

PRINCIPES GÉNÉRAUX DE LA PRISE EN CHARGE DES LEUCÉMIES AIGUËS DE L'ADULTE

DE VOEGHT A (1), JASPERS A (1), BEGUIN Y (1), BARON F (1), DE PRIJCK B (1)

RÉSUMÉ : Les leucémies aiguës sont un ensemble hétérogène d'hémopathies malignes qui se subdivisent, en fonction de l'orientation cytologique de la cellule blastique pathologique, en formes lymphoblastique (LLA) et myéloblastique (LMA). Les récents progrès dans la compréhension biologique et génétique de ces maladies ont permis d'améliorer les traitements. Le traitement spécifique de chimiothérapie ou traitements dits «ciblés», les progrès de la greffe de moelle et de meilleurs soins de support ont permis d'améliorer graduellement le pronostic. Cette revue, centrée sur le patient adulte, a pour objectif de décrire les progrès récents en termes de diagnostic, de marqueurs pronostiques ainsi que thérapeutiques.

MOTS-CLÉS : *Leucémie myéloblastique aiguë - Leucémie aiguë promyélocyttaire - Leucémie lymphoblastique aiguë - Adulte*

OVERVIEW OF THE GENERAL MANAGEMENT OF ACUTE LEUKEMIA FOR ADULTS

SUMMARY : Acute leukemias are a heterogeneous group of malignant hemopathies which are subdivided according to the cytological orientation of the pathological blast cell into lymphoblastic (ALL) and myeloblastic (AML) acute leukemias. Recent advances in the biological and genetic understanding of these diseases have led to improved treatments. Specific chemotherapy treatment or so-called «targeted» treatments, advances in bone marrow transplantation and better supportive care have gradually improved the prognosis. This review, focused on the adult patient, aims to describe recent progress in terms of diagnosis, prognostic markers and therapy.

KEYWORDS : *Lymphoblastic acute leukemia - Myeloblastic acute leukemia - Acute promyelocytic leukemia - Adult*

INTRODUCTION

Les leucémies aiguës (LA) sont un groupe d'hémopathies malignes résultant de la prolifération anarchique d'une cellule blastique. En fonction de l'origine lymphocytaire ou myélocyttaire, la leucémie sera qualifiée de lymphoblastique (LLA) ou myéloblastique (LMA). Un sous-type de LMA, la leucémie promyélocyttaire aiguë (LAP) est individualisée par sa prise en charge spécifique (1). Ces maladies sont rares avec une incidence, en Belgique, de 1,48/100.000 habitants/an pour la LLA. Elle touche, principalement, une population pédiatrique et âgée. La LMA a une incidence de 4,44/100.000 habitants/an, principalement chez l'adulte. La LAP est une forme plus rare qui touche 0,19 cas /100.000 habitants/an (2).

Le tableau clinique est souvent dominé par les signes et symptômes liés à l'insuffisance médullaire secondaire à la prolifération blastique. L'atteinte de la lignée érythrocytaire conduit à une anémie, la chute des plaquettes provoque des hémorragies, et la neutropénie profonde s'accompagne d'un état d'immunodépression qui majore le risque d'infections. D'un autre côté, cette prolifération peut conduire à un excès de blastes dans le sang, entraînant un syndrome d'hyperviscosité pouvant provoquer une insuffisance respiratoire, rénale, cérébrale,... La pré-

sentation classique de la LAP inclut également, spécifiquement, une coagulopathie sévère (3-5).

Le diagnostic est posé par l'analyse d'une ponction/biopsie de la moelle osseuse (1). Si le diagnostic est suspecté, il est urgent de le confirmer afin d'initier un traitement spécifique à chaque sous-entité (chimiothérapie, immunothérapie, traitements ciblés) et un traitement supportif (transfusion, gestion du risque infectieux) dans les plus brefs délais.

Les améliorations thérapeutiques les plus spectaculaires en termes de survie ont été acquises dans la LLA de l'enfant et la LAP, avec des taux de survie à 5 ans supérieurs à 80 % (3, 5).

Cette revue a pour but de revoir les avancées récentes qui font partie de la pratique courante ou en passe de le devenir dans la prise en charge globale de ces maladies chez l'adulte. Elle apporte des éclaircissements allant du diagnostic à la thérapeutique, en passant par les indices pronostiques et le suivi de la maladie et ce, pour les divers types de LA.

LA LEUCÉMIE MYÉLOBLASTIQUE AIGUË (LMA)

DIAGNOSTIC ET PRONOSTIC

Depuis 2016, une nouvelle classification basée sur le résultat de la cytologie (au moins 20 % de blastes), la cytométrie en flux, la cyto-

(1) Service d'Hématologie, CHU Liège, Belgique.

génétique et la biologie moléculaire est utilisée (1). Le diagnostic ainsi obtenu permet de stratifier les patients en fonction de leur pronostic et de mettre en évidence des cibles pour des traitements spécifiques. L'association des données cytogénétiques et de biologie moléculaire permet de distinguer trois catégories de patients selon leur risque de mortalité (6) : favorable (survie globale ou OS - Overall Survival - à 3 ans > 70 %), intermédiaire (OS à 3 ans de 30 %) et sévère (OS à 3 ans < 10 %) (6).

En dehors des caractéristiques propres de la maladie (ELN -European LeukemiaNet- 2017), il est indispensable d'évaluer le patient de manière objective afin de déterminer s'il peut tolérer, ou non, un traitement intensif. En effet, la LMA est surtout une maladie de la personne âgée qui présente, bien souvent, des co-morbidités (4).

ÉVALUATION DE LA RÉPONSE

Récemment, à côté de la rémission complète cytologique («RC», < 5 % de blastes médullaires en post-traitement), la présence d'une maladie minimale résiduelle (MRD), par RT-PCR (+ si > 10-4) ou cytométrie en flux (+ si > 0,1 %), est devenue un atout primordial dans la prise en charge. Le suivi de la MRD est un marqueur pronostique pour prédire la survie après traitement et permet de détecter une rechute précoce. Sa positivité justifie souvent une greffe allogénique de cellules souches hématologiques (allo-HSCT pour Haematopoietic Stem Cell Transplant) (7).

TRAITEMENT

À l'heure actuelle, on distingue deux lignes de conduite dans la prise en charge de la LMA en fonction de l'état général du patient («fit» versus «unfit»).

Le patient «fit» recevra un traitement d'induction puis une consolidation sous forme de chimiothérapie et/ou d'une alloHSCT. L'architecture du traitement d'induction est, *grosso modo*, restée la même depuis les années 70 et se base sur l'association de deux molécules cyto-réductrices : la cytarabine (de la classe des anti-métabolites) et la daunorubicine ou l'idarubicine (de la classe des anthracyclines), association communément appelée «7+3» : perfusion pendant 7 jours de cytarabine et pendant 3 jours de daunorubicine (4). Certains patients (avec un risque favorable selon l'ELN) (6) présentant une forte expression de CD33 sur les cellules blastiques, peuvent profiter de l'adjonction à ce «7+3» de gemtuzumab-ozogamicine (anticorps monoclonal dirigé contre le CD33 et couplé à l'ozogamicine, une molécule cytotoxique) (8). Les LMA

avec mutation du gène FLT3 peuvent bénéficier de l'adjonction d'un inhibiteur de FLT3 (midostaurine) (9). Les LMA dites «secondaires» (soit à un traitement antérieur par chimiothérapie ou radiothérapie, soit à un syndrome myélo-dysplasique) peuvent bénéficier de CPX-351, forme liposomale combinant la daunorubicine et la cytarabine dans un ratio optimisé (10). En fonction du pronostic ELN et du statut de la maladie résiduelle (MRD), le patient bénéficiera d'une consolidation par 2-4 cycles de chimiothérapie à base de cytarabine à dose intermédiaire et/ou d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (4). Schématiquement, les patients de pronostic favorable, en RC et avec une MRD négative, peuvent bénéficier d'une consolidation à base de chimiothérapie, tandis que tous les autres patients bénéficieront d'une consolidation par allo-HSCT. Cette approche permet d'offrir une meilleure chance de survie au patient (11-13).

Le patient dit «unfit» ne bénéficiera pas d'une chimiothérapie intensive car le risque de décès toxique est jugé trop important. Jusque très récemment, il n'y avait que deux options pour ce patient : (i) des soins de support maximaux (transfusions, gestion du risque infectieux), avec une survie de l'ordre de 3-6 mois, ou (ii) l'administration de faibles doses de cytarabine sous-cutanée, avec une survie de l'ordre de 6 mois (4, 14). L'arrivée des agents hypométhylants (HMA), nouvelle classe thérapeutique ciblant les modifications épigénétiques des cellules tumorales, permet d'offrir une troisième option à ces patients, avec une survie médiane de 12 mois. Un sous-groupe de patients bénéficiant de cette troisième option pourrait bénéficier d'une consolidation par allo-HSCT et, ainsi, se voir offrir une perspective potentiellement curative (4, 14). Une 4^{ème} option, très prometteuse, consistera en l'utilisation du vénétoclax (un anti-BCL2, donc pro-apoptotique), en association avec un HMA (4, 15).

De manière générale, tous les patients devraient se voir offrir la possibilité de participer à des essais cliniques. En effet, de nouvelles molécules ciblant des voies cellulaires ciblées (IDH1 et IDH2, modulateur de TP53) ou visant à induire une réponse immunitaire (immunothérapies humorales par anticorps monoclonaux ou cellulaires par CAR-T cells) sont à l'étude, avec des résultats encourageants (15).

TRAITEMENT DE LA RECHUTE

La présence d'une rechute ou d'un état réfractaire à une chimiothérapie voit le pronostic des patients s'effondrer. Selon les caractéristiques

cliniques et biologiques de la rechute, le traitement consiste soit d'emblée en une allogreffe, soit en un traitement de sauvetage par une poly-chimiothérapie de ratrapage ou la participation à un essai clinique avec, en cas d'obtention d'une RC, la possibilité d'une allo-HSCT (4, 12).

LA LEUCÉMIE AIGUË PROMYÉLOCYTAIRE (LAP)

La LAP est une entité myéloblastique à part. Elle présente des particularités morphologiques, un tableau clinique particulier dominé par une coagulation intravasculaire disséminée sévère (souvent responsable du décès du patient dans un tableau dramatique). Elle résulte d'une translocation spécifique ($t(15;17)$) qui conduit à la fusion (PML-RAR α) entre les gènes du récepteur alpha à l'acide rétinoïde (RAR α) et PML (promyelocytic leukemia) (5).

DIAGNOSTIC ET PRONOSTIC

Cette entité présente des particularités morphologiques (blastes hypergranulaires avec des corps d'Auer) et un immunophénotypage fortement positif pour le CD33, CD117 et CD13. Le diagnostic reste toutefois génétique avec la détection du réarrangement PML-RAR α (5).

La présence d'une hyperleucocytose, inhabituelle, au moment du diagnostic ($> 10.000/\mu\text{l}$) définit un groupe à haut risque par rapport au groupe dit, *a contrario*, non à haut risque. Le pronostic reste excellent si le patient ne décède pas des complications immédiates de la maladie ou du traitement. La survie à 2 ans est $> 80-90\%$.

SUIVI DE LA MALADIE

Le suivi de la maladie est assuré par RT-PCR à la recherche du réarrangement PML-RAR α . L'obtention d'une MRD négative à la fin du traitement de consolidation est impérative et obtenue dans plus de 95 % des cas. Sachant qu'une nouvelle positivité de la MRD devance précolement la rechute cytologique, un traitement de sauvetage est, dès lors, indiqué dès sa positivité (5).

TRAITEMENT

En fonction de la présence ou non d'une hyperleucocytose, on distingue une approche sans chimiothérapie pour le patient non à haut risque, tandis que l'autre groupe bénéficie d'un

traitement associant des molécules non cytotoxiques et cytotoxiques (4-5).

Le traitement des patients non à haut risque est révolutionnaire car (i) il ne comprend aucune chimiothérapie, (ii) est au moins aussi bon qu'un traitement à base de chimiothérapie et, enfin, (iii) est spécifique à la physiopathologie de cette maladie. Il consiste en l'association d'un dérivé d'arsenic (trioxyde d'arsenic - ATO) et d'une forme de vitamine A (acide rétinoïque all-trans - ATRA) (16). Ces deux molécules agissent par synergie sur PML-RAR α et permettent de redifférencier la cellule blastique en cellules matures. Ce groupe bénéficie d'une induction et de 4 consolidations par ATRA-ATO. En cas de MRD négative, le patient est le plus souvent guéri (4-5, 16, 17).

Le groupe à haut risque est toujours traité avec une association composée d'ATRA et d'une chimiothérapie à base d'anthracycline (ici, l'idarubicine) (4, 5). Des essais en cours vont déterminer si ce groupe pourrait aussi bénéficier d'une prise en charge sans chimiothérapie ou d'une combinaison ATRA/ATO/idarubicine. Ce groupe est traité par une induction (ATRA-ida-rubicine) et 3 consolidations (ATRA-idarubicine-cytarabine). Si la MRD est négative, les patients bénéficieront d'une maintenance orale de deux ans avec une association de 6-mercaptopurine, méthotrexate et ATRA (4, 5).

TRAITEMENT DE LA RECHUTE

Le traitement de la rechute dépend du régime initialement utilisé. Un patient induit sans chimiothérapie sera ré-induit selon une association d'ATRA et chimiothérapie. Un patient traité par chimiothérapie recevra un traitement sans chimiothérapie de type ATO/ATRA. Après le premier cycle de consolidation, si la MRD est négative, le patient bénéficiera d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Si la MRD est positive ($> 10^{-4}$), il sera traité par allo-HSCT (4, 5).

PARTICULARITÉ DU TRAITEMENT

Le traitement à base d'ATRA permet de différencier la cellule blastique en cellules matures. Chez certains patients, une différenciation trop rapide peut donner lieu à un syndrome de différenciation dont la présentation clinique peut être dramatique avec une prise de poids, l'apparition d'une insuffisance respiratoire et rénale, pouvant conduire au décès ! Un traitement prophylactique à base de corticoïdes est donné au patient à haut risque (leucocytes $> 5.000/\mu\text{l}$). En cas de suspicion de ce syndrome, la dexamé-

thasone à forte dose est délivrée de manière répétée. En cas d'aggravation, le traitement par ATRA sera interrompu jusqu'à résolution des symptômes (18).

LA LEUCÉMIE LYMPHOBLASTIQUE AIGUË (LLA)

DIAGNOSTIC ET PRONOSTIC

Le diagnostic de LLA est basé sur les résultats de la morphologie cellulaire (> 20 % de blastes), l'immunophénotypage, cytogénétique et la biologie moléculaire (1). L'immunophénotypage est particulièrement important car il permet de faire la distinction entre une LLA issue de la lignée B (CD79, CD19, CD22), de la lignée T (CD3, TdT) ou de lignée ambiguë (bi-phénotypique avec des marqueurs de type LLA et d'autres de type LMA). De plus, cette technique met en évidence des cibles thérapeutiques éventuelles (CD19, CD20, CD22, CD52,...). Enfin, elle permet de mesurer la MRD en cours et en fin de traitement (1). Il faut noter la propension importante de la LLA à donner une infiltration méningée, peu sensible aux chimiothérapies intraveineuses dont la plupart ne passent pas bien la barrière hémato-encéphalique.

Le pronostic de cette maladie est basé sur plusieurs éléments : (i) les caractéristiques du patient (âge, sexe, ethnicité), (ii) les caractéristiques de la leucémie (invasion cérébrale, hyperleucocytose, immunophénotypage, cytogénétique -présence d'un chromosome de Philadelphie, par exemple- et génomique) et, enfin (iii) la réponse au traitement (3). Si la LLA est curable chez les enfants dans près de 80 % des cas, le pronostic reste mauvais chez l'adulte de plus de 50 ans (20 % à 5 ans) (3). Les avancées obtenues sont liées à de nouveaux protocoles thérapeutiques inspirés et adaptés des protocoles pédiatriques chez l'adulte jeune et à l'apparition de traitements spécifiques (anticorps monoclonaux et inhibiteurs de tyrosine kinase). Ces progrès permettent, pour la population de jeunes adultes, d'obtenir une survie à 5 ans de l'ordre de 50 %, et jusque 70 % dans le cas de maladies de bon pronostic (3).

SUIVI DE LA MALADIE

La MRD joue un rôle crucial dans la prise en charge du patient atteint de LLA. Elle peut se suivre par immunophénotypage (MRD dite négative si < 10-4 cellules nucléées) ou par PCR (gène du récepteur B pour la LLA-B ou gène du récepteur T pour la LLA-T ou réarran-

gement BCR-ABL pour les LLA à chromosome Ph+), MRD dite négative si < 10-4). Cette MRD doit être recherchée à la fin de chaque étape du traitement (19).

TRAITEMENT DE PREMIÈRE LIGNE

Très schématiquement, chaque protocole de traitement se base sur une même structure et dure entre 2 et 3 ans : induction, consolidation, intensification retardée et maintenance, le tout associé à une prophylaxie neuro-méningée (3, 15).

L'induction est composée de glucocorticoïdes, d'une polychimiothérapie séquentielle, d'une chimiothérapie intra-thécale ± rituximab (anticorps monoclonal anti-CD20, si expression de CD20) et ± un TKI (inhibiteur de la tyrosine-kinase pour les patients exprimant un chromosome de Philadelphie). Le but de cette étape est d'éradiquer l'expansion de la maladie (détruire > 99 % des cellules blastiques) afin de restaurer une hématopoïèse normale et d'améliorer le statut clinique du patient. Une RC est obtenue chez près de 80-90 % des patients.

La consolidation consiste en séquences chimiothérapeutiques courtes (environ un cycle toutes les 2 semaines) centrées sur une série d'agents chimiothérapeutiques intraveineux spécifiques, utilisés de façon séquentielle, et toujours accompagnés de traitements intra-thécaux pour prévenir une rechute méningée. Le but de ce traitement est d'éradiquer les cellules leucémiques résiduelles.

La troisième étape est l'intensification ou réinduction qui, le plus souvent, reprend les molécules délivrées lors de l'induction. À ce stade, les patients à haut risque (génétique défavorable ou MRD positive) sont orientés d'emblée vers une allo-HSCT, si toutefois leur état le permet et qu'un donneur est disponible (16).

La maintenance est la 4^{ème} étape et est proposée aux patients qui n'ont pas bénéficié d'une allo-HSCT. Il s'agit d'un traitement qui s'étale sur 2 à 3 ans avec une prise régulière de médicaments par voie orale (mercaptopurine, méthotrexate), entrecoupée de cures associant vincristine et corticoïdes.

Le groupe des patients dit «âgés» (défini comme > 45-50 ans en fonction des groupes de recherche) représente un défi thérapeutique. En effet, ces patients ne peuvent pas recevoir un traitement trop intensif qui ne serait pas toléré. Le schéma induction, consolidation, intensification et maintenance est ainsi adapté. Les doses sont diminuées et certaines molécules sont omises. Les nouvelles molécules telles

que les inhibiteurs de TKI chez les patients porteurs d'un chromosome de Philadelphie ou le rituximab si la LLA exprime le CD20 permettent d'élargir notre arsenal thérapeutique (19). Enfin, les avancées dans des conditionnements de greffe moins toxiques (12) permettent aussi d'offrir une option potentiellement curatrice chez ces patients (19) en recevant une allo-HSCT.

TRAITEMENT DE LA RECHUTE

On distingue les traitements de sauvetage à base de chimiothérapie des immunothérapies par anticorps monoclonaux (bispécifiques ou combinés à une toxine) ou cellulaires (CAR-T cell) et des traitements ciblés spécifiques (TKI,...) (20). À l'heure actuelle, trois nouveaux agents sont approuvés ou en cours d'évaluation dans de grands essais en induction et/ou rechute (21). Le premier est l'inotuzumab-ozogamicine, un anticorps humanisé contre le CD22, conjugué à une molécule cytotoxique (calichéamicine). Le deuxième est le blinatumumab, un anticorps bi-spécifique anti-CD3 et CD19 permettant de rapprocher un lymphocyte T cytotoxique, via le CD3, à la cellule tumorale, via le CD19 (22). Cette liaison induit la lyse de la cellule leucémique par le lymphocyte T. En rechute, ce type de traitement peut aussi servir de pont à la transplantation. Il est à l'étude en première ligne.

La troisième innovation est l'immunothérapie cellulaire par les CAR-T cells qui consiste en un traitement cellulaire à base de lymphocytes T du patient modifiés génétiquement pour amplifier considérablement leur réponse contre la maladie (20, 23). Cette technologie révolutionnaire est discutée de manière plus approfondie dans une autre revue de ce numéro (23). Elle est remboursée en 3^{ème} ligne en Belgique.

L'objectif du traitement de rattrapage, soit par chimiothérapie, soit par immunothérapie ou les deux, est d'obtenir une RC. Cette RC devra, lorsque cela est possible, être consolidée par une allo-HSCT, seule option potentiellement curative chez ces patients en dehors des CAR-T cells (11).

CONCLUSION

Les découvertes récentes concernant la pathogenèse, la physiopathologie et les mécanismes d'immuno-évasion ont permis le développement de nouvelles approches thérapeutiques pour tous les types de leucémies aiguës. Associée à de meilleurs traitements de support, la survie des patients s'est améliorée. Toutefois,

les patients âgés ou dans un état général ne permettant pas de recevoir de chimiothérapie intensive conservent un pronostic très limité. D'un point de vue thérapeutique, l'avènement de protocoles sans chimiothérapie est clairement un tournant dans la prise en charge des LAP. L'immunothérapie et le traitement ciblé de certains gènes dans la LMA ont enfin bousculé, quelque peu, l'inamovible chimiothérapie «7+3». L'utilisation de traitements ciblés ainsi que de nouveaux protocoles de poly-chimiothérapie ont aussi drastiquement amélioré le pronostic des LLA chez les jeunes adultes. Les traitements non chimiothérapeutiques comme les traitements épigénétiques ou ciblés et l'immunothérapie sont en plein développement et offrent l'espérance d'élargir l'arsenal thérapeutique et d'améliorer l'efficacité de nos traitements pour tous les patients adultes.

BIBLIOGRAPHIE

- Arber D, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127:2391-405.
- Henau K, Francart J, Silversmit G, et al. Cancer burden in Belgium 2004-2013. En ligne: https://kankerregister.org/media/docs/publications/BCR_publicatieCancerBurden2016_web160616.pdf. Dernière consultation le 20/04/2021.
- Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2020;395:1146-62.
- Heuser M, Ofran Y, Boissel N, et al. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020;31:697-712.
- Sanz M, Fenaux P, Tallman M, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. *Blood* 2019;133:1630-43.
- Dohner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017;129:424-47.
- Nagler A, Baron F, Labopin M, et al. Measurable residual disease (MRD) testing for acute leukemia in EBMT transplant centers: a survey on behalf of the ALWP of the EBMT. *Bone Marrow Transplant* 2021;56:218-24.
- Lambert J, Pautas C, Terré C, et al. Gemtuzumab-ozogamicin for de novo acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open-label, phase III ALFA-0701 trial. *Hematologica* 2019;104:113-9.
- Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, et al. Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation. *N Engl J Med* 2017;377:454-64.
- Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for injection versus conventional cytarabine plus daunorubicin in older patients with newly diagnosed secondary acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2018;36:2684-92.
- Carreras E, Dufour C, Mohty M, et al. *The EBMT handbook: hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies*. 7th ed. Cham:Springer;2019.
- Narynx J, Servais S, Baron F et al. Allogreffes de cellules souches hématopoïétiques. Principes généraux et progrès récents. *Rev Med Liege* 2021;76:464-9.

13. Baron F, Efficace F, Cannella L, et al. Impact of the type of anthracycline and of stem cell transplantation in younger patients with acute myeloid leukaemia: Long-term follow up of a phase III study. *Am J Hematol* 2020;95:749-58.
14. Sekeres M, Guyatt G, Abel G, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for treating newly diagnosed acute myeloid leukemia in older adults. *Blood Adv* 2020;4:3528-49.
15. Kantarjian H, Kadia T, DiNardo C, et al. Acute myeloid leukemia: current progress and future directions. *Blood Cancer J* 2021;11:41.
16. LoCoco F, Avvisati G, Vignetti M, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* 2013;369:111-21.
17. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, et al. Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukaemia in all risk groups (AML17): results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1295-305.
18. Sanz MA, Montesinos P. How we prevent and treat differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2014;123:2777-82.
19. Campana D. Minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010;2010:7-12.
20. Schwartz M, Wieduwilt MJ. New approaches to the treatment of older adults with acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol* 2020;57:122-9.
21. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, et al. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27:69-82.
22. Kantarjian H, Stein A, Gökbüre N, et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukaemia. *N Engl J Med* 2017;376:836-47.
23. Maquet C, Beguin Y, Servais S, et al. Le lymphome diffus à grandes cellules B : nouveau traitement révolutionnaire par des cellules immunitaires génétiquement modifiées appelées «CAR T cells. *Rev Med Liège* 2021;76:476-81.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au
Dr B. De Prijck, Service d'Hématologie, CHU Liège, Belgique.
Email : Bernard.deprijck@chuliege.be