine à forte dose. Un entretien était prévu pour les LAL-T. En 2000, la publication des résultats de ce protocole fait état de résultats prometteurs. Deux-cent quatre patients étaient inclus avec un âge médian de 39 ans. Le taux de rémission complète était de 91% avec 6% de décès lors de l'induction.

La survie globale à 5 ans était de 39% avec une survie sans événement à 5 ans de 38%. Les effets indésirables liés à la myélotoxicité du protocole étaient majeurs avec 10% d'événements indésirables graves durant la phase intensive. Une version encore intensifiée incorporant également de la L-asparaginase et une prophylaxie méningée plus importante, s'inspirant en ce sens de l'expérience pédiatrique a été publiée en première rechute<sup>116</sup>.

### iii. Le protocole LALA-94

Le protocole LALA-94 est un protocole multicentrique franco-belgo-suisse ayant inclus 922 patients de 18 à 55 ans que la période allant de 1994 à 2002<sup>73</sup>. L'âge médian était de 33 ans et les patients avec chromosome de Philadelphie étaient inclus dans l'analyse. Le traitement consistait en une phase d'induction avec vincristine, cyclophosphamide, prednisone et une randomisation entre idarubicine et daunorubicine puis une phase de consolidation selon le risque (évalué par des critères cliniques, immunophénotypiques et cytogénétiques). Les patients considérés à haut risque étaient dirigés vers l'intensification par auto- ou allogreffe. Le taux de rémission complète était de 84%. Pour les patients sans chromosome de Philadelphie, la survie sans événement à 3 ans était de 38% pour le groupe à haut risque contre 44% dans le groupe de risque standard. La mortalité durant l'induction était de 5%.

## f. Protocoles d'inspiration pédiatrique

### i. Qu'est-ce que l'« inspiration pédiatrique » ?

En 2003, la publication par Boissel *et al.* d'un article comparant les résultats d'un protocole pédiatrique (FRALLE93) et d'un protocole adulte (LALA94) chez une population d'adolescent et jeunes adultes révèle la supériorité des régimes pédiatriques dans cette population<sup>117</sup>. Au total, entre 2003 et 2008, cinq études ont comparé les protocoles pédiatriques avec ceux des adultes chez une population d'AJA dans les années 2000<sup>117-121</sup>. Les caractéristiques et résultats de ses études sont résumées dans le tableau 4. L'intérêt de ces études vient du fait que, dans la plupart des pays, les AJA pouvaient être adressés selon les pratiques locales à un service d'oncologie pédiatrique ou adulte et ainsi être recrutés dans un protocole pédiatrique ou adulte. De façon surprenante à l'époque, les résultats étaient très significatifs et reproductibles d'un pays à l'autre. A cinq ans, les gains en survie globale et en survie sans progression allaient respectivement de 16 à 35% et 15 à 41% toujours en faveur des protocoles pédiatriques. Bien que l'existence de facteurs confondants ait été questionnée tels que le statut

hormonal ou l'âge statistiquement plus élevé dans les protocoles adultes, seuls deux facteurs significatifs ressortent de ces études : le protocole en lui-même et le respect de la dose-intensité du protocole.

Essai	Années	Âge pris en compte	Patients (N)	RC (%)	SSE	SG	Référence
<b>FRALLE-93</b>	1993-1999	15-20	77	94	67% (5 ans)	78% (5 ans)	Boissel <i>et al.</i> JCO 2003
<b>LALA-94</b>	1994-2000	15-20	100	83	41% (5 ans)	45% (5 ans)	Boissel <i>et al.</i> JCO 2003
<b>DCOG 6-9</b>	1985-1999	15-18	47	98	69% (5 ans)	79% (5 ans)	De Bont <i>et al.</i> Leukemia 2004
<b>HOVON 5/18</b>	1985-1999	15-18	44	91	34% (5 ans)	38% (5 ans)	De Bont <i>et al.</i> Leukemia 2004
<b>UKALL 97-99</b>	1997-2002	15-17	61	98	65% (5 ans)	71% (5 ans)	Ramanuchajar <i>et al.</i> Cancer 2007
<b>UKALL 12/E2993</b>	1997-2002	15-17	67	94	49% (5 ans)	56% (5 ans)	Ramanuchajar <i>et al.</i> Cancer 2007
<b>NOPHO 92</b>	1992-2000	15-18	36	ND	74% (5 ans)	<i>DND</i>	Hallbook <i>et al.</i> Cancer 2006
<b>Adult ALL Group</b>	1992-2000	15-20	23	ND	41% (5 ans)	<i>DND</i>	Hallbook <i>et al.</i> Cancer 2006
<b>CCG</b>	1989-1995	16-20	197	90	63% (7 ans)	67% (7 ans)	Stock <i>et al.</i> Blood 2008
<b>CALGB</b>	1989-1995	16-20	124	90	34% (7 ans)	46% (7 ans)	Stock <i>et al.</i> Blood 2008

Tableau 4 : Caractéristiques et résultats des essais chez les AJA. 5 études comparant les protocoles adultes et pédiatriques. Les protocoles adultes sont décrits sur les lignes grises et les protocoles pédiatriques sur les lignes blanches. DND : Donnée Non Disponible, SG : Survie Globale, SSE : Survie Sans évènement. *Adapté et mis à jour à partir de Dombret et al. Curr Hematol Malig Rep 2014.*

Les protocoles pédiatriques utilisaient de plus fortes doses de drogues non myélotoxiques tels que la vincristine, les corticoïdes et la L-asparaginase. Ils incluaient une phase dite d'intensification retardée qui consistaient à répéter le schéma utilisé à l'induction une fois en rémission complète. Les schémas de traitement utilisaient également de plus fortes doses de méthotrexate à l'inverse des schémas « *AML-like* » des adultes qui comprenaient plus d'anthracyclines, de cyclophosphamide et d'étoposide, y compris durant les phases de consolidation. Les périodes de neutropénie induites par ces drogues myélotoxiques entraînaient une exposition très discontinue des patients à la chimiothérapie.

Par ailleurs, la dose-intensité liée au plan d'administration était probablement plus respectée dans les unités pédiatriques, potentiellement du fait du délai variable nécessaire à la reconstitution hématologique et aux infections plus fréquentes qui en découlaient. Ainsi, des rechutes dues au délai entre l'obtention de la RC et la mise en place de la chimiothérapie de consolidation sont plus fréquemment rapportées avec les protocoles adultes intensifs du fait de l'impossibilité de maintenir une dose-intensité suffisante<sup>113</sup>.

*“Pediatricians administer these treatments with a military precision on the basis of a near - religious conviction about the necessity of maintaining prescribed dose and schedule come hell, high water, birthdays, Bastille Day, or Christmas.”*

Charles A. Shiffer Differences in Outcome in Adolescents With Acute Lymphoblastic Leukemia: A Consequence of Better Regimens? Better Doctors? Both? JCO 2003

Ce constat étant fait, la transposition simple des protocoles pédiatriques chez l'adulte n'est pas sans poser des difficultés. La fréquence des effets indésirables peut être anticipée comme augmentée notamment en ce qui concerne la myélotoxicité, l'hypertension, le diabète, la neurotoxicité ou encore les complications de la L-asparaginase. Ainsi, certains centres ont mené l'expérience de transposer directement les protocoles pédiatriques chez l'adulte afin de déterminer l'âge maximal garantissant une bonne tolérance du régime de chimiothérapie en incluant des patients jusqu'à 55-60 ans<sup>122-124</sup>. Ces études, bien que limitées et monocentriques, ont montré des résultats très satisfaisants (résumés dans le tableau 5) mais un surcroît de toxicité chez les sujets les plus âgés. Les premiers essais prospectifs se sont focalisés sur les jeunes adultes. En 2008, l'équipe catalane de Ribera *et al.*, démontre l'équivalence de leur régime de chimiothérapie intensif à destination des adolescents (PETHEMA ALL-96) chez de jeunes adultes jusqu'à 30 ans<sup>125</sup>. Les taux de réponse sont excellents avec 93% de RC et la survie globale et la survie sans progression à 6 ans étaient respectivement de 61 et 69%. Le groupe

coopératif Belgo-Néerlandais HOVON démontra pour sa part la possibilité d'adapter le traitement pédiatrique FRALLE-93 jusqu'à l'âge de 40 ans<sup>126</sup>. Le taux de RC après induction était de 91%. La survie globale et la survie sans progression à 2 ans étaient respectivement de 72 et 66% mais 40% des patients ont présenté une infection de grade 3 ou 4. Ces résultats furent reproduits par plusieurs autres groupes<sup>124,127-134</sup>. Les résultats de ces études sont résumés dans le tableau 5.

Essai	Âge pris en compte	Patients (N)	Âge médian	RC (%)	SSE	SG	Référence
DFCI 00-01	18-50	75	28	84	72% (7 ans)	77% (2 ans)	DeAngelo <i>et al.</i> (ASH 2007)
USCH (A-BFM)	19-57	34	33	97	DND	DND	Douer <i>et al.</i> (ASH 2007)
PETHEMA ALL-96	15-30	81	20	98	61% (6 ans)	69% (6 ans)	Ribera <i>et al.</i> (JCO 2008)
FRALLE 93	17-40	54	26	91	66% (2 ans)	72% (2ans)	Rijeneveld <i>et al.</i> (Leuk 2011)
FRALLE 93	18-55	40	33	90	65% (5 ans)	71% (5 ans)	Haiat <i>et al.</i> (Leuk Res 2011)
FRALLE 2000	15-29	89	19	99	61% (5 ans)	66% (5 ans)	Cluzeau <i>et al.</i> (ASH 2012)
JACLS ALL-02-HR	16-24	138	19	97	71% (4 ans)	74% (4 ans)	Sakura <i>et al.</i> (ASH 2012)
A-BFM	13-40	85	21	94	70% (3 ans)	74% (3 ans)	Rytting <i>et al.</i> (Cancer 2014)
FRALLE 93	16-45	40	23	98	70% (3 ans)	70% (3 ans)	Hocking <i>et al.</i> (Leuk Lym 2014)
BFM	18-50	20	25	95	44% (5 ans)	54% (5 ans)	Alacacioglu <i>et al.</i> (Chemotherapy 2014)
A-BFM	16-50	24	20	100	76% (3 ans)	77% (3 ans)	EL-Cheikh <i>et al.</i> (Clin Lym Myel Leuk 2017)
COG C10403	16-39	318	24	DND »	66% (2 ans)	78% (2 ans)	Stock <i>et al.</i> (ASH 2014)

Tableau 5 : Caractéristiques et résultats des essais de protocoles pédiatriques chez l'adulte. DND : Donnée Non Disponible, SG : Survie Globale, SSE : Survie Sans évènement. *Adapté et mis à jour à partir de Dombret et al. Curr Hematol Malig Rep 2014.*

Partant du constat que les protocoles pédiatriques de LAL étaient plus efficaces que les protocoles adultes, de nombreux groupes ont transposé ces protocoles chez l'adulte. Ainsi, chez les patients jusqu'à l'âge de 40 ans, la faisabilité et l'efficacité de cette démarche a été validée permettant une survie sans progression jusqu'à 70% à 5 ans.

ii. Le protocole GRAALL-2003

Le protocole GRALL-2003 est un essai multicentrique conduit au sein de 70 centres en France, en Belgique et en Suisse. Son objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'un protocole d'inspiration pédiatrique chez les patients atteints de LAL-B Philadelphie-négative jusqu'à 60 ans, il a été publié en 2009<sup>52</sup>. De novembre 2003 à novembre 2005, 225 patients de 15 à 60 ans ont été inclus avec un âge médian de 31 ans. Soixante-dix-huit patients avaient plus de 40 ans. Les patients recevaient une préphase de corticoïdes puis une induction comprenant de la prednisone (60mg/m<sup>2</sup>/j de J1 à J14), de la daunorubicine (50mg/m<sup>2</sup>/j de J1 à J3 et 30 mg/m<sup>2</sup> à J15 et J16), de la vincristine (2mg à J1, J8, J15 et J22), de la L-asparaginase (6000UI/m<sup>2</sup>/j à J8, J10, J12, J20, J22, J24, J26 et J28) ainsi que du cyclophosphamide (750mg/m<sup>2</sup>/j à J1 et J15, 500mg/m<sup>2</sup>/j à J15 et J16 en cas de mauvaise réponse). Une prophylaxie méningée était réalisée par chimiothérapie intrathécale puis par radiothérapie (18 Gy). Une consolidation double débutait dès la récupération hématologique suivie d'une intensification retardée. Le plan d'administration du protocole est décrit dans l'annexe 1. Au total, les patients recevaient 16 fois plus de L-asparaginase, 3,7 fois plus de vincristine et 8,6 fois plus de prednisone que les patients du précédent protocole (LALA-94<sup>73</sup>).

Un groupe à haut-risque était défini selon les critères suivants : hyperleucocytose > 30 G/L, atteinte du SNC, cytogénétique considérée défavorable selon le GFCH en 2004, cortico-ou chimiorésistance, MRD élevée. Les patients à haut risque de moins de 55 ans avaient une indication à une allogreffe de cellule souches hématopoïétique en présence d'un donneur familial ou phéno-identique 10/10 après une ou deux consolidations et conditionnement myéloablatif.

Le taux de RC était de 93,5%. Six pourcents des patients sont décédés pendant l'induction, 66% des patients étaient considérés comme à haut risque. Soixante-cinq patients

(49% des haut-risque) ont été allogreffés. La survie sans événement et la survie globale à 42 mois était respectivement de 55 et 60%. La comparaison avec les données historiques du protocole LALA-94 est en faveur du protocole GRAALL-2003 avec une survie globale à 5 ans de 66 *versus* 44%. Il est notable que, à ce stade, ce bénéfice ne s'observe pas chez les patients de plus de 45 ans (42 *versus* 30% de survie globale à 5 ans) malgré une tendance à l'amélioration. Ces résultats seront précisés avec l'analyse du protocole GRAALL-2005.

Le protocole GRAALL-2003 partage à de nombreux égards l'esprit des protocoles pédiatriques. Les doses de chimiothérapies non myélotoxiques sont augmentées et le respect de la dose-intensité est composante intégrale du schéma thérapeutique. Une intensification retardée est une innovation chez l'adulte et l'entretien est inspiré de ce qui se fait chez l'enfant. Des protocoles adultes, on retient la prophylaxie méningée avec l'irradiation encéphalique et le recours à l'allogreffe dans les situations à haut-risque.

Le protocole GRAALL-2003 est le premier protocole publié d'inspiration pédiatrique pour le traitement des LAL de l'adulte. Reprenant la colonne vertébrale des protocoles pédiatriques (fortes doses de drogues non myélotoxiques, dose-intensité, ...), il est adapté avec la volonté de traiter des patients jusqu'à l'âge de 60 ans.

### iii. Le protocole GRAALL-2005

Le protocole GRAALL-2005 (NCT00327678) est le deuxième essai prospectif multicentrique du GRAALL. Cet essai était divisé en 3 parties : une partie pour les LAL-Ph+, une partie sur les LAL-CD20- et une sur les LAL-CD20+ (expression > 20%). Cette dernière, le GRAALL-2005-R est la seule à avoir fait à ce jour l'objet d'une publication<sup>70</sup>. Les patients suivaient le même protocole que le GRAALL-2003 mais étaient randomisés sur l'ajout d'une fraction « hyper-C » (cyclophosphamide 300mg/m<sup>2</sup> x 6 *versus* 750mg/m<sup>2</sup> une fois dans le bras standard) lors de la deuxième moitié des inductions et intensifications retardées. Les résultats de cette comparaison ne sont pas publiés mais les données disponibles ne sont pas en faveur d'une supériorité du bras « hyper-C » tous âges confondus. L'essai GRAALL-2005-R a inclus, entre 2006 et 2014, 220 patients atteints de LAL-CD20+ qui ont été randomisés sur l'adjonction ou non de Rituximab (anticorps monoclonal anti-CD20) durant les phases de chimiothérapies. A l'exception de la randomisation « hyper-C », le protocole de chimiothérapie restait inchangé

par rapport au GRAALL-2003. La survie sans événement à 2 ans était significativement plus longue dans le bras Rituximab par rapport au groupe contrôle (65 *versus* 52%). Tous groupes confondus, l'âge médian était de 40,2 ans. Le taux de RC était de 89% avant traitement de rattrapage, 8% des patients décédaient durant l'induction. Quatre-vingt-huit pourcents des patients obtenaient une MRD négative après un cycle de consolidation.

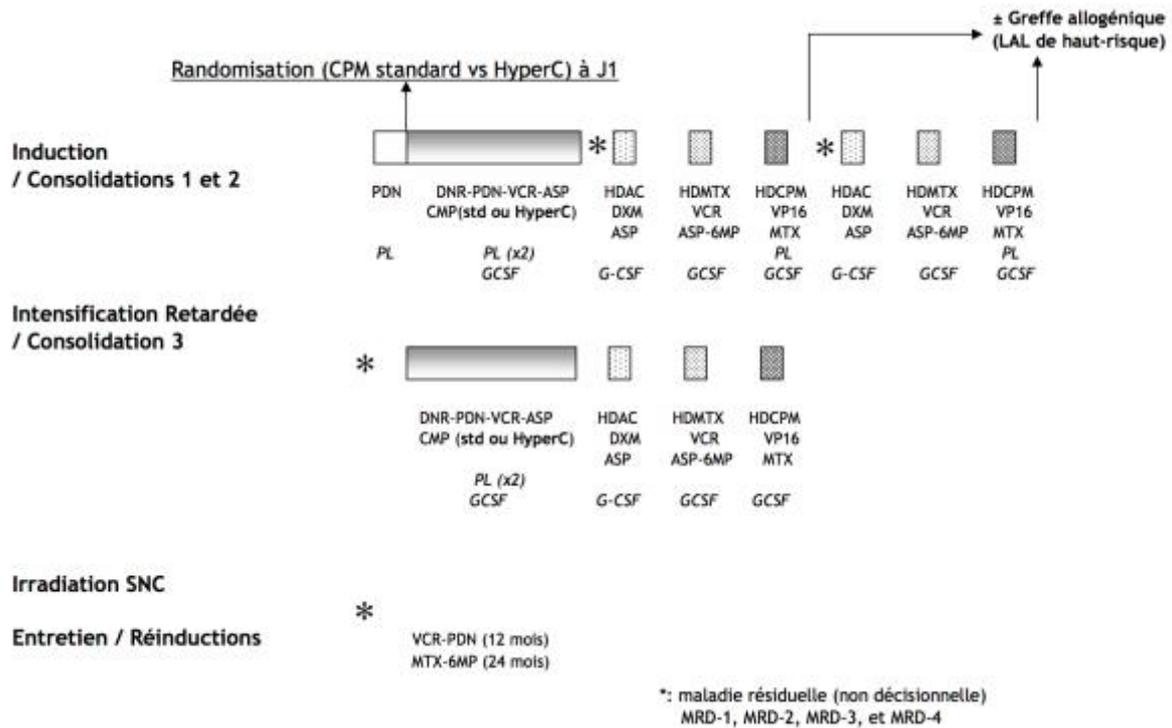


Figure 3 : Schéma récapitulatif du protocole GRAAL-2005

#### iv. Le protocole GRAALL-2014

Le protocole GRAALL-2014 (NCT02617004) est un essai clinique du GRAALL en cours de recrutement depuis février 2016 dont l'objectif est d'améliorer les résultats du protocole GRAALL-2005 par une nouvelle stratification du risque, mais également d'améliorer la tolérance en diminuant la toxicité chez les patients plus âgés, particulièrement de plus de 45 ans. Les patients recrutés doivent avoir entre 18 et 60 ans au diagnostic.

Plusieurs innovations renforcent le caractère d'inspiration pédiatrique du protocole. Le risque est évalué sur la réponse à l'induction, les données moléculaires et la MRD après

induction (MRD1). Les patients de plus de 45 ans reçoivent une chimiothérapie à dose adaptée pour permettre un meilleur respect de la dose-intensité en réduisant la toxicité (notamment moins de corticothérapie, d'anthracyclines et de L-asparaginase). Enfin, l'irradiation encéphalique prophylactique est abandonnée au profit de plus de chimiothérapie intrathécale et de méthotrexate à forte dose. Concernant l'entretien, il associe toujours méthotrexate et 6-mercaptopurine. Des réinductions par vincristine et prednisone sont réalisées chaque mois la première année. Dans le cadre de la partie GRAALL-2014/T, de la nélarabine pourra être proposée aux patients à haut risque de la lignée T.

Les LAL-Ph+ sont quant à elles traitées dans la partie GRAAPH/2014.

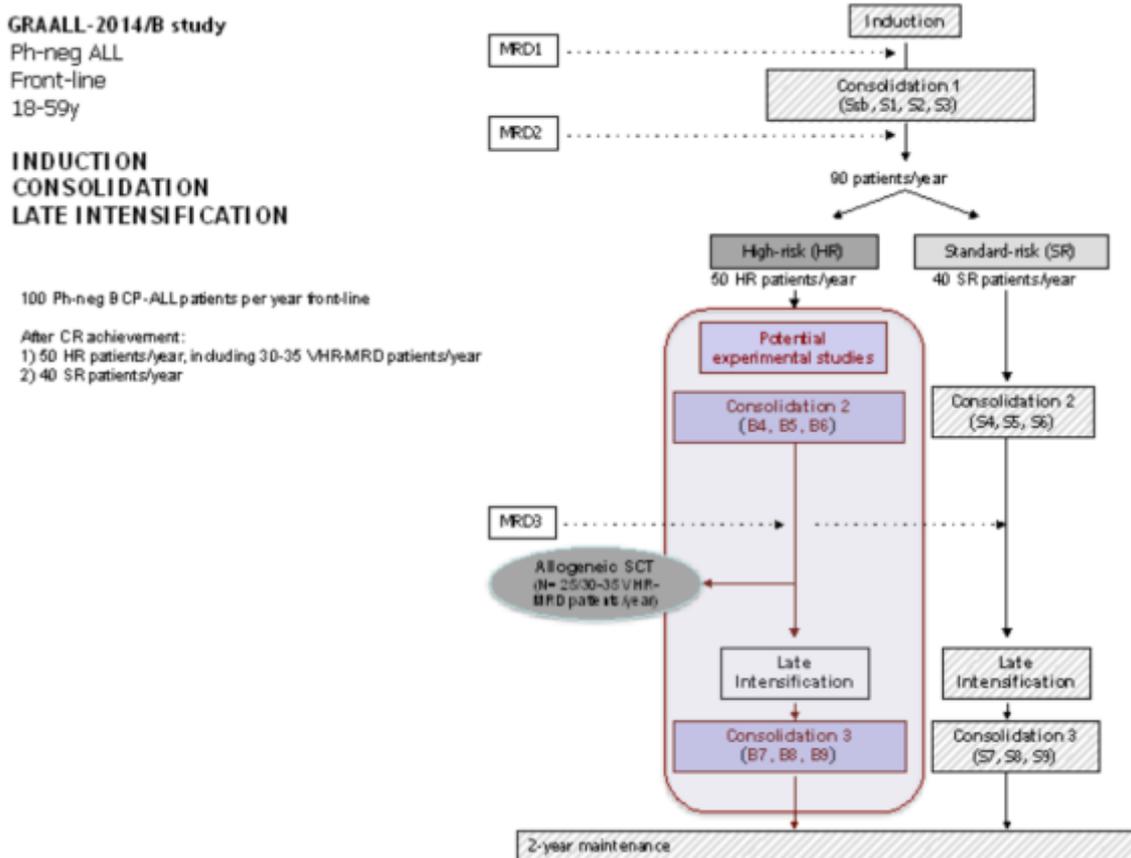


Figure 4 : Schéma du protocole GRAALL-2014/B.

g. Nouvelles drogues

Le développement de nouvelles thérapeutiques permet de disposer de solutions désormais plus efficaces en situations réfractaire ou de rechute.

i. **Blinatumomab**

Le blinatumomab est un anticorps bispécifique (BiTE Bispecific T-Engager) qui va directement rapprocher les lymphocytes T des lymphoblastes pour induire leur effet anti-leucémique en entraînant cytotoxicité et prolifération T. Il contient la portion variable d'un anticorps anti-CD19 et un anticorps anti-CD3 qui sont reliés ensemble. Ainsi le blinatumomab va se fixer à la fois sur les cellules T cytotoxiques (CD3+) et sur les cellules CD19+ incluant les lymphocytes B mais surtout les lymphoblastes B (figure 5). Dans un essai multicentrique randomisé de phase III qui compare le blinatumomab à un protocole de chimiothérapie standard chez l'adulte atteint de LAL-B en rechute/réfractaire, la survie globale médiane était de 7,7 mois dans le bras expérimental contre 4 mois dans le bras standard<sup>135</sup>. Le taux de RC était de 34% contre 16%. Les effets indésirables principaux, neurologiques ou reliés au syndrome de relargage cytokinique, étaient d'intensité faible ou modérée. Dans un autre étude, le blinatumomab permettait de négativer la MRD chez 88% des patients répondeurs<sup>136</sup>. Le blinatumomab va maintenant être incorporé dans des essais en première ligne. La question de son utilisation concomitante ou séquentielle est posée. Le blinatumomab peut également être utilisée comme pont vers l'allogreffe<sup>137</sup>.

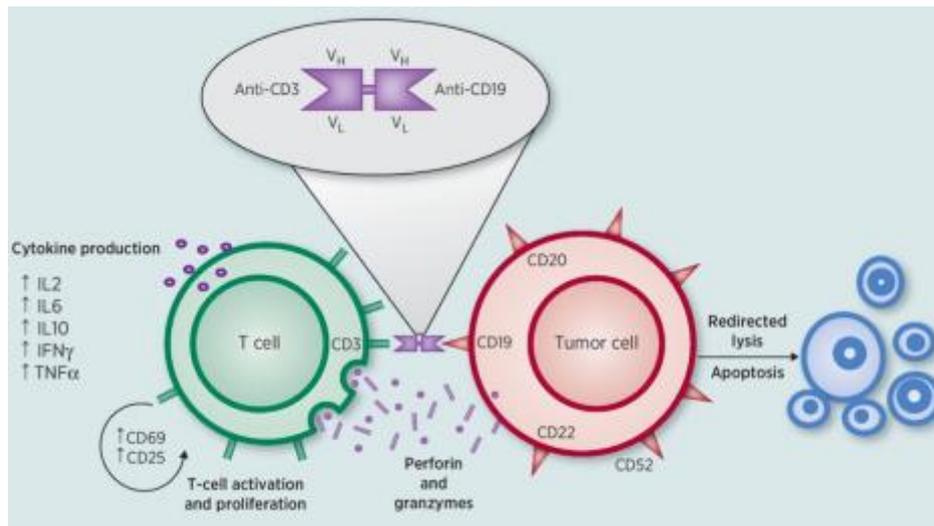


Figure 5 : Structure et mécanisme d'action du blinatumomab, *issu de Blinatumomab for the Treatment of Philadelphia Chromosome–Negative, Precursor B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. Wolach et Stone. Clinical Cancer Research 2015*

## ii. Inotuzumab Ozogamycin

L'inotuzumab ozogamycin est un anticorps humanisé anti-CD22 couplé à un agent cytotoxique : la calichéamicine. Après sa fixation sur le CD22, la molécule est internalisée et la calichéamicine est relarguée dans le cytoplasme. En se fixant à l'ADN, elle conduit à son clivage et à l'apoptose<sup>137</sup>. Dans un essai de phase 3 randomisé comparant l'inotuzumab à un protocole standard de chimiothérapie, le taux de RC était significativement plus haut dans le bras expérimental (80,7 *versus* 29,4%)<sup>138</sup>. Le taux de MRD négative était de 78% *versus* 28%. Onze pourcents des patients développaient une maladie veino-occlusive tous stades confondus. Dans un essai de phase II associant un mini hyper-CVD (sans anthracyclines) avec l'inotuzumab en première ligne, le taux de réponse globale était de 97% avec 100% de MRD négative chez les réponders mais les résultats définitifs ne sont pas publiés<sup>139</sup>.

## iii. Nélarabine

La nélarabine est un analogue des purines avec une action ciblée sur les lymphocytes T. Se basant sur la différence d'équipement enzymatique entre les lymphocytes B et T, la nélarabine va s'accumuler dans les cellules T et conduite à l'inhibition de la ribonucléotide réductase et à la mort cellulaire<sup>140</sup>. Son efficacité dans le traitement de la LAL-T a été montrée

dans plusieurs essais de phase 1/2 et la nélarabine a l'AMM dans le traitement de la LAL-T en rechute ou réfractaire<sup>141</sup>. Les effets indésirables sont principalement neurologiques et semblent compatibles avec son utilisation chez les sujets de plus de 60 ans (16 patients dans l'étude de Goekbuget *et al.*).

Dans le cadre de la sous-étude ATRIAL du protocole GRAALL-2014, le GRAALL testera l'ajout de nélarabine dans le traitement chez les sujets considérés à haut-risque (NCT02619630).

#### h. Place de l'allogreffe

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est une greffe consistant à transférer la moelle osseuse d'un individu sain à un autre individu atteint d'une pathologie de la moelle. La limitation de la toxicité est liée à la compatibilité minimale exigée entre le donneur et le patient receveur et à la réalisation préalable d'un conditionnement. Plusieurs sources de cellules souches hématopoïétiques et de nombreux conditionnements existent et ne seront pas détaillés dans ce chapitre. Il est toutefois notable que le développement de conditionnements d'intensité réduite a permis de repousser la limite d'âge pour une allogreffe au-delà de 60 ans dans certaines conditions.

Les données sur l'allogreffe dans les protocoles GRAALL-2003 et GRAALL-2005 ont récemment été analysées<sup>142</sup>. La survie globale des patients allogreffés (groupes à haut risque, médiane d'âge à 31 ans) était de 69,5% à 3 ans. La MRD1 positive (seuil à  $10^{-3}$ ) semble être le facteur pronostique le plus important, surpassant les autres facteurs pronostiques cliniques. En effet, sur les 522 patients à haut risque selon les deux protocoles, 282 patients ont été allogreffés en première RC. Il n'y avait pas de différence sur le plan de survie sans rechute entre les 2 groupes. Toutefois, l'allogreffe était associée à une survie sans rechute significativement plus longue chez les patients avec une MRD1  $\geq 10^{-3}$ .

Dans une revue publiée en 2017, Dhawan et Marks proposent une synthèse des indications d'allogreffe dans la LAL de l'adulte<sup>143</sup>. Celles-ci seraient : un âge > 40 ans, une hyperleucocytose (> 30 G/L pour les LAL-B et > 100 G/L pour les LAL-T), une cytogénétique défavorable (réarrangement de MLL, caryotype complexe, chromosome de Philadelphie, hypodiploïdie), une MRD élevée après l'induction ou une biologie moléculaire défavorable (délétion de *IKZF1* ou profil Ph-like dans les LAL-B, absence de mutation de *Notch/FBXW7* ou mutation de *RAS* dans les LAL-T). A l'évidence, ces indications vont évoluer avec la

généralisation des protocoles d'inspiration pédiatrique, plus efficaces, et l'analyse rétrospective de leurs résultats.

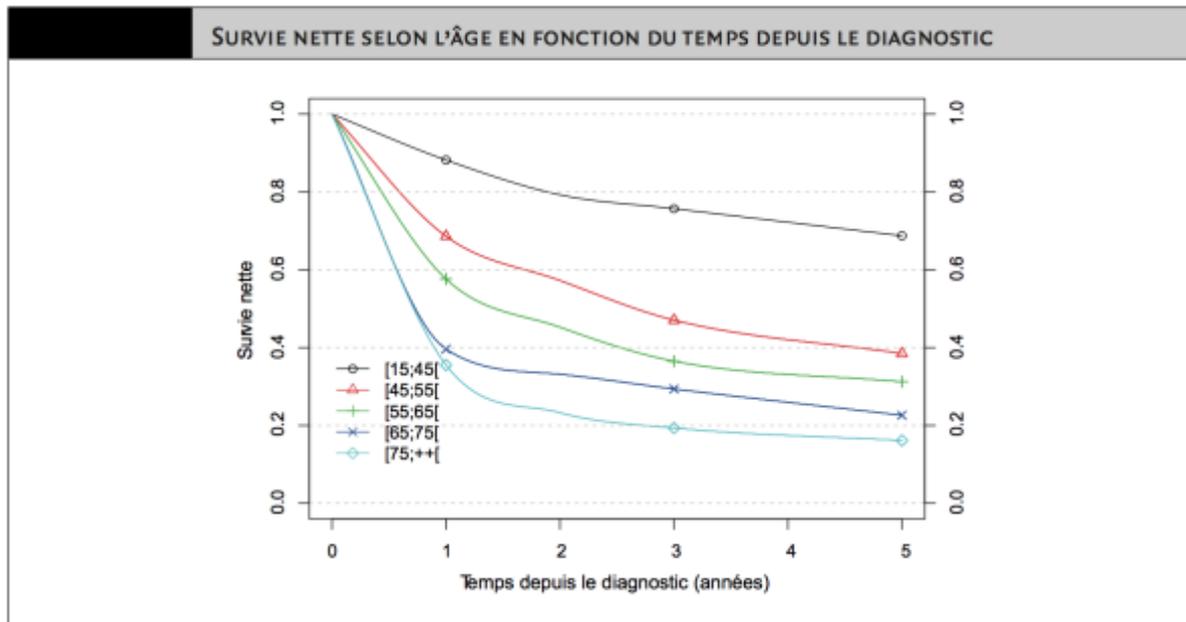
D'ores-et-déjà, une comparaison a eu lieu en 2016 entre 422 patients, âgés entre 18 et 50 ans, allogreffés en RC1 et 108 patients appariés traités selon un protocole d'inspiration pédiatrique à l'Institut Dana Farber (Boston, Etats-Unis). Malgré les nombreux biais présents dans cette publication, les auteurs concluaient à un avantage net de la chimiothérapie seule pour cette catégorie d'âge devant l'importante mortalité liée à la greffe<sup>144</sup>.

### C- Particularités du sujet âgé

Les progrès de la médecine moderne continuent de déplacer le marqueur permettant de considérer un patient comme « âgé ». Le vieillissement de la population a également mis en lumière des problématiques spécifiques à cette population par ailleurs très hétérogène. Le présent chapitre s'intéresse à définir ce qu'est un sujet « âgé » lorsque l'on parle de LAL puis ses spécificités que ce soit sur le plan diagnostique, pronostique ou thérapeutique.

#### a. Epidémiologie

La LAL atteint un second pic d'incidence aux alentours de 60 ans et 15% des patients atteints de LAL ont plus de 55 ans. Sur la période 1989-2013, d'après l'étude des registres français par l'INVS et l'INCA, les survies à 1, 3 et 5 ans des patients âgés de 55 à 65 ans atteints de LAL étaient respectivement de 62%, 33% et 29%<sup>145</sup>. Elles diminuaient à respectivement 38%, 20% et 13% pour les patients âgés de 65 à 75 ans et 28% et 12% (sans données à 5 ans) pour les patients âgés de 75 et plus. La figure 6 montre la survie globale des patients atteints de LAL selon l'âge au diagnostic. Il est notable que ces courbes se séparent après 45 ans.



**Figure 6 :** Survie nette selon l'âge depuis le diagnostic. Issu de : *Survie des personnes atteintes de cancers en France métropolitaine 1989-2013. Monnereau et al. Etude à partir des registres du cancer du réseau Francim. Partie 2 Hémopathies malignes.*

Sur la période 1995-2010, il est noté chez les sujets de 55 ans et plus un excès de mortalité dans les 2 premières années du diagnostic qui n'est pas retrouvé de façon aussi marquée dans les autres classes d'âges où la mortalité en excès dans les 5 ans suivant le diagnostic est faible (Figure 7). Ceci met en exergue l'imputabilité de la maladie dans ces décès et donc le manque d'efficacité et/ou la toxicité des traitements au-delà de 55 ans.

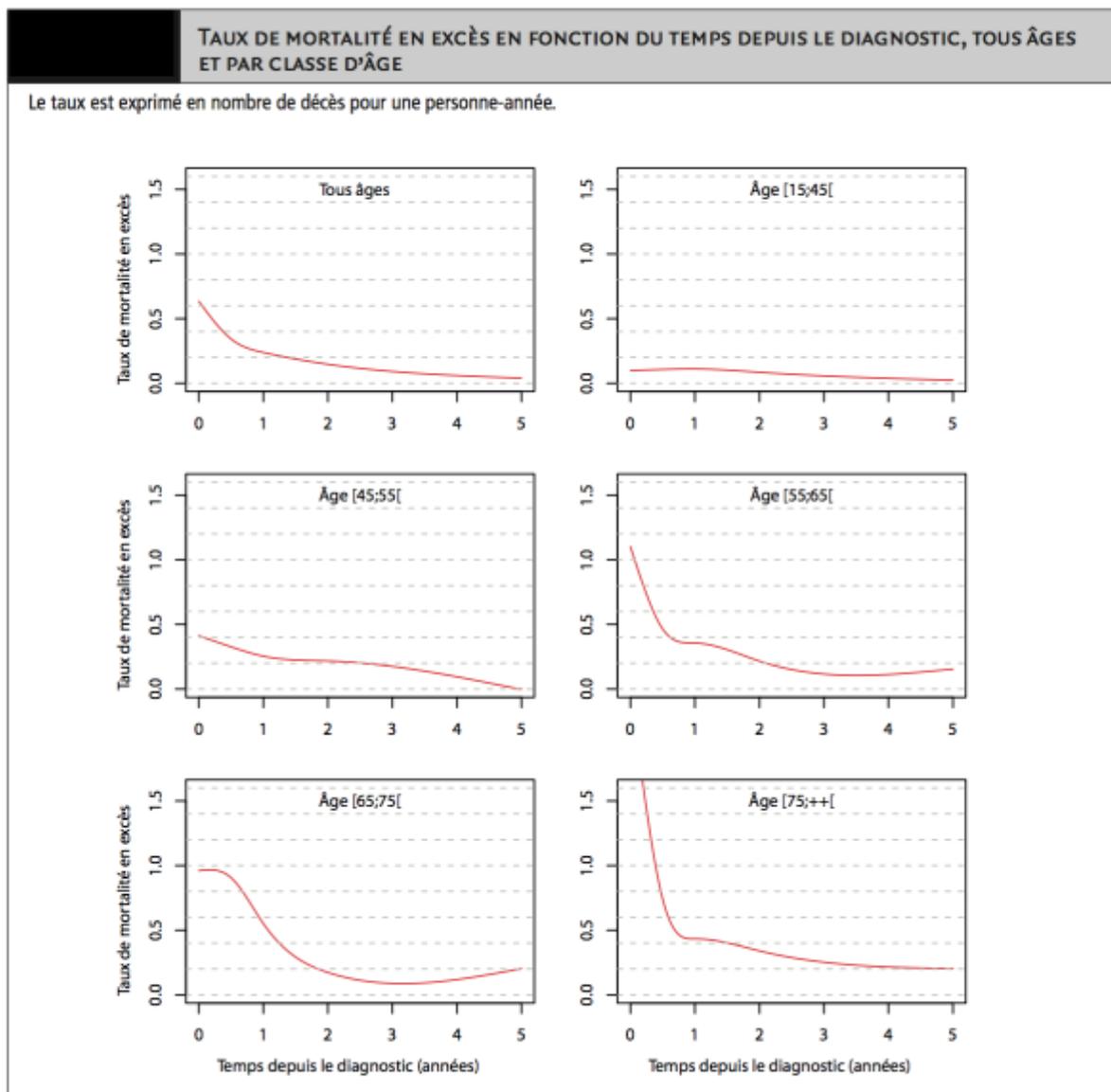


Figure 7 : Taux de mortalité en excès en fonction du temps depuis le diagnostic exprimé par classe d'âge. Issu de : *Survie des personnes atteintes de cancers en France métropolitaine 1989-2013. Monnereau et al. Etude à partir des registres du cancer du réseau Francim. Partie 2 Hémopathies malignes.*

La LAL connaît un second pic d'incidence aux alentours de 60 ans. Si l'étude des registres retrouve une diminution de la survie pour ces patients à partir de 45 ans, c'est à partir de 55 ans que l'excès de mortalité devient le plus remarquable. Cette population de plus de 50 ans ne semble pas autant bénéficié des progrès enregistrés au cours de 20 dernières années pour les plus jeunes.

b. Particularités de la LAL chez le sujet âgé

i. Particularités cliniques et biologiques

En dehors du seul âge de la personne atteinte, la LAL chez le sujet âgé présente des caractéristiques spécifiques qui la différencient, à l'échelle collective, des LAL dans d'autres populations d'âge.

Tout d'abord, la proportion de LAL-B est plus importante (75 à 89% *versus* 59 à 66%) chez les patients > 60 ans *versus* les patients < 60 ans<sup>146</sup>. La présence de caryotypes complexes est également plus fréquente mais les données sont plus rares chez ces patients du fait d'un manque d'inclusion dans les essais cliniques (cf. chapitre spécifique)<sup>147</sup>. De la même manière, la fréquence des LAL-Ph+ augmente et est de 24 à 36% chez les patients > 60 ans *versus* 15 à 19% chez les plus jeunes.

ii. Comorbidités et co-médication

L'évaluation des comorbidités et de leur impact possible sur la réponse et la tolérance du traitement par chimiothérapie est un enjeu majeur de la prise en charge des sujets âgés atteints d'hémopathies. Il existe une association délétère entre des maladies souvent plus résistantes aux traitements avec des patients plus sensibles aux toxicités de ces mêmes traitements. Concernant la LAL, peu de données sont publiées concernant la balance bénéfique/risque de la chimiothérapie intensive chez les personnes de plus de 55 ans en fonction de critères précis. En particulier, des interactions existent entre les comorbidités et certains médicaments utilisés en LAL comme les corticoïdes ou la vincristine.

Une étude a été publiée par l'équipe de l'Institut Paoli Calmette à Marseille concernant l'impact de deux scores de comorbidités (Charlson Comorbidity Index CCI et Adult Comorbidity Evaluation-27 ACE27)<sup>148</sup>. L'analyse rétrospective de 89 patients âgés atteints de LAL traités entre 1995 et 2012 (âge médian 69 ans) ne retrouvait pas d'impact sur la survie immédiate (décès à l'induction, réponse complètes, survie à 8 semaines). Quatre-vingt-quinze pourcents des patients avaient un score ACE-27  $\leq 1$  et 79% avaient un CCI  $\leq 1$  soit une faible prévalence des comorbidités. Les comorbidités les plus fréquemment retrouvées étaient les maladies cardio-vasculaires (65%), l'antécédent de cancer (21%) et le diabète (10%). Malgré les limites dues à la taille de la cohorte et son caractère monocentrique, il ne peut pas être conclut que l'évaluation par score soit un facteur pronostique de la survie dans la LAL du sujet âgé. Plusieurs explications sont proposées : la faible survie dans cette population ne laisserait pas assez de temps à la comorbidité pour décompenser ou encore l'absence d'évaluation gériatrique globale (nutrition, dépression, autonomie, ...) qui serait le seul paramètre relevant.

En Allemagne, l'équipe du GMALL a analysé le score CCI de 147 patients de plus de 55 ans (médiane 67 ans). Les comorbidités étaient nombreuses (diabète 46%, antécédent de cancer 16%, problèmes vasculaires 18%, insuffisance cardiaque 13%). Un score CCI  $< 1$  et un âge  $< 70$  ans étaient associés à une meilleure survie. L'obésité et un score de CCI  $> 2$  étaient associées à plus de décès précoces.

Index de comorbidité											
<b>Détermination des pathologies concomitantes:</b>	<b>oui</b>										
Infarctus du myocarde	1										
Insuffisance cardiaque congestive	1										
Maladie vasculaire périphérique	1										
Maladie cérébro-vasculaire	1										
Démence	1										
Maladie pulmonaire chronique	1										
Problèmes articulaires («rhumatisme»)	1										
Maladie ulcéreuse	1										
Hépatopathie d'importance faible	1										
Diabète	1										
Hémiplégie	2										
Insuffisance rénale modérée à sévère	2										
Diabète avec lésions au niveau des organes cibles	2										
Tumeurs	2										
Leucémie	2										
Lymphome	2										
Hépatopathie moyenne ou sévère	3										
Métastases	6										
SDA	6										
<b>SCORE TOTAL</b>	<b>0 à 37</b>										
<b>Evaluation</b>	3 ou > points: risque élevé d'une évolution défavorable										
<b>Interprétation</b>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Score</th> <th>Mortalité à 1 an</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>12%</td> </tr> <tr> <td>1-2</td> <td>26%</td> </tr> <tr> <td>3-4</td> <td>52%</td> </tr> <tr> <td>5 ou &gt;</td> <td>85%</td> </tr> </tbody> </table>	Score	Mortalité à 1 an	0	12%	1-2	26%	3-4	52%	5 ou >	85%
Score	Mortalité à 1 an										
0	12%										
1-2	26%										
3-4	52%										
5 ou >	85%										

Tableau 6 : Score de Charlson (CCI). D'après Charlson et al., *J Chronic Disease* 1987

### iii. Evaluation onco-gériatrique

Traiter des patients âgés atteints d'hémopathies est un défi car il s'agit d'une population très hétérogène. Le vieillissement se manifeste sur les organes avec une grande variabilité à la fois intra- et inter-individuelle<sup>149</sup>. Appréhender cette diversité et la mesurer est une des missions de l'évaluation onco-gériatrique. Elle doit permettre de définir l'âge fonctionnel du patient en utilisant pour cela différents outils prenant en compte l'état général, les comorbidités, les médications, l'état nutritionnel, l'état cognitif, l'état psychologique, la recherche de syndromes gériatriques et l'évaluation du statut socio-économique.

L'étude ELCAPA (Elderly Cancer Patients) est une étude française menée de 2007 à 2009 auprès de 375 patients de plus de 70 ans atteints de tumeurs solides (à l'exclusion des hémopathies)<sup>150</sup>. Les patients se voyaient proposer un traitement par leur oncologue. Puis, pour chacun de ces patients, une évaluation onco-gériatrique de 120 minutes avait lieu avant la réunion de concertation pluridisciplinaire où était réévalué le traitement. Un test CGA (Comprehensive Geriatric Assessment) était réalisé avec l'évaluation de neuf domaines d'intérêt en gériatrie (comme le statut fonctionnel, le statut nutritionnel, la mobilité, les comorbidités, les co-médications, l'environnement social et la continence). Sur la population de l'étude (âge médian de 76 ans), un changement de traitement était réalisé chez 21% des patients suite aux résultats du test CGA. Le changement le plus fréquent était de passer d'une chimiothérapie aux soins palliatifs. Les éléments de CGA qui étaient corrélés avec un changement de traitement étaient l'évaluation fonctionnelle réduite et la dénutrition. En plus de sa contribution aux choix du traitement dans les tumeurs solides, l'évaluation onco-gériatrique permettait de développer une approche personnalisée d'accompagnement des patients âgés.

Si l'évaluation onco-gériatrique a fait l'objet de nombreuses publications dans les tumeurs solides, les études qui s'intéressent spécifiquement aux hémopathies sont rares<sup>151</sup>. Les données concernant spécifiquement l'évaluation onco-gériatrique chez les patients atteints de LAL sont même inexistantes, probablement du fait de la relative faible incidence de la LAL en comparaison à d'autres hémopathies chez le sujet âgé. Dans la LAM, l'intensité du traitement administré à l'induction et ses alternatives nombreuses impose de définir si un patient est apte à recevoir une chimiothérapie intensive moyennant une toxicité jugée acceptable. Une étude sur 74 patients > 60 ans (âge médian 70 ans) retrouvait une survie significativement réduite chez les patients avec, au sein d'une évaluation onco-gériatrique, une diminution des capacités

cognitives (Modified Mini-Mental-Statement < 77) ou une diminution du statut fonctionnel (Short Physical Performance Battery < 9)<sup>152</sup>. Ces paramètres étaient des facteurs pronostiques indépendants de la survie globale.

L'un des principaux freins à l'utilisation étendue et systématique de l'évaluation onco-gériatrique est sa longueur<sup>153</sup>. Il existe également un manque de professionnels dédiés dans certains centres. Pour mieux déterminer quels individus seraient à même de bénéficier d'une évaluation spécialisée, l'INCA recommande l'utilisation d'outils de dépistage. Ces tests sont plus facilement réalisables en milieu oncologique. Parmi eux, le plus utilisé en France en cancérologie est le G8. Le test dure environ cinq minutes et, à travers huit items, permet d'établir un score sur 17 points. Ce test a récemment été comparé au score VES-13 par l'essai français ONCODAGE<sup>154</sup>. Chez 1435 patients atteints des tumeurs solides (âge médian 78,2 ans), un score G8 < 14 était un facteur pronostique indépendant de survie à 1 an (risque relatif de 2,72). Par ailleurs, comparé à une évaluation gériatrique complète, le test G8 avait une sensibilité de 76% et une spécificité de 64% pour déterminer les patients qui obtenait un score anormalement bas à l'évaluation gériatrique globale (défini par un score anormal sur les huit items de cette évaluation gériatrique d'une heure environ).

	Outil G8	Outil VES 13	FOG (10 Items)
Âge	Oui	Oui	Non
Autonomie motrice	Oui	Oui	Oui
Auto-évaluation de son état de santé	Oui	Oui	Non
Comorbidités	Non	Non	Oui
Polypharmacie	Oui	Non	Oui
Dénutrition	Oui	Non	Oui
État cognitif	Oui	Non	Oui
État dépressif	Oui	Non	Oui
Score anormal	Inférieur ou égal à 14	Supérieur ou égal à 3	Supérieur ou égal à 1 (1-3 et supérieur ou égal à 4)

**Tableau 7 :** Items évalués par trois outils de dépistage en onco-gériatrie : le G8, le VES-13 et le FOG. Issu du site de l'INCA : [www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)

Dans ses recommandations de 2005, la Société d'Oncologie Gériatrique recommande une démarche en deux temps : un test de dépistage puis, pour les patients identifiés, une évaluation gériatrique complète.

La validité et l'intérêt du G8 dans les hémopathies malignes de haut grade a été confirmée par deux études<sup>155,156</sup>. Cependant, aucune d'entre elles n'a inclus de patients avec une LAL.

Une revue de la littérature sur l'évaluation onco-gériatrique dans les hémopathies malignes a été publiée en 2012<sup>151</sup>. Treize études sont répertoriées avec une médiane de 76 patients par étude et un âge médian de 73 ans. Parmi ces patients, 26% présentait une dégradation de l'état fonctionnel, 44% une diminution des fonctions instrumentales, 32% avaient des symptômes dépressifs et la moitié étaient à risque de dénutrition. En comparaison, un statut de performance OMS > 1 était retrouvé chez 26% des patients. Cette étude souligne le fait qu'il existe une forte prévalence de problématiques gériatriques chez les patients âgés en hématologie, y compris avec un bon statut de performance OMS. Très peu d'essais cliniques en cours chez la personne âgée en hématologie comprennent une évaluation gériatrique complète.

### c. Traitements

#### i. Déficit d'inclusion dans les essais cliniques

Le constat que les hémopathies malignes sont fréquemment diagnostiquées chez des patients de plus de 60 ans contraste avec le déficit d'inclusion de cette population dans les essais cliniques. Les patients âgés représentent une population hétérogène avec des différences en termes de réserves physiologiques et de comorbidités. Dès lors, ces différences peuvent influencer sur la tolérance des traitements et représenter des causes de décès s'ajoutant à celle liée aux rechutes. Cela conduit la plupart des essais cliniques à se concentrer sur des populations plus homogènes et beaucoup intègrent une limite d'âge. Les essais sélectionnent également sur le statut fonctionnel, plus fréquemment altéré dans les populations gériatriques, et sur les comorbidités qui sont plus fréquentes<sup>157</sup>. Cette sélection parfois excessive des patients âgés dans les essais cliniques conduit à une non représentativité de la population générale. De

nombreuses sociétés savantes de Cancérologie et d'Hématologie se sont engagés depuis une vingtaine d'années en faveur d'un meilleur accès des patients âgés aux essais cliniques sans que l'on assiste à une véritable révolution dans le domaine<sup>158,159</sup>. A titre d'exemple, Hamaker *et al.* ont analysé en 2013 l'ensemble des essais de phase I, II et III sur le site du National Institute of Health (NIH, [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) concernant des cancers hématologiques<sup>160</sup>. A propos de la LAL, ils concluent que 88% des 49 essais en cours excluent *de facto* les patients âgés (67% par une limite d'âge, 8% par une exclusion sur le statut OMS, et 49% du fait de critères drastiques de fonctionnement d'organe). Ce taux d'exclusion est le plus élevé de toutes les hémopathies malignes mais peut-être en partie rattaché à la forte incidence de la LAL chez l'enfant.

Afin d'améliorer la situation, le Groupe de Recherche sur le Cancer et le Vieillissement (Cancer and Aging Research Group CARG) a fait 5 propositions :

- ✓ Obligation par les agences de santé d'inclure dans les essais concernant des pathologies touchant les sujets âgés un nombre significatif de patient appartenant à cette population
- ✓ Développer des médicaments adaptés aux sujets fragiles ou avec des comorbidités
- ✓ Développer les outils d'évaluation gériatrique
- ✓ Créer des objectifs spécifiques à la population gériatrique (différents de la survie globale ou sans progression)
- ✓ Favoriser la recherche sur la biologie du cancer et vieillissement

ii. Protocoles chez le sujet âgé

La majorité des données disponibles dans la littérature concernant la LAL du sujet âgé est issue de sous-groupes de patients âgés analysés au sein d'un essai mis en place pour les adultes en général, sans attention particulière pour cette population plus vulnérable.

1. Résultats des protocoles adultes chez les patients après 55 ans

En 2012, Sive *et al.* ont conduit une analyse rétrospective des essais prospectifs britannique MRC-UKALL-XII (Medical Research Council) et nord-américain ECOG-2993 (East Cooperative Oncology Group) en se focalisant sur les patients de plus de 55 ans<sup>161</sup>. Mille

neuf cents quatorze patients atteints de LAL étaient inclus entre 1993 et 2006 parmi lesquels cent étaient âgés de plus de 55 ans (âge médian de 56 ans). Le suivi médian était de 8,7 ans. Le taux de RC après induction était significativement plus faible chez les sujets > 55ans (73% *versus* 93%). La fréquence de décès en induction était de 18% chez les patients > 55 ans *versus* 4% dans le groupe < 55 ans. Concernant l'analyse de survie, les résultats montraient également des différences entre ces deux groupes en termes de survie globale à 5 ans (21% *versus* 41%) et de survie sans événement à 5 ans (19% *versus* 37%). Les auteurs retrouvaient une plus grande fréquence d'infections bactériennes dans la première partie de l'induction. Il y avait significativement plus de réduction, de suppression de doses ou de délai entre les traitements dans le groupe > 55 ans à chaque phase du traitement. Il est notable que dans cette analyse, il n'existait pas de différences de risque cytogénétique entre les groupes même si une proportion plus importante de LAL-Ph+ était retrouvée chez les patients > 55 ans (28% *versus* 17%). Au total, les auteurs concluent que seule une partie de la différence en termes de résultats de ces protocoles traditionnels peut-être expliquée par la biologie différente des LAL du sujet âgé. La toxicité, et particulièrement les infections ou la nécessité de diminuer la dose-intensité conduisent à une perte d'efficacité des protocoles adultes de LAL chez le sujet âgé. Ces résultats sont en accord avec ceux obtenus par d'autres groupes coopérateurs à la fin des années 1990<sup>162-168</sup>.

Il existe moins de données encore avec les protocoles d'inspiration pédiatrique. Au congrès de l'American Society of Hematology (ASH) de 2016, Huguet *et al.* ont présenté une analyse des résultats de l'étude GRAALL-2005 en fonction de la catégorie d'âge<sup>169</sup>. Il apparaissait, chez les patients de plus de 55 ans par rapport aux autres catégories d'âges, une nette diminution de survie sans événement à 5 ans avec 60%, 58%, 54%, 50% et 26% pour les catégories d'âge 18-24, 25-34, 35-44, 45-54 et 55+ comme représenté dans la figure 8. L'augmentation de la limite d'âge (estimée à 45 ans dans le GRAALL-2003) peut être en lien avec un effet statistique, compte-tenu de la plus grande taille de l'échantillon étudié, mais pourrait aussi être en lien avec les progrès enregistrés dans la prise en charge des patients de plus de 40 ans. Dans l'essai GRAALL-2005, les patients de plus de 55 ans avaient une incidence cumulée de mortalité non liée à la rechute (toxicité) significativement plus élevée que les autres groupes (40% *versus* 14% à 5 ans). Les patients de ce groupe recevaient moins de L-asparaginase durant l'induction, moins de méthotrexate, aracytine et cyclophosphamide pendant les consolidations et moins de vincristine et daunorubicine pendant l'intensification retardée. A l'opposé, les patients > 55 ans bénéficiaient de l'induction avec « hyper-C »,

probablement du fait que la dose-intensité imposée par le protocole ne pouvait être maintenue au-delà.

L'analyse des protocoles adultes de LAL appliqués aux sujets âgés montre que cette population développe plus d'infections, nécessite plus de concessions de doses ou de délai entre les chimiothérapies réduisant la dose-intensité et grevant, dès lors, la survie.

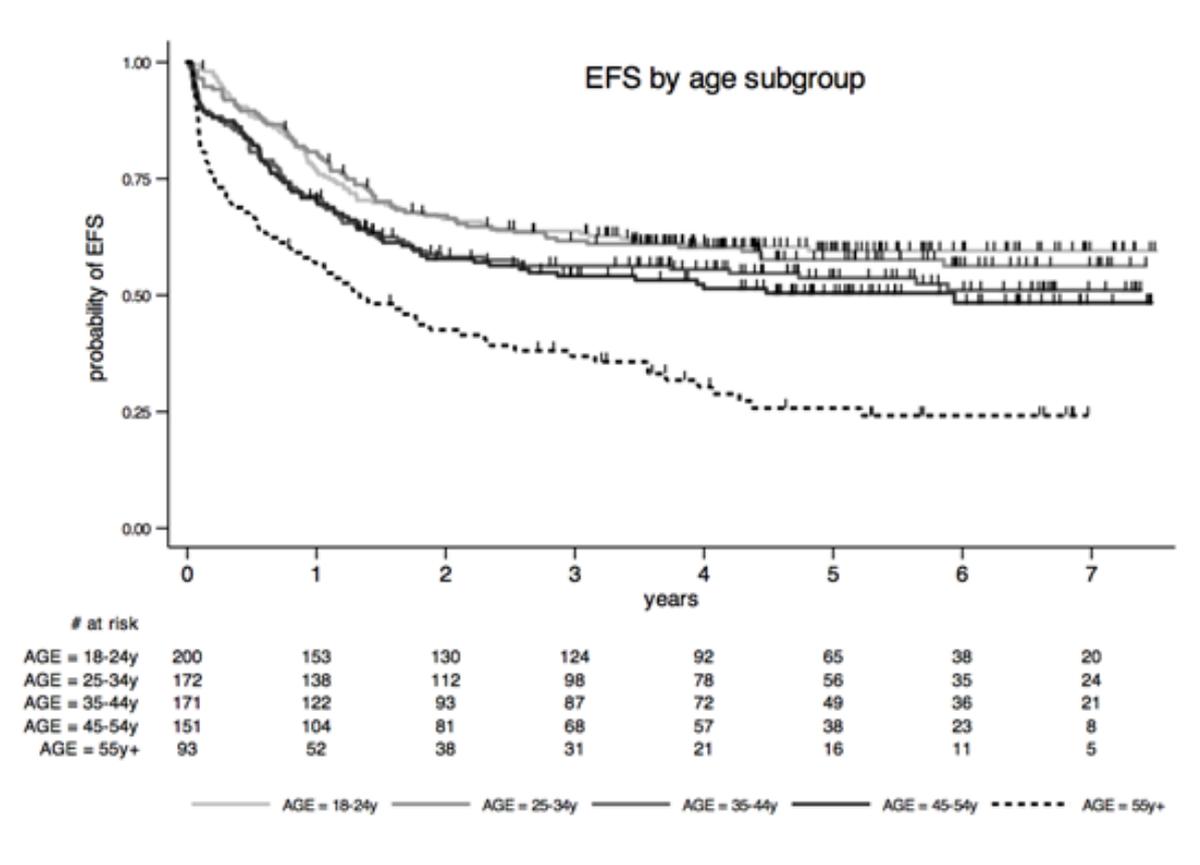


Figure 8 : Protocole GRAALL 2005 : survie sans événement en fonction de la classe d'âge. Issu de Hugué et al. ASH 2016 (Abstract).

## 2. Protocoles spécifiques au sujet de plus de 55 ans

Les essais menés sur les patients atteints de LAL doivent répondre au double objectif d'essayer de conduire à la guérison tout en limitant la toxicité, la mortalité et la durée d'hospitalisation afin de maintenir une bonne qualité de vie.

### a. Utilisation des anthracyclines

L'essai de Bassan *et al.* fut le premier essai prospectif ciblé spécifiquement sur la LAL du sujet âgé<sup>170</sup>. Vingt-deux patients âgés de 60 ans et plus étaient traités par un protocole de chimiothérapie appelé IVAP-3 associant idarubicine, vincristine, L-asparaginase et prednisone. Le traitement post-induction comprenait un schéma flexible de consolidations pour s'adapter à la toxicité. L'emploi de G-CSF était systématique pour réduire l'aplasie. Le taux de RC était de 59% avec 18% de mortalité durant l'induction. La survie globale était de 9,1 mois. Ces résultats furent qualifiés de positifs par les auteurs de l'étude considérant les résultats des patients âgés traités dans les autres protocoles adultes contemporains de celui-ci. L'utilisation de l'idarubicine chez le sujet âgé fut choisie pour diminuer la période d'aplasie et les toxicités cardiaques et hépatiques, s'éloignant des standards voulant que les anthracyclines ne soient plus utilisées passé 60 ans dans le traitement de la LAL.

L'équipe italienne d'Ancône a comparé la daunorubicine liposomale 250 mg/m<sup>2</sup> à la daunorubicine standard (150 mg/m<sup>2</sup>) utilisée en induction dans le protocole GIMEMA ALL 0288<sup>171</sup>. Le taux de RC était alors de 76% *versus* 41% avec une baisse de la mortalité durant l'induction.

L'essai GRAALL-SA1 est le premier essai prospectif du GRAALL consacré au sujet âgé<sup>172</sup>. De 2002 à 2006, soixante patients de plus de 55 ans avec une LAL au diagnostic, sans chromosome de Philadelphie, ont été inclus dans cet essai de phase II au sein de 26 centres français. L'objectif était de comparer la doxorubicine pégylée (40 mg/m<sup>2</sup> en dose unique) et la doxorubicine en perfusion continue (12 mg/m<sup>2</sup>/j pendant 4 jours) au sein d'un protocole de type hyper-CVAD. Le plan de l'essai est représenté figure 9. L'âge moyen des patients était de 66 ans (55-80). Le taux de rémission complète après deux cycles d'induction était statistiquement inférieur dans le bras doxorubicine pégylée (72% *versus* 90%) avec un plus grand nombre de patients réfractaires. Après un suivi de 4 ans, la survie sans évènement et la survie globale étaient respectivement de 9 et 10 mois et ne différaient pas entre les deux groupes. En analyse

multivariée, l'âge > 65 ans et le phénotype T étaient deux facteurs de risque de maladie réfractaire. L'âge > 65 était le seul facteur influençant défavorablement la survie globale. Les infections de grade 3-4 étaient plus nombreuses dans le bras perfusion continue (48% *versus* 28%). Au total, la doxorubicine pégylée était associée à une toxicité diminuée mais n'avait pas d'impact sur la survie globale ou sans évènement du fait d'un plus fort taux d'échec à l'induction et d'un taux de rechute plus élevé.

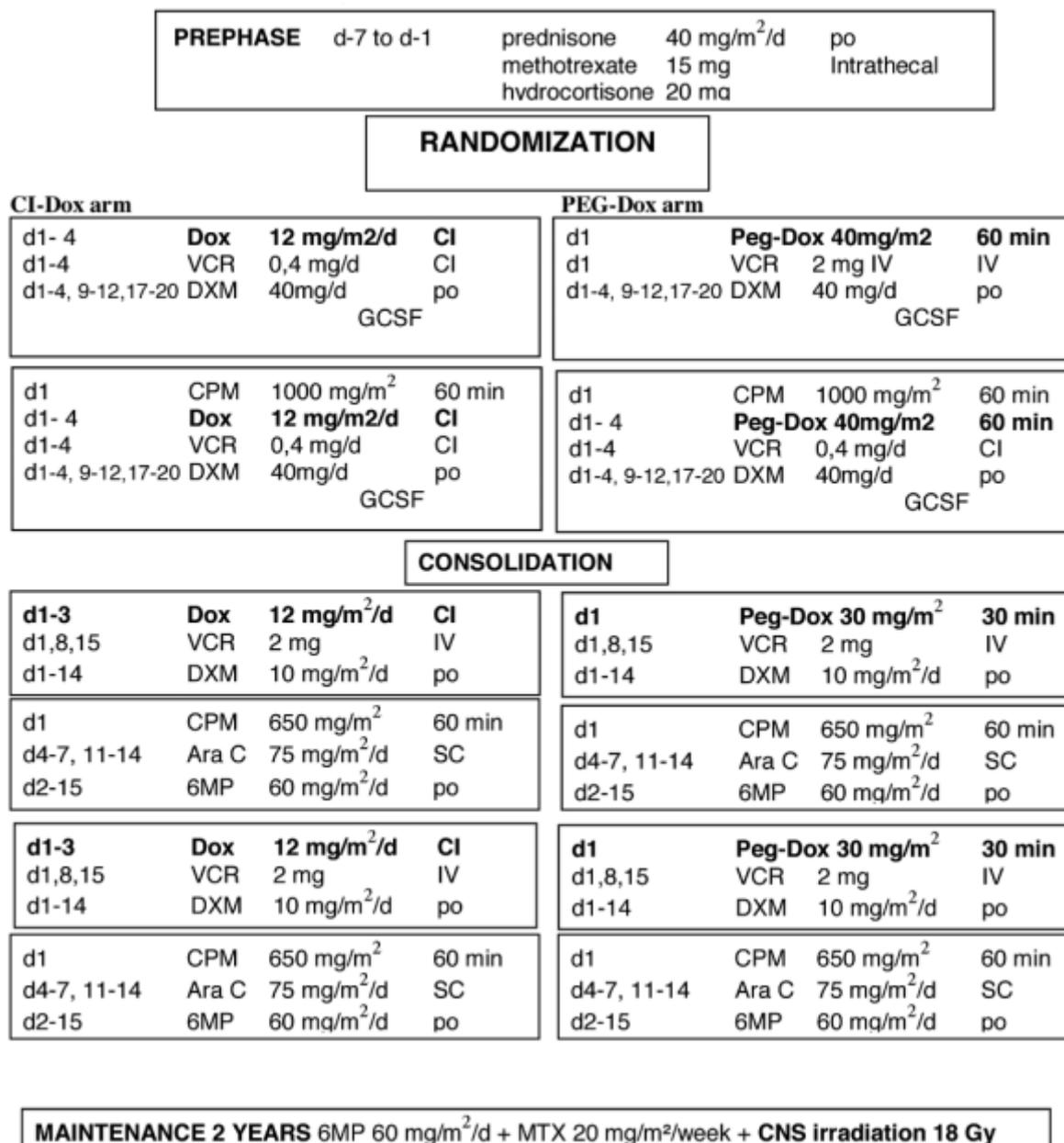


Figure 9: Plan de traitement de l'essai GRAALLSA1. Issu de Hunault-Berger et al. *Haematologica* 2011.

## b. Utilisation de la L-asparaginase

Bien que la L-asparaginase soit un composant essentiel des protocoles de LAL, il existe peu de données concernant son utilisation chez le sujet âgé. Le protocole PETHEMA ALL-96 (*Program for the Study and treatment of Malignant Hemopathies, Spanish Society of Hematology*) a inclus 33 patients atteints de LAL Philadelphie-négative âgés de plus de 55 ans entre 1996 et 2006<sup>173</sup>. Le schéma d'induction consistait en une polychimiothérapie associant vincristine, daunorubicine, prednisone, cyclophosphamide et L-asparaginase. Le taux de RC était de 58%, et 36% des patients sont décédés durant l'induction (essentiellement d'infections ou de toxicité) avec seulement 6% d'échec de l'induction. Après 1999, afin de limiter la toxicité, la L-asparaginase et le cyclophosphamide étaient supprimés de la phase d'induction résultant en une diminution significative des décès durant l'induction (22% *versus* 70%) et une amélioration du taux de RC (70% *versus* 30%). Cet excès de toxicité lié à la L-asparaginase à l'induction était également observé dans d'autres protocoles du sujet âgé. Kao *et al.* ont traité 17 patients de plus de 60 ans (âge médian 66 ans) avec un protocole d'inspiration pédiatrique contenant de l'asparaginase pendant la phase d'induction<sup>174</sup>. Le taux de RC était de 71% avec 29% de décès survenant pendant l'induction et dus à des infections. Les toxicités observées étaient l'infection (71%), l'hyperglycémie avec insulinothérapie (24%) et la toxicité cardiaque (18%). L'utilisation d'asparaginase sous une forme pégylée n'a pas donné non plus de résultats concluants<sup>175</sup>.

L'essai GRASPALL/GRAALL-SA2-2008 est le deuxième essai consacré aux sujets âgés du GRAALL<sup>176</sup>. Il s'agissait d'un essai de phase II avec pour objectif d'évaluer la faisabilité et l'efficacité de l'asparaginase encapsulée dans des globules rouges à l'induction dans une population de 30 patients âgés atteints de LAL (âge médian 67 ans). La L-asparaginase encapsulée était ajoutée à un protocole calqué sur l'EWALL (cf. chapitre suivant). Toutes doses confondues, le taux de RC était de 70%. Les toxicités restaient importantes avec 77% d'infections de grade 3-4, 20% de cytolyse de grade 3-4 et 7% de thromboses veineuses profondes. Avec la dose considérée optimale de 100 UI/kg, la survie globale médiane était de 15,8 mois, démontrant la faisabilité et l'efficacité de ce type de schéma de traitement. Une étude randomisée contre la L-asparaginase de formulation classique serait nécessaire pour confirmer le bénéfice de l'asparaginase sous forme encapsulée dans les érythrocytes.

La toxicité des traitements de la LAL utilisés dans ces protocoles chez le sujet âgé, et particulièrement à l'induction, est un frein majeur à leur efficacité avec une mortalité à l'induction allant de 20 à 30%.

### c. Le protocole de l'EWALL

Partant du constat que l'incidence des complications liés à la toxicité des traitements est maximale à l'induction chez le sujet âgé, permettant dès lors l'augmentation de l'intensité en consolidation, l'EWALL (European Working Group for Adult ALL) a mis au point en 2008 un protocole de traitement consensuel pour les sujets âgés atteints de LAL<sup>177</sup>. Ce protocole est principalement basé sur les protocoles de LAL du sujet âgé des groupes coopérateurs allemands et français.

L'EWALL fut fondé en 2001 par les principaux groupes nationaux de recherche sur les LAL, partant du constat qu'il était nécessaire de développer des approches spécifiques chez ces patients.

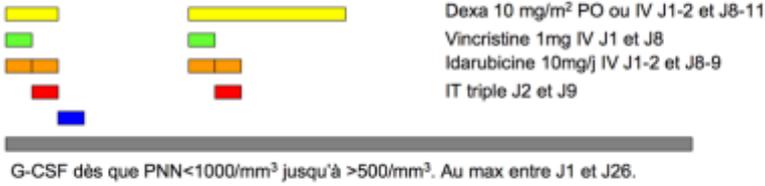
Après une préphase de dexaméthasone, la phase d'induction de ce protocole comporte une polychimiothérapie de quatre semaines comprenant de la dexaméthasone (10 mg/m<sup>2</sup>, J1–2, J8–11), de la vincristine (1 mg, J1, J8), et de l'idarubicine (10 mg, J 1–2, J8–9) durant la première phase, du cyclophosphamide (500 mg/m<sup>2</sup>, J15–17) et de la cytarabine (60 mg/m<sup>2</sup>, J16–19, J23–26) durant la phase 2.

La phase de consolidation consistait en six cycles alternant trois cycles de méthotrexate (1000 mg/m<sup>2</sup>, J1) et L-asparaginase (10.000 U/m<sup>2</sup>, J2) et trois cycles de cytarabine à dose intermédiaire (1000 mg/m<sup>2</sup>/12h, J1, 3, 5) suivi d'un entretien associant mercaptopurine, méthotrexate et des réinductions de vincristine/dexaméthasone. La durée totale de traitement était de 2 ans. Il était prévu une réduction de dose pour les patients de plus de 70 ans. Le schéma du protocole est représenté sur la figure 10.

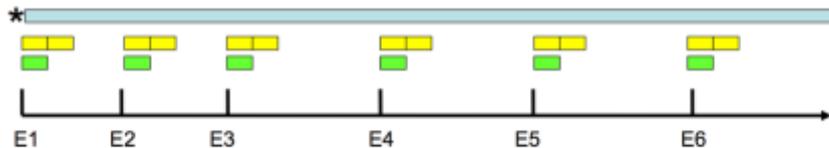
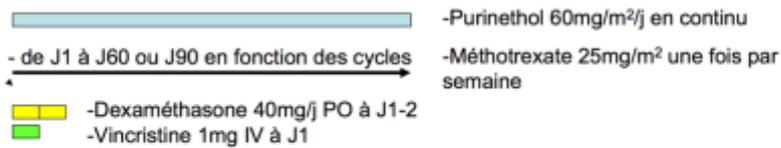
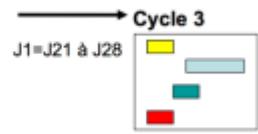
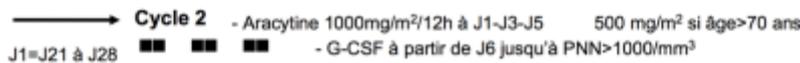
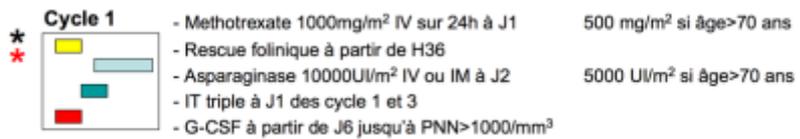
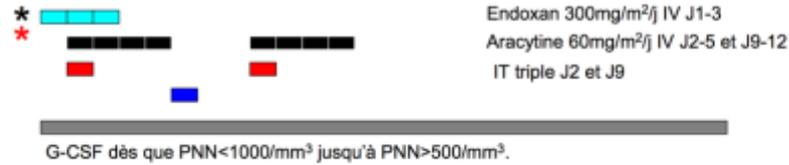
**Préphase:**

- \*  Dexaméthasone 10 mg/m<sup>2</sup> PO ou IV de J-5 à J-1 (au max J-10)
- \*  Méthotrexate 12 mg/m<sup>2</sup> IT à J-5

**Phase 1 de l'induction**



**Phase 2 de l'induction**



- Durée du traitement d'entretien : 16 mois
- Durée totale du protocole : 24 mois
- Irradiation encéphalique jusqu'en C2 à 18 Gy avant début de l'entretien

Figure 10 : Induction, consolidations et entretien selon le protocole de l'EWALL

Un protocole séparé était prévu pour les patients avec LAL-Ph+ où la colonne vertébrale de ce traitement était associée à du dasatinib. L'objectif de la création de ce protocole de traitement est de pouvoir ajouter dans le futur des traitements supplémentaires pour pouvoir évaluer l'efficacité et l'apport dans le traitement de la LAL du sujet âgé.

Dans la publication initiale, 54 patients étaient analysés à partir de 33 centres français, allemands et espagnols. L'âge moyen au diagnostic était de 66 ans (56-73) incluant 22% de patients de plus de 70 ans. Le taux de RC était de 85% avec une survie à 1 an de 49%. L'incidence de cytopénies de grade 3-4 était de 90% et 41% des patients présentaient une infection durant l'induction. Durant la phase de consolidation, les toxicités étaient moins prononcées et la L-asparaginase était bien tolérée.

Des résultats avec le protocole EWALL ont été rapportés par différentes équipes. Le GRAALL a présenté en 2013 des données sur 59 patients avec une LAL Philadelphie-négative traités selon ce protocole entre 2008 et 2013 au sein de 12 centres français<sup>178</sup>. L'âge médian était de 65 ans (60.9-82.5) avec un suivi médian de 13,9 mois (2.3-64). Le taux de RC après induction était de 76%. La mortalité durant l'induction était de 7%. La médiane de survie globale était de 11,3 mois. Les survies globales à 1 et 3 ans étaient respectivement de 49,9% et 24%. Les survies sans progression à 1 et 3 ans étaient quant à elles respectivement de 43 et 19%. L'addition de L-asparaginase durant l'induction auprès de 9 patients (6 x 6000 UI/m<sup>2</sup>) ne semblait pas apporter d'avantage en termes de RC ou de survie.

Le groupe espagnol PETHEMA a également publié les résultats de l'essai ALLOLD07 où 56 patients (âge médian 66 ans) étaient traités selon le protocole EWALL<sup>179</sup>. Le taux de RC était de 74% avec 13% de décès durant l'induction. Les médianes de survie sans maladie et survie globale étaient respectivement de 8 et 12,4 mois. Ces résultats jugés alors encourageants contrastent toutefois avec les plus nets progrès enregistrés chez les patients atteints de LAL-Ph+ ou les leucémies de Burkitt dans la même catégorie d'âge.

#### d. Essai du GMALL

Le plus important essai prospectif concernant la LAL du sujet âgé en terme de cohorte est l'essai du GMALL débuté en 2003<sup>180</sup>. Deux-cents soixante-huit patients de plus de 55 ans (médiane d'âge 67 ans) atteints de LAL Philadelphie-négatives ont été traités selon un protocole adapté à partir du protocole pédiatrique BFM. Une induction à dose réduite était conduite à

base d'idarubicine, de dexaméthasone, de vincristine, de cyclophosphamide et de cytarabine. Les LAL CD20+ recevaient également du rituximab. Le taux de RC était de 76% avec 14% de décès en induction. La phase de consolidation était comparable à celle du protocole EWALL. La survie globale à 5 ans était de 23%. Les patients < 75 ans avec un statut OMS  $\leq 2$  obtenaient un taux de RC de 86% semblant représenter la population la plus à même de profiter de ce type de protocole d'inspiration pédiatrique.

e. Autres protocoles de traitement du sujet âgé

i. Hyper-CVAD

Le protocole développé par le MDACC a été appliqué à une population adulte comprenant des patients âgés de plus de 60 ans (avec une réduction de dose jusqu'à 50%). Les résultats ont été analysés en 2008 par O'Brien *et al.* et concernaient 122 patients traités à partir de 1992<sup>181</sup>. Le taux de RC était de 84% (*versus* 92% chez les < 60 ans) avec 15% de décès durant la phase d'induction (*versus* 5% chez les < 60 ans) et tous étaient liés à une infection. La survie globale à 5 ans était de 20% contre 48% chez les < 60 ans. La comparaison avec les traitements antérieurs du MDACC montre que, bien que la balance bénéfice/risque soit en faveur de l'hyper-CVAD, une partie importante du gain en survie sans rechute était contrebalancée par une hausse des décès liés à la toxicité et en particulierité la myélosuppression responsable d'infections.

ii. Poch-Martell *et al.* 2013

L'équipe du Princess Margaret Hospital (Toronto, Canada) a mis au point son propre protocole d'inspiration pédiatrique pour le sujet âgé<sup>182</sup>. S'inspirant du protocole pour enfants du Dana Farber Cancer Institute (Boston, Etats-Unis) DFCI 91-01, un protocole à dose réduite pour s'adapter à l'âge des patients a été appliqué à 35 patients > 60 ans atteints de LAL non Ph+ de 2005 à 2012 (âge médian 67 ans). La phase d'induction comprenait une polychimiothérapie associant la dexaméthasone, la doxorubicine, la vincristine, le méthotrexate, la cytarabine et la L-asparaginase (12 000 UI/m<sup>2</sup> à J4). L'innovation était surtout dans la phase de consolidation qui comprenait sept cycles de trois semaines avec de la L-asparaginase (6000 UI/m<sup>2</sup> J1, J8, J15). Les résultats obtenus sont positifs. Le taux de RC était de 75%, mais grevé par 20% de mortalité durant l'induction. Six pourcents des patients

avaient une maladie réfractaire. Trente-sept pourcents des patients en RC ont rechuté. La survie globale estimée à 5 ans était de 47% et la survie sans maladie à 5 ans de 57%. La phase de consolidation était globalement bien tolérée avec 81% des patients qui arrivaient à atteindre la phase d'entretien. Les auteurs retrouvaient un net avantage par rapport à leur population historique malgré une toxicité augmentée par rapport aux sujets jeunes.

### iii. Blinatumomab

Une étude de la faisabilité de Blinatumomab chez les patients de plus de 65 ans en rechute/réfractaire a été menée par Kantarjian et *al.*<sup>183</sup>. Trente-six patients (médiane d'âge 70 ans) ont reçu la molécule au cours de deux essais de phase II. Cinquante-six pourcent ont atteint la rémission complète après deux cycles dont 60% de MRD indétectable, soit des chiffres comparables à la population plus jeune. La tolérance restait bonne avec toutefois un surcroît de toxicité neurologique réversible avec l'interruption du traitement par rapport aux patients < 65 ans. Le blinatumomab est ainsi un traitement attrayant pour les rares patients de cette population candidats à une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

### iv. Inotuzumab ozogamycin

Un essai a associé l'Inotuzumab au mini hyper-CVD (sans anthracyclines) en première ligne chez 36 patients âgés atteints de LAL (âge médian 68 ans)<sup>184</sup>. Le taux de RC était de 90% après l'induction dont 73% de MRD indétectable. Il n'a été noté aucun décès pendant l'induction. La survie globale à 3 ans était de 52%. Quatre patients (9%) ont présenté une maladie veino-occlusive conduisant à diminuer la dose lors de la suite du protocole.

L'efficacité et la tolérance correcte de l'inotuzumab ozogamycin ont conduit l'EWALL à incorporer ce traitement dans le prochain essai prospectif multicentrique du groupe coopérateur européen : l'EWALL-INO.

#### v. Place de l'allogreffe chez le sujet âgé

Les sujets âgés ont un taux de rechute élevé et il est tentant de penser que l'allogreffe pourrait être une solution via l'effet du greffon contre la maladie. Cependant, l'indication d'allogreffe est rarement retenue chez les sujets âgés > 55 ans du fait d'une importante mortalité liée à la greffe, et ce malgré l'avènement du conditionnement d'intensité atténuée.

Des allogreffes avec un conditionnement atténué ont été conduites chez des patients de plus de 40 ans (tableau 8)<sup>185-189</sup>. Dans une analyse de Nicola Goekbuget, la survie globale à 2 ans variait de 18 à 48%<sup>146</sup>. La survie sans progression variait de 36 à 50% tandis que la mortalité non liée à la rechute allait de 21 à 41%. La fréquence de la réaction du greffon contre l'hôte (GVH) aigüe de grade 2-4 est estimée de 29 à 48% avec ce type de conditionnement.

Etude	Date	Patients (N)	Conditionnement	Age médian	Survie globale	Survie sans rechute	Mortalité non liée à la rechute	GVH aigüe grade 2-4
<b>Martino et al.</b>	1997 - 2001	27	Atténué	50 ans	31% (2 ans)	51% (2ans)	23% (2 ans)	48%
<b>Hamaki et al.</b>	2000 - 2003	33	Atténué	55 ans	40% (2 ans)	30% (1 an)	30% (2 ans)	45%
<b>Mohty et al.</b>	1997 - 2007	127	Atténué	56 ans	46% (2 ans)	32% (2 ans)	31% (2 ans)	29%
<b>Marks et al.</b>	1995 - 2006	93	Atténué	45 ans	38% (3 ans)	32% (3 ans)	33% (3 ans)	39%
<b>Wolach et al.</b>	2006 - 2013	40	Atténué	58 ans	40% (3 ans)	40% (3 ans)	32% (3 ans)	38%

**Tableau 8 :** Résultats des études rétrospectives étudiant le rôle de l'allogreffe avec conditionnement atténué dans la LAL du sujet de plus de 40 ans.

Les essais prospectifs chez le sujet âgé comprenant une indication à l'allogreffe sont rares et peu d'informations sont disponibles pour cette population. Le protocole GRAALL-2005 restreignait l'allogreffe aux patients âgés de moins de 55 ans. La limite est de 59 ans dans le protocole GRAALL-2014. L'essai de phase II de Fathi et al. publié en 2016 comprenait une indication d'allogreffe de conditionnement atténué en consolidation pour les patients atteignant la RC<sup>175</sup>. Douze des 20 patients en RC (âge médian 58 ans) ont effectivement reçu une allogreffe mais il n'a pas été montré d'avantage de survie par rapport aux patients non greffés.

Au final, la place de l'allogreffe chez le sujet de plus de 55 ans n'est pas encore définie et aucun critère ne permet de sélectionner avec précision les patients à même de bénéficier de ce type de traitement.

Si la preuve de la faisabilité de l'allogreffe chez le patient sélectionné de plus de 55 ans a été faite, aucun consensus n'existe pour définir la population bénéficiant effectivement d'une transplantation de moelle.

f. Synthèse des principaux essais chez le sujet âgé

Essai	Année	Patients (N)	Age médian (années)	RC (%)	Décès en induction (%)	Survie globale	Survie sans maladie	Référence
<b>LALAG97</b>	1997-1999	58	65	43	10	<i>DND</i>	<i>DND</i>	Dellanoy <i>et al.</i> 2002
<b>MDACC</b>	1992-2008	122	>60	84	12	20% (5 ans)	<i>DND</i>	O'Brien <i>et al.</i> 2008
<b>PETHEMA ALL 96</b>	1996-2006	33	65	58	36	39% (2 ans)	46% (2 ans)	Sancho <i>et al.</i> 2006
<b>GRAALL-SA01</b>	2002-2006	29	66	72	20	24% (2 ans)	<i>DND</i>	Hunault-Berger <i>et al.</i> 2008
<b>GMALL</b>	2003-2008	268	67	76	14	23% (5 ans)	32% (5 ans)	Gökbuget <i>et al.</i> 2012
<b>HOVON</b>	2005-2008	24	61-70	79	21	50% (3 ans)	53% (3 ans)	Daenen <i>et al.</i> 2008
<b>EWALL</b>	2007-2008	54	66	85	0	61% (1 an)	<i>DND</i>	Gökbuget <i>et al.</i> 2008
<b>GRAALL-SA02</b>	2009-2010	30	67	70	20	30% (2 ans)	33% (2 ans)	Hunault-Berger <i>et al.</i> 2015
<b>ALLOLD07</b>	2008-2014	54	66	74	14	30% (2 ans)	24% (2 ans)	Sancho <i>et al.</i> 2016

Tableau 9 : Principaux essais cliniques destinés à la LAL Ph-négative du sujet âgé de plus de 60 ans

iii. Recommandations européennes

La *European Society for Medical Oncology* (ESMO) a publié en 2016 des recommandations concernant la prise en charge diagnostique, thérapeutique et le suivi des LAL<sup>89</sup>. L'ESMO définit le sujet âgé par un âge > 55-60 ans et considère un patient comme fragile au-delà de 70-75 ans. Aucun traitement consensuel n'est établi mais partant du constat que des traitements d'intensité atténuée permettait d'obtenir un taux moyen de RC de 71%, un taux de décès précoces de 15% et une médiane survie globale de 33 mois (16 à 71 mois sur 9 essais différents), l'ESMO considère que tous les patients, quel que soit leur âge, doivent se voir proposer un traitement.

Les modalités précises de ce traitement restent donc à définir.

“Thus, all patients, irrespective of age, should be offered a treatment.”

*Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Hoelzer et al. Annals of Oncology 2016*

## **II – Consolidations intensives dans la leucémie aiguë lymphoblastique du sujet âgé : une étude rétrospective**

### **A- Introduction**

Plus de 20% des LAL sont diagnostiquées chez des patients de plus de 60 ans. Le pronostic de la LAL Philadelphie-négative chez cette population est très défavorable avec une survie globale à 5 ans approchant les 20%. Chez les patients adultes plus jeunes (< 60 ans), des progrès considérables ont été observés dans la dernière décennie permettant d'obtenir une survie globale à 5 ans de près de 60%<sup>52</sup>. Ces progrès récents dans les LAL Philadelphie-négative sont majoritairement en lien avec l'adoption de protocoles de chimiothérapie d'inspiration pédiatrique. Ceux-ci utilisent des doses majorées de corticoïdes, vincristine et de L-asparaginase ainsi qu'une plus forte dose-intensité que les protocoles antérieurs pour adultes.

Toutefois, leur utilisation chez les patients de plus de 55 ans n'a pas été validée. L'existence de comorbidités et la baisse des réserves fonctionnelles sont à l'origine d'une toxicité accrue des traitements d'inspiration pédiatrique chez ces patients<sup>169</sup>. Le schéma de chimiothérapie proposé par le groupe EWALL en 2007 à Frankfort, adapté aux patients de plus de 60 ans permet de réduire cette toxicité en maintenant un taux de RC d'environ 80% avec cependant un taux de rechutes significativement plus élevé. Les tentatives d'amélioration du protocole avec l'ajout de L-asparaginase sous deux formes différentes n'ont pas permis d'augmenter significativement le taux de RC, la survie globale et de diminuer le taux de rechute<sup>176,178</sup>.

A la lumière de ces considérations, notre centre a développé depuis 2012 un schéma de traitement intermédiaire des LAL Philadelphie-négative chez les patients de plus de 60 ans en intégrant après l'obtention de la RC via une induction selon le schéma de l'EWALL des consolidations intensives d'inspiration pédiatrique.

Les résultats de ce schéma de traitement en termes de toxicités et de survies sont détaillés dans cette étude. Ils ont été comparés à une cohorte historique de patients de notre centre traités selon le protocole EWALL (cohorte EWALL) et à la cohorte de patients de notre centre âgés de 55-60 ans et traités selon ou dans le protocole GRAALL-2005 (cohorte GRAALL5560).

## B- Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'étude est d'analyser la tolérance et l'efficacité d'un schéma de post-induction intensif d'inspiration pédiatrique en termes de survie sans maladie chez les patients de plus de 60 ans atteints de LAL Philadelphie-négative.

L'objectif secondaire est de comparer ces résultats avec deux cohortes historiques issues de notre centre.

## C- Matériels et méthodes

### a. Caractéristiques de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique se déroulant entre octobre 2006 et décembre 2016 dans le service d'Hématologie clinique et de thérapie cellulaire du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Bordeaux.

### b. Patients

Depuis 2012, les patients âgés de plus de 60 ans atteints de LAL Philadelphie-négative de notre centre étaient évalués afin de déterminer s'ils sont susceptibles de recevoir une chimiothérapie d'induction intensive. En cas de réponse positive, à l'issue d'une induction de type EWALL, les patients étaient à nouveau évalués pour déterminer si leur état général leur permettait de recevoir un schéma de consolidation intensifié inspiré du protocole GRAALL-2005. Si la chimiothérapie d'induction était bien tolérée, voire avait permis une amélioration de l'état général en lien avec sa maladie au diagnostic, ils étaient orientés vers un protocole intensifié proche du protocole GRAALL-2005 avec des doses de chimiothérapie adaptées. La cohorte de patients de plus de 60 ans traités depuis 2012 avec ce schéma est dénommée « cohorte expérimentale ».

Les patients présentant un lymphome/leucémie de Burkitt n'étaient pas inclus dans cette étude.

Au total, tous les patients âgés de plus 55 ans éligibles à une chimiothérapie d'induction dans notre centre depuis 2006 étaient inclus dans l'étude comprenant également la cohorte EWALL et la cohorte GRAALL5560 (Figure 11).

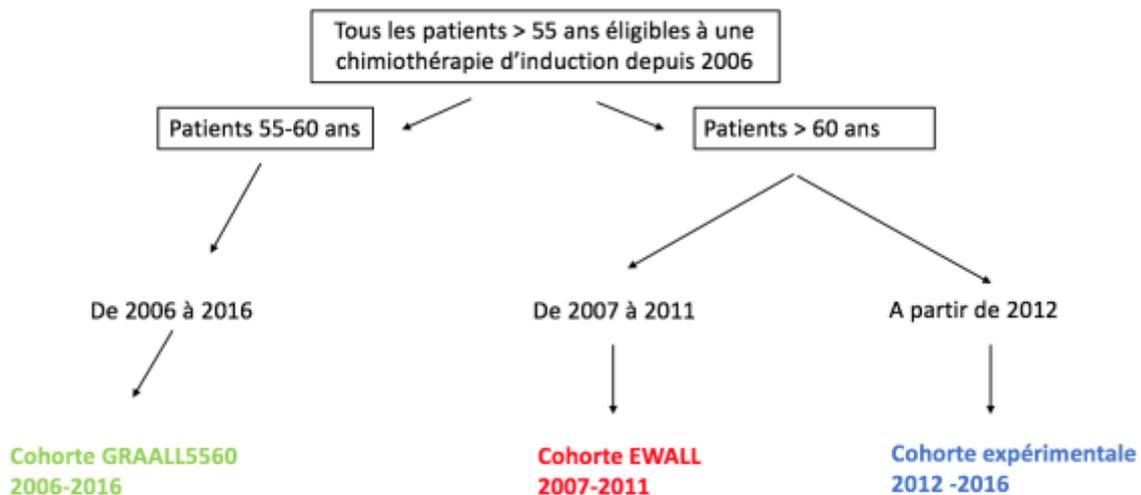


Figure 11 : Schématisation des différentes cohortes suivies dans l'étude.

### c. Données récoltées

L'éligibilité des patients à un traitement intensif était évaluée en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) en fonction de l'état général, des comorbidités et du souhait du patient. Les patients considérés comme non éligibles par la RCP étaient orientés vers des soins palliatifs ou une chimiothérapie moins intensive et ne font pas partie de cette étude. L'accord pour traitement des patients était recueilli avant chaque induction.

Le diagnostic était réalisé par myélogramme selon les critères de l'OMS version 2008. L'immunophénotypage était interprété selon les critères EGIL et les analyses cytogénétiques et de biologie moléculaire étaient réalisées selon les recommandations du GFCH. L'ensemble des patients était inclus dans l'analyse. Toutes les données ont été mises à jour en janvier 2017. Le recueil de données démographiques, cliniques, biologiques, de traitement et de survie a été réalisé à partir des dossiers des patients selon une procédure standardisée. Ces données ont été anonymisées, collectées, validées puis saisies dans une base de données historico-prospective

déclarée à la CNIL (n° 1777604) et régie selon les règles en vigueur (article 40-4 de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978) et conformément à la loi « Informatique et Liberté » (article 40-5 de la loi 78-17 du 6 janvier 1978).

d. Protocoles de chimiothérapie délivrée selon les cohortes

Dès le diagnostic, une préphase de corticothérapie (dexaméthasone 10 mg/m<sup>2</sup>/j ou prednisone 60mg/m<sup>2</sup>/j pour les 55-60 ans) était initiée, permettant d'attendre les résultats de la recherche du chromosome de Philadelphie et d'évaluer la cortico-sensibilité.

Les patients âgés de 55 à 60 ans au diagnostic (cohorte GRAALL5560) recevaient une chimiothérapie d'induction, une consolidation, une intensification retardée, une consolidation retardée et un entretien suivant le protocole d'inspiration pédiatrique GRAALL-2005.

Les patients âgés de plus de 60 ans traités avant 2012 (cohorte EWALL) étaient traités selon le schéma de chimiothérapie proposé par le groupe EWALL (ou « backbone » de l'EWALL) associant une induction, une consolidation et un entretien

Les patients âgés de plus de 60 ans traités à partir de 2012 (cohorte expérimentale) recevaient une induction selon la première partie du protocole EWALL. La phase de post-induction était ensuite réalisée selon le protocole GRAALL-2005 si l'état général le permettait avec adaptation de l'intensité des chimiothérapies.

**BACKBONE DE L'EWALL (de 2007 à 2011 pour les > 60 ans)**



**PROTOCOLE GRAALL (de 2006 à 2016 pour les 55-60 ans)**



**TRAITEMENT ACTUEL DES LAL > 60 ANS DANS NOTRE CENTRE (de 2012 à 2016)**

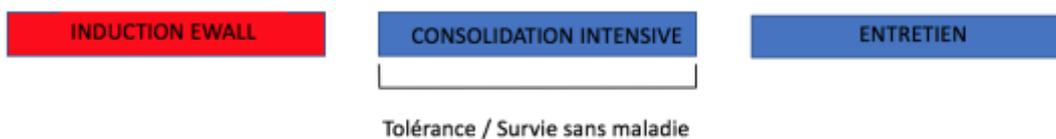


Figure 12 : Positionnement des consolidations intensives dans la cohorte expérimentale

Plusieurs adaptations de doses étaient réalisées par rapport à ce protocole :

- Suppression de la L-asparaginase des phases de consolidation (10.000 UI/m<sup>2</sup> à J3 de chaque consolidation) et diminution du nombre de perfusion de L-asparaginase pendant l'intensification retardée de 8 à 6.
- Diminution du méthotrexate à forte dose à 1500 mg/m<sup>2</sup> pour les patients de moins de 70 ans et 500 mg/m<sup>2</sup> pour les patients de plus de 70 ans en phase de consolidation (versus 3000 mg/m<sup>2</sup>)
- Suppression de la daunorubicine (30mg/m<sup>2</sup>/j) à J15 et J16 de l'intensification retardée.
- Diminution de la corticothérapie pendant l'intensification retardée (1 semaine au lieu de 2)
- Diminution de la cytarabine en consolidation à 1000 mg/m<sup>2</sup>/12h pour les patients de plus de 70 ans

Le schéma de traitement complet de la cohorte expérimentale est représenté dans le tableau 10.

<u>Préphase</u>		
<b>Dexaméthasone</b>	10mg/m <sup>2</sup>	J-5 à J-1
<b>Méthotrexate</b>	12 mg IT	J-5
<u>Induction (3-4 semaines)</u>		
<b>Dexaméthasone</b>	10mg/m <sup>2</sup>	J1 à J2 et J8 à J11
<b>Vincristine</b>	1mg	J1 J8
<b>Idarubicine</b>	10mg	J1 à J2 et J8 à J9
<b>Mtx/Cyt/Methylprednisolone</b>	15mg/20mg/20mg IT	J7 et J10
<b>GCSF dès que PNN &lt; 500/mm<sup>3</sup></b>		
<u>Consolidation (2 cycles)</u>		
<b>Cytarabine</b>	2000mg/m <sup>2</sup> /12h †	J1 à J2
<b>Dexaméthasone</b>	10mg/12h	J1 à J2
<b>Vincristine</b>	2mg	J15
<b>Méthotrexate</b>	1500 mg/m <sup>2</sup> ‡	J15
<b>Purinéthol</b>	60mg/m <sup>2</sup>	J15 à J21
<b>Étoposide</b>	75 mg/m <sup>2</sup>	J29
<b>Cyclophosphamide</b>	500mg/m <sup>2</sup>	J29 et J30
<b>Méthotrexate</b>	25mg/m <sup>2</sup>	J30
<b>Mtx/Cyt/Methylprednisolone</b>	15mg/40mg/40mg IT	J30
<u>Intensification retardée</u>		
<b>Prednisone</b>	60 mg/m <sup>2</sup>	J1 à J7
<b>Daunorubicine</b>	30mg/m <sup>2</sup>	J1 à J3
<b>Vincristine</b>	2mg	J1, 8, 15 et 22
<b>Cyclophosphamide</b>	750mg/m <sup>2</sup>	J1 et J15
<b>L-Asparaginase</b>	6000 UI/m <sup>2</sup>	J8, 10, 12, 20, 22 et 24
<b>Mtx/Cyt/Methylprednisolone</b>	15mg/40mg/40mg IT	J1 et J8
<b>GCSF dès que PNN &lt; 500/mm<sup>3</sup></b>		
<u>Consolidation retardée</u>		
<b>Cytarabine</b>	2000mg/m <sup>2</sup> /12h †	J1 à J2
<b>Dexaméthasone</b>	10mg/12h	J1 à J2
<b>Vincristine</b>	2mg	J15
<b>Méthotrexate</b>	1500 mg/m <sup>2</sup> ‡	J15
<b>Prednisone</b>	60mg/m <sup>2</sup>	J15 à J21
<b>Étoposide</b>	75 mg/m <sup>2</sup>	J29
<b>Cyclophosphamide</b>	500mg/m <sup>2</sup>	J29 et J30
<b>Méthotrexate</b>	25mg/m <sup>2</sup>	J30
<b>Mtx/Cyt/Methylprednisolone</b>	15mg/40mg/40mg IT	J30
<u>Entretien (chaque mois pendant 12 mois)</u>		
<b>Vincristine</b>	2mg	J1
<b>Prednisone</b>	40mg/m <sup>2</sup>	J1 à J7
<b>Purinéthol</b>	60mg/m <sup>2</sup>	Chaque jour
<b>Méthotrexate</b>	25mg/m <sup>2</sup> /semaine	Chaque semaine

Tableau 10 : Protocoles de chimiothérapie dans le traitement de la LAL Philadelphie-négative utilisés au CHU de Bordeaux de 2012 à 2016. † 1000mg/m<sup>2</sup>/12h si plus de 70 ans ; ‡ 1000 mg/m<sup>2</sup> si plus de 70 ans

e. Intensité des schémas de traitement de consolidation

Doses totales pour chaque chimiothérapie	Schéma EWALL	Schéma expérimental	Rapport	Commentaires
L-asparaginase (MUI/m <sup>2</sup> )	30000	36000	+ 20%	Augmentation de la dose-intensité
Vincristine (mg/m <sup>2</sup> )	2	14	x 7	
Méthotrexate (mg/m <sup>2</sup> )	3000	4500	x 1,5	
Corticoïdes (mg/m <sup>2</sup> éq prednisone)	250	1420	x 5,7	Prednisone lors de l'intensification retardée
Aracytine (mg/m <sup>2</sup> )	18000	24000	x 1,3	
Anthracyclines (mg/m <sup>2</sup> éq daunorubicine)	200	290	x 1,45	Intensification retardée
Étoposide (mg/m <sup>2</sup> )	0	225		
Cyclophosphamide (mg/m <sup>2</sup> )	900	3000	x 3,3	

Tableau 11 : Comparaison des doses totales de chimiothérapie entre le schéma de traitement EWALL et le schéma de traitement expérimental

f. Règles générales

L'ensemble des chimiothérapies était administré à l'aide d'une voie veineuse centrale, majoritairement par un cathéter tunnelisé.

Une échographie cardiaque pré-thérapeutique était réalisée et les patients avec une fraction d'éjection du ventricule gauche < 50% étaient exclus de l'induction.

La prévention du syndrome de lyse était généralement réalisée par hydratation et perfusion de rasburicase en fonction de l'uricémie.

### i. Gestion de la dose-intensité

La phase de consolidation débutait dès l'obtention d'une rémission complète confirmée par un myélogramme et une reconstitution hématologique (PNN > 0,5 G/L et plaquettes > 100 G/L) selon les critères de Cheson *et al.*, 2003.

Les blocs de consolidation selon GRAALL-2005 étaient ensuite administrés tous les 15 jours quelles que soient les numérations (durée théorique des 3 blocs : 50 jours). En cas d'élévation des transaminases à plus de 2,5 fois la normale ou de clairance de la créatininémie < 60 ml/min, une permutation des blocs pouvait être réalisée. L'intensification retardée était administrée entre les blocs 6 et 7 (durée théorique 30 jours).

### ii. Prophylaxie du système nerveux central

La prophylaxie des atteintes du SNC était réalisée par neuf injections intrathécales de chimiothérapie ponction lombaire (PL) triple en dehors de la préphase associant méthotrexate, cytarabine et dépomédrol) et les patients recevaient une irradiation du SNC de 18 Gy avant la phase d'entretien. Les patients avec une atteinte du SNC recevaient deux PL triples par semaine entre le J-7 et le J20 de l'induction (soit 8 PL en 4 semaines).

### iii. Gestion de la L-asparaginase et du méthotrexate forte dose

La prophylaxie anti-thrombotique dans le cadre du traitement par L-asparaginase était issue des recommandations du protocole GRAALL-2005, elles-mêmes basées sur l'étude CAPELAL<sup>190</sup>. L'antithrombine (AT) et le fibrinogène étaient évalués avant chaque perfusion de L-asparaginase puis tous les deux jours jusqu'à la remontée spontanée du taux d'AT. Les autres facteurs de coagulation n'étaient pas systématiquement évalués. Une perfusion d'AT (Aclofine, 25 UI/kg) était réalisée en cas de dosage d'AT supérieur à 60%. Une anticoagulation préventive par héparine non-fractionnée (100UI/kg/j en perfusion continue) ou par héparine de bas poids moléculaire (Lovenox 0,4 ml/J) était débutée dès la première perfusion de L-asparaginase et poursuivie jusqu'à une semaine après la dernière perfusion.

La L-asparaginase était perfusée par voie intraveineuse. En cas de réaction allergique modérée, (urticairique, asymptomatique, fièvre), les injections de L-asparaginase étaient poursuivies sans avoir recours à un produit de substitution. En cas d'allergie majeure de grade 3 ou 4, la Kidrolase était substituée par des injections d'Erwiniase.

Concernant le méthotrexate, le sauvetage par l'acide folinique débutait à H36 de la perfusion. Les doses d'acide folinique (administré toutes les 6 heures) suivaient un abaque d'adaptation en fonction des méthotrexatémies d'H36, H48, H72, H96, voire plus tardives (annexe 1).

#### iv. Gestion des épisodes infectieux

Les patients étaient hospitalisés en chambre simple ou double avec filtration de l'air par un système mobile (Plasmair®). Une antibiothérapie prophylactique était débutée (pipéracilline-tazobactam, ceftazidime ou céfépime), adaptée aux éventuels antécédents bactériens) dès l'apparition d'une neutropénie  $< 500/\text{mm}^3$  pendant la période de corticothérapie de préphase ou pendant la chimiothérapie d'induction. En cas de fièvre sous antibiothérapie large spectre (température supérieure à  $38^\circ\text{C}$  à deux reprises à une heure d'intervalle ou supérieur à  $38,5^\circ\text{C}$ ), 3 paires d'hémocultures ainsi que d'autres examens biologiques ou radiologiques guidés par la clinique étaient réalisés.

Sur le plan de la prophylaxie antifongique primaire, à partir de 2014, les patients recevaient la micafungine par injection intraveineuse lente sur 30 minutes à la posologie de 50 mg/jour durant l'induction et l'intensification retardée dès la période de neutropénie (définie par un taux supérieur à  $500 \text{ PNN}/\text{mm}^3$ ). Les antigénémies aspergillaires étaient contrôlées deux fois par semaine. Les patients éligibles de 2011 à 2014 étaient inclus dans le protocole Ambiguard (NCT01259713). Les patients avec une fièvre non documentée après 72h d'antibiothérapie ou présentant une réascension de fièvre sous antibiothérapie, ou des signes cliniques pouvant être associés à une infection fongique invasive bénéficiaient de 3 paires d'hémocultures mycologiques, d'une scanner thoracique sans injection de produit de contraste et des autres examens guidés par la clinique. En fonction des résultats, et selon les pratiques de notre centre, un traitement antifongique empirique était débuté ( $3.0 \text{ mg}/\text{kg}/\text{j}$  d'amphotéricine B liposomale). La même procédure était appliquée chez les patients bénéficiant d'une chimiothérapie d'intensification retardée.

Les patients bénéficiaient dès le diagnostic d'une prophylaxie anti-pneumocystose primaire par cotrimoxazole *per os* (Bactrim® 800 mg x3/semaine) depuis la phase d'induction jusqu'à reconstitution lymphocytaire T4 correcte. Une prévention des infections à *herpes viridae* par valaciclovir *per os* (Zelitrex® 500 mg x2/j) étaient aussi réalisée.

g. Analyse de la réponse et toxicité

La rémission complète était définie par une blastose médullaire < 5% associée à la présence de plus de 1G/L de polynucléaires neutrophiles et plus de 100 G/L de plaquettes dans le sang périphérique. Dans le cas des lymphomes lymphoblastiques, la RC était définie par la négativation du TEP-scanner.

La rechute était définie par la perte du statut de rémission complète (> 5% de blastes dans la moelle ou n'importe quelle localisation extra-médullaire).

La survie sans maladie était définie uniquement pour les patients ayant atteint la RC par le temps entre l'obtention de la RC et la date des dernières nouvelles, la première rechute ou le décès quel que soit la cause.

Par ailleurs, la survie globale était définie comme le temps entre le début de la chimiothérapie d'induction et le décès ou la date des dernières nouvelles. La survie sans événement était définie par le temps entre le début de la chimiothérapie et la rechute, le décès ou la date des dernières nouvelles.

La toxicité était gradée selon la classification du National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Event (CTCAE), Version 4.0.

La corticosensibilité était définie, lorsque la donnée était disponible, par la présence de moins de 1 G/L de blastes dans le sang périphérique à J8 de la préphase de corticothérapie. L'atteinte du SNC était définie par la présence de lymphoblastes identifiés dans le LCR ou par la présence d'une atteinte clinique compatible avec une infiltration tumorale du SNC. L'hyperleucocytose était définie par une leucocytose au diagnostic > 30 G/L pour les LAL pré-B et > 100 pour les LAL-T.

La classification cytogénétique en groupes favorable, intermédiaire et défavorable était faite selon les recommandations du GFCH.

#### h. Analyses statistiques

L'analyse statistique était basée sur les données disponibles en janvier 2017. Une analyse descriptive des différentes variables a été réalisée. Les tests bilatéraux (test-t de Student, test de médiane et analyse de variance pour les données quantitatives, test du chi<sup>2</sup> et test exact de Fisher pour les données qualitatives) ont été utilisés pour comparer les différentes populations. Les analyses de survie globale ou de survie sans événement ont été réalisées par la méthode de Kaplan-Meier et ont été comparées par le test du log-rank. Le suivi médian a été estimé par la méthode de Kaplan-Meier inversée.

Un résultat de  $p < 0,05$  en analyse univariée était considéré comme statistiquement significatif.

Les analyses statistiques et leurs représentations graphiques ont été réalisées à l'aide du logiciel Graphpad Prism (*Prism 7 for Mac OS X, Graphpad Software, Inc*).

## D- Résultats

### a. Résultats du schéma expérimental

#### i. Caractéristiques de la population

Vingt-quatre patients de plus de 60 ans ont été traités dans notre centre entre janvier 2012 et décembre 2016. Parmi ces patients, 19 (79%) ont atteint la rémission complète (1 décès en induction et 4 patients réfractaires à la chimiothérapie d'induction).

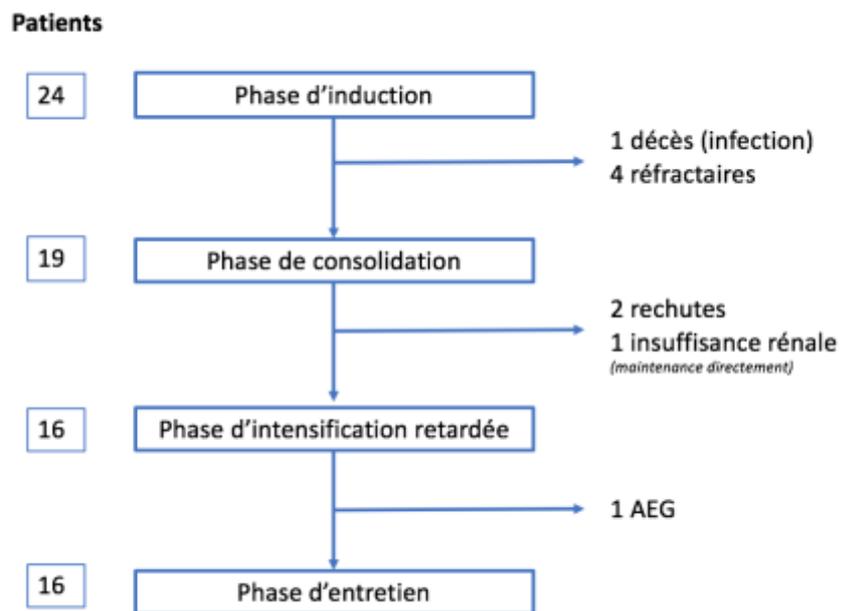


Figure 13 : Diagramme de flux de la cohorte expérimentale

Les caractéristiques de cette cohorte sont résumées dans le tableau 12.

Tableau 12	Total des patients	Patients en RC
	N=24	N=19
<b>Age médian (extrêmes) en années</b>	67 (61-78) [IIQ : 64-70]	67(61-77) [IIQ : 64-70]
<b>Sexe masculin (%)</b>	58	58
<b>Phénotype</b>		
B	19 (79%)	15 (79%)
T	5 (21%)	4 (21%)
<b>Blastose médullaire (médiane %)</b>	83	67
<b>Cytogénétique</b>		
Favorable	3 (13%)	3 (16%)
Intermédiaire	17 (71%)	14 (74%)
Défavorable	4 (17%)	2 (11%)
Echec	0 (0%)	0 (0%)
<b>Hyperleucocytose</b>	3 (13%)	3 (16%)
<b>Atteinte du SNC</b>	0 (0%)	0 (0%)
<b>Corticorésistance</b>	3 (13%)	3 (16%)
<b>Score CCI &gt;1</b>	7 (29%)	6 (32%)

Tableau 12 : Caractéristiques de la population traitée selon le schéma de traitement expérimental. *CCI* : *Charlson Comorbidity Index*

ii. Toxicité et tolérance

i. Décès et rechutes

Dans la cohorte expérimentale, aucun décès n'a été observé durant la phase de consolidation (y compris la phase d'intensification retardée). Deux rechutes ont eu lieu durant la phase de consolidation intensive. Un patient n'a pas réalisé l'intensification retardée du fait de la survenue d'une insuffisance rénale aiguë durant les blocs de consolidation (toxicité du méthotrexate forte dose). Cinq décès ont été observés durant la phase d'entretien (4 décès ont eu lieu en état de rechute, un décès était lié à une défaillance neurologique de cause indéterminée).

Au total, sur les 19 patients ayant obtenu la rémission complète dans le schéma expérimental, 16 (84%) ont pu atteindre la phase d'entretien et 15 (79%) ont reçu l'intégralité du schéma de traitement.

ii. Infections

<b>Tableau 13</b>	<b>Cohorte expérimentale</b>
<i>Infections durant la consolidation</i>	7 (37%)
<b>dont bactériennes</b>	7 (37%)
<b>dont fongiques</b>	0 (0%)
<i>Infections durant l'intensification retardée</i>	3 (19%)
<b>dont bactériennes</b>	3 (19%)
<b>dont fongiques</b>	0

Tableau 13 : Infections rapportées au cours du traitement selon le schéma expérimental

iii. Effets indésirables non-hématologiques

Toxicité grade 3-4	Cohorte expérimentale
<i>Consolidation</i>	<b>N=19</b>
<b>Toxicité Neurologique</b>	1 (5%)
<b>Toxicité Rénale</b>	2 (10%)
<b>Toxicité cardiaque</b>	0 (0%)
<b>Introduction insuline</b>	1 (5%)
<i>Intensification retardée</i>	<b>N=16</b>
<b>Cholestase</b>	4 (25%)
<b>Ictère</b>	2 (13%)
<b>Cytolyse</b>	6 (38%)
<b>Introduction insuline</b>	0 (0%)
<b>Mucite</b>	0 (0%)
<b>Toxicité Neurologique</b>	0 (0%)
<b>Toxicité Rénale</b>	0 (0%)
<b>Toxicité cardiaque</b>	0 (0%)

Tableau 14 : Principales toxicités (grade 3-4) non-hématologiques observées dans la cohorte expérimentale

Au sein de la cohorte expérimentale, les principaux évènements indésirables de grade 3-4 relevés étaient par ordre de fréquence :

- *Induction* : Infections (46%), Cholestase grade 3-4 (38%), cytolysse grade 3-4 (13%), diabète nécessitant une insulinothérapie (8%), mucite grade 3-4 (8%), toxicité neurologique (8%), élévation de la bilirubine grade 3-4 (4%), toxicité cardiaque grade 3-4 (4%) et toxicité rénale grade 3-4 (4%)
- *Consolidation* : Infections (32%), toxicité rénale (10%), toxicité neurologique (5%), introduction d'insuline (5%)
- *Intensification retardée* : cytolysse grade 3-4 (38%), cholestase grade 3-4 (25%), infections (19%), élévation de la bilirubine grade 3-4 (13%)

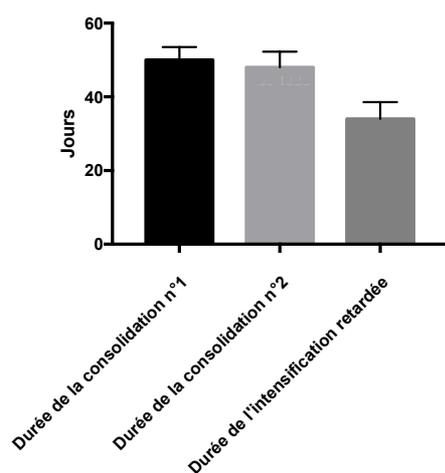
#### iv. Tolérance spécifique de l'intensification retardée

Durant l'intensification retardée, la durée médiane de neutropénie ( $< 0,5$  G/L) dans la cohorte expérimentale était de 8 jours [IIQ : 4-14]. Trois patients sur seize ont nécessité une transfusion de concentré plaquettaire. Une infection a été documentée chez trois patients (trois infections bactériennes).

Quatre-vingt-un pourcents des patients ont reçu au moins 80% de la dose théorique de L-asparaginase (qui était de 36 000 UI/m<sup>2</sup>). Une patiente sur 16 a été substituée par de l'Erwiniase du fait d'une réaction allergique et deux patients (12,5%) ont dû interrompre le traitement du fait d'une élévation de la bilirubine grade 4. La dose médiane d'AT en substitution était de 166 UI/kg [IIQ 135-243].

Les fréquences (grade 3-4) de la cytolyse, de la cholestase et de l'élévation de la bilirubine étaient respectivement de 38, 25 et 13%. Aucune élévation des enzymes pancréatiques (amylase ou lipase) n'a été observée. Il n'y a pas eu d'événements thrombo-emboliques. Aucun événement indésirable rénal, cardiaque ou neurologique de grades 3-4 n'a été retrouvé durant l'intensification retardée. Le nadir médian d'AT était de 46% [IIQ : 42-53]. Aucun patient n'a nécessité d'insulinothérapie pour hyperglycémie non contrôlée. Aucun décès n'a été observé durant cette phase d'intensification retardée.

#### v. Respect de la dose-intensité



	Durée (jours)	Durée théorique (jours)
<b>Consolidation n°1</b>	50 [48-54]	50
<b>Consolidation n°2</b>	49 [48-50]	50
<b>Induction retardée</b>	33 [31-37]	30

Figure 14 : Durées médianes (IIQ) des différentes parties de la phase de consolidation du schéma de traitement expérimental en jours

La durée théorique des consolidations et de l'intensification retardée était estimée par rapport aux données fournies par le protocole GRAALL-2005 en termes de dose-intensité imposée et nos habitudes de service (hôtellerie disponible, fins de semaines et jours fériés, ...).

vi. Survies

Le suivi médian de la cohorte expérimentale était 2,6 ans.

a. Survie sans maladie

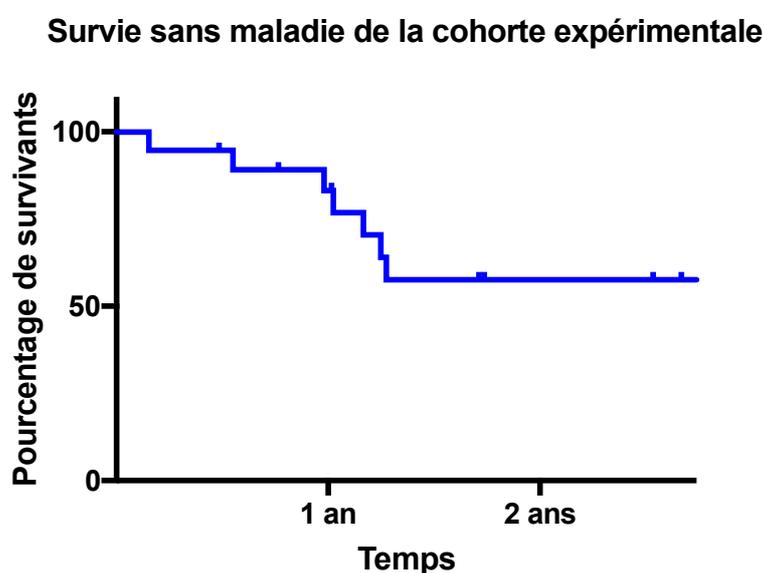


Figure 15 : Survie sans maladie de la cohorte expérimentale. Note : aucun patient n'est censuré sur la période du graphique.

Les survies sans maladie à 1 et 2 ans étaient respectivement de 76% [IC95% 59-90] et 57% [IC95% 31-76] dans la cohorte expérimentale. La médiane de survie sans maladie n'était pas atteinte.

b. Survie globale et survie sans événement

Ces survies, par définition, concernent l'ensemble des 24 patients traités depuis 2012, y compris les 5 patients n'ayant pas atteint la RC après la première induction.

Les survies globales à 1 an et 2 ans étaient respectivement de 78% [IC95% 65-90] et 54% [IC95% 30-73] dans la cohorte expérimentale. La survie médiane de survie globale n'était pas atteinte.

Les survies sans événement à 1 an et 2 ans étaient respectivement de 75% [IC95% 53-87] et 52% [IC95% 29-71] dans la cohorte expérimentale. La médiane de survie sans événement n'était pas atteinte.

c. Résumé des résultats de survie

<b>Cohorte expérimentale</b>	
Suivi médian (années)	2,6
<i>Survie globale</i>	
<b>Médiane</b>	NA
<b>1 an</b>	78%
<b>2 ans</b>	54%
<i>Survie sans événement</i>	
<b>Médiane</b>	NA
<b>1 an</b>	76%
<b>2 ans</b>	57%
<i>Survie sans maladie</i>	
<b>Médiane</b>	NA
<b>1 an</b>	75%
<b>2 ans</b>	53%

Tableau 14 : Résumé des résultats de survie dans la cohorte expérimentale. NA : *Non Atteinte*

b. Comparaisons aux deux cohortes historiques

i. Caractéristiques des populations

Vingt-et-un patients ont été traités dans la cohorte EWALL et 17 patients dans la cohorte GRAALL5560.

Les populations des cohortes expérimentales et GRALL5560 étaient comparables, en dehors de la différence d'âge attendue entre ces deux cohortes. L'âge médian de la cohorte GRAALL5560 ans était de 58 ans [IIQ : 57-60]. L'âge médian de la cohorte EWALL était de 64,7 ans [IIQ : 62-70] et celui de la cohorte expérimentale était de 67 ans [IIQ : 64-70].

Tableau 15	Expérimentale		GRAALL5560		EWALL	
	N=24	N=17	<i>versus</i> <i>cohorte</i> <i>expérimentale</i>	N=21	<i>versus</i> <i>cohorte</i> <i>expérimentale</i>	
<b>Age médian (extrêmes) en années</b>	67 (61-78)	58 (55-60)	<b>p&lt;0,0001</b> <b>****</b>	65 (61-72)	p=0,37	
<b>Sexe masculin (%)</b>	58	53	p=0,76	62	p=0,76	
<b>Phénotype</b>			p=0,37		p=0,42	
B	19 (79%)	16 (94%)		19 (90%)		
T	5 (21%)	1 (6%)		2 (10%)		
<b>Blastose médullaire (%)</b>	83	91		74	p=0,50	
<b>Cytogénétique</b>			p=0,06		p=0,12	
Favorable	3 (13%)	0 (0%)		0 (0%)		
Intermédiaire	16 (67%)	8 (47%)		12 (57%)		
Défavorable	5 (21%)	6 (35%)		6 (29%)		
Echec	0 (0%)	3 (17%)		3 (14%)		
<b>Hyperleucocytose</b>	3 (13%)	4 (24%)	p=0,42	3 (14%)	p>0,99	
<b>Atteinte du SNC</b>	0 (0%)	1 (6%)	p=0,41	1 (5%)	p=0,47	
<b>Corticorésistance</b>	3 (13%)	0	p=0,25	2 (10%)	p> 0,99	

Tableau 15 : Caractéristiques des populations dans les différentes cohortes de l'étude

Dans la cohorte expérimentale, 25% de patients avaient plus de 70 ans *versus* 24% dans la cohorte EWALL.

ii. Réponse à la chimiothérapie d'induction

	Expérimentale	GRAALL5560		EWALL	
	N=24	N=17	p=0,25	N=21	p=0,26
<b>Rémission complète</b>	19 (79%)	13 (76%)		17 (81%)	
<b>Réfractaire</b>	4 (17%)	1 (6%)		1 (5%)	
<b>Décès en induction</b>	1 (4%)	3 (18%)		3 (14%)	

Tableau 16 : Réponse à la chimiothérapie d'induction dans les différentes cohortes de l'étude

Il n'existait pas de différence significative concernant les résultats à l'issue de la chimiothérapie d'induction entre la cohorte expérimentale et les cohortes historiques de l'étude.

Les causes de mortalité durant l'induction GRAALL-2005 étaient trois infections (100%). Dans la cohorte EWALL, un patient est décédé d'une infection, un patient est décédé d'une hémorragie et un patient est décédé d'une cause indéterminée (toxicité neurologique durant l'induction).

iii. Toxicité et tolérance

1. Décès et rechutes

Dans la cohorte EWALL, seize patients ont pu atteindre la phase de consolidation selon l'EWALL. Parmi eux, seule la moitié a atteint la phase d'entretien. Trois patients ont été allogreffés en situation de RC, quatre patients ont rechuté et un patient a arrêté les soins devant une altération de l'état général.

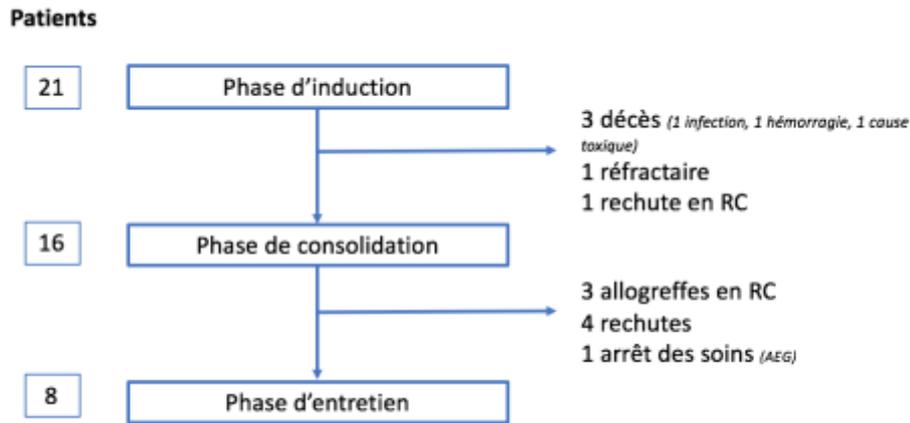


Figure 16 : Diagramme de flux de la cohorte EWALL.

Dans la cohorte GRAALL5560, treize patients ont pu atteindre la phase de consolidation (dont 9 ont atteint la phase d'intensification retardée). Six patients seulement ont atteint la phase d'entretien. Deux patients ont été allogreffés en situation de RC. Deux patients sont décédés durant la phase de post-induction (un d'un infarctus du myocarde et un de cause inconnue).

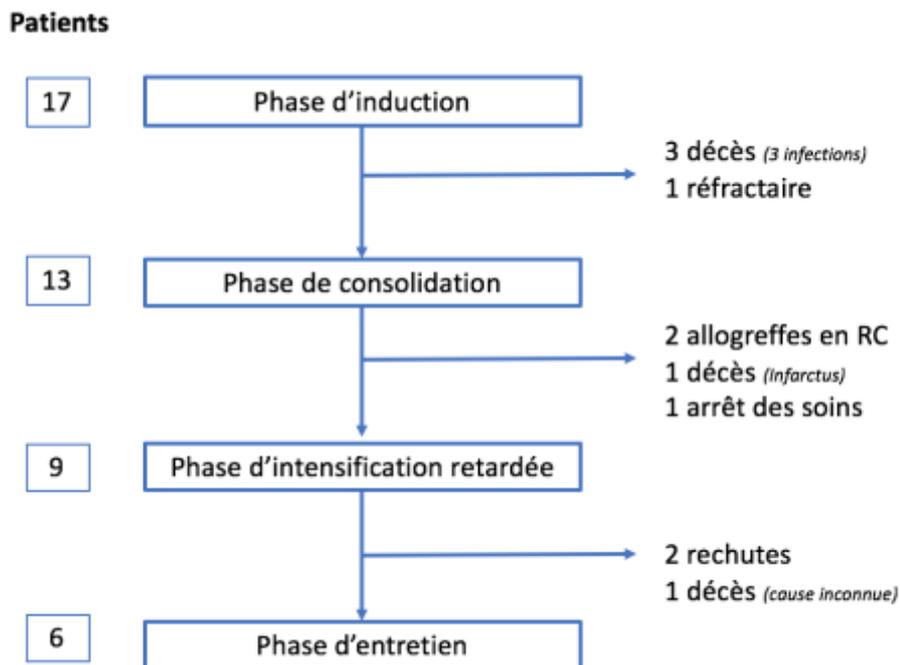


Figure 17 : Diagramme de flux de la cohorte GRAALL5560.

## 2. Infections

Cohorte	Expérimentale	EWALL	GRAALL5560
<i>Infections durant l'induction</i>	11 (44%)	8 (38%)	7 (41%)
<b>dont bactériennes</b>	7 (29%)	5 (24%)	5 (29%)
<b>dont fongiques</b>	4 (17%)	3 (14%)	2 (12%)
<i>Infections durant la consolidation</i>	7 (37%)	5 (31%)	3 (23%)
<b>dont bactériennes</b>	7 (37%)	5 (31%)	3 (23%)
<b>dont fongiques</b>	0 (0%)	0 (0%)	0
<i>Infections durant l'intensification retardée</i>	3 (19%)	/	5 (56%)
<b>dont bactériennes</b>	3 (19%)	/	5 (56%)
<b>dont fongiques</b>	0	/	0

Tableau 17 : Nombre d'infections documentées durant les différentes phases de traitement

## 3. Evènements indésirables hématologiques

Cohorte	Expérimentale	EWALL	GRAALL5560
<i>Induction</i>			
<b>Aplasies (jours)</b>	20 [15-23]	21 [15-29]	21 [13-28]
<b>Transfusion de plaquettes</b>	4 [3-7]	4,5 [2-9]	4 [1-7]
<i>Intensification retardée</i>			
<b>Aplasies (jours)</b>	8 [4-14]	Non applicable	7 [4-12]
<b>Transfusion de plaquettes</b>	0 [0-1]	Non applicable	0 [0-1]

Tableau 18 : Principales toxicités hématologiques observées lors de l'étude

#### 4. Evènements indésirables non hématologiques

Toxicité grade 3-4	GRAALL5560	EWALL	Expérimentale
<i>Induction</i>	<b>N=17</b>	<b>N=21</b>	<b>N=24</b>
<b>Cholestase</b>	10 (58%)	5 (24%)	9 (38%)
<b>Ictère</b>	2 (12%)	0 (0%)	1 (4%)
<b>Cytolyse</b>	8 (47%)	0 (0%)	3 (13%)
<b>Introduction insuline</b>	2 (12%)	4 (19%)	2 (8%)
<b>Mucite</b>	1 (6%)	2 (10%)	2 (8%)
<b>Toxicité Neurologique</b>	2 (12%)	3 (14%)	2 (8%)
<b>Toxicité Rénale</b>	0 (0%)	2 (10%)	1 (4%)
<b>Toxicité cardiaque</b>	0 (0%)	2 (10%)	1 (4%)
<i>Consolidation</i>	<b>N=13</b>	<b>N=16</b>	<b>N=19</b>
<b>Toxicité Neurologique</b>	1 (8%)	1 (6%)	1 (5%)
<b>Toxicité Rénale</b>	2 (15%)	1 (6%)	2 (10%)
<b>Toxicité cardiaque</b>	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>Introduction insuline</b>	0 (0%)	2 (13%)	1 (5%)
<i>Intensification retardée</i>	<b>N=9</b>	<b>N=0</b>	<b>N=16</b>
<b>Cholestase</b>	1 (11%)		4 (25%)
<b>Ictère</b>	0 (0%)		2 (13%)
<b>Cytolyse</b>	1 (11%)		6 (38%)
<b>Introduction insuline</b>	0 (0%)		0 (0%)
<b>Mucite</b>	0 (0%)		0 (0%)
<b>Toxicité Neurologique</b>	0 (0%)		0 (0%)
<b>Toxicité Rénale</b>	0 (0%)		0 (0%)
<b>Toxicité cardiaque</b>	0 (0%)		0 (0%)

Tableau 19 : Principales toxicités grade 3-4 non-hématologiques observées lors de l'étude

## 5. Respect de la dose-intensité

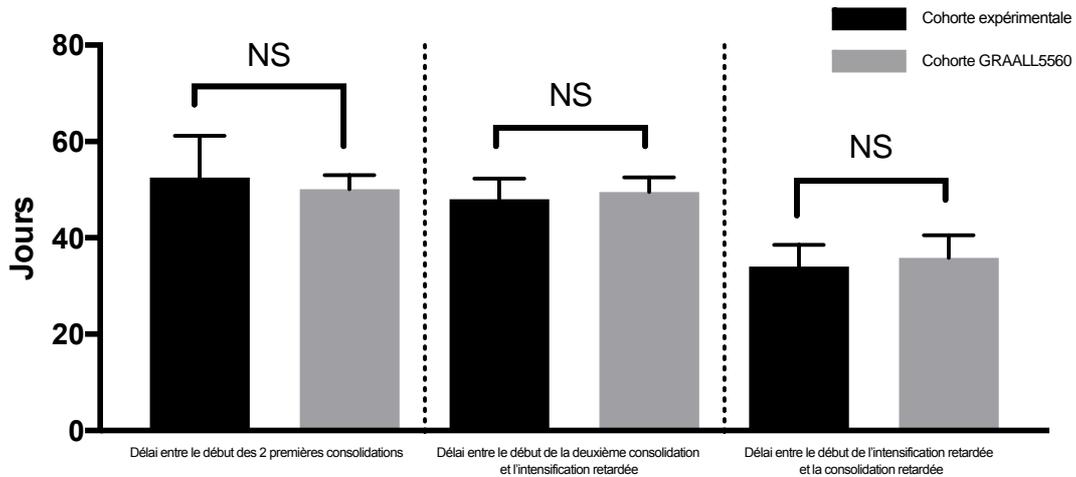


Figure 18 : Comparaison en jours des délais moyens entre les différentes phases de post-induction du schéma de traitement expérimental et selon GRAALL-2005.

Il n'existait pas de différence de signification de délai entre les phases de post-induction entre la cohorte expérimentale et la cohorte GRAALL5560.

### iv. Survie

Le suivi médian de la cohorte EWALL était de 8,2 ans *versus* 5 ans dans la cohorte GRAALL5560. Pour rappel, il était de 2,6 ans pour la cohorte expérimentale.

#### i. Survie sans maladie

La survie sans maladie est statistiquement plus longue dans la cohorte expérimentale que dans la cohorte EWALL ( $p=0,007$  \*\*). Il n'y avait pas de différence significative en survie sans maladie entre la cohorte expérimentale et la cohorte GRAALL5560 ( $p=0,50$ ).

Dans le groupe EWALL, les survies sans maladie à 1 an et à 2 ans sont respectivement de 35% [IC95% 15-57] et 29% [IC95% 11-51] *versus* 76% [IC95% 59-90] et 57% [IC95% 31-76] dans la cohorte expérimentale et 53% [IC95% 25-75] à 1 et 2 ans dans le groupe GRAALL5560 (absence de rechutes entre 1 et 2 ans).

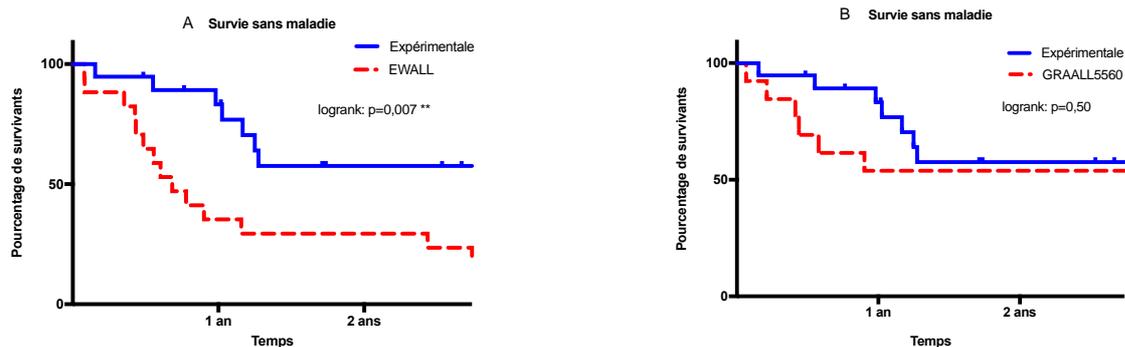


Figure 19 : Survie sans maladie. A – Comparaison entre la cohorte expérimentale et la cohorte standard. B- Comparaison entre la cohorte expérimentale et la cohorte GRAALL5560.

## ii. Autres survies

La survie globale était significativement plus élevée dans la cohorte expérimentale que dans la cohorte EWALL ( $p = 0,01$ ). La médiane de survie globale dans la cohorte EWALL était de 9,4 mois. Il n'existait pas de différence significative en survie globale entre la cohorte expérimentale et la cohorte GRAALL5560 ( $p = 0,71$ ). La survie médiane n'était pas atteinte dans ces 2 cohortes. Dans la cohorte EWALL, les survies globales à 1 an et 2 ans étaient respectivement de 43% [IC95% 22-62] et 24% [IC95% 12-47] *versus* 78% [IC95% 65-90] et 54% [30-73] dans la cohorte expérimentale et 59% à 1 et 2 ans dans la cohorte GRAALL5560.

La survie sans événement était statistiquement plus longue dans la cohorte expérimentale que dans la cohorte EWALL ( $p=0,01$ ). Il n'y avait pas de différence significative entre la survie sans événement du groupe expérimental et du groupe GRAALL5560( $p= 0,50$ ). Dans la cohorte EWALL, les survies sans événements à 1 an et 2 ans étaient respectivement de 33% [IC95% 15-54] et 23% [IC95% 8-43] *versus* 75% [IC95% 53-87] et 52% [IC95% 29-71] dans la cohorte expérimentale et 47% [IC95% 23-67] et 41% [IC95% 19-62] dans la cohorte GRAALL5560.

iii. Résumé des survies

Cohortes	EWALL	Expérimentale	GRAALL5560
Suivi médian (années)	8,2	2,6	5
<i>Survie globale</i>	<b><i>p=0,01</i></b> *		<i>p=0,71</i>
<b>Médiane</b>	9,4 mois	NA	NA
<b>1 an</b>	43%	78%	58%
<b>2 ans</b>	24%	54%	58%
<i>Survie sans événement</i>	<b><i>p=0,01</i></b> *		<i>p=0,28</i>
<b>Médiane</b>	8 mois	NA	NA
<b>1 an</b>	33%	76%	47%
<b>2 ans</b>	23%	57%	41%
<i>Survie sans maladie</i>	<b><i>p=0,007</i></b> **		<i>p=0,50</i>
<b>Médiane</b>	8,3 mois	NA	NA
<b>1 an</b>	35%	75%	47%
<b>2 ans</b>	29%	53%	51%

Tableau 20 : Suivi médian, survies globales, survies sans événement et survies sans maladie des cohortes EWALL, expérimentale et GRAALL5560. Les p sont calculés à chaque fois par rapport à la cohorte expérimentale. *NA* : *Non Atteinte*

## D- Discussion

La transposition directe des protocoles adultes chez les patients de plus de 60 ans se traduit par une diminution des résultats en termes de survie globale ou sans événement par rapport aux patients plus jeunes<sup>161-168</sup>. En effet, la toxicité, et particulièrement les infections, conduisent à une perte d'efficacité des protocoles adultes de LAL chez le sujet âgé puisque l'augmentation des décès toxiques vient contrebalancer la diminution du risque de rechute. Ce constat reste valide lorsque l'on s'intéresse aux protocoles d'inspiration pédiatrique puisque l'analyse des données du protocole GRAALL-2005 retrouve une diminution de la survie pour les patients les plus âgés et particulièrement à partir de 55 ans (survie globale à 5 ans de 27,4% *versus* 58,5% pour l'ensemble de l'essai de 18 à 60 ans). Cette population plus âgée présentait une moins bonne tolérance du protocole conduisant à une baisse de la dose-intensité et une importante mortalité liée au traitement, sans qu'il y ait une plus forte incidence de LAL réfractaire ou en rechute. Ces résultats en termes de survie sont, par ailleurs, retrouvés dans notre cohorte GRAALL5560 avec une survie globale à 1 an de seulement 58% et une mortalité à l'induction de 18%. Il en est déduit que la transposition directe des protocoles d'inspiration pédiatriques après 55 ans nécessite des adaptations pour en améliorer la tolérance. Des adaptations de doses après 45 ans ont donc été prévues dans le protocole actuellement ouvert du groupe coopérateur francophone GRAALL-2014, présentant quelques similarités avec notre schéma de traitement expérimental en ce qui concerne la phase de consolidation.

Le schéma proposé par l'EWALL a permis de diminuer la toxicité à l'induction et dans les premières semaines de traitement en procédant à une diminution des doses et en proposant un schéma de dose-intensité diminué pour s'adapter aux patients de plus de 60 ans. L'induction avec ce schéma permet d'obtenir un taux de RC de 80% tout en maintenant une mortalité à l'induction allant de 0 à 15% selon les études (cf. tableau 21). Ces résultats constituent un progrès par rapports aux protocoles plus anciens et restent dans la fourchette haute des données de la littérature puisque la plupart des essais publiés chez des patients de plus de 60 ans rapportent une mortalité à l'induction d'environ 20% (cf. tableau 23). La contrepartie de cette amélioration de la tolérance s'est traduite par une augmentation des rechutes avec une survie sans maladie qui reste aux alentours de 40% à 1 an. Les différentes options pour améliorer les résultats de ce schéma de traitement se sont surtout focalisées sur la phase d'induction, notamment avec l'adjonction de différentes formes de L-asparaginase (Kidrolase® ou Grasp®) et n'ont pas permis l'amélioration significative de la survie globale ou sans maladie<sup>176,178</sup>.

Essai	Année	Patients (N)	Age médian (années)	RC (%)	Décès en induction (%)	Survie globale	Survie sans maladie	Référence
<b>EWALL</b>	2007-2008	54	66	85	0	61% (1 an)	<i>DND</i>	Gökbüget <i>et al.</i> 2008
<b>EWALL (cohorte française)</b>	2007-2013	59	65	76	7	50% (1 an)	43% (1 an)	Schwartz <i>et al.</i> 2013
<b>GRAALL-SA02</b>	2009-2010	30	67	70	20	30% (2 ans)	33% (2 ans)	Hunault-Berger <i>et al.</i> 2015
<b>Cohorte EWALL</b>	2007-2011	21	65	81	14	43% (1 an)	35% (1 an)	
<b>Cohorte expérimentale</b>	2012-2016	24	67	79	4	78 % (1 an) 54% (2 ans)	75% (1 an) 53% (2 ans)	

Tableau 21 : Etudes publiées utilisant un schéma de traitement EWALL et comparaison à la cohorte expérimentale

Avec une survie sans maladie de 75% à 1 an et 53% à 2 ans, les résultats des consolidations intensives d'inspiration pédiatrique se comparent favorablement aux données issues de la littérature ainsi qu'à notre cohorte EWALL (cf. tableau 22). Quant aux résultats de survie obtenus avec l'ensemble du traitement, incluant donc les patients réfractaires et décédés en induction, ils sont dans la fourchette haute des résultats retrouvés dans la même littérature avec une survie globale et une survie sans événement à 1 an respectivement de 78% et 75%. Le schéma proposé par l'EWALL retrouvait une survie globale à 1 an allant seulement de 50 à 61% voire même 43% dans notre cohorte historique. Cette amélioration de la survie ne peut pas être mise en lien avec une amélioration de la réponse à la chimiothérapie d'induction puisque les résultats sont équivalents avec les données disponibles pour un schéma EWALL. En effet, notre schéma expérimental diffère principalement du schéma EWALL par la chimiothérapie de post-induction qui est d'intensité plus réduite par rapport à notre cohorte expérimentale. Il s'agit donc d'une amélioration en lien avec l'utilisation des consolidations intensives d'inspiration pédiatrique mises en place dans notre centre.

Essai	Année	Patients (N)	Age médian (années)	Survie globale	Survie sans maladie	Référence
MDACC	1992-2008	122	>60	20% (5 ans)	DND	O'Brien <i>et al.</i> 2008
GMALL	2003-2008	268	67	23% (5 ans)	32% (5 ans)	Gökbuget <i>et al.</i> 2012
HOVON	2005-2008	24	61-70	50% (3 ans)	53% (3 ans)	Daenen <i>et al.</i> 2008
DFCI	2005-2012	35	64	41% (5 ans)	57% (5 ans)	Poch-Martell <i>et al.</i> 2013
GRAALL-SA02	2009-2010	30	67	30% (2 ans)	33% (2 ans)	Hunault-Berger <i>et al.</i> 2015
ALLOLD07	2008-2014	54	66	30% (2 ans)	24% (2 ans)	Sancho <i>et al.</i> 2016
Cohorte expérimentale	2012-2016	24	67	78 % (1 an) 54% (2 ans)	75% (1 an) 53% (2 ans)	

**Tableau 22 :** Principales études publiées chez les patients atteints de LAL Philadelphie-négative dans la dernière décennie

Les doses cumulées de corticothérapie, de vincristine, de méthotrexate et de L-asparaginase, ainsi que le maintien d'une forte dose-intensité sont suffisants pour qualifier le protocole de chimiothérapie comme d'inspiration pédiatrique. La tolérance globale de notre schéma expérimental est acceptable puisque plus de 80% des patients ayant débuté la phase de consolidation ont pu atteindre la phase d'entretien et aucun décès toxique n'a été observé. A 5 ans, le protocole GRAALL-2005 retrouvait un taux de décès en première RC (décès toxiques) de 25,5% chez les 55-60 ans. Dans notre étude, les toxicités observées durant la post-induction (neutropénies, infections, toxicité hépatique, neuropathies) sont des toxicités connues des hématologues et peuvent dans la majorité des cas être gérées selon des modalités maintenant bien définies. Notre cohorte peut aussi tirer parti de l'expérience acquise par notre équipe au maniement des chimiothérapies intensives d'inspiration pédiatrique, permettant leur administration à la population plus âgée de notre étude. Ainsi, notre schéma de traitement incluant des consolidations intensives d'inspiration pédiatrique permet de préserver la majeure partie de l'intensité du protocole GRAALL-2005 en post-induction tout en conservant une tolérance acceptable chez les patients de plus de 60 ans. La dose-intensité introduite dans les consolidations intensives était respectée par la majorité des patients et était comparable à celui de notre cohorte historique GRAALL5560 pourtant près de dix ans plus jeune. La principale

toxicité relevée dans l'étude était l'augmentation du risque infectieux sans qu'il ne soit noté de différence notable par rapport à la cohorte EWALL.

La phase d'intensification retardée était une innovation chez le patient > 60 ans. La tolérance de cette phase était parfaitement acceptable et aucun décès n'a été rapporté durant l'étude sur les 17 patients concernés. La L-asparaginase a par ailleurs pu être administrée à dose pleine à la majorité des patients. Ce résultat contraste avec les rares données concernant la L-asparaginase chez le patient âgé<sup>191</sup> mais se rapproche des résultats publiés par Poch-Martell *et al.* en 2013. L'administration de la L-asparaginase durant la phase de post-induction, plutôt qu'à l'induction, chez des patients sélectionnés était bien tolérée et pourrait donc être une option attrayante pour de futurs essais cliniques chez le sujet âgé.

L'omission volontaire de la seconde partie de l'induction du schéma EWALL n'a pas eu d'incidence sur le taux de rémission et confirme la bonne efficacité de ce schéma avec un taux de RC d'environ 80% associé à une faible mortalité. La disponibilité actuelle de molécules de rattrapage efficaces situation réfractaire comme le blinatumomab devrait permettre d'obtenir tout de même la RC chez une partie importante des patients n'obtenant pas la RC à l'issue de l'induction. Ce paramètre justifie l'utilisation dans la population âgée de protocoles de chimiothérapie d'intensité réduite favorisant la tolérance et permettant, en cas d'échec, l'utilisation de protocoles de rattrapage. Ce type d'induction d'intensité réduite pourrait également être proposée à partir de 55 ans, voire à des sujets plus jeunes atteints de comorbidités rendant à haut risque de mortalité ou de toxicité liée au traitement une induction intensive de type GRAALL-2005. L'analyse des données publiées retrouve dans la plupart des études concernant les patients de plus de 60 ans (hors EWALL) des taux de décès en induction approchant les 20%, bien au-delà des 4% de patients de notre cohorte expérimentale. Il est notable que notre population présente une fréquence d'infections fongiques invasives (IFI) durant l'induction élevée dépassant les 10%. Ces résultats concordent avec l'analyse des IFI du protocole GRAALL-2005 qui retrouvait une augmentation de la fréquence des IFI avec l'âge dans cet essai. Une amélioration de la prophylaxie antifongique primaire est ainsi une piste pour l'amélioration des résultats de la chimiothérapie d'induction. Dans ce sens, notre centre expérimente depuis 2015 une prophylaxie antifongique primaire par micafungine.

Essai	Année	Patients (N)	Age médian (années)	RC (%)	Décès en induction (%)	Référence
MDACC	1992-2008	122	>60	84	12	O'Brien <i>et al.</i> 2008
GMALL	2003-2008	268	67	76	14	Gökbuget <i>et al.</i> 2012
HOVON	2005-2008	24	61-70	79	21	Daenen <i>et al.</i> 2008
DFCI	2005-2012	35	64	71	20	Poch-Martell <i>et al.</i> 2013
GRAALL-SA02	2009-2010	30	67	70	20	Hunault-Berger <i>et al.</i> 2015
ALLOLD07	2008-2014	54	66	74	14	Sancho <i>et al.</i> 2016
GRAALL2005	2006-2014	93	55-60	80	18	Huguet <i>et al.</i> 2016
Cohorte GRAALL5560	2006-2016	17	58	76	18	.
Cohorte expérimentale	2012-2016	24	67	79	4	

**Tableau 23** : Réponse à la chimiothérapie d'induction dans différentes études concernant la LAL Philadelphie-négative du sujet âgé

Au total, notre schéma de traitement post-induction expérimental des LAL Philadelphie-négatives était bien toléré, efficace sur la prévention des rechutes et, malgré les biais inhérents à ce type d'étude, se compare favorablement aux cohortes historiques et aux données de la littérature.

Même si l'existence de limites dans les comparaisons doit être signalée (taille modeste de l'échantillon, comparaison historique), ces résultats mettent en lumière une amélioration de la survie des patients âgés de plus de 60 ans avec un schéma intensif de post-induction. Cette post-induction intensive permet une diminution des rechutes durant le traitement alors que le taux de rechutes durant la phase de post-induction décrit dans littérature avec le schéma de l'EWALL est élevé (67% à 2 ans dans l'essai GRAALL-SA02 utilisant une consolidation de type EWALL). Par ailleurs, dans la cohorte GRAALL5560, il semble exister un surcroît de mortalité dans les premières semaines de traitement, et particulièrement à l'induction, potentiellement attribuable à une mortalité toxique liée au traitement. Celle-ci ne se retrouve

pas dans notre schéma de traitement expérimental et il est probable que les patients initient la phase de consolidation avec un meilleur état général du fait de la bonne tolérance de l'induction EWALL.

La question de la sélection des patients reste un enjeu majeur de la prise en charge par chimiothérapie intensive après 60 ans. Notre centre n'a pas modifié ses pratiques depuis 2006 concernant l'évaluation de l'éligibilité des patients à une chimiothérapie d'induction et la présentation systématique des dossiers en RCP permet de s'assurer une certaine reproductibilité. Notre étude, par son caractère rétrospectif, n'a pu évaluer que le score de comorbidité CCI et les chiffres retrouvés dans la cohorte concordent avec les données d'autres centres<sup>148,192</sup>. Il semble donc peu probable qu'une sélection excessive des patients au diagnostic ait pu aboutir à cette bonne tolérance globale des consolidations intensives.

Afin d'améliorer encore la prise en charge des patients de plus de 60 ans atteints de LAL, il est souhaitable d'inclure dans des essais dédiés un nombre significatif de patient appartenant à cette population et développer des médicaments adaptés aux sujets fragiles ou avec des comorbidités. Ces deux objectifs devraient être remplis avec l'ouverture à l'inclusion au sein du protocole EWALL-INO qui associera une induction dépourvue d'anthracyclines mais comprenant de l'inotuzumab ozogamycin à des consolidations intensives d'inspiration pédiatrique comparables à notre schéma expérimental (mais toutefois sans intensification retardée). En ce qui concerne le développement les outils d'évaluation gériatrique (comme le G8) ou de comorbidités (comme le CCI), notre centre va encourager l'utilisation en routine d'outil de dépistage qui pourrait améliorer encore la sélection de patients éligibles à ce type de traitements intensifs (notamment en post-induction) et ceux à haut risque de mortalité liée au traitement.

## **E- Conclusion**

Notre étude présente les résultats en termes de tolérance et de survie d'une cohorte de dix-neuf patients de plus de 60 ans atteints de LAL Philadelphie-négative et traités dans notre centre avec une phase de consolidation intensive d'inspiration pédiatrique.

La toxicité de ce schéma intensif de traitement était acceptable avec plus de 80% des patients entamant la consolidation qui atteignaient la phase d'entretien. Aucun décès toxique n'a été rapporté. La phase d'intensification comprenant de la L-asparaginase était également bien tolérée.

Par ailleurs, l'intensification de la phase de consolidation permet de diminuer les rechutes et d'améliorer la survie chez ces patients. Tout en partageant avec le schéma proposé par l'EWALL une phase d'induction efficace et bien tolérée, notre schéma de traitement permet une survie globale et sans maladie plus longue que nos cohortes historique (EWALL ou GRAALL-2005 chez les 55-60 ans).

Afin d'améliorer ces résultats, l'ajout de nouvelles thérapeutiques ciblées en combinaison avec une chimiothérapie intensive en consolidation constituerait une proposition attrayante.

### III- Annexes

Agent	Dose
<b>Remission induction</b>	
Corticosteroid prephase	
PDN	60 mg/m <sup>2</sup> /d on days -7 to -1
IT MTX	15 mg between days -7 and -4
Induction course	
PDN	60 mg/m <sup>2</sup> /d on days 1-14
DNR	50 mg/m <sup>2</sup> /d on days 1, 2, and 3; 30 mg/m <sup>2</sup> /d on days 15 and 16
VCR	2 mg on days 1, 8, 15, and 22
L-asparaginase*	6,000 U/m <sup>2</sup> /d on days 8, 10, 12, 20, 22, 24, 26, and 28
CPM	750 mg/m <sup>2</sup> /d on day 1; 750 mg/m <sup>2</sup> /d on day 15 in good early responders; 500 mg/m <sup>2</sup> /12 h on days 15 and 16 in poor early responders
Lenograstim	150 µg/m <sup>2</sup> /d from day 17 to myeloid recovery
Salvage course	
IDA	12 mg/m <sup>2</sup> /d on days 1-3
Ara-C	2 g/m <sup>2</sup> /12 h on days 1-4
Lenograstim	150 µg/m <sup>2</sup> /d from day 9 to myeloid recovery
<b>Consolidation blocks</b>	
Blocks 1, 4, and 7	
Ara-C	2 g/m <sup>2</sup> /12 h on days 1 and 2
DXM	10 mg/12 h on days 1 and 2
L-asparaginase*	10,000 U/m <sup>2</sup> on day 3
Lenograstim	150 µg/m <sup>2</sup> /d on days 7-13
Blocks 2, 5, and 8	
MTX	3 g/m <sup>2</sup> continuous infusion on day 15
VCR	2 mg on day 15
L-asparaginase*	10,000 U/m <sup>2</sup> on day 16
6-MP	60 mg/m <sup>2</sup> /d on days 15-21
Lenograstim	150 µg/m <sup>2</sup> /d on days 22-27
Blocks 3, 6, and 9	
CPM	500 mg/m <sup>2</sup> /d on days 29 and 30
VP-16	75 mg/m <sup>2</sup> /d on days 29 and 30
MTX	25 mg/m <sup>2</sup> on day 29
Lenograstim	150 µg/m <sup>2</sup> /d from day 31 to myeloid recovery
<b>Late intensification (between consolidation blocks 6 and 7)</b>	
For patients in CR after the first induction course	
PDN	60 mg/m <sup>2</sup> /d on days 1-14
VCR	2 mg on days 1, 8, and 15
DNR	30 mg/m <sup>2</sup> /d on days 1-3
L-asparaginase*	6,000 U/m <sup>2</sup> /d on days 8, 10, 12, 18, 20, and 22
CPM	500 mg/m <sup>2</sup> /12 h on day 15
Lenograstim	150 µg/m <sup>2</sup> /d if neutrophils < 0.5 G/L to myeloid recovery
For patients in CR after the salvage course	
IDA	9 mg/m <sup>2</sup> /d on days 1-3
Ara-C	2 g/m <sup>2</sup> /12 h on days 1-4
Lenograstim	150 µg/m <sup>2</sup> /d from day 9 to myeloid recovery
<b>Maintenance therapy</b>	
PDN	40 mg/m <sup>2</sup> /d on days 1-7 monthly for 12 months
VCR	2 mg on day 1 monthly for 12 months
MTX	25 mg/m <sup>2</sup> /wk orally for 24 months
6-MP	60 mg/m <sup>2</sup> /d for 24 months
<b>CNS therapy</b>	
Prophylaxis	
Triple IT injections†	One at days 1 and 8 of induction; one at day 29 of each series of consolidation blocks; one at day 1 of late intensification
Cranial irradiation	18 Gy before maintenance therapy initiation; 6-MP 60 mg/m <sup>2</sup> /d during irradiation
Treatment of patients with initial CNS involvement	
Triple IT injections†	Eight between days -7 and 21 of induction; four during the first two consolidation blocks; one at day 29 of consolidation blocks 3 and 6
Cranial irradiation	15 Gy before SCT or 24 Gy before maintenance therapy initiation; 6-MP 60 mg/m <sup>2</sup> /d during irradiation

Abbreviations: GRAALL, Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia; PDN, prednisone; IT, intrathecal; MTX, methotrexate; DNR, daunorubicin; VCR, vincristine; CPM, cyclophosphamide; IDA, idarubicin; Ara-C, cytarabine; DXM, dexamethasone; 6-MP, 6-mercaptopurine; VP-16, etoposide; CR, complete remission; SCT, stem-cell transplantation.

\**Escherichia coli* L-asparaginase.

†Triple IT injections consisted of MTX 15 mg, Ara-C 40 mg, and methylprednisolone 40 mg.

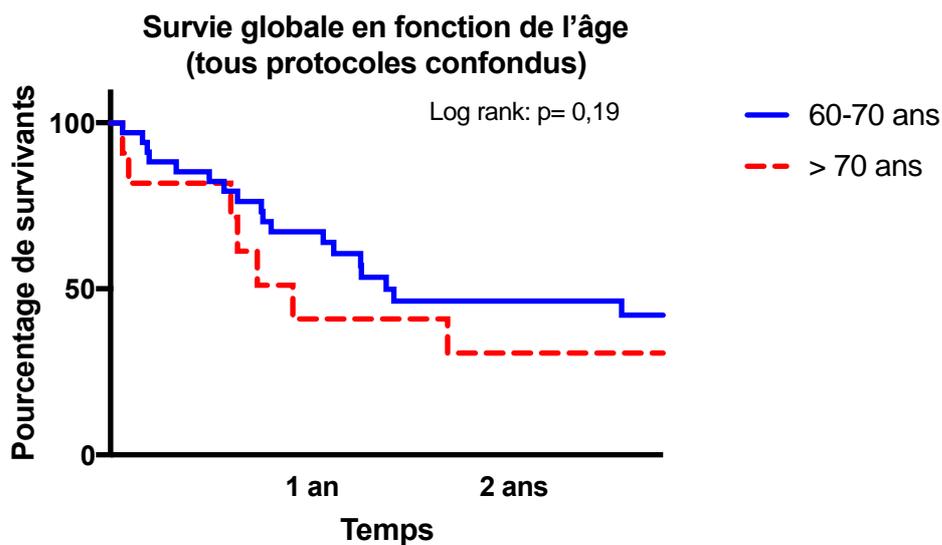
### Annexe 1 : Plan d'administration du protocole GRAALL-2003

Infections documentées microbiologiquement		49
<b>Bactériennes</b>		<b>40 (82%)</b>
	bactériémies	20 (50%)
	pyélonéphrites	9 (23%)
	pneumopathies	2 (5%)
	colites à Clostridium difficile	3 (8%)
	autres	6 (15%)
<b>Fongiques</b>		<b>9 (18%)</b>
	aspergilloses pulmonaires probables	6 (66%)
	candidémies	2 (22%)
	autres	1 (11%)

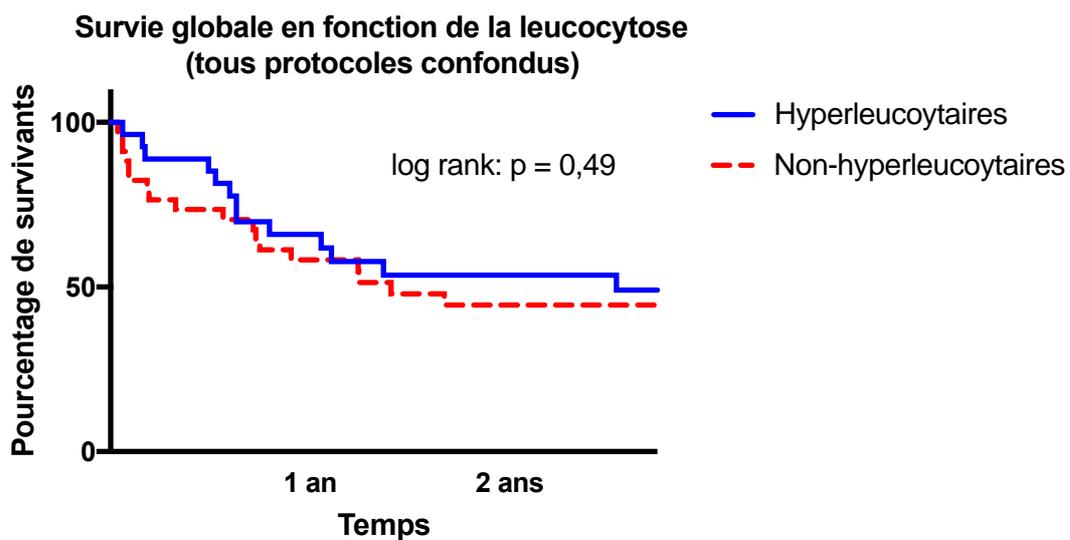
Annexe 2 : Epidémiologie des infections documentées microbiologiquement (toutes cohortes confondues)

Type de bactérie retrouvée	
Bacille gram négatif	19 (66%)
Cocci gram positif	6 (21%)
Anaérobie (dont clostridium)	4 (14%)

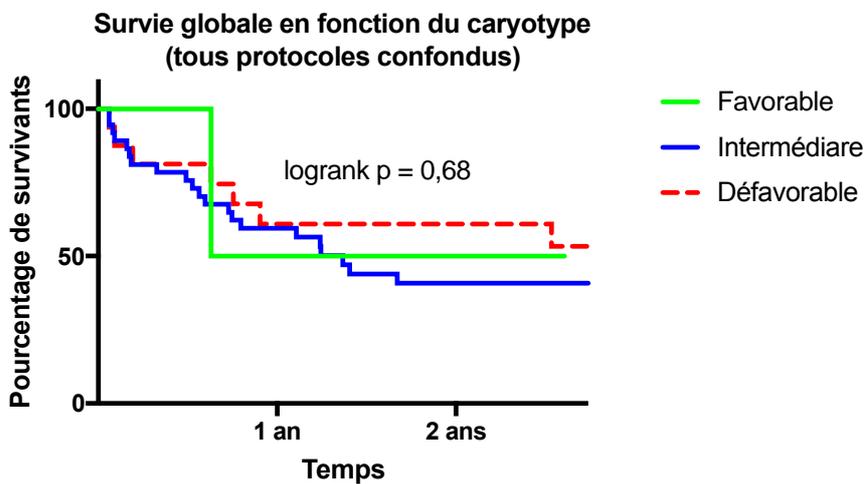
Annexe 3 : Epidémiologies des infections bactériennes documentées (toutes cohortes confondues)



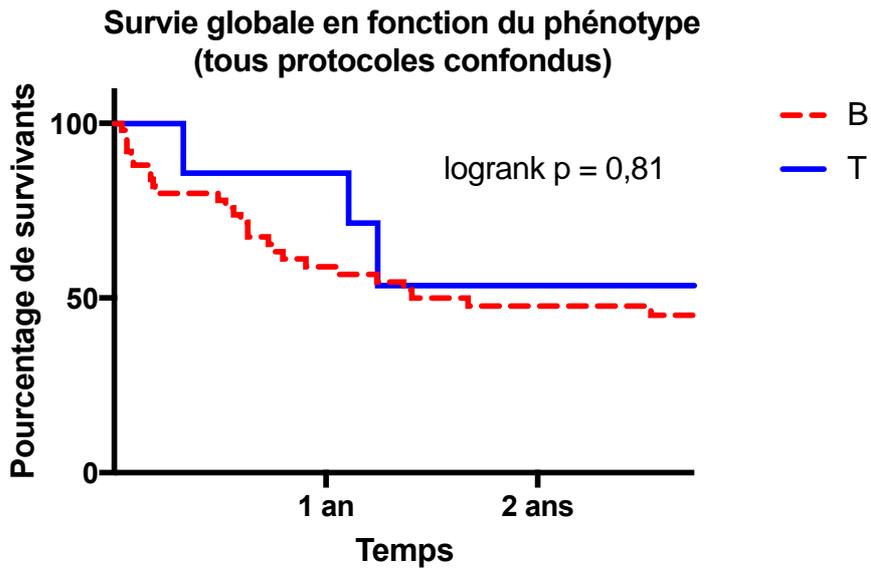
Annexe 4 : Survie globale en fonction de l'âge, tous protocoles confondus



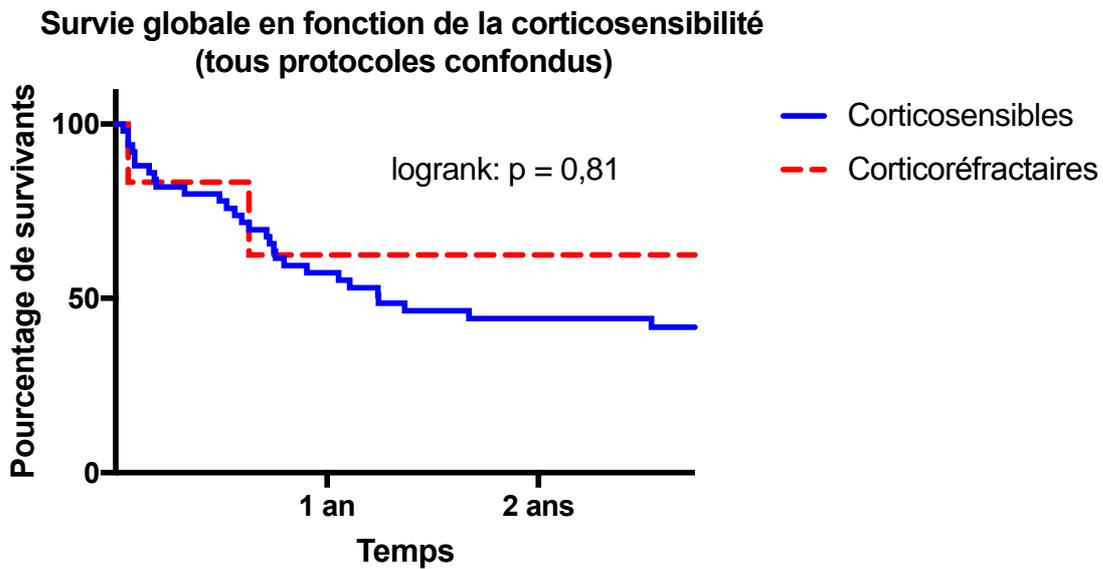
Annexe 5 : Survie globale en fonction de la leucocytose, tous protocoles confondus



Annexe 6 : Survie globale en fonction du caryotype, tous protocoles confondus

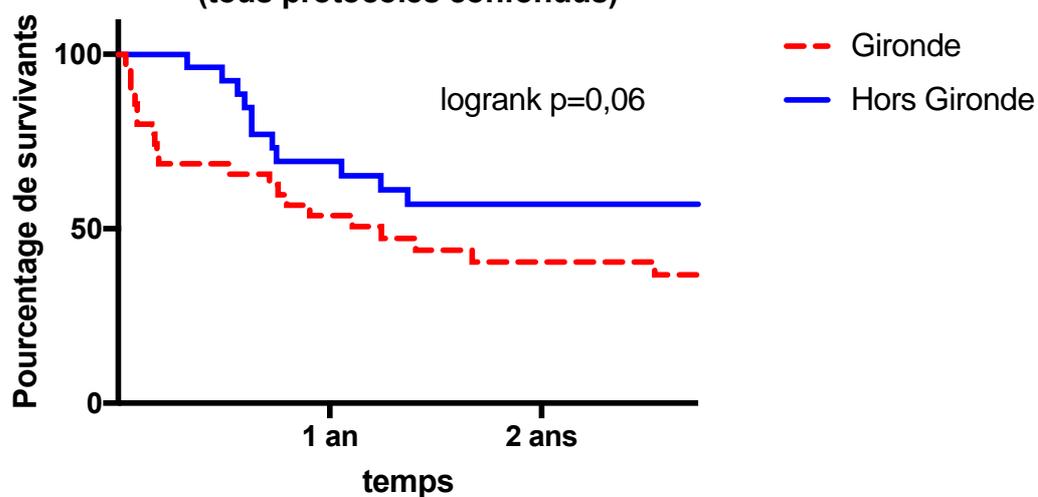


Annexe 7 : Survie globale en fonction du phénotype, tous protocoles confondus



Annexe 8 : Survie globale en fonction de la corticosensibilité, tous protocoles confondus

**Survie globale en fonction du département de résidence  
(tous protocoles confondus)**



Annexe 9 : Survie globale en fonction du département de résidence, tous protocoles confondus

<u>MTXémie</u>	H36	H48	H72	H96	> H96
>10 microM	25mg x 4	100mg x 4	400mg x 4	400mg x 4	400mg x 4
5-10 microM	25mg x 4	25mg x 4	200mg x 4	400mg x 4	400mg x 4
1-5 microM	25mg x 4	25mg x 4	100mg x 4	200mg x 4	400mg x 4
0,5-1 microM	25mg x 4	25mg x 4	25mg x 4	100mg x 4	200mg x 4
0,2-0,5 microM	25mg x 4	25mg x 4	25mg x 4	25mg x 4	100mg x 4
< 0,2 microM	-	-	-	-	-

Annexe 10 : Adaptation du sauvetage folinique en fonction de la méthotrexatémie. *Issu du protocole GRAALL-2005.*

MISE AU POINT

## La leucémie aiguë lymphoblastique Philadelphia-like : une nouvelle entité biologique

Philadelphia-like acute lymphoblastic leukemia: a new biologic entity

F.X. Gros<sup>1,2</sup>, E. Klein<sup>1</sup>, T. Leguay<sup>2</sup>, A. Bidet<sup>1</sup>

RÉSUMÉ

» Les leucémies aiguës lymphoblastiques *Philadelphia-like* (LAL *Ph-like*) sont une nouvelle entité biologique faisant partie des LAL-B, considérée comme étant à haut risque, et présentant différentes altérations biologiques à l'origine d'une expression génique se rapprochant de celle des LAL à chromosome de Philadelphie (LAL Ph+). Au sein de cette entité, de nombreuses altérations des voies ABL et JAK/STAT sont rapportées, et près de la moitié des patients présentent une surexpression du *Cytokine Receptor-Like Factor 2* (CRLF2). Aucune approche diagnostique standardisée n'a encore été adoptée, et l'incidence rapportée varie selon l'âge. On observe un pic chez les jeunes adultes, 25 % des LAL-B touchant cette classe d'âge. Les patients ayant une LAL *Ph-like* semblent présenter un pronostic défavorable, avec une maladie résiduelle plus souvent détectable à l'issue du traitement d'induction et de consolidation. Cependant, les données prospectives à l'ère des protocoles d'inspiration pédiatrique manquent. De plus, bien qu'il n'existe à l'heure actuelle aucune recommandation consensuelle concernant la prise en charge thérapeutique des patients souffrant d'une LAL *Ph-like*, le fait que les voies JAK/STAT ou ABL soient souvent altérées pourrait rendre cette nouvelle entité accessible à des thérapies ciblées spécifiques.

SUMMARY

Keywords

**Mots-clés :** Leucémie aiguë lymphoblastique – LAL *Ph-like* – BCR-ABL1-lik.

La classification de l'OMS de 2016 permet d'individualiser différentes entités au sein des LAL-B, en s'appuyant en premier lieu sur une analyse cytogénétique et moléculaire (1). Différentes altérations génétiques ont un pronostic favorable (hyperdiploïdie, gène de fusion ETV6-RUNX1), alors que d'autres ont un pronostic défavorable (hypodiploïdie, réarrangement de MLL ou gène de fusion BCR-ABL1). Cette étude s'intéresse à une nouvelle entité biologique, qui constitue désormais une entité provisoire dans la classification de l'OMS de 2016, la LAL *Ph-like*, qui a des implications

pronostiques et thérapeutiques spécifiques, notamment chez l'adulte.

Chez l'enfant, plus de 25 % des LAL ne peuvent être classées dans aucune catégorie de l'OMS de 2016. Elles sont considérées comme étant de risque intermédiaire. En 2009, le groupe hollandais Dutch Childhood Oncology Group (DCOG), de l'université Erasmus, à Rotterdam, a identifié un nouveau sous-groupe de patients, en se fondant sur la signature moléculaire par analyse de l'expression génique par micropuces (2). L'examen cytogénétique et moléculaire n'a pas permis de classer

<sup>1</sup>Service d'hématologie biologique, CHU de Bordeaux.

<sup>2</sup>Service d'hématologie et de thérapie cellulaire, hôpital du Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux.

ces patients dans une entité de LAL-B déjà reconnue par l'OMS. De façon remarquable, 15 à 20% des 107 enfants analysés au diagnostic de leur LAL présentent un profil d'expression génique **identique** à celui de **ceux** ayant une LAL avec chromosome de Philadelphie (LAL Ph+). Ces patients ont un pronostic défavorable (survie sans maladie à 5 ans de 60%) et une chimiosensibilité similaire à celle du groupe Ph+. Cette étude retrouve dans ce sous-groupe, désormais appelé *Philadelphia-like* (LAL *Ph-like*), un pourcentage élevé de mutations dans des gènes impliqués dans le développement des lymphocytes B, comme IKAROS (IKZF1).

La même année, l'équipe du Children's Oncology Group (COG) du St. Jude Children's Research Hospital, à Memphis, aux États-Unis, a identifié une même population de LAL *Ph-like* en s'intéressant à 221 enfants au diagnostic de LAL-B et désignés comme étant à haut risque sur la cytogénétique, l'atteinte du système nerveux central ou des testicules. L'étude du nombre de copies géniques retrouve un pronostic défavorable en cas de délétion du gène IKZF1, non seulement dans un groupe de patients Ph+, mais également dans un groupe de patients Ph- avec une signature moléculaire similaire à celle des patients du groupe Ph+. La signature *Ph-like* du DCOG utilise 110 sondes et un algorithme de hiérarchisation pour identifier les différents groupes de LAL au sein d'une population tout-venant, tandis que celle de St. Jude se fonde sur l'étude de l'expression génique par micropuces, à partir de 257 sondes sélectionnées pour leur aptitude à discriminer des LAL à haut risque. Finalement, seules 9 sondes sont communes aux 2 tests.

Une comparaison de ces 2 méthodes a été faite en 2015, reprenant 3 cohortes de patients : 2 européennes et 1 nord-américaine (3). Sur 143 patients non classifiés selon les critères moléculaires connus (*B-other*), 43 ont été identifiés comme *Ph-like* selon la méthode par micropuces, contre 40 par hiérarchisation. Vingt-cinq patients ont été identifiés par les 2 méthodologies. Outre les différences méthodologiques entre les 2 équipes, cette superposition imparfaite peut s'expliquer par la plus haute fréquence des altérations de CRLF2, un gène communément altéré dans les LAL *Ph-like*, dans les populations hispaniques et amérindiennes, surreprésentées dans la cohorte de St. Jude. Plus fréquemment utilisée par la suite, c'est la méthode américaine qui sera mise en avant dans cet article.

En 2013 a été présenté au congrès de l'American Society of Hematology (ASH) un test fondé sur l'expression de 15 gènes ayant une sensibilité de 93% pour une spécificité de 89,7% dans l'identification de profils *Ph-like* dans la cohorte COG (4). Cette méthode, indisponible en dehors

des États-Unis, permettrait, si elle est validée, de discriminer rapidement les profils *Ph-like* au sein des patients actuellement classés comme *B-other*. Ce test a été utilisé dans la plus importante cohorte de LAL *Ph-like* publiée à ce jour (5). En France, s'il n'y a pas de consensus sur le diagnostic des patients *Ph-like*, le Groupe francophone de cytogénétique hématologique (GFCH) a récemment émis des recommandations (6). Un ensemble de sondes de FISH optionnelles peut être réalisé en cas de suspicion de profil *Ph-like*. Une proposition d'algorithme diagnostique est schématisée sur la **figure 1**.

### Biologie

Bien que complexe et hétéroclite, la signature moléculaire *Ph-like* est constituée d'une variété d'altérations génétiques qui ont toutes pour effet d'activer un petit nombre de récepteurs de tyrosine kinases (comme CRLF2, JAK2 ou EPOR) ou d'activer des voies de signalisation intracellulaire telles que JAK/STAT, ABL ou RAS/MAPK. Dans un article de 2014, K.G. Roberts et al. ont analysé ces altérations chez 154 patients (enfants, adolescents et jeunes adultes) *Ph-like*, à l'aide d'outils de séquençage à haut débit (analyse du génome, de l'exome et du transcriptome) (7). Ils ont ainsi identifié 5 types d'altérations : les réarrangements de CRLF2, les réarrangements des gènes de la classe ABL, les réarran-

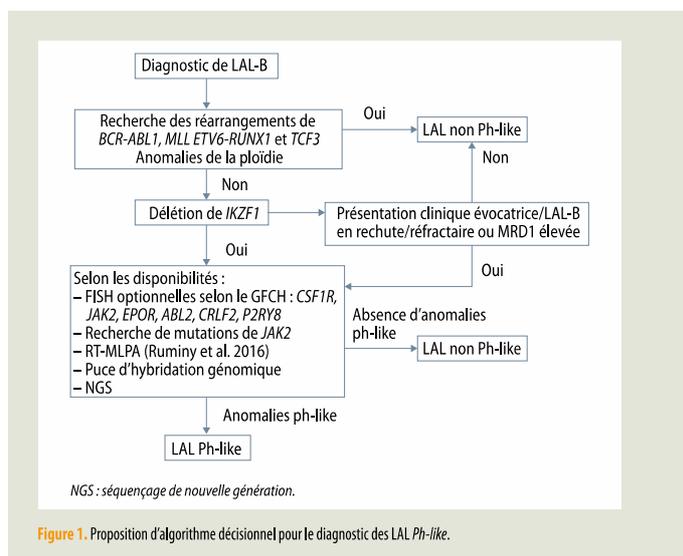


Figure 1. Proposition d'algorithme décisionnel pour le diagnostic des LAL *Ph-like*.

gements de JAK2 ou EPOR, les mutations ou délétions activatrices de la voie JAK-STAT ou MAPK et, enfin, les altérations rares de certaines kinases (figure 2).

### Les réarrangements de CRLF2

Il s'agirait de l'altération génétique la plus fréquente, puisque CRLF2 serait réarrangé dans 47% des cas de LAL *Ph-like*. Le gène CRLF2 code pour le récepteur thymique de la lymphopoïétine. Son réarrangement dans les LAL (que ce soit avec le promoteur transcriptionnel du gène codant pour les chaînes lourdes des immunoglobulines – dans 75% des cas –, ou via une délétion conduisant à une fusion avec P2RY8 ou une mutation ponctuelle F232C) entraîne l'activation des voies de signalisation intracellulaire d'aval, notamment JAK-STAT (8). L'activation constitutive de JAK2 a été initialement décrite dans les syndromes myéloprolifératifs, au premier rang desquels figure la polyglobulie de Vaquez (9). Dans ce cas, la mutation V617F de JAK2 rend le signal de croissance cellulaire indépendant de la présence de cytokines telles que l'érythropoïétine. Dans la LAL, C.G. Mullighan et al. ont déjà mis en évidence, en 2009, des mutations de JAK1 et JAK2 au niveau de domaines tyrosine kinase hautement conservés et qui résultaient en une activation là aussi constitutive des voies de signalisations d'aval (10). La fréquence de ces mutations, estimée à environ 10% dans le groupe à haut risque, semblait augmenter avec l'âge. Ces mutations sont fortement associées aux réarrangements de CRLF2 (50% des réarrangements de CRLF2 sont associés à une mutation concomitante de JAK1 ou JAK2).

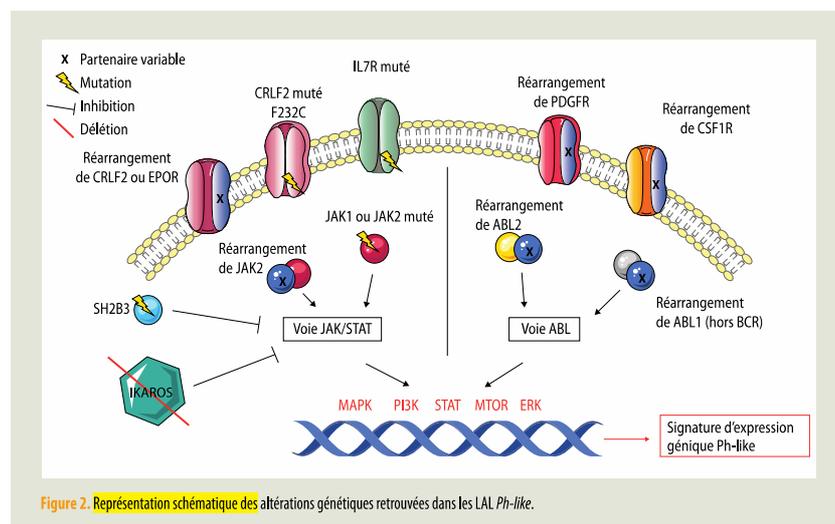
### Voie JAK/STAT et EPOR

De façon parallèle, des réarrangements de JAK2, avec différents partenaires mais conservant le domaine tyrosine kinase, ont été décrits, résultant en une activation constitutionnelle de ce récepteur. Une dizaine de partenaires ont été décrits à ce jour (7). Quant au gène EPOR, qui code pour le récepteur de l'érythropoïétine, 4 types de réarrangements ont été observés, impliquant les séquences promotrices des gènes des immunoglobulines lourdes (IGH) ou kappa (IGK), entraînant la surexpression d'une forme tronquée de la protéine, hypersensible à l'érythropoïétine, et impliquée dans la leucémogénèse (11).

Beaucoup d'autres altérations génétiques peuvent conduire à l'activation de la voie JAK-STAT, parmi lesquelles des mutations activatrices d'IL-7R, de FLT3 et d'IL-2RB, des mutations de la famille JAK, ou la perte des répresseurs de cette voie, comme SH2B3 (7). Concernant la voie RAS, des mutations activatrices de NRAS, KRAS, PTPN11 et NF1 ont été rapportées, et d'autres réarrangements de gènes codant pour des récepteurs kinases ont été décrits, tels que NRTK3 et DGKH (7), mais, pour l'instant, cela reste anecdotique.

### Activation aberrante de la voie ABL

La famille des récepteurs de tyrosine kinases ABL (comportant ABL1 et ABL2) est impliquée dans la croissance et les signaux de survie cellulaire (12). Les protéines de fusion issues d'ABL dans les hémopathies sont dotées d'une activité tyrosine kinase constitutive désormais



indépendante des stimuli extérieurs. Plusieurs réarrangements des gènes ABL peuvent être à l'origine de cette activation constitutive en impliquant différents partenaires (ETV6, NUP214, R3SD1). Il existe également d'autres réarrangements au niveau des gènes PDGFR et CSF1R, qui agissent en amont de cette voie (7).

#### Association *Ph-like* et IKAROS

IKZF1 code pour un facteur de transcription régulateur de l'expression des gènes impliqués dans le développement des lignées hématopoïétiques. En 2009, les délétions d'IKZF1 ont été décrites comme un facteur de risque indépendant de rechute dans les LAL-B (13). Très fréquentes dans les LAL-B Ph+ (80 %), elles sont également présentes chez 70 % des patients atteints de LAL *Ph-like* (14). La synergie entre les délétions d'IKZF1 et le profil *Ph-like* n'est pas entièrement élucidée. Elles participeraient à la dérégulation de la voie IL-7/JAK/STAT et favoriseraient la surexpression de CRLF2 (15, 16).

#### Fréquence et survie des LAL *Ph-like*

Les LAL-B de l'adolescent et de l'adulte sont globalement de pronostic moins facile à établir que celles de l'enfant. Cela a longtemps été mis sur le compte d'une moins grande proportion d'anomalies génétiques favorables, et notamment d'une augmentation de la fréquence des LAL Ph+ avec l'âge. En 2014, une étude de K.G. Roberts et al. s'est intéressée à 1 725 enfants, adolescents et jeunes adultes issus de différents essais nord-américains (7). Dans cette cohorte, 264 patients (15,3 %) ont été identifiés comme *Ph-like* selon la technique de St. Jude, décrite plus haut, et cette fréquence augmente avec l'âge : 10 % chez les enfants, 21 % chez les adolescents et 27 % chez les jeunes adultes. Les patients *Ph-like* présentent un taux de leucocytes au diagnostic plus élevé et maintiennent une maladie résiduelle plus élevée après l'induction. Pour ce groupe, la survie globale à 5 ans est respectivement, chez les enfants, les adolescents et les jeunes adultes, de  $58,2 \pm 5,3\%$ ,  $41,0 \pm 7,4\%$  et  $24,1 \pm 10,5\%$ . Elle est significativement inférieure à celle des patients non *Ph-like*. Cette étude est la première à identifier, chez les patients *Ph-like*, un grand nombre d'anomalies dans les gènes impliqués dans l'activation des voies des kinases. Ces altérations sont retrouvées chez 91 % des patients *Ph-like* et peuvent être divisées en différents groupes, détaillés plus haut : réarrangement de CRLF2 (49,7 %), voie ABL (12,6 %), voie JAK/STAT (12,6 %), voie JAK/EPOR (11,3 %) et voie RAS (4,3 %). Seule une minorité de patients (4,8 %) ne présente pas d'altération activatrice d'une voie kinase. En complément de cette étude, T. Herold et al. ont analysé le profil d'expression génique d'une cohorte

allemande de 204 patients adultes atteints de LAL, toujours selon l'algorithme de l'équipe américaine du St. Jude (17). Contrairement à l'incidence des LAL Ph+, qui augmente continuellement avec l'âge, l'incidence des LAL *Ph-like* semblait maximale chez les adolescents et jeunes adultes (19 à 27 %), avant de redescendre aux environs de 10 % chez les plus de 60 ans.

L'équipe hollandaise de M.L. Den Boer a, quant à elle, appliqué la méthodologie utilisée pour la cohorte pédiatrique hollandaise (citée plus haut) chez 127 adultes ayant une LAL-B diagnostiquée. Elle a retrouvé 33 % de patients Ph+ et 17 % de patients *Ph-like*. L'âge médian des patients *Ph-like* est de 25 ans, soit significativement plus jeune que celui des patients Ph+ (38 ans). Aucun des sujets de cette cohorte ne présente de gènes de fusion impliquant JAK2, ABL1, ABL2, PDGFRB, CSF1R, IL-2RB, NTRK3, TSLP ou TYK2, comme ce qui a été décrit par K.G. Roberts et al., ce qui démontre que beaucoup reste à faire pour caractériser la biologie des patients adultes *Ph-like*.

La plus importante cohorte d'adultes dont les données ont été publiées est à ce jour celle de l'équipe américaine de K.G. Roberts et al., de 2016 (5). Cette étude portant sur 798 patients ayant un LAL diagnostiqué, issus de 13 cohortes multicentriques d'Europe et d'Amérique du Nord, retrouve une fréquence de 24,3 % de patients *Ph-like* selon la technique du St. Jude. Ces patients sont plus fréquemment hyperleucocytaires (en moyenne  $56 \times 10^9/l$ ) et plus souvent de sexe masculin (61,3 %). La survie de ces sujets *Ph-like* est significativement inférieure à celle des patients non *Ph-like*, à l'exception des Ph+ et des patients avec réarrangement de MLL, avec une survie sans événement à 5 ans de 22,5 % (IC<sub>95</sub> : 14,9-29,3) et une survie globale de 23,8 % (IC<sub>95</sub> : 45,4-59,9). En analyse multivariée, l'âge, le sexe et un profil *Ph-like* sont des facteurs pronostiques indépendants. Parmi les patients ayant bénéficié d'une analyse de la MRD par cytométrie en flux, les patients *Ph-like* sont moins nombreux à atteindre une MRD indétectable (MRD < 0,01 %) : 47 versus 94 % (p < 0,01).

D'autres publications de 2016 viennent étayer ces résultats (18, 19). S.K. Tasian et al. ont utilisé la méthode de St. Jude chez 93 patients adultes (âge médian : 46 ans), et ont identifié 20,2 % de patients *Ph-like*. De leur côté, N. Jain et al. ont retrouvé 33 % de patients *Ph-like* au sein d'une cohorte traitée par hyper-CVAD ou par un protocole de type BFM provenant de leur seule institution, le MD Anderson Cancer Center (MDACC) de Houston, à grande proportion de patients hispaniques ou latino-américains.

À ce jour, 4 publications permettent de commencer à établir le pronostic des patients *Ph-like*, mais il faut noter

qu'elles se caractérisent par la grande diversité de leurs populations (5, 19, 21), de leurs méthodes diagnostiques et surtout de l'intensité des traitements.

L'étude du groupe HOVON a analysé le devenir de 21 jeunes adultes *Ph-like* dont l'âge médian était de 25 ans (extrêmes : 15-59) et l'a comparé à celui de 50 patients, classifiés *B-other*, dont l'âge médian de 34 ans (extrêmes : 16-68) [20]. Dans ce groupe, seule une minorité de patients a été traitée selon des protocoles d'inspiration pédiatrique, qui tendent à s'imposer comme le standard, tout particulièrement chez l'adulte jeune. L'étude de K.G. Roberts et al. (JCO 2016) comprend 27,9% de jeunes adultes (21 à 39 ans), 20,4% d'adultes (40 à 59 ans) et 24% de sujets plus âgés (60 à 86 ans). Cette étude se caractérise par la grande variété des centres et des traitements utilisés. Les patients *Ph-like* ont une survie sans événement à 5 ans de 22,5%, contre 49,3% pour les patients *B-other* non *Ph-like*. De même, les patients *Ph-like* ont une survie globale diminuée (23,8 contre 52,4%).

L'étude la plus homogène est sans doute celle du German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL), dont la cohorte analysée a été traitée selon les protocoles d'inspiration pédiatrique du groupe. Dix-neuf patients *Ph-like* (âge médian : 31 ans) ont été comparés à 40 patients *B-other* (âge médian : 27 ans ; p = 0,31).

Avec ce protocole, le taux de rémission complète est de 100% dans les 2 groupes, mais seuls 33% des patients atteignent une rémission moléculaire complète parmi les *Ph-like*, contre 79% dans l'autre groupe (p = 0,01). La rémission est significativement plus longue chez les sujets en rémission moléculaire complète. La survie globale à 5 ans est de 22% pour les patients *Ph-like*, contre 64% pour les autres patients (p < 0,006). Quant à la survie sans rechute à 5 ans, elle est également significativement inférieure (19 contre 57% ; p < 0,001).

### Comment traiter ces patients ?

L'identification de patients *Ph-like*, indépendamment de la méthode utilisée, a des implications cliniques majeures. En effet, quel que soit l'âge, les patients identifiés comme *Ph-like* ont un pronostic moins bon et une persistance de MRD positive dans les analyses rétrospectives (19, 21, 22). Toutefois, il semblerait que les patients pédiatriques *Ph-like* puissent être rattrapés par une chimiothérapie intensive, au même titre que les patients non *Ph-like*. Par ailleurs, dans une étude portant sur 422 enfants traités au début des années 2000, les patients, bien qu'en plus petit nombre, qui arrivent à obtenir une MRD indétectable semblent rejoindre la

**Tableau.** Réarrangements géniques retrouvés au sein des LAL *Ph-like* et options thérapeutiques.

Classe	Gène de fusion (3')	Partenaires potentiels (5'')	Options thérapeutiques (ITK)	Références
Voie ABL	ABL1	ETV6, NUP214, RCSD1, RANBP2, SNX1, ZMIZ1, CENPC, LSM14A, NUP153	Dasatinib (ou un autre ITK)	(5, 7, 25, 26)
	ABL2	PAG1, RCSD1, ZC3HAV1	Dasatinib (ou un autre ITK)	(7, 25)
	LYN	GATAD2A, NCOR1	Dasatinib (ou un autre ITK)	(25, 25)
	CSF1R	MEF2D, SSBP2, TBL1XR1	Dasatinib (ou un autre ITK)	(7, 25)
	PDGFRA	FIP1L1	Dasatinib (ou un autre ITK)	(5)
	PDGFRB	EBF1, SSBP2, TNIP1, ZEB2, ZMYND8	Dasatinib (ou un autre ITK)	(5, 7, 25)
	Voie JAK/STAT	CRLF2	IGH, P2RY8, CSF2RA	Ruxolitinib
EPOR		IGH, IGK, THADA	Ruxolitinib	(5, 7, 25)
JAK2		ATF7IP, BCR, EBF1, ETV5, OFD1, PAX5, PPFIBP1, SMU1, SSBP2, STRN3, TERF2, TPE, ZNF340, REX3, USP25, ZNF274	Ruxolitinib	(5, 7, 25)
IL2RB		MYH9	Inhibiteur de JAK1/JAK3	(7)
TSLP		IOGAP2	Ruxolitinib	(7)
Autres	BLNK	DNTT	–	(5)
	CBL	KANK1	–	(5)
	NTRK3	ETV6	Crizotinib	(7, 25)
	FLT3	ZMYM2	Inhibiteur de FLT3	(5)
	TYK2	MYB, SMARCA4, ZNF340	–	(5, 7)
	PTK2B	KDM6A, TMEM2, STAG2	Inhibiteur de FAK	(5, 7)

médiane de survie des autres enfants (22). Ces résultats soulignent le fait que la plupart des études citées s'intéressent à des cohortes historiques, remontant parfois aux années 1990. Ils méritent d'être confrontés à des essais suivant des protocoles de chimiothérapie actuels. Le GMALL rapporte 100% de RC après induction dans 2 essais menés chez l'adulte. Or, aucune donnée prospective n'est disponible à l'ère des protocoles de chimiothérapie moderne, que ce soit chez l'enfant, l'adolescent et les jeunes adultes ou l'adulte plus âgé (21). L'amélioration du pronostic des patients *Ph-like* peut s'appuyer sur différentes approches. En prenant l'hypothèse d'une identification rapide des anomalies *Ph-like* au diagnostic, une attitude comprenant une thérapie ciblée couplée à une chimiothérapie d'intensité modérée pourrait être envisagée sur le modèle des protocoles appliqués aux patients *Ph+*. Plusieurs équipes font état de cas de patients présentant des profils de LAL *Ph-like* qui ont été traités avec succès par des inhibiteurs de tyrosine kinases [23, 24]. Toutefois, aucune donnée n'est disponible concernant la sensibilité des différents profils *Ph-like* aux inhibiteurs de tyrosine kinases mis sur le marché, et l'ajout de ces molécules aux protocoles de traitement actuels doit être considéré comme expérimental. La faisabilité de ces protocoles a été démontrée dans les LAL *Ph+*, et les résultats d'essais prospectifs chez les patients *Ph-like* devraient être publiés dans les années à venir, avec différents inhibiteurs de BCR-ABL1 ou de JAK2 (NCT02723994, NCT02420717). Le **tableau** résume les différents réarrangements de gènes retrouvés dans les LAL *Ph-like* jusqu'à présent, ainsi que les potentielles opportunités thérapeutiques (7, 25, 26). À l'opposé des traitements ciblés, une approche fondée sur le risque pourrait être envisagée avec l'intensification chez les patients *Ph-like*, au même titre que chez les autres patients à haut risque. Récemment, la supériorité, face aux chimiothérapies standard, des traitements par immunothérapie ciblant le CD19 ou le CD22 a été démontrée chez les patients en rechute (27, 28). De

tels marqueurs sont présents à la surface des cellules de LAL B, y compris les profils *Ph-like*. Sans doute ces patients bénéficient-ils des nouvelles molécules au même titre que les patients *Ph-*. L'utilisation de ces molécules en première ligne pourraient également être bénéfiques aux patients atteints de *Ph-like* pour leur permettre d'obtenir une MRD indétectable. Par ailleurs, l'identification des altérations *Ph-like* chez les sujets mauvais répondeurs (c'est-à-dire réfractaires ou ayant une MRD élevée) pourrait mener à l'ajout de thérapies ciblées aux protocoles intensifs. Mais l'expérience a montré, chez les patients *Ph+*, que ce type de protocole conduit à un surcroît de toxicité (29). En situation de rechute, l'éventail des possibilités est encore plus large, avec l'utilisation des thérapies ciblées, des immunothérapies et également de l'allogreffe, mais l'absence de tout consensus ne permet pas à l'heure actuelle de conseiller telle ou telle attitude.

## Conclusion

Les LAL *Ph-like* représentent une nouvelle entité biologique regroupant en son sein de nombreuses altérations génétiques différentes. Leur fréquence est plus élevée chez l'adulte, pouvant atteindre 30% des LAL-B dans certaines classes d'âge comme celle des jeunes adultes (21-39 ans). Cette entité est, dans les cohortes historiques, associée à une persistance de MRD positive et à une survie médiocre. Mais ce constat mérite d'être réexaminé à l'heure des protocoles modernes. Le diagnostic de ces patients nécessite l'adoption de critères à la fois simples, rapides et reproductibles pour pouvoir les utiliser en pratique courante. Différentes approches fondées sur l'évaluation du risque ou sur l'utilisation de thérapies ciblées spécifiques des altérations génétiques peuvent être envisagées, mais aucune n'a encore fait la preuve de son efficacité pour améliorer le pronostic de ces patients.

■ Liens d'intérêts

## RÉFÉRENCES

- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127(20):2391-405.
- Den Boer ML, van Slegtenhorst M, De Menezes RX et al. A subtype of childhood acute lymphoblastic leukaemia with poor treatment outcome: a genome-wide classification study. *Lancet Oncol* 2009;10(2):125-34.
- Boer JM, Marchante JR, Evans WE et al. BCR-ABL1-like cases in pediatric acute lymphoblastic leukemia: a comparison between DCOG/Erasmus MC and COG/St. Jude signatures. *Haematologica* 2015;100(9):e354-7.
- Harvey RC et al. Development and validation of a highly sensitive and specific gene expression classifier to prospectively screen and identify B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) patients with a Philadelphia chromosome-like ("Ph-like" or "BCR-ABL1-like") signature for therapeutic targeting and clinical intervention. *Blood* 2013;122:826.
- Roberts KG, Gu Z, Payne-Turner D et al. High frequency and poor outcome of Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia in adults. *J Clin Oncol* 2017;35(4):394-401.
- Baranger L, Cucchini W, Lefebvre C et al. Cytogenetics in the management of children and adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): an update by the Groupe francophone de cytogénétique hématologique (GFCH). *Ann Biol Clin (Paris)* 2016;74:547-60.
- Roberts KG, Li Y, Payne-Turner D et al. Targetable kinase-activating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2014;371:1005-15.
- Tasian SK, Doral MY, Borowitz MJ et al. Aberrant STAT5 and PI3K/mTOR pathway signaling occurs in human CRLF2-rearranged B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2012;120(4):833-42.
- James C, Ugo V, Le Couëdic JP et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature* 2005;434(7037):1144-8.
- Mullighan CG, Zhang J, Harvey RC et al. JAK mutations in high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106(23):9414-8.
- Iacobucci I, Li Y, Roberts KG et al. Truncating erythropoietin receptor rearrangements in acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Cell* 2016;29(2):186-200.
- Greuber EK, Smith-Pearson P, Wang J, Pengergast AM. Role of ABL family kinases in cancer: from leukaemia to solid tumours. *Nat Rev Cancer* 2013;13(8):559-71.
- 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.

 Retrouvez l'intégralité des références bibliographiques sur [www.edimark.fr](http://www.edimark.fr)

RÉFÉRENCES

14. Van der Veer A, Waanders E, Pieters R et al. Independent prognostic value of BCR-ABL1-like signature and IKZF1 deletion, but not high CRLF2 expression, in children with B-cell precursor ALL. *Blood* 2013;122(15):2622-9.
15. Ge Z, Gu Y, Zhao G et al. High CRLF2 expression associates with IKZF1 dysfunction in adult acute lymphoblastic leukemia without CRLF2 rearrangement. *Oncotarget* 2016;7(31):49722-32.
16. Heizmann B, Kastner P, Chan S. Ikaros is absolutely required for pre-B cell differentiation by attenuating IL-7 signals. *J Exp Med* 2013;210(13):2823-32.
17. Herold T, Baldus CD, Gökbuget N. Ph-like acute lymphoblastic leukemia in older adults. *N Engl J Med* 2014;371(23):2235.
18. Tasian SK, Hurtz C, Wertheim GB, Bailey NG. High incidence of Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia in older adults with B-ALL. *Leukemia* 2017;31(4):981-4.
19. Jain N, Roberts KG, Jabbour E et al. Ph-like acute lymphoblastic leukemia: a high-risk subtype in adults. *Blood* 2017;129(5):572-81.
20. Baer JM, Koenders JE, van der Holt B et al. Expression profiling of adult acute lymphoblastic leukemia identifies a BCR-ABL1-like subgroup characterized by high non-response and relapse rate. *Hematologica* 2015;100(7):e261-4.
21. Herold T, Schneider S, Metzeler KH et al. Adults with Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia frequently have IGH-CRLF2 and JAK2 mutations, persistence of minimal residual disease and poor prognosis. *Haematologica* 2017;102(1):130-8.
22. Roberts KG, Pei D, Campana D et al. Outcomes of children with BCR-ABL1-like acute lymphoblastic leukemia treated with risk-directed therapy based on the levels of minimal residual disease. *J Clin Oncol* 2014;32(27):3012-20.
23. Herold T, Gökbuget N. Philadelphia-like acute lymphoblastic leukemia in adults. *Curr Oncol Rep* 2017;19(5):31.
24. Ofran Y, Izraeli S. BCR-ABL (Ph)-like acute leukemia—pathogenesis, diagnosis and therapeutic options. *Blood Rev* 2017;31(2):11-6.
25. Reshmi SC, Harvey RC, Roberts KG et al. Targetable kinase gene fusions in high-risk B-ALL: a study from the Children's Oncology Group. *Blood* 2017;129(25):3352-61.
26. Imamura T, Kiyokawa N, Kato M et al. Characterization of pediatric Philadelphia-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia with kinase fusions in Japan. *Blood Cancer J* 2016;6:e419.
27. 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.
28. Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2017;376(9):836-47.
29. Saini L, Brandwein J. New treatment strategies for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Curr Hematol Malig Rep* 2017;12(2):136-42.

Feasibility and Outcome of Late Intensification with Native L-Asparaginase for Acute Lymphoblastic Leukemia in the Elderly : a Single Center Experience

François-Xavier Gros, MD<sup>1</sup>, Pierre-Yves Dumas, MD<sup>1</sup>, Edouard Forcade, MD., PhD<sup>1</sup>, Claire Calmettes, MD<sup>1</sup>, Margot Robles, MD<sup>1</sup>, Vincent Servant PharmD<sup>2</sup>, Nicolas Lechevalier, PharmD<sup>3</sup>, Audrey Bidet, PharmD<sup>3</sup>, Noël Milpied MD<sup>1</sup>, Arnaud Pigneux MD., PHD<sup>1</sup>, Thibaut Leguay, MD<sup>1</sup>

<sup>1</sup>: CHU Bordeaux, Hématologie Clinique et Thérapie cellulaire, F-33000, Bordeaux, France

<sup>2</sup>: CHU Bordeaux, Pharmacie, F-33000, Bordeaux, France

<sup>3</sup>: CHU Bordeaux, Hématologie Biologique, F-33000, Bordeaux, France

*Background:* The prognosis of Philadelphia-negative Acute Lymphoblastic Leukemia (Ph-neg ALL) in patients over 55 years of age is dismal. The European Working Group for Adult ALL (EWALL) backbone, adapted for elderly patients, reported a poor 3 year overall survival (3y-OS) of about 24% due to high relapse rates. Many attempts to improve this outcome have failed due to increased toxicity. In a report, the French Group for Research on Adult ALL (GRAALL) considered that adjunction of L-Asparaginase (L-Asp) seemed too toxic to be recommended during induction chemotherapy in older patients. The GRAALL-SA2 study recently showed no advantage to the adjunction of erythrocytes encapsulated L-Asp to the EWALL backbone. The question of whether L-Asp could be included in a more intensive consolidation regimen has not been addressed so far.

*Methods:* Since 2012, patients > 60-years-old with Ph-neg ALL were treated in our center according to the EWALL first induction backbone. Patients achieving complete response (CR) were eligible to receive a pediatric-inspired consolidation phase designed for younger patients. After two consolidations courses, patients received late intensification phase (with 6 intravenous infusions of native L-Asparaginase 6000 UI/m<sup>2</sup> at Days 8, 10, 12, 20, 22 and 24) according to the GRAALL-2005 (previously published, Huguet *et al.* 2009). Antithrombin (AT) and fibrinogen levels were monitored prospectively on alternate days. No other coagulation factor was systematically evaluated. Fresh frozen plasma was recommended if

fibrinogen levels were below 0.5 g/L, platelet transfusion support was recommended for platelets levels below  $20 \times 10^9/L$  and AT concentrate substitution therapy (Aclotine 25 U/kg) was recommended to maintain AT levels above 60%. AT levels were re-evaluated the days following AT infusion. L-ASP was administered after correcting the acquired deficiency in AT. Unfractionated heparin at 100 UI/kg/day in continuous infusion or low molecular weight heparin at prophylactic doses in subcutaneous injection was also used. Broad-spectrum antibiotics were administered in case of fever and prophylactic antifungal prophylaxis using micafungin was provided with a daily dose of 50 mg, from the start to the end of neutropenic period ( $ANC \leq 0.5 \times 10^9/L$ ). Toxicity and outcomes were retrospectively analyzed.

*Results:* Twenty-four patients were included in this study between 2012 and 2016 in our single center. Median age was 67 [IQR: 64-71]. Nineteen patients (79%) had B-phenotype ALL. Four (13%) patients had adverse cytogenetics, three (13%) had hyperleukocytosis, none had CNS involvement. Twenty nine percent of patients had a Charlson Comorbidity Index  $> 1$ . Nineteen (79%) patients were in CR and all received a pediatric-inspired consolidation. One patient (4%) died during induction and 4 (17%) were alive with primary refractory disease. After two consolidation courses, 16/19 of CR patients were eligible for late intensification (two relapses and one renal failure). During late intensification, the median duration with neutrophils  $< 0.5 \times 10^9/L$  was 8 days [IQR: 4-14]. A platelet unit transfusion was necessary on 3/16 patients. Infection was diagnosed in 3/16 patients. Eighty-one percent of patients eligible to late intensification received over 80% of the scheduled dose of L-ASP. A patient was switched to *Erwinia chrysanthemi* L-Asp (Erwiniase 12,000 UI/m<sup>2</sup>/IV) due to suspected allergic reaction and 2 patients stopped because of grade 4 elevated bilirubin. The rates of grade 3-4 cytotoxicity, cholestasis and elevated bilirubin were respectively 38%, 25% and 13%. No elevation of amylase or lipase was noticed. No thrombo-embolic event and no grade 3-4 renal, cardiac or neurological event was reported. The median AT nadir was 46% [IQR 42-53]. The median dose of AT substitution for the patients who underwent late intensification was 166 UI/kg [IQR: 135-243]. No patient needed insulin therapy. No death was observed during late intensification. With a median follow up of 2.6 years, the 2y-EFS and 2y-OS were 54% and 55% respectively, highlighting a marked improvement compared to historical controls.

*Summary/conclusion:* Late intensification with high dose of L-ASP according to GRAALL-2005 pediatric-inspired protocol for ALL in the elderly is feasible and well tolerated in this population with an unmet medical need.

Improved Outcome with a Pediatric-Inspired Regimen for Philadelphia-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia in the Elderly

François-Xavier Gros<sup>1</sup>, Pierre-Yves Dumas, MD<sup>1</sup>, Edouard Forcade, MD., PhD<sup>1</sup>, Claire Calmettes, MD<sup>1</sup>, Margot Robles, MD<sup>1</sup>, Vincent Servant PharmD<sup>2</sup>, Nicolas Lechevalier, PharmD<sup>3</sup>, Audrey Bidet, PharmD<sup>3</sup>, Noël Milpied MD<sup>1</sup>, Arnaud Pigneux MD., PHD<sup>1</sup>, Thibaut Leguay, MD<sup>1</sup>

<sup>1</sup>: CHU Bordeaux, Hématologie Clinique et Thérapie cellulaire, F-33000, Bordeaux, France

<sup>2</sup>: CHU Bordeaux, Pharmacie, F-33000, Bordeaux, France

<sup>3</sup>: CHU Bordeaux, Hématologie Biologique, F-33000, Bordeaux, France

*Background:* Approximately 30% of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL) occurs after the age of 60. The improvements observed in the past decade in adults with pediatric-inspired regimen do not translate in this population with increase treatment related toxicity and early deaths. The European Working Group for Adult ALL (EWALL) backbone, adapted for elderly patients, reported a poor 3 year overall survival (3y-OS) of about 24% due to high relapse rates. Our center report the outcome of a regimen designed to improve the outcome of the EWALL backbone taking advantage of the favorable results of pediatric-inspired protocols in younger adults and retrospectively compared it to an historical cohort.

*Methods:* Since 2012, patients > 60 y-old with Ph-neg ALL were treated in our center according to the EWALL first induction backbone. Patients achieving complete response (CR) were eligible to receive a pediatric-inspired consolidation phase designed for younger patients. After two consolidations courses, patients received late intensification phase followed by a third consolidation course. Monthly maintenance course was then started for CR patients. CNS prophylaxis included intrathecal injections and cranial irradiation. Consolidations included 9 cycles alternating cytarabine (8000mg/m<sup>2</sup>) intermediate-dose methotrexate (1500mg/m<sup>2</sup>) and cyclophosphamide (1000mg/m<sup>2</sup>) plus VP-16 (150mg/m<sup>2</sup>). Patients aged more than 70 years received reduced doses of chemotherapy during consolidation. Treatments are detailed in the table. We retrospectively compared the outcomes with those observed in patients > 60 y-

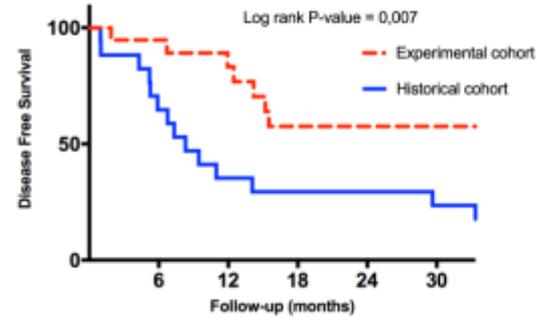
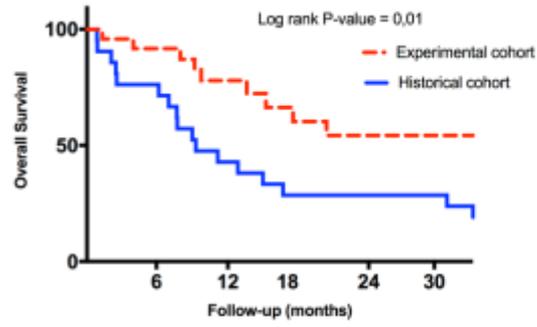
old treated according to the EWALL induction and consolidation backbone (Goekbuget *et al.* 2008) in our center between 2007 and 2011.

*Results:* Twenty-four patients were included in the study. Median age was 67 [IQR: 64-71]. Nineteen patients (79%) had B-phenotype ALL. Four (13%) patients had adverse cytogenetics, three (13%) had hyperleukocytosis, none had CNS involvement. Twenty nine percent of patients had a Charlson Comorbidity Index > 1. Twenty-one patients were included in the historical cohort treated according to the EWALL backbone from 2007 to 2011. Main baseline characteristics were well balanced between the two study cohorts. Complete remission (CR) rate was 81% in the experimental cohort *versus* 79% in the historical cohort. The induction deaths were 4% in the experimental cohort versus 14% in the historical cohort. All patients in CR (19) in the experimental group were eligible to intensive consolidations and late intensification. Two of these patients were unable to reach maintenance phase (1 deterioration of general status and 1 relapse) and 1 patients omitted late intensification because of renal failure. During late intensification, the median duration with neutrophils < 0.5 X 10<sup>9</sup>/L was 8 days [IQR: 4-14]. Six patients (32%) developed an infection during consolidation courses and 3 patients during late intensification course. Major toxicities during pediatric-inspired consolidation courses included infections (9 patients, including three with bacteremia, two with pyelonephritis and one with pneumonia), grade 3-4 liver toxicity (6), acute kidney failure (3) and hyperglycemia requiring insulin (1). Eighty-one percent of patients eligible to late intensification received over 80% of the scheduled dose of L-ASP. No death was observed during consolidations or late intensification. The median follow up times were 2,6 years and 8,2 years for the experimental cohort and the historical cohort, respectively. The experimental regimen translated into a significantly longer two years disease-free survival (57% [CI95% 31-76] vs 29% [CI95% 11-51] p=0.007 by log-rank test) and a longer two years overall survival than the historical cohort (54% [CI95% 30-73] vs 24% [CI95% 12-47] p=0.01 by log-rank test). The OS and DFS of the experimental and historical cohorts are show in the figure.

*Conclusion:* Results presented here strongly suggest that an intensified pediatric-inspired protocol after an age-adapted induction course might yield significantly better results than former protocols in older adults with Ph-negative ALL. The intensity of this consolidation treatment was tolerable, and the low rate of relapse is promising in this population with an unmet medical need.

<b>Prephase</b>		
Dexamethasone	10mg/m2	D-5 to D-1
Methotrexate	12 mg IT	D-5
<b>Induction (1 to 4 weeks)</b>		
Dexamethasone	10mg/m2	D1 to D2 and D8 to D11
Vincristine	1mg	D1 D8
Idarubicin	10mg	D1 to D2 and D8 to D9
Mtx/Cyt/Methyprednisolone	12mg/40mg/20mg IT	D7 and D10
<b>Consolidation (two courses)</b>		
Cytarabine	2000mg/m2/12h †	D1 to D2
Dexamethasone	10mg/12h	D1 to D2
Vincristine	2mg	D15
Methotrexate	1500 mg/m2 †	D15
Prednisone	60mg/m2	D15 to D21
Etoposide	75 mg/m2	D29
Cyclophosphamide	500mg/m2	D29 and D30
Methotrexate	25mg/m2	D30
Mtx/Cyt/Methyprednisolone	15mg/40mg/40mg IT	D30
<b>Late intensification</b>		
Prednisone	60 mg/m2	D1 to D7
Daunorubicin	30mg/m2	D1 to D3
Vincristine	2mg	D1, 8, 15 and 22
Cyclophosphamide	750mg/m2	D1 and D15
L-Asparaginase	6000 U/m2	D8, 10, 12, 20, 22 and 24
Mtx/Cyt/Methyprednisolone	15mg/40mg/40mg IT	D1 and D8
<b>Late consolidation</b>		
Cytarabine	2000mg/m2/12h	D1 to D2
Dexamethasone	10mg/12h	D1 to D2
Vincristine	2mg	D15
Methotrexate	1500 mg/m2	D15
Prednisone	60mg/m2	D15 to D21
Etoposide	75 mg/m2	D29
Cyclophosphamide	500mg/m2	D29 and D30
Methotrexate	25mg/m2	D30
Mtx/Cyt/Methyprednisolone	15mg/40mg/40mg IT	D30
<b>Maintenance (every month for 12 months)</b>		
Vincristine	2mg	D1
Prednisone	40mg/m2	D1 to D7
Parinechol	60mg/m2	Every day

Experimental regimen: † >70 y-old : 1000 mg/m<sup>2</sup>/12h ‡ >70 y-old : 3000 mg/m<sup>2</sup>



## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Monnereau A, Remontet L, Maynadié M, et al. Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012. Étude À Partir Regist Réseau Francim [Epub ahead of print].
2. Howlader N, Noone A, Krachpo M, et al. Cancer Statistics Review, 1975-2013 - SEER Statistics. [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2013/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/) (accessed December 10, 2016).
3. Katz AJ, Chia VM, Schoonen WM, Kelsh MA. Acute lymphoblastic leukemia: an assessment of international incidence, survival, and disease burden. *Cancer Causes Control* 2015;26(11):1627–1642.
4. Guru Murthy GS, Venkitachalam R, Mehta P. Trends in survival outcomes of B-lineage acute lymphoblastic leukemia in elderly patients: analysis of Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Leuk Lymphoma* 2015;56(8):2296–2300.
5. Bennett JM, Catovsky D, Daniel M-T, et al. Proposals for the Classification of the Acute Leukaemias French-American-British (FAB) Co-operative Group. *Br J Haematol* 1976;33(4):451–458.
6. Bene M, Castoldi G, Knapp W, et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia* 1995;(10):1783–6.
7. Hossfeld DK, E.S. Jaffe, N.L. Harris, H. Stein, J.W. Vardiman (eds). World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. *Ann Oncol* 2002;13(3):490-a-491.
8. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009;114(5):937–951.
9. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127(20):2391–2405.
10. Secker-Walker LM, Lawler SD, Hardisty RM. Prognostic implications of chromosomal findings in acute lymphoblastic leukaemia at diagnosis. *Br Med J* 1978;2(6151):1529–1530.
11. Secker-Walker LM, Chessells JM, Stewart EL, Swansbury GJ, Richards S, Lawler SD. Chromosomes and other prognostic factors in acute lymphoblastic leukaemia: a long-term follow-up. *Br J Haematol* 1989;72(3):336–342.
12. Chromosomal abnormalities and their clinical significance in acute lymphoblastic leukemia. Third International Workshop on Chromosomes in Leukemia. *Cancer Res* 1983;43(2):868–873.
13. Propp S, Lizzy F. Brief Report: Philadelphia Chromosome in Acute Lymphocytic Leukemia. *Blood* [Epub ahead of print].
14. Priest JR, Robison LL, McKenna RW, et al. Philadelphia chromosome positive childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1980;56(1):15–22.
15. Cytogenetic Abnormalities in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia- Correlations with Hematologic Findings and Outcome. A Collaborative Study of the Groupe Français de Cytogénétique Hématologique .pdf. *Blood*;1996.
16. Baranger L, Cucchini W, Lefebvre C, et al. Cytogenetics in the management of children and adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): an update by the Groupe francophone de cytogénétique hématologique (GFCH). *Ann Biol Clin (Paris)* 2016;74(5):547–560.
17. Huret J-L, Ahmad M, Arsaban M, et al. Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology in 2013. *Nucleic Acids Res* 2013;41(D1):D920–D924.
18. Harper DP, Aplan PD. Chromosomal Rearrangements Leading to MLL Gene Fusions:

Clinical and Biological Aspects. *Cancer Res* 2008;68(24):10024–10027.

19. Meyer C, Hofmann J, Burmeister T, et al. The MLL recombinome of acute leukemias in 2013. *Leukemia* 2013;27(11):2165–2176.
20. Issa GC, Kantarjian HM, Yin CC, et al. Prognostic impact of pretreatment cytogenetics in adult Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in the era of minimal residual disease: Cytogenetics in ALL. *Cancer* [Epub ahead of print].
21. Romana SP, Le Coniat M, Berger R. t(12;21): a new recurrent translocation in acute lymphoblastic leukemia. *Genes Chromosomes Cancer* 1994;9(3):186–191.
22. Zhou M, Gao L, Jing Y, et al. Detection of ETV6 gene rearrangements in adult acute lymphoblastic leukemia. *Ann Hematol* 2012;91(8):1235–1243.
23. Linka Y, Ginzl S, Krüger M, et al. The impact of TEL-AML1 (ETV6-RUNX1) expression in precursor B cells and implications for leukaemia using three different genome-wide screening methods. *Blood Cancer J* 2013;3(10):e151.
24. Hong D, Gupta R, Ancliff P, et al. Initiating and Cancer-Propagating Cells in TEL-AML1-Associated Childhood Leukemia. *Science* 2008;319(5861):336–339.
25. Burmeister T, Gokbuget N, Schwartz S, et al. Clinical features and prognostic implications of TCF3-PBX1 and ETV6-RUNX1 in adult acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2010;95(2):241–246.
26. Paulsson K, Lilljebjörn H, Biloglav A, et al. The genomic landscape of high hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2015;47(6):672–676.
27. Dastugue N, Suci S, Plat G, et al. Hyperdiploidy with 58-66 chromosomes in childhood B-acute lymphoblastic leukemia is highly curable: 58951 CLG-EORTC results. *Blood* 2013;121(13):2415–2423.
28. Mühlbacher V, Zenger M, Schnittger S, et al. Acute lymphoblastic leukemia with low hypodiploid/near triploid karyotype is a specific clinical entity and exhibits a very high *TP53* mutation frequency of 93%: Characterization of Low Hypodiploid ALL. *Genes Chromosomes Cancer* 2014;53(6):524–536.
29. Barber KE, Harrison CJ, Broadfield ZJ, et al. Molecular cytogenetic characterization of TCF3 (E2A)/19p13.3 rearrangements in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Genes Chromosomes Cancer* 2007;46(5):478–486.
30. Kamps MP. E2A-Pbx1 induces growth, blocks differentiation, and interacts with other homeodomain proteins regulating normal differentiation. *Curr Top Microbiol Immunol* 1997;220:25–43.
31. Hunger SP, Mullighan CG. Redefining ALL classification: toward detecting high-risk ALL and implementing precision medicine. *Blood* 2015;125(26):3977–3987.
32. Meeker T, Hardy D, Willman C, Hogan T, Abrams J. Activation of the interleukin-3 gene by chromosome translocation in acute lymphocytic leukemia with eosinophilia. *Blood* [Epub ahead of print].
33. Chapiro E, Radford-Weiss I, Cung H-A, et al. Chromosomal translocations involving the IGH@ locus in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: 29 new cases and a review of the literature. *Cancer Genet* 2013;206(5):162–173.
34. Coustan-Smith E, Mullighan CG, Onciu M, et al. Early T-cell precursor leukaemia: a subtype of very high-risk acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol* 2009;10(2):147–156.
35. Neumann M, Coskun E, Fransecky L, et al. FLT3 Mutations in Early T-Cell Precursor ALL Characterize a Stem Cell Like Leukemia and Imply the Clinical Use of Tyrosine Kinase Inhibitors. *PLoS ONE* 2013;8(1):e53190.
36. Wood BL, Winter SS, Dunsmore KP, et al. T-Lymphoblastic Leukemia (T-ALL) Shows Excellent Outcome, Lack of Significance of the Early Thymic Precursor (ETP) Immunophenotype, and Validation of the Prognostic Value of End-Induction Minimal Residual Disease (MRD) in Children's Oncology Group (COG) Study AALL0434. *Blood*

2014;124(21):1–1.

37. Kastner P, Dupuis A, Gaub M-P, Herbrecht R, Lutz P, Chan S. Function of Ikaros as a tumor suppressor in B cell acute lymphoblastic leukemia. *Am J Blood Res* 2013;3(1):1–13.
38. Mullighan CG, Su X, Zhang J, et al. Deletion of IKZF1 and prognosis in acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2009;360(5):470–480.
39. Iacobucci I, Storlazzi CT, Cilloni D, et al. Identification and molecular characterization of recurrent genomic deletions on 7p12 in the IKZF1 gene in a large cohort of BCR-ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia patients: on behalf of Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto Acute Leukemia Working Party (GIMEMA AL WP). *Blood* 2009;114(10):2159–2167.
40. Kuiper RP, Waanders E, Van Der Velden VHJ, et al. IKZF1 deletions predict relapse in uniformly treated pediatric precursor B-ALL. *Leukemia* 2010;24(7):1258–1264.
41. 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):1005–1015.
42. Herold T, Schneider S, Metzeler K, et al. Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia in adults have frequent IGH-CRLF2 and JAK2 mutations, persistence of minimal residual disease and poor prognosis. *Haematologica* [Epub ahead of print].
43. Ofra Y, Izraeli S. BCR-ABL (Ph)-like acute leukemia—Pathogenesis, diagnosis and therapeutic options. *Blood Rev* 2017;31(2):11–16.
44. Herold T, Gökbuget N. Philadelphia-Like Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *Curr Oncol Rep*;19(5):.
45. Belver L, Ferrando A. The genetics and mechanisms of T cell acute lymphoblastic leukaemia. *Nat Rev Cancer* 2016;16(8):494–507.
46. Asnafi V, Buzyn A, Le Noir S, et al. NOTCH1/FBXW7 mutation identifies a large subgroup with favorable outcome in adult T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL): a Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (GRAALL) study. *Blood* 2009;113(17):3918–3924.
47. Trinquand A, Tanguy-Schmidt A, Ben Abdelali R, et al. Toward a NOTCH1/FBXW7/RAS/P TEN –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):4333–4342.
48. Hoelzer D, Thiel E, Löffler H, et al. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood* 1988;71(1):123–131.
49. Gaynor J, Chapman D, Little C, et al. A Cause-Specific Hazard Rate Analysis of Prognostic Factors Among 199 Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia: The Memorial Hospital Experience Since 1969. *J Clin Oncol* [Epub ahead of print].
50. Annino L, Vegna ML, Camera A, et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study. *Blood* 2002;99(3):863–871.
51. Takeuchi J, Kyo T, Naito K, et al. Induction therapy by frequent administration of doxorubicin with four other drugs, followed by intensive consolidation and maintenance therapy for adult acute lymphoblastic leukemia: the JALSG-ALL93 study. *Leukemia* 2002;16(7):1259–1266.
52. Hugué 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):911–918.
53. Ribera J-M, Oriol A, Bethencourt C, et al. Comparison of intensive chemotherapy, allogeneic or autologous stem cell transplantation as post-remission treatment for adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia. Results of the PETHEMA ALL-93 trial. *Haematologica* 2005;90(10):1346–1356.

54. Bassan R, Hoelzer D. Modern Therapy of Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* 2011;29(5):532–543.
55. Drew L. Pharmacogenetics: The right drug for you. *Nature* 2016;537(7619):S60–S62.
56. Pui C-H, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet* 2008;371(9617):1030–1043.
57. Lopez-Santillan M, Iparraguirre L, Martin-Guerrero I, Gutierrez-Camino A, Garcia-Orad A. Review of pharmacogenetics studies of L-asparaginase hypersensitivity in acute lymphoblastic leukemia points to variants in the GRIA1 gene. *Drug Metab Pers Ther* 2017;32(1):1–9.
58. Meeker ND, Yang JJ, Schiffman JD. Pharmacogenomics of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11(10):1621–1632.
59. Stanulla M, Schaeffeler E, Flohr T, et al. Thiopurine methyltransferase (TPMT) genotype and early treatment response to mercaptopurine in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Jama* 2005;293(12):1485–1489.
60. Simone JV, Verzosa MS, Rudy JA. Initial features and prognosis in 363 children with acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 1975;36(6):2099–2108.
61. Crist W, Boyett J, Pullen J, Van Eys J, Vietti T. Clinical and biologic features predict poor prognosis in acute lymphoid leukemias in children and adolescents: a Pediatric Oncology Group review. *Pediatr Blood Cancer* 1986;14(3):135–139.
62. Bassan R, Spinelli O, Oldani E, et al. Improved risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of minimal residual disease (MRD) in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Blood* 2009;113(18):4153–4162.
63. Reman O, Pigneux A, Huguet F, et al. Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia at diagnosis and/or at first relapse: Results from the GET-LALA group. *Leuk Res* 2008;32(11):1741–1750.
64. Fièrè D, Lepage E, Seban C, et al. Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: A Multicentric Randomized Trial Testing Bone Marrow Transplantation as Postremission Therapy. *J Clin Oncol* [Epub ahead of print].
65. Lazarus HM. Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia at diagnosis: results from the international ALL trial MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood* 2006;108(2):465–472.
66. Thomas X, Le Q-H. Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia. *Hematology* 2008;13(5):293–302.
67. Stewart D, Keating M, McCreddy K, et al. Natural History of Central Nervous System Acute Leukemia in Adults. *Cancer* [Epub ahead of print].
68. Goldberg JM, Silverman LB, Levy DE, et al. Childhood T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: The Dana-Farber Cancer Institute Acute Lymphoblastic Leukemia Consortium Experience. *J Clin Oncol* 2003;21(19):3616–3622.
69. Thomas DA, O'Brien S, Jorgensen JL, et al. Prognostic significance of CD20 expression in adults with de novo precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2009;113(25):6330–6337.
70. Maury S, Chevret S, Thomas X, et al. Rituximab in B-Lineage Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2016;375(11):1044–1053.
71. Gleissner B. CD10- pre-B acute lymphoblastic leukemia (ALL) is a distinct high-risk subgroup of adult ALL associated with a high frequency of MLL aberrations: results of the German Multicenter Trials for Adult ALL (GMALL). *Blood* 2005;106(13):4054–4056.
72. Riehm H, Reiter A, Schrappe M, et al. [Corticosteroid-dependent reduction of leukocyte count in blood as a prognostic factor in acute lymphoblastic leukemia in childhood (therapy study ALL-BFM 83)]. *Klin Padiatr* 1987;199(3):151–160.
73. Thomas X, Boiron J-M, Huguet F, et al. Outcome of Treatment in Adults With Acute

Lymphoblastic Leukemia: Analysis of the LALA-94 Trial. *J Clin Oncol* 2004;22(20):4075–4086.

74. Schrappe M. Detection and management of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *ASH Educ Program Book* 2014;2014(1):244–249.

75. Cavé H, van der Werff Ten Bosch J, Suciú S, et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1998;339(9):591–598.

76. Conter V, Bartram CR, Valsecchi MG, et al. Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. *Blood* 2010;115(16):3206–3214.

77. Brüggemann M, Schrauder A, Raff T, et al. Standardized MRD quantification in European ALL trials: proceedings of the Second International Symposium on MRD assessment in Kiel, Germany, 18–20 September 2008. *Leukemia* 2010;24(3):521–535.

78. Raff T, Gökbuget N, Lüschen S, et al. Molecular relapse in adult standard-risk ALL patients detected by prospective MRD monitoring during and after maintenance treatment: data from the GMALL 06/99 and 07/03 trials. *Blood* 2007;109(3):910–915.

79. Brüggemann M, Raff T, Flohr T, et al. Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2006;107(3):1116–1123.

80. 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):3739–3749.

81. Short NJ, Jabbour E. Minimal Residual Disease in Acute Lymphoblastic Leukemia: How to Recognize and Treat It. *Curr Oncol Rep*;19(1):.

82. Dombret H, Thomas X, Chevallier P, et al. Healthcare burden and reimbursement of hospitalization during chemotherapy for adults with Ph-negative relapsed or refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in France: a retrospective chart review. *J Med Econ* 2016;19(11):1034–1039.

83. Kantarjian HM, O'Brien S. Insurance policies in the United States may explain part of the outcome differences of adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia treated on adult versus pediatric regimens. *Blood* 2009;113(8):1861–1861.

84. Petridou ET, Sergentanis TN, Perlepe C, et al. Socioeconomic disparities in survival from childhood leukemia in the United States and globally: a meta-analysis. *Ann Oncol* 2015;26(3):589–597.

85. Giebel S, Labopin M, Ibatici A, et al. Association of Macroeconomic Factors With Nonrelapse Mortality After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia: An Analysis From the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *The Oncologist* 2016;21(3):377–383.

86. Freireich EJ, Wiernik PH, Steensma DP. The leukemias: a half-century of discovery. *J Clin Oncol* 2014;32(31):3463–3469.

87. Freireich EJ. The History of Leukemia Therapy—A Personal Journey. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2012;12(6):386–392.

88. Tanguy-Schmidt A, Rousselot P, Chalandon Y, et al. Long-Term Follow-Up of the Imatinib GRAAPH-2003 Study in Newly Diagnosed Patients with De Novo Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: A GRAALL Study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19(1):150–155.

89. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, Fielding A, Ribera JM, Buske C. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;mdw025.

90. Hyman CB, Sturgeon P. Prednisone therapy of acute lymphatic leukemia in children. *Cancer* 1956;9(5):965–970.
91. Teuffel O, Kuster SP, Hunger SP, et al. Dexamethasone versus prednisone for induction therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Leukemia* 2011;25(8):1232–1238.
92. Dumontet C, Sikic BI. Mechanisms of action of and resistance to antitubulin agents: microtubule dynamics, drug transport, and cell death. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 1999;17(3):1061–1070.
93. Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia Collaborative Group (CALLCG). Systematic review of the addition of vincristine plus steroid pulses in maintenance treatment for childhood acute lymphoblastic leukaemia - an individual patient data meta-analysis involving 5659 children: Vincristine/Steroid Maintenance Treatment in Childhood ALL. *Br J Haematol* 2010;149(5):722–733.
94. Gottlieb AJ, Weinberg V, Ellison RR, et al. Efficacy of daunorubicin in the therapy of adult acute lymphocytic leukemia: a prospective randomized trial by cancer and leukemia group B. *Blood* 1984;64(1):267–274.
95. Jolivet J, Cowan KH, Curt GA, Clendeninn NJ, Chabner BA. The pharmacology and clinical use of methotrexate. *N Engl J Med* 1983;309(18):1094–1104.
96. Reutenauer S, Chauveau D, Récher C. Surdosage au méthotrexate : complications, prise en charge et prévention. *Réanimation* 2009;18(7):654–658.
97. Djerassi I. Methotrexate infusions and intensive supportive care in the management of children with acute lymphocytic leukemia: follow-up report. *Cancer Res* 1967;27(12):2561–2564.
98. Gökbuget N, Hoelzer D. High-dose methotrexate in the treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. *Ann Hematol* 1996;72(4):194–201.
99. Koprivnikar J, McCloskey J, Faderl SH. Safety, efficacy, and clinical utility of asparaginase in the treatment of adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *OncoTargets Ther* 2017;Volume 101413–1422.
100. Sweeney MJ, Tuttle AH, Etteldorf JN, Whittington GL. Cyclophosphamide in the treatment of common neoplastic diseases of childhood. *J Pediatr* 1962;61702–708.
101. Relling MV, Hancock ML, Boyett JM, Pui C-H, Evans WE. Prognostic importance of 6-mercaptopurine dose intensity in acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1999;93(9):2817–2823.
102. Oliveira BM de, Valadares MTM, Silva MR, Viana MB. Compliance with a protocol for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Rev Bras Hematol E Hemoter* 2011;33(3):185–189.
103. Yeoh A, Collins A, Fox K, et al. Treatment delay and the risk of relapse in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 2017;34(1):38–42.
104. Schrappe M, Möricke A, Reiter A, et al. Key Treatment Questions in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Results in 5 Consecutive Trials Performed by the ALL-BFM Study Group From 1981 to 2000. *Klin Pädiatr* 2013;225(S 01):S62–S72.
105. Dördelmann M, Reiter A, Borkhardt A, et al. Prednisone response is the strongest predictor of treatment outcome in infant acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1999;94(4):1209–1217.
106. Riehm H, Gadner H, Welte K. Die West-Berliner Studie zur Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie des Kindes-Erfahrungsbericht nach 6 Jahren. *Klin Pädiatr* 2013;225(S 01):S16–S29.
107. Möricke A, Zimmermann M, Reiter A, et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia* 2010;24(2):265–284.

108. Langermann H-J, Henze G, Wulf M, Riehm H. Abschätzung der Tumorzellmasse bei der akuten lymphoblastischen Leukämie im Kindesalter: prognostische Bedeutung und praktische Anwendung. *Klin Pädiatr* 1982;194(04):209–213.
109. Moricke A, Reiter A, Zimmermann M, et al. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. *Blood* 2008;111(9):4477–4489.
110. Henze G, Langermann H-J, Brämswig J, et al. Ergebnisse der Studie BFM 76/79 zur Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie bei Kindern und Jugendlichen. *Klin Pädiatr* 1981;193(03):145–154.
111. Tubergen DG, Gilchrist GS, O'Brien RT, et al. Improved outcome with delayed intensification for children with acute lymphoblastic leukemia and intermediate presenting features: a Children's Cancer Group phase III trial. *J Clin Oncol* 1993;11(3):527–537.
112. Bhatia S, Landier W, Hageman L, et al. 6MP adherence in a multiracial cohort of children with acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *Blood* 2014;124(15):2345–2353.
113. Dombret H, Cluzeau T, Huguet F, Boissel N. Pediatric-Like Therapy for Adults with ALL. *Curr Hematol Malig Rep* 2014;9(2):158–164.
114. Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, et al. Results of treatment with hyper-CVAD, a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2000;18(3):547–561.
115. Murphy SB, Bowman WP, Abromowitch M, et al. Results of treatment of advanced-stage Burkitt's lymphoma and B cell (SIg+) acute lymphoblastic leukemia with high-dose fractionated cyclophosphamide and coordinated high-dose methotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 1986;4(12):1732–1739.
116. Faderl S, Thomas DA, O'Brien S, et al. Augmented Hyper-CVAD Based on Dose-Intensified Vincristine, Dexamethasone, and Asparaginase in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Salvage Therapy. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011;11(1):54–59.
117. 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):774–780.
118. de Bont JM, Holt B van der, Dekker AW, van der Does-van den Berg A, Sonneveld P, Pieters R. Significant difference in outcome for adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated on pediatric vs adult protocols in the Netherlands. *Leukemia* 2004;18(12):2032–2035.
119. Ramanujachar R, Richards S, Hann I, et al. Adolescents with acute lymphoblastic leukaemia: Outcome on UK national paediatric (ALL97) and adult (UKALLXII/E2993) trials. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48(3):254–261.
120. Hallböök H, Gustafsson G, Smedmyr B, Söderhäll S, Heyman M, for the Swedish Adult Acute Lymphocytic Leukemia Group and the Swedish Childhood Leukemia Group. Treatment outcome in young adults and children >10 years of age with acute lymphoblastic leukemia in Sweden: A comparison between a pediatric protocol and an adult protocol. *Cancer* 2006;107(7):1551–1561.
121. Stock W, La M, Sanford B, 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):1646–1654.
122. DeAngelo DJ, Dahlberg S, Silverman LB, et al. A Multicenter Phase II Study Using a Dose Intensified Pediatric Regimen in Adults with Untreated Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood* 2007;110(11):587–587.
123. Douer D, Watkins K, Mark L, et al. A Dose Intensified Pediatric-Like Regimen Using

Multiple Doses of Intravenous Pegylated Asparaginase in Adults with Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood* 2007;110(11):2823–2823.

124. Haiat S, Marjanovic Z, Lapusan S, et al. Outcome of 40 adults aged from 18 to 55 years with acute lymphoblastic leukemia treated with double-delayed intensification pediatric protocol. *Leuk Res* 2011;35(1):66–72.

125. Ribera J-M, Oriol A, Sanz M-A, 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):1843–1849.

126. Daenen S, van der Holt B, Dekker AW, et al. Intensive chemotherapy to improve outcome in patients with acute lymphoblastic leukemia over the age of 40: a phase II study for efficacy and feasibility by HOVON. *Leukemia* 2012;26(7):1726–1729.

127. Cluzeau T, Dhedin N, Huguet F, et al. Dose-Intensity Impacts On Survival of Adolescents and Young Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated in Adult Departments by a Pediatric Protocol (FRALLE 2000BT). *Blood* 2012;120(21):3561–3561.

128. Sakura T, Hayakawa F, Yujiri T, et al. Outcome of Pediatric-Type Therapy for Philadelphia Chromosome-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) in Adolescents and Young Adults (AYA): A Study by the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG ALL202-U study). *Blood* 2012;120(21):1464–1464.

129. Rytting ME, Jabbour EJ, Jorgensen JL, 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: Hyper-CVAD versus Pediatric-based Regimen for AYAs with ALL. *Am J Hematol* 2016;91(8):819–823.

130. Rytting ME, Thomas DA, O'Brien SM, et al. Augmented Berlin-Frankfurt-Münster therapy in adolescents and young adults (AYAs) with acute lymphoblastic leukemia (ALL): Pediatric-Based Therapy: AYAs With ALL. *Cancer* 2014;120(23):3660–3668.

131. Hocking J, Schwarzer AP, Gasiorowski R, et al. Excellent outcomes for adolescents and adults with acute lymphoblastic leukemia and lymphoma without allogeneic stem cell transplant: the FRALLE-93 pediatric protocol. *Leuk Lymphoma* 2014;55(12):2801–2807.

132. Alacacioglu I, Medeni SS, Ozsan GH, et al. Is the BFM Regimen Feasible for the Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia? A Retrospective Analysis of the Outcomes of BFM and Hyper-CVAD Chemotherapy in Two Centers. *Chemotherapy* 2015;60(4):219–223.

133. 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):3903–3903.

134. El-Cheikh J, El Dika I, Massoud R, et al. Hyper-CVAD Compared With BFM-like Chemotherapy for the Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. A Retrospective Single-Center Analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017;17(3):179–185.

135. Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2017;376(9):836–847.

136. Topp MS, Gökbuget N, Zugmaier G, et al. Phase II Trial of the Anti-CD19 Bispecific T Cell-Engager Blinatumomab Shows Hematologic and Molecular Remissions in Patients With Relapsed or Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* 2014;32(36):4134–4140.

137. Thomas X, Le Jeune C. Treating adults with acute lymphocytic leukemia: new pharmacotherapy options. *Expert Opin Pharmacother* 2016;17(17):2319–2330.

138. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, et al. Inotuzumab Ozogamicin versus

- Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2016;375(8):740–753.
139. Jabbour E, O'Brien S, Sasaki K, et al. Frontline Inotuzumab Ozogamicin in Combination with Low-Intensity Chemotherapy (mini-hyper-CVD) for Older Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). *Blood* 2015;126(23):83–83.
  140. Gokbuget N, Basara N, Baurmann H, et al. High single-drug activity of nelarabine in relapsed T-lymphoblastic leukemia/lymphoma offers curative option with subsequent stem cell transplantation. *Blood* 2011;118(13):3504–3511.
  141. Marks DI, Rowntree C. Management of adults with T-cell lymphoblastic leukemia. *Blood* 2017;129(9):1134–1142.
  142. 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):2486–2496.
  143. Dhawan R, Marks DI. Who Should Receive a Transplant for Acute Lymphoblastic Leukaemia? *Curr Hematol Malig Rep* [Epub ahead of print].
  144. Seftel MD, Neuberg D, Zhang M-J, et al. Pediatric-inspired therapy compared to allografting for Philadelphia chromosome-negative adult ALL in first complete remission: Chemotherapy versus allogeneic HCT in ALL. *Am J Hematol* 2016;91(3):322–329.
  145. Monnereau A, Uhry Z, Bossard N, et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2013 - Partie 2 : hémopathies malignes [Epub ahead of print].
  146. Gokbuget N. How I treat older patients with ALL. *Blood* 2013;122(8):1366–1375.
  147. Moorman AV, Chilton L, Wilkinson J, Ensor HM, Bown N, Proctor SJ. A population-based cytogenetic study of adults with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2010;115(2):206–214.
  148. Saillard C, Etienne A, Charbonnier A, et al. Evaluation of comorbidity indexes in the outcome of elderly patients treated for acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2014;55(9):2211–2212.
  149. Noens L. Geriatrics and haematological malignancies: is comprehensive geriatric assessment a useful tool? *Eur J Cancer* 2011;47S362–S363.
  150. Caillet P, Canoui-Poitaine F, Vouriot J, et al. Comprehensive Geriatric Assessment in the Decision-Making Process in Elderly Patients With Cancer: ELCAPA Study. *J Clin Oncol* 2011;29(27):3636–3642.
  151. Hamaker ME, Prins MC, Stauder R. The relevance of a geriatric assessment for elderly patients with a haematological malignancy – A systematic review. *Leuk Res* 2014;38(3):275–283.
  152. Klepin HD, Geiger AM, Tooze JA, et al. Geriatric assessment predicts survival for older adults receiving induction chemotherapy for acute myelogenous leukemia. *Blood* 2013;121(21):4287–4294.
  153. Hamaker ME, Jonker JM, de Rooij SE, Vos AG, Smorenburg CH, van Munster BC. Frailty screening methods for predicting outcome of a comprehensive geriatric assessment in elderly patients with cancer: a systematic review. *Lancet Oncol* 2012;13(10):e437–e444.
  154. Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, et al. Screening for vulnerability in older cancer patients: the ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. *PloS One* 2014;9(12):e115060.
  155. Velghe A, Petrovic M, De Buyser S, Demuyneck R, Noens L. Validation of the G8 screening tool in older patients with aggressive haematological malignancies. *Eur J Oncol Nurs* 2014;18(6):645–648.
  156. Hamaker ME, Mitrovic M, Stauder R. The G8 screening tool detects relevant geriatric impairments and predicts survival in elderly patients with a haematological malignancy. *Ann Hematol* 2014;93(6):1031–1040.
  157. Townsley CA, Selby R, Siu LL. Systematic Review of Barriers to the Recruitment of Older Patients With Cancer Onto Clinical Trials. *J Clin Oncol* 2005;23(13):3112–3124.

158. Hurria A, Mohile SG, Dale W. Research priorities in geriatric oncology: addressing the needs of an aging population. *J Natl Compr Canc Netw* 2012;10(2):286–288.
159. Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, Coltman Jr CA, Albain KS. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N Engl J Med* 1999;341(27):2061–2067.
160. Hamaker ME, Stauder R, van Munster BC. Exclusion of Older Patients From Ongoing Clinical Trials for Hematological Malignancies: An Evaluation of the National Institutes of Health Clinical Trial Registry. *The Oncologist* 2014;19(10):1069–1075.
161. Sive JI, Buck G, Fielding A, et al. Outcomes in older adults with acute lymphoblastic leukaemia (ALL): results from the international MRC UKALL XII/ECOG2993 trial. *Br J Haematol* 2012;157(4):463–471.
162. Annino L, Goekbuget N, Delannoy A. Acute lymphoblastic leukemia in the elderly. *Hematol J* 2002;3(5):219–223.
163. Delannoy A, Ferrant A, Bosly A, et al. Acute lymphoblastic leukemia in the elderly. *Eur J Haematol* 1990;45(2):90–93.
164. Kantarjian HM, O'Brien S, Smith T, et al. Acute lymphocytic leukaemia in the elderly: characteristics and outcome with the vincristine-adriamycin-dexamethasone (VAD) regimen. *Br J Haematol* 1994;88(1):94–100.
165. Nagura E, Minami S, Nagata K, et al. [Analysis of elderly patients, aged 60 years old or over, with acute lymphoblastic leukemia]. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi Jpn J Geriatr* 1999;36(1):52–58.
166. Robak T. Acute lymphoblastic leukaemia in elderly patients. *Drugs Aging* 2004;21(12):779–791.
167. Späth-Schwalbe E, Heil G, Heimpel H. Acute lymphoblastic leukemia in patients over 59 years of age. Experience in a single center over a 10-year period. *Ann Hematol* 1994;69(6):291–296.
168. Thomas X, Olteanu N, Charrin C, Lhéritier V, Magaud J-P, Fiere D. Acute lymphoblastic leukemia in the elderly: The Edouard Herriot Hospital experience. *Am J Hematol* 2001;67(2):73–83.
169. Huguet F, Leguay T. The Upper Age Limit for a Pediatric-Inspired Therapy in Younger Adults with Ph-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)? Analysis of the Graall-2005 Study [ABSTRACT] [Epub ahead of print].
170. Bassan R, Bona ED, Lerede T, et al. Age-Adapted Moderate-Dose Induction and Flexible Outpatient Postremission Therapy for Elderly Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Leuk Lymphoma* 1996;22(3–4):295–301.
171. Offidani M, Corvatta L, Malerba L, et al. Comparison of two regimens for the treatment of elderly patients with acute lymphoblastic leukaemia (ALL). *Leuk Lymphoma* 2005;46(2):233–238.
172. Hunault-Berger M, Leguay T, Thomas X, et al. A randomized study of pegylated liposomal doxorubicin versus continuous-infusion doxorubicin in elderly patients with acute lymphoblastic leukemia: the GRAALL-SA1 study. *Haematologica* 2011;96(2):245–252.
173. Sancho J-M, Ribera J-M, Xicoy B, et al. Results of the PETHEMA ALL-96 trial in elderly patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Haematol* 2006;0(0):061114074547002–???
174. Kao S, Xu W, Gupta V, et al. Outcome of Patients Age 60 and Over with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Treated with a Modified Pediatric Protocol [Abstract]. *Blood* 2008;112(11):3962–3962.
175. Fathi AT, DeAngelo DJ, Stevenson KE, et al. Phase 2 study of intensified chemotherapy and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for older patients with acute lymphoblastic leukemia: Intensified Therapy for Older Adults With ALL. *Cancer*

2016;122(15):2379–2388.

176. Hunault-Berger M, Leguay T, Huguet F, et al. A Phase 2 study of L-asparaginase encapsulated in erythrocytes in elderly patients with Philadelphia chromosome negative acute lymphoblastic leukemia: The GRASPALL/GRAALL-SA2-2008 study: L-asparaginase within erythrocytes in elderly ALL patients. *Am J Hematol* 2015;90(9):811–818.

177. Goekbuget N, Leguay T, Hunault M, et al. First European Chemotherapy Schedule for Elderly Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia: Promising Remission Rate and Feasible Moderate Dose Intensity Consolidation. *Blood* 2008;112(11):304–304.

178. Schwartz P, Hunaut-Berger M, Chevallier P, et al. French results with the EWALL chemotherapy backbone in older patients with philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. A GRAALL report. [Epub ahead of print].

179. Ribera J-M, García O, Oriol A, et al. Feasibility and results of subtype-oriented protocols in older adults and fit elderly patients with acute lymphoblastic leukemia: Results of three prospective parallel trials from the PETHEMA group. *Leuk Res* 2016;4112–20.

180. Goekbuget N, Beck J, Brueggemann M, et al. Moderate Intensive Chemotherapy Including CNS-Prophylaxis with Liposomal Cytarabine Is Feasible and effective in Older Patients with Ph-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): Results of a Prospective Trial From the German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL). *Blood* 2012;120(21):1493–1493.

181. O'Brien S, Thomas DA, Ravandi F, Faderl S, Pierce S, Kantarjian H. Results of the hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone regimen in elderly patients with acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 2008;113(8):2097–2101.

182. Poch Martell M, Atenafu EG, Minden MD, et al. Treatment of elderly patients with acute lymphoblastic leukaemia using a paediatric-based protocol. *Br J Haematol* 2013;163(4):458–464.

183. Kantarjian HM, Stein AS, Bargou RC, et al. Blinatumomab treatment of older adults with relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia: Results from 2 phase 2 studies: Blinatumomab for r/r ALL in Older Adults. *Cancer* 2016;122(14):2178–2185.

184. Sasaki K, Jabbour EJ, O'Brien SM, et al. Inotuzumab Ozogamicin in Combination with Low-Intensity Chemotherapy (mini-hyper-CVD) As Frontline Therapy for Older Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): Interim Result of a Phase II Clinical Trial. *Blood* 2016;128(22):588–588.

185. Martino R, Giralt S, Caballero MD, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning in acute lymphoblastic leukemia: a feasibility study. *Haematologica* 2003;88(5):555–560.

186. Hamaki T, Kami M, Kanda Y, et al. Reduced-intensity stem-cell transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study of 33 patients. *Bone Marrow Transplant* 2005;35(6):549–556.

187. Mohty M, Labopin M, Volin L, et al. Reduced-intensity versus conventional myeloablative conditioning allogeneic stem cell transplantation for patients with acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2010;116(22):4439–4443.

188. Marks DI, Alonso L, Radia R. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Adult Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2014;28(6):995–1009.

189. Wolach O, Stevenson KE, Wadleigh M, et al. Allogeneic transplantation is not superior to chemotherapy in most patients over 40 years of age with Philadelphia-negative acute lymphoblastic leukemia in first remission: Postremission Therapy in Older ALL. *Am J Hematol* 2016;91(8):793–799.

190. Hunault-Berger M, Chevallier P, Delain M, et al. Changes in antithrombin and

fibrinogen levels during induction chemotherapy with L-asparaginase in adult patients with acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma. Use of supportive coagulation therapy and clinical outcome: the CAPELAL study. *Haematologica* 2008;93(10):1488–1494.

191. Stock W, Douer D, DeAngelo DJ, et al. Prevention and management of asparaginase/pegasparaginase-associated toxicities in adults and older adolescents: recommendations of an expert panel. *Leuk Lymphoma* 2011;52(12):2237–2253.

192. Gokbuget N. First analysis of prognostic factors in elderly Ph/BCR- ABL negative ALL including comorbidity scores: Different factors predict mortality and relapse. *Onkologie* 2008;31(4):1–240.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

## RESUME

**Contexte :** La leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) est diagnostiquée après 60 ans dans plus de 20% des cas. Au cours des dix dernières années, l'emploi de protocoles d'inspiration pédiatrique a permis l'amélioration de la survie chez l'adulte mais cette utilisation après 55 ans est associée à un excès de mortalité toxique. L'EWALL (European Working Group for Adult ALL) a proposé un schéma de traitement adapté aux patients > 60 ans permettant d'obtenir une survie globale à 3 ans de seulement 24% du fait d'un important taux de rechute. Notre centre a développé un schéma de traitement intensif de la LAL non Ph+ chez le sujet âgé et l'a comparé à une cohorte historique traitée selon EWALL.

**Matériel et méthode :** Le schéma expérimental associait la première partie de l'induction selon l'EWALL et une phase de post-induction comprenant trois cycles de consolidation et une intensification retardée selon le protocole d'inspiration pédiatrique GRAALL-2005 adapté à l'âge.

**Résultats :** Vingt-quatre patients ont été inclus dans l'étude de 2012 à 2016. L'âge médian était de 67 ans [IIQ: 64-71]. Le taux de rémission complète (RC) après induction était de 81% avec une mortalité durant l'induction de 4%. Les 19 patients en RC ont débuté la consolidation intensive et 16 patients (84%) ont pu atteindre la phase d'entretien. Aucun patient n'est décédé durant la phase de post-induction. Les principales toxicités durant cette phase étaient les infections (9 patients), la toxicité hépatique grade 3-4 (6), l'insuffisance rénale aiguë (3) et l'hyperglycémie (1). La cohorte EWALL a inclus 21 patients de 2007 à 2011. Les caractéristiques des populations étaient similaires dans les 2 cohortes. Le suivi médian était de 2,6 ans dans la cohorte expérimentale et 8,2 ans dans la cohorte historique. La survie sans maladie à 2 ans avec le schéma expérimental était significativement plus longue que dans la cohorte historique. (57% [IC95% 31-76] vs 29% [IC95% 11-51] p=0.007). Il en était de même pour la survie globale à 2 ans (54% [IC95% 30-73] vs 24% [IC95% 12-47] p=0.01).

**Conclusion :** Les résultats de cette étude suggèrent qu'une consolidation intensive d'inspiration pédiatrique adaptée à l'âge est réalisable chez les patients > 60 ans atteints de LAL non Ph+ et permettrait l'amélioration significative de la survie dans cette population.

### Intensive consolidation therapy in acute lymphoblastic leukemia of the elderly: a retrospective study

**Background:** Over 20% of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL) occur after the age of 60. The improvements observed with pediatric-inspired regimen in the past decade in adults do not translate in this older population with increased treatment related toxicity and early deaths. The European Working Group for Adult ALL (EWALL) backbone, adapted for elderly patients, reported a poor 3 years overall survival of about 24% due to high relapse rates. Our center reports the outcome of a regimen designed to improve the outcome of the EWALL backbone and retrospectively compared it to an historical cohort.

**Methods:** The experimental regimen associated the first part of the induction course of the EWALL backbone with a post-induction phase including three age-adapted consolidation courses and a late intensification according to the GRAALL-2005 protocol.

**Results:** Twenty-four patients were included in the study. Median age was 67 [IQR: 64-71]. Complete remission (CR) rate was 81% in the experimental with an induction death rate of 4%. All patients in CR (19) were eligible to intensive consolidations and late intensification and 16 (84%) reached maintenance phase. Major toxicities during pediatric-inspired consolidation courses included infections (9 patients, including three with bacteremia, two with pyelonephritis and one with pneumonia), grade 3-4 liver toxicity (6), acute kidney failure (3) and hyperglycemia requiring insulin (1). No death was observed during consolidations or late intensification. The median follow-up times were 2,6 years and 8,2 years for the experimental cohort and the historical cohort, respectively. The experimental regimen translated into a significantly longer two years disease-free survival (57% [CI95% 31-76] vs 29% [CI95% 11-51] p=0.007 by log-rank test) and a longer two years overall survival than the historical cohort (54% [CI95% 30-73] vs 24% [CI95% 12-47] p=0.01 by log-rank test).

**Conclusion:** Results presented here strongly suggest that an intensified pediatric-inspired protocol after an age-adapted induction course is tolerable and might yield significantly better results than former protocols in older adults with Ph-negative ALL.

**Mots-clés :** leucémie aiguë lymphoblastique, patients âgés, inspiration pédiatrique

**Discipline :** Hématologie