

Modalités de consolidation des leucémies aigües myéloïdes du sujet âgé

Benjamin Bouchacourt

▶ **To cite this version:**

Benjamin Bouchacourt. Modalités de consolidation des leucémies aigües myéloïdes du sujet âgé. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02371749

HAL Id: dumas-02371749

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02371749

Submitted on 20 Nov 2019

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.

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

Modalités de consolidation des leucémies aigues myéloïdes du sujet âgé.

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 28 Juin 2019

Par Monsieur Benjamin BOUCHACOURT

Né le 24 octobre 1988 à Lorient (56)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d' HÉMATOLOGIE Option MALADIES DU SANG

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur BLAISE Didier	**Assesseur**
Monsieur le Professeur HARLÉ Jean-Robert	**Assesseur**
Monsieur le Docteur (MCU-PH) DEVILLIER Raynier	**Assesseur**
Madame le Docteur HOSPITAL Marie anne	**Assesseur**

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

Doyen Georges LEONETTI

Vice-doyen aux Affaires Générales et aux Sciences Médicales : Patrick DESSI
Vice-doyen aux Sciences Paramédicales : Philippe BERBIS

Direction d'école :

- **Ecole de Médecine :** Jean-Michel VITON
- **Ecoles de Maïeutique :** Carole ZAKARIAN
- **Ecoles des Sciences de la Réadaptation :** Philippe SAUVAGEON
- **Ecoles des Sciences Infirmières :** Sébastien COLSON

Assesseurs :

- aux Etudes : Kathia CHAUMOITRE
- à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :

- 1er cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- 2ème cycle : Marie-Aleth RICHARD
- 3eme cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- DU-DIU : Véronique VITTON
- Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- Démographie Médicale et Filiarisation : Roland SAMBUC
- Relations Internationales : Philippe PAROLA
- Etudiants : Arthur ESQUER

Chef des services généraux : Déborah ROCCHICCIOLI
Chefs de service :

- Communication : Laetitia DELOUIS
- Examens : Caroline MOUTTET
- Intérieur : Joëlle FAVREGA
- Maintenance : Philippe KOCK
- Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

Mis à jour 01/01/2019

PROFESSEURS HONORAIRES

MM AGOSTINI Serge
ALDIGHIERI René
ALESSANDRINI Pierre
ALLIEZ Bernard
AQUARON Robert
ARGEME Maxime
ASSADOURIAN Robert
AUFFRAY Jean-Pierre
AUTILLO-TOUATI Amapola
AZORIN Jean-Michel
BAILLE Yves
BARDOT Jacques
BARDOT André
BERARD Pierre
BERGOIN Maurice
BERNARD Dominique
BERNARD Jean-Louis
BERNARD Pierre-Marie
BERTRAND Edmond
BISSET Jean-Pierre
BLANC Bernard
BLANC Jean-Louis
BOLLINI Gérard
BONGRAND Pierre
BONNEAU Henri
BONNOIT Jean
BORY Michel
BOTTA Alain
BOURGEADE Augustin
BOUVENOT Gilles
BOUYALA Jean-Marie
BREMOND Georges
BRICOT René
BRUNET Christian
BUREAU Henri
CAMBOULIVES Jean
CANNONI Maurice
CARTOUZOU Guy
CAU Pierre
CHABOT Jean-Michel
CHAMLIAN Albert
CHARREL Michel
CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain
DEVIN Robert
DEVRED Philippe
DJIANE Pierre
DONNET Vincent
DUCASSOU Jacques
DUMON Henri
ENJALBERT Alain
DUFOUR Michel

MM FAVRE Roger
FIECHI Marius
FARNARIER Georges
FIGARELLA Jacques
FONTES Michel
FRANCOIS Georges
FUENTES Pierre
GABRIEL Bernard
GALINIER Louis
GALLAIS Hervé
GAMERRE Marc
GARCIN Michel
GARNIER Jean-Marc
GAUTHIER André
GERARD Raymond
GEROLAMI-SANTANDREA André
GIUDICELLI Roger
GIUDICELLI Sébastien
GOUDARD Alain
GOUIN François
GRILLO Jean-Marie
GRISOLI François
GROULIER Pierre
HADIDA/SAYAG Jacqueline
HASSOUN Jacques
HEIM Marc
HOUEL Jean
HUGUET Jean-François
JAQUET Philippe
JAMMES Yves
JOUVE Paulette
JUHAN Claude
JUIN Pierre
KAPHAN Gérard
KASBARIAN Michel
KLEISBAUER Jean-Pierre
LACHARD Jean
LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LE TREUT Yves
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul
MICHOTEY Georges
MILLET Yves
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
NAZARIAN Serge
NICOLI René
MONTIES Jean-Raoul

MM NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967
MM. les Professeurs DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974
MM. les Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975
MM. les Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976
MM. les Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977
MM. les Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978
M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980
MM. les Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981
MM. les Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982
M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985
MM. les Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986
MM. les Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987
M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

1988
MM. les Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989
M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990
MM. les Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)
J. PORTER (U.S.A.)

1991
MM. les Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)
W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992
MM. les Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
D. CARSON (U.S.A.)
T. YAMAMURO (Japon)

1994
MM. les Professeurs G. KARPATI (Canada)
W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995
MM. les Professeurs D. WALKER (U.S.A.)
M. MULLER (Suisse)
V. BONOMINI (Italie)

1997
MM. les Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)
D. STULBERG (U.S.A.)
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
P.I. BRANEMARK (Suède)

1998
MM. les Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999
MM. les Professeurs J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)
D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000
MM. les Professeurs D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001
MM. les Professeurs P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002
MM. les Professeurs M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003
M. le Professeur T. MARRIE (Canada)
Sir G.K. RADDA (Grande Bretagne)

2004
M. le Professeur M. DAKE (U.S.A.)

2005
M. le Professeur L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006
M. le Professeur A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007
M. le Professeur S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS EMERITE

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert
ALBANESE Jacques
ALIMI Yves
AMABILE Philippe
AMBROSI Pierre
ANDRE Nicolas
ARGENSON Jean-Noël
ASTOUL Philippe
ATTARIAN Shahram
AUDOUIN Bertrand
AUQUIER Pascal
AVIERINOS Jean-François
AZULAY Jean-Philippe
BAILLY Daniel
BARLESI Fabrice
BARLIER-SETTI Anne
BARTHET Marc
BARTOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel
BARTOLI Michel
BARTOLOMEI Fabrice
BASTIDE Cyrille
BENSOUSSAN Laurent
BERBIS Philippe
BERDAH Stéphane
BERLAND Yvon Surnombre
BERNARD Jean-Paul
BEROUD Christophe
BERTUCCI François
BLAISE Didier
BLIN Olivier
BLONDEL Benjamin
BONIN/GUILLAUME Sylvie
BONELLO Laurent
BONNET Jean-Louis
BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnom
BOUBLI Léon
BOUFI Mourad
BOYER Laurent
BREGEON Fabienne
BRETELLE Florence
BROUQUI Philippe
BRUDER Nicolas
BRUE Thierry
BRUNET Philippe
BURTEY Stéphane
CARCOPINO-TUSOLI Xavier
CASANOVA Dominique
CASTINETTI Frédéric
CECCALDI Mathieu
CHAGNAUD Christophe
CHAMBOST Hervé
CHAMPSAUR Pierre
CHANEZ Pascal
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle
CHARREL Rémi
CHARPIN Denis Surnombre
CHAUMOITRE Kathia
CHIARONI Jacques
CHINOT Olivier
CHOSSEGROS Cyrille
CLAVERIE Jean-Michel Surnombre
COLLART Frédéric
COSTELLO Régis
COURBIERE Blandine
COWEN Didier
CRAVELLO Ludovic
CUISSET Thomas
CURVALE Georges
DA FONSECA David
DAHAN-ALCARAZ Laetitia
DANIEL Laurent
DARMON Patrice
D'ERCOLE Claude
D'JOURNO Xavier
DEHARO Jean-Claude
DELAPORTE Emmanuel
DELPERO Jean-Robert
DENIS Danièle
DISDIER Patrick
DODDOLI Christophe
DRANCOURT Michel
DUBUS Jean-Christophe
DUFFAUD Florence
DUFOUR Henry
DURAND Jean-Marc
DUSSOL Bertrand
EUSEBIO Alexandre
FAKHRY Nicolas
FAUGERE Gérard Surnombre
FELICIAN Olvier
FENOLLAR Florence
FIGARELLA/BRANGER Dominique
FLECHER Xavier
FOURNIER Pierre-Edouard
FRANCES Yves Surnombre
FRANCESCHI Frédéric
FUENTES Stéphane
GABERT Jean
GABORIT Bénédicte
GAINNIER Marc
GARCIA Stéphane
GARIBOLDI Vlad
GAUDART Jean
GAUDY-MARQUESTE Caroline
GENTILE Stéphanie
GERBEAUX Patrick
GEROLAMI/SANTANDREA René
GILBERT/ALESSI Marie-Christine
GIORGI Roch
GIOVANNI Antoine
GIRARD Nadine
GIRAUD/CHABROL Brigitte
GONCALVES Anthony
GORINCOUR Guillaume
GRANEL/REY Brigitte
GRANVAL Philippe
GREILLIER Laurent
GRIMAUD Jean-Charles
GROB Jean-Jacques
GUEDJ Eric
GUIEU Régis
GUIS Sandrine
GUYE Maxime
GUYOT Laurent
GUYS Jean-Michel
HABIB Gilbert
HARDWIGSEN Jean
HARLE Jean-Robert
HOFFART Louis Disponibilité
HOUVENAEGHEL Gilles
JACQUIER Alexis
JOURDE-CHICHE Noémie
JOUVE Jean-Luc
KAPLANSKI Gilles
KARSENTY Gilles
KERBAUL François
KRAHN Martin
LAFFORGUE Pierre
LAGIER Jean-Christophe
LAMBAUDIE Eric
LANCON Christophe
LA SCOLA Bernard
LAUNAY Franck
LAVIEILLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LECHEVALLIER Eric
LEGRE Régis
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas
MACE Loïc
MAGNAN Pierre-Edouard
MATONTI Frédéric Disponibilité
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice
MICHEL Gérard
MICHEL Justin
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MOAL Valérie
MONCLA Anne
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
MUNDLER Olivier Surnombre
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard
OLIVE Daniel
OUAFIK L'Houcine

PAGANELLI Franck
PANUEL Michel
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien Disponibilité
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PERRIN Jeanne
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominiq
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
RACCAH Denis
RANQUE Stéphane
RAOULT Didier
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SAMBUC Roland Surnombre
SARLES Jacques
SARLES/PHILIP Nicole
SARLON-BARTOLI Gabrielle
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SEITZ Jean-François
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas
TAIEB David
THIRION Xavier
THOMAS Pascal
THUNY Franck
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
TRIGLIA Jean-Michel
TROPIANO Patrick
TSIMARATOS Michel
TURRINI Olivier
VALERO René
VAROQUAUX Arthur Damien
VELLY Lionel
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel
VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke
VIVIER Eric
XERRI Luc

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE *A MI-TEMPS*

ADNOT Sébastien
FILIPPI Simon

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER

ACHARD Vincent (disponibilité)
AHERFI Sarah
ANGELAKIS Emmanouil (dispo oct 2018)
ATLAN Catherine (disponibilité)
BARTHELEMY Pierre
BEGE Thierry
BELIARD Sophie
BERBIS Julie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis
BERTRAND Baptiste
BEYER-BERJOT Laura
BIRNBAUM David
BONINI Francesca
BOUCRAUT Joseph
BOULAMERY Audrey
BOULLU/CIOCCA Sandrine
BUFFAT Christophe
CAMILLERI Serge
CARRON Romain
CASSAGNE Carole
CHAUDET Hervé
CHRETIEN Anne-Sophie
COZE Carole
CUNY Thomas
DADOUN Frédéric (disponibilité)
DALES Jean-Philippe
DAUMAS Aurélie
DEGEORGES/VITTE Joëlle
DELLIAUX Stéphane
DESPLAT/JEGO Sophie
DEVILLIER Raynier
DUBOURG Grégory
DUFOUR Jean-Charles
EBBO Mikaël
FABRE Alexandre
FAURE Alice
FOLETTI Jean- Marc
FOUILLOUX Virginie
FROMONOT Julien
GASTALDI Marguerite
GELSI/BOYER Véronique
GIUSIANO Bernard
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie
GONZALEZ Jean-Michel
GOURIET Frédérique
GRAILLON Thomas
GRISOLI Dominique
GUERIN Carole
GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné
GUIDON Catherine
HAUTIER/KRAHN Aurélie
HRAIECH Sami
KASPI-PEZZOLI Elise
L'OLLIVIER Coralie
LABIT-BOUVIER Corinne
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina
LAGIER Aude (disponibilité)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude
LEVY/MOZZICONACCI Annie
LOOSVELD Marie
MANCINI Julien
MARY Charles
MASCAUX Céline
MAUES DE PAULA André
MILLION Matthieu
MOTTOLA GHIGO Giovanna
NGUYEN PHONG Karine
NINOVE Laetitia
NOUGAIREDE Antoine
OLLIVIER Matthieu
OVAERT Caroline
PAULMYER/LACROIX Odile
PESENTI Sébastien
RESSEGUIER Noémie
REY Marc
ROBERT Philippe
SABATIER Renaud
SARI-MINODIER Irène
SAVEANU Alexandru
SECQ Véronique
SUCHON Pierre
TABOURET Emeline
TOGA Caroline
TOGA Isabelle
TOMASINI Pascale
TOSELLO Barthélémy
TROUSSE Delphine
TUCHTAN-TORRENTS Lucile
VELY Frédéric
VION-DURY Jean
ZATTARA/CANNONI Hélène

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad
BARBACARU/PERLES T. A.
BERLAND/BENHAIM Caroline
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise
BOYER Sylvie
COLSON Sébastien
DEGIOANNI/SALLE Anna
DESNUES Benoît
MARANINCHI Marie
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky
MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte
POGGI Marjorie
RUEL Jérôme
THOLLON Lionel
THIRION Sylvie
VERNA Emeline

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic
GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

MATHIEU Marion
REVIS Joana

PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants

ANATOMIE *4201*

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES *4203*

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ; MEDECINE URGENCE *4801*

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS *11*

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5405*

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE *4301*

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION *4604*

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

ANTHROPOLOGIE *20*

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE *4501*

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité octobre 2018
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE *4401*

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMONOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE *4403*

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

CARDIOLOGIE *5102*

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE DIGESTIVE *5202*

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE *5302*

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE *5002*

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
CURVALE Georges (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH) Disponibilité
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE *4702*

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
TABOURET Emeline (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE *5103*

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
GRISOLI Dominique (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE *5104*

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
BOUFI Mourad (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)
SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE *4202*

LEPIDI Hubert (PU-PH)

ACHARD Vincent (MCU-PH) disponibilité
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE *5003*

BERBIS Philippe (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5404*

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
CUNY Thomas (MCU PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION *4601*

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre
THIRION Xavier (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

GUERIN Carole (MCU PH)

CHIRURGIE INFANTILE *5402*

GUYS Jean-Michel (PU-PH)
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)
FAURE Alice (MCU PH)
PESENTI Sébastien (MCU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE *5503*

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOLOGIE *5004*

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE *5201*

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
SEITZ Jean-François (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE *4704*

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
MONCLA Anne (PU-PH)
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
TOGA Caroline (MCU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5403*

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH)
BRETELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

IMMUNOLOGIE *4703*

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES *4503*

BROUQUI Philippe (PU-PH)
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE *4805*

KERBAUL François (PU-PH)
MICHELET Pierre (PU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE *5301*

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)
FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUTRITION *4404*

DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité
BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION *4701*

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)
SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE *4603*

BARTOLI Christophe (PU-PH)
LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION *4905*

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL *4602*

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

NEPHROLOGIE *5203*

BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre
BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stépahne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE *4902*

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE *4901*

ATTARIAN Sharham (PU PH)
AUDOIN Bertrand (PU-PH)
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
CECCALDI Mathieu (PU-PH)
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
FELICIAN Olivier (PU-PH)
PELLETIER Jean (PU-PH)

OPHTALMOLOGIE *5502*

DENIS Danièle (PU-PH)
HOFFART Louis (PU-PH) *Disponibilité*
MATONTI Frédéric (PU-PH) Disponibilité

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE *5501*

DESSI Patrick (PU-PH)
FAKHRY Nicolas (PU-PH)
GIOVANNI Antoine (PU-PH)
LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
MICHEL Justin (PU-PH)
NICOLLAS Richard (PU-PH)
TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)
DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité
REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE *4502*

RANQUE Stéphane (PU-PH)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
MARY Charles (MCU-PH)
TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE *5401*

ANDRE Nicolas (PU-PH)
CHAMBOST Hervé (PU-PH)
DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
MICHEL Gérard (PU-PH)
MILH Mathieu (PU-PH)
REYNAUD Rachel (PU-PH)
SARLES Jacques (PU-PH)
TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
FABRE Alexandre (MCU-PH)
OVAERT Caroline (MCU-PH)
TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE *4903*

BAILLY Daniel (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE *4302*

ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
PANUEL Michel (PU-PH)
PETIT Philippe (PU-PH)
VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH) VIDAL Vincent (PU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE *4802*

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)
DAUMAS Aurélie (MCU-PH)
HRAIECH Sami (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE *5001*

GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)
ROUDIER Jean (PU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE *4904*

DA FONSECA David (PU-PH)
POINSO François (PU-PH)

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE *4803*

BLIN Olivier (PU-PH)
FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre
MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
SIMON Nicolas (PU-PH)
BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

PHILOSPHIE *17*

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

PHYSIOLOGIE *4402*

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
BREGEON Fabienne (PU-PH)
GABORIT Bénédicte (PU-PH)
MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
BONINI Francesca (MCU-PH)
BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)
DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
REY Marc (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE *5101*

BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)
CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre
GREILLIER Laurent (PU PH)
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)
TOMASINI Pascale (MCU-PH)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE

AMBROSI Pierre (PU-PH)
VILLANI Patrick (PU-PH)

UROLOGIE *5204*

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

Remerciements :

J'adresse mes plus vifs remerciements au Pr Vey qui est à la base de ce projet, et au Dr Hospital qui le chapote depuis maintenant plusieurs années.
Merci également au Pr Blaise, au Pr Harle, et au Dr Devillier qui ont accepté de prendre place au sein du jury et de juger ce travail.
A mes parents, qui ont eu le courage d'élever 4 garçons entre Lorient, Brest, Toulon, Rueil Malmaison et Aix en Provence,
A mes 3 frangins, je suis toujours fier de me déclarer l'ainé de cette belle fratrie,
A ma grand-mère qui m'a logé/nourri/blanchi pendant les ECN (entre autres !), merci d'être toujours présente quand on en a besoin,
A ma tante et marraine, dont j'aimerais plus souvent entendre la voix (surtout aux anniversaires),
Aux copains du lycée, Alex, Bif, Kali, Ruby, Vincent, Xavier, c'est toujours un plaisir de vous retrouver et j'espère que les occasions vont rester nombreuses,
A Julie qui ne cesse de me surprendre et qui, je l'espère, va continuer à le faire,
A PEF et SAM que j'ai trop rarement l'occasion de voir, mais avec qui les WE sont toujours attendus avec impatience,
A Laure grâce à qui une certaine bande se réunit régulièrement le 16 septembre pour une certaine occasion,
A tous mes co-internes de ce long internat, Marion, Pierrick, Agathe, Lorraine, Mégane, Marie D (R), Marie C, Romain, Lucie, Chloé, Marine, Fediski, Raph, Manon, José, avec une pensée toute particulière pour la touillette de Marion et l'appendice de Marie,
Au futur de l'hématologie marseillaise, Anne-Charlotte, Aude, Ferdinand, Margaux, Marie, Claire, Antoine, Pauline, Cécile, Charlotte N, Cassandre, Charlotte B,
A tous les assistants et chefs côtoyés dans les différents services,

Sommaire :

Résumé
Introduction
I) Epidémiologie et classifications
II) Facteurs pronostics de la LAM du sujet âgé
III) Traitement du sujet âgé
1. Modalités d'induction
a) Améliorer la survie : effet dose et ronde des anthracyclines
b) Améliorer la survie : nouvelles chimiothérapies
c) Améliorer la survie : agents innovants
2. Modalités de consolidation
a) Chimiothérapie
i. L'effet dose intensité
ii. Polychimiothérapie
iii. Nombre de cures
iv. Intérêt d'un traitement de maintenance
b) Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques
c) Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques
i. Efficacité
ii. Conditionnement
iii. Source du donneur
iv. Effet de la consolidation en pré greffe
3. Alternatives en cas de non induction
a) Traitement conventionnel
b) Nouveaux agents
Objectifs de l'étude
Matériels et méthodes
1. Sélection des patients
2. Critères de réponse et de rechute
3. Protocoles d'induction et de consolidation
4. Définition des end point
5. Analyse statistique
Résultats
1. Caractéristiques démographiques
2. Survie des patients et facteurs pronostics
3. Comparaisons I/HDAC vs 1+5 en l'absence de greffe
4. Comparaison I/HDAC versus 1+5 avant greffe de CSH
5. Comparaison des autres groupes de traitement
Discussion
Conclusion
Références
Abréviations

Résumé :

Bien que 50 à 70% des patients > 60 ans atteints de leucémie aigüe myéloïde (LAM) atteignent une rémission complète (RC) avec un traitement intensif, les modalités du traitement de consolidation restent débattues au sein de ce sous-groupe de sujets âgés. Dans cette étude rétrospective et unicentrique, l'objectif était de comparer la survie des patients âgés en première RC traités avec différentes stratégies de consolidation, comprenant l'autogreffe et l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), la chimiothérapie intensive par Cytarabine à dose intermédiaire ou à haute dose (I/HDAC), ou la chimiothérapie standard de faible intensité (régime de type « 1+5 »). Les données de 441 patients > 60 ans en première RC ont été analysées. L'âge médian était de 67 ans. Soixante et un (14%) patients ont reçu une allogreffe, 51 (12%) une autogreffe, 70 (16%) une chimiothérapie intensive par I/HDAC, et 190 (43%) une chimiothérapie par 1+5. Les patients traités par I/HDAC étaient significativement plus jeunes, et présentaient plus de caryotype de pronostic favorable comparés à ceux traités par 1+5. Le suivi médian était de 6.5 ans. En analyse multivariée, l'allogreffe, la cytogénétique et le PS avaient un impact significatif sur la survie globale (OS) et la survie sans leucémie (LFS). Malgré un meilleur profil cytogénétique, les patients traités par I/HDAC avaient une LFS comparable à celle des patients traités par 1+5 (LFS médiane 8.8 mois vs 10.6 mois, p = 0.96). Il n'y avait pas non plus de différence significative chez les patients qui recevaient une greffe de CSH dans un second temps. Parmi les patients greffés, la LFS médiane était de 13.3 mois pour l'autogreffe et de 25.8 mois pour l'allogreffe. Les données de toxicité étaient significativement en défaveur du traitement par I/HDAC, avec plus de transfusion globulaire et plaquettaire et plus de temps passé en hospitalisation, mais sans conséquence sur la mortalité sans rechute.

Cette étude montre que l'intensification de la chimiothérapie en traitement de post rémission n'est pas significativement associée à un meilleur pronostic par rapport à une chimiothérapie de faible intensité chez les sujets âgés, pour lesquels les résultats restent globalement décevants. Plutôt que d'augmenter l'intensité de la chimiothérapie, le développement de traitements de maintenance en utilisant des thérapies ciblées d'administration prolongée semble être une meilleure stratégie dans cette population âgée.

Introduction :

I) Epidémiologie et classifications :

Avec une incidence estimée à 4.3/100.000 habitants, la leucémie aigüe myéloblastique (LAM) est une néoplasie rare qui représente 1.2% des nouveaux cas de cancer. Le nombre de cas attendus en 2019 est estimé à 21.450 aux Etats Unis (contre 268.600 nouveaux cas pour le cancer du sein). Les hommes sont plus fréquemment touchés que les femmes (le sexe ratio est estimé à 1.5/1), et les patients atteints sont essentiellement des sujets âgés, la médiane d'âge étant évaluée à 68 ans et les plus de 65 ans représentant 58.8% des patients (1). Une augmentation récente de l'incidence des LAM du sujet âgé a été observée (2) et, du fait de l'accroissement de l'espérance de vie, une augmentation de 38% des cas est attendue en 2031 (3).C'est aussi une pathologie hautement mortelle avec une survie globale (OS) à 5 ans estimée à 28.3%, responsable de 1.8% des décès par cancer soit une estimation de 10.920 décès attendus aux Etats Unis en 2019 (1).

La première classification des LAM date de 1976 (classification FAB) (4). Issue d'une collaboration internationale, les LAM étaient divisées en 8 groupes en fonction des caractéristiques morphologiques et cytologiques des cellules blastiques. L'objectif était d'identifier des entités mutuellement exclusives présentant certaines caractéristiques cliniques et biologiques. Secondairement, la découverte d'anomalies cytogénétiques et moléculaires récurrentes au sein des cellules blastiques, et l'identification de certains types de LAM avec des caractéristiques biologiques et cliniques particulières ont amené à revoir leur taxinomie. La plus récente date de 2016, il s'agit de la 4ème révision de la classification OMS qui intègre l'ensemble de ces données (5) (Tableau 1).

Tableau 1 : Classification OMS 2016 des leucémies aigues myéloïdes :

LAM avec anomalies génétiques récurrentes :
LAM avec t(8;21)(q22;q22.1);*RUNX1-RUNX1T1*
LAM avec inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22);*CBFB-MYH11*
LAM avec *PML-RARA*
LAM avec t(9;11)(p21.3;q23.3);*MLLT3-KMT2A*
LAM avec t(6;9)(p23;q34.1);*DEK-NUP214*
LAM avec inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); *GATA2*, *MECOM*
LAM (mégacaryoblastique) avec t(1;22)(p13.3;q13.3);*RBM15-MKL1*
Entité provisoire : LAM avec *BCR-ABL1*
LAM avec mutation de *NPM1*
LAM avec mutations bialléliques de *CEBPA*
Entité provisoire : LAM avec *RUNX1* muté
LAM à caractéristiques myélodysplasiques
LAM induites par les traitements
LAM sans spécificité :
LAM indifférenciée
LAM sans maturation
LAM avec maturation
LAM myélomonocytaire
LAM monoblastique/monocytaire
LAM érythroblastique pure
LAM mégacaryoblastique
LAM basophilique
Panmyélose aigue avec myélofibrose
Sarcome myéloïde
Néoplasies myéloïdes associées au syndrome de Down :
Myélopoïèse anormale transitoire
LAM associées au syndrome de Down

Les LAM à caractéristiques myélodysplasiques (LAM-CM), individualisées depuis la classification OMS 2001, sont définies soit par la présence d'une dysplasie multilignée au diagnostic (>50% de cellules dysplasiques dans au moins 2 lignées myéloïdes), soit par un antécédent connu de syndrome myélodysplasique (SMD) ou d'un syndrome myélodysplasique/syndrome myéloprolifératif (SMD/SMP), soit par la présence d'une anomalie cytogénétique d'origine myélodysplasique (Tableau 2). Ces LAM-CM, dont la fréquence est évaluée à 25-35% des LAM (6), sont associées à un moins bon pronostic par rapport aux LAM sans spécificité (7).

Tableau 2 : Anomalies cytogénétiques suffisantes au diagnostic de LAM-CM en présence de > 20% de blastes médullaires et en l'absence de thérapie antérieure (OMS 2016)

Caryotype complexe (3 anomalies ou plus)
Anomalies déséquilibrées :
-7/del(7q)
del(5q)/t(5q)
i(17q)/t(17p)
-13/del(13q)
del(11q)
del(12p)/t(12p)
idic(X)(q13)
Anomalies équilibrées :
t(11;16)(q23.3;p13.3)
t(3;21)(q26.2;q22.1)
t(1;3)(p36.3;q21.2)
t(2;11)(p21;q23.3)
t(5;12)(q32;p13.2)
t(5;7)(q32;q11.2)
t(5;17)(q32;p13.2)
t(5;10)(q32;q21.2)
t(3;5)(q25.3;q35.1)

Les LAM induites par les traitements (LAM-it), qui représentent 10 à 20% des LAM (8), surviennent après exposition à un agent mutagène. On distingue typiquement 2 types de LAM-it : la première survient avec une longue période de latence (5-10 ans), après exposition à un agent alkylant ou à de la radiothérapie, la plupart du temps avec une phase initiale de SMD, et est associée à des caractéristiques biologiques de mauvais pronostic (caryotypes complexes, atteinte des chromosomes 5 et 7, délétion de P53). La 2ème survient après une période de latence plus courte (1-5 ans), après exposition à des inhibiteurs de la topoisomérase 2, typiquement sans phase myélodysplasique, et est associée à des anomalies cytogénétiques de bon pronostic. La plupart des patients ayant reçu des protocoles de polychimiothérapie, il est généralement difficile d'incriminer un agent en particulier. Le pronostic des LAM-it est généralement pauvre (9).

Les LAM sans spécificité correspondent à toutes les LAM ne rentrant pas dans les définitions précédemment décrites (LAM avec anomalies génétiques récurrentes, LAM-CM, LAM-it). Sans valeur pronostic hormis pour la LAM érythroblastique et la leucémie aigue promyélocytaire (LAP), leur nosologie dérive de l'ancienne classification FAB.

Le sarcome myéloïde correspond à une masse composée de blastes myéloïdes, apparaissant dans un site anatomique autre que la moelle osseuse. Il s'agit d'une lésion rarissime dont la prise en charge est identique à celle de n'importe quelle autre LAM.

Le risque de LAM est particulièrement élevé chez les patients atteints du syndrome de Down, il est multiplié jusqu'à 50 fois et on estime que 1 à 2 % des enfants atteints développeront une LAM au cours de leurs 5 premières années de vie (10). Il s'agit dans la plupart des cas de LAM mégacaryoblastique, dont l'association avec une mutation du gène *GATA1* est considérée comme pathognomonique (11).

Pour autant, cette classification n'a pas été développée à visée pronostic et n'a initialement pas pour vocation de guider la prise en charge thérapeutique. Depuis plusieurs décennies, c'est la cytogénétique qui est établie comme étant le meilleur facteur pronostic lié à la maladie (12,13). Le caryotype réalisé sur les blastes permet classiquement de séparer les patients en 3 groupes pronostics ; favorable (qui correspond aux LAM à core binding factor (LAM-CBF)), intermédiaire, et défavorable. Secondairement, certaines mutations géniques, également recherchées sur les cellules leucémiques, ont permis d'affiner la classification au sein du large sous-groupe de patients présentant une cytogénétique intermédiaire. Ainsi, les patients avec une mutation du gène de la Nucléophosmine 1 (*NPM1*) présentent un meilleur pronostic (14), ceux avec une mutation du gène Fms-like tyrosine kinase 3 (*FLT3*) de type duplication interne en tandem (ITD) un moins bon pronostic (15). Il existe une inter dépendance de ces mutations, on considère que seuls les patients avec un statut *NPM1* muté et *FLT3* sauvage présentent un pronostic favorable, à peu près équivalent à celui des LAM-CBF (14). La mutation du gène CCAAT/enhancer-binding protein alpha (*CEBPA*) est également un facteur de bon pronostic (16), et depuis les recommandations de l'European Leukemia Net (ELN) de 2010, la recherche des mutations *NPM1*, *FLT3* et *CEBPA* est réalisée en routine de façon à rebasculer les patients avec une cytogénétique intermédiaire et un génotype de bon pronostic dans le sous-groupe des pronostics favorables (17). Depuis 2010, la situation a encore évolué puisque le ratio allélique de *FLT3-ITD* muté par rapport au sauvage est également pris en compte, un fort ratio étant associé à un moins bon pronostic (18). Les mutations de *RUNX1*, *ASXL1* et *TP53* ont également été associées à une moins bonne survie (19–22). L'ELN a donc revu sa classification en 2017 (Tableau 3).

Tableau 3 : Classification ELN 2017 *Ratio allélique faible < 0.5 ; élevé ≥ 0.5 **≥3 anomalies chromosomiques ***Définie par la présence d'au moins une monosomie (à l'exception du X et du Y)

Pronostic	**Anomalie génétique**
Favorable	t(8;21)(q22;q22.1); *RUNX1-RUNX1T1* inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); *CBFB-MYH11* Mutation *NPM1* sans *FLT3-ITD* ou ratio *FLT3-ITD* faible* Mutation biallélique *CEBPA*
Intermédiaire	*NPM1* muté et ratio *FLT3-ITD* élevé* *NPM1* non muté sans *FLT3-ITD* ou avec ratio *FLT3-ITD* faible* t(9;11)(p21.3;q23.3); *MLLT3-KMT2A* Anomalies cytogénétiques non favorable ou défavorable
Défavorable	t(6;9)(p23;q34.1); *DEK-NUP214* t(v;11q23.3); réarrangement *KMT2A* t(9;22)(q34.1;q11.2); *BCR-ABL1* inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); *GATA2,MECOM(EVI1*) 25 or del(5q); 27; 217/abn(17p) Caryotype complexe** Caryotype monosomique*** *NPM1* non muté et ratio *FLT3-ITD* élevé* *RUNX1* muté *ASXL1* muté *TP53* muté

II) Facteurs pronostics de la LAM du sujet âgé

La LAM est une maladie du sujet âgé, avec une médiane d'âge au diagnostic de 68 ans. Le pronostic est plus sombre que chez le sujet jeune, la survie globale à 5 ans est estimée à 12.5% chez les 65-74 ans, contre 45.2% pour les moins de 65 ans (23). L'âge est directement associé à un moins bon état général, ainsi qu'à la présence de comorbidités et d'insuffisances d'organes qui peuvent altérer la tolérance du traitement. Les patients âgés sont également plus susceptibles de présenter des anomalies cytogénétiques défavorables associées à un pronostic péjoratif (24), ainsi que des phénotypes dit « Multidrug resistance » qui confèrent une chimiorésistance aux cellules leucémiques via un mécanisme d'efflux des cytotoxiques (25). Une autre caractéristique des LAM des sujets âgés est la plus forte fréquence des LAM-CM et des LAM secondaires.

L'ensemble de ces critères font que la prise en charge du sujet âgé est complexe, et contrairement aux sujets jeunes où un traitement intensif est très généralement réalisé, la chimiothérapie d'induction est évaluée au cas par cas en fonction du bénéfice attendu, lui-même dépendant des facteurs pronostics liés au patient et à la maladie. La décision de choisir un traitement intensif ou un traitement non intensif est cruciale car les 2 modalités ne sont pas associées à la même survie.

Le traitement d'induction du sujet âgé conserve encore aujourd'hui une toxicité majeure avec un taux de mortalité précoce à 10-20% avant évaluation de la rémission, et un taux de décès < 60 jours à 15-30% (26). Classiquement, 3 critères interviennent dans la décision de démarrer ou pas une chimiothérapie intensive : il s'agit de l'âge du patient, de son état général associé à ses comorbidités, et du risque cytogénétique. L'objectif est d'estimer pour chaque patient le bénéfice/risque associé à la chimiothérapie intensive et de sélectionner ceux qui vont bénéficier du traitement d'induction.

L'âge est un facteur de risque de mauvais pronostic (27,28), mais n'est pas le critère principal puisque le bénéfice de l'induction dépend plus des comorbidités du patient et des caractéristiques de la LAM, qui sont âge dépendants. En 2005, une équipe américaine a comparé rétrospectivement des patients de 60-69 ans versus ≥ 70 ans, traités par une chimiothérapie d'induction, et n'a pas retrouvé de différence en taux de RC et en OS (29). D'autres études supportent cette analyse (30), et les recommandations actuelles sont de ne

pas considérer l'âge seul comme un critère déterminant pour l'induction (31), d'autant plus qu'avec l'évolution des soins de support la mortalité liée à l'induction est en baisse, aussi bien pour les sujets jeunes que pour les sujets âgés (32). Pour autant, les patients de plus de 80 ans respectent rarement les critères de faisabilité de l'induction.

L'état général et les comorbidités sont au premier plan dans la décision de démarrer un traitement intensif. Le performance status (PS) permet une première évaluation de l'état général du patient, mais il ne détecte pas les patients avec des atteintes organiques infra cliniques, et inversement, risque de juger non éligibles des patients dont l'état général est altéré à cause de la maladie. L'évaluation gériatrique est un outil en pleine expansion dans le domaine de l'oncologie, car elle permet de dépister des comorbidités non détectées en routine clinique, prédit la probabilité de tolérance et plus généralement la survie du patient, et guide ainsi la prise en charge thérapeutique (33). Dans la LAM, de nombreuses études ont montré l'intérêt de l'évaluation gériatrique (34,35), et le développement des stratégies de traitement guidé par la gériatrie est un champ actif d'investigation (36). Cet outil est pourtant limité par sa difficulté d'application en routine clinique et en pratique, le choix du traitement se base plus sur le PS, les antécédents, les marqueurs biologiques de dysfonction organiques, et l'intuition du praticien. Des scores pronostics ont été développés afin d'affiner le risque de mortalité relié à la chimiothérapie intensive chez ces patients, le plus utilisé est le HCT-CI (Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index), dont l'utilisation à visée pronostic a été validée à de multiples reprises (37,38).

La cytogénétique est le critère pronostic biologique le plus important. Jusqu'à récemment, les patients > 60 ans avec un caryotype défavorable n'étaient pas éligibles à l'induction, car les taux de survie globale restaient < 5% et comparables aux patients traités par des thérapies non intensives (28,39). Les données ont légèrement changé depuis quelques années, pour plusieurs raisons : le développement des conditionnements d'intensité réduite offre une plus grande possibilité d'allogreffe aux patients en RC1 (40,41), et le développement des soins de support chez les patients en aplasie a grandement contribué à améliorer la survie des patients induits. Par ailleurs, l'arrivée récente sur le marché du CPX-351 a également permis d'étendre les indications d'induction chez le sujet âgé (*cf* chapitre induction). Ainsi, il est actuellement envisageable au cas par cas de démarrer un traitement intensif chez un patient avec un caryotype défavorable, si celui-ci est considéré comme un

candidat à l'allogreffe en consolidation. A l'inverse, les patients éligibles avec une cytogénétique favorable ou intermédiaire bénéficient d'une chimiothérapie d'induction (38,42).

Des scores prenant en compte l'ensemble de ces critères se développent. En 2010, l'équipe de U. Krug a publié un score (AML-score) établi à partir d'une cohorte de 1406 patients > 60 ans traités par chimiothérapie intensive au sein de l'étude du German Acute Myeloid Leukemia Cooperative Groupe 1999. En renseignant la température corporelle, l'âge, le statut de novo ou secondaire de la LAM, 4 valeurs biologiques (Hémoglobine, plaquettes, Fibrinogène, LDH), la cytogénétique et le statut *NPM1*/*FLT3*, ce score permet de prédire le pourcentage de chance de RC et le risque de décès précoce (< 60 jours) en cas d'induction. Il est disponible à l'adresse www.AML-score.org (43).

III) Traitement du sujet âgé :

1. Modalités d'induction

A l'instar des sujets jeunes, la chimiothérapie d'induction consiste en un schéma type « 3+7 », associant une anthracycline en intraveineux pendant 3 jours à de la Cytarabine à faible dose (100-200 mg/m2/jour en perfusion continue) pendant 7 jours. De nombreux essais ont été réalisés afin d'améliorer les résultats de l'induction chez le sujet âgé.

a) Améliorer la survie : effet dose et ronde des anthracyclines

La Daunorubicine n'est plus utilisée à 45 mg/m2 depuis l'étude européenne publiée en 2009 par les groupes collaborateurs du Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group (HOVON), du German-Austrian AML Study Group (AMLSG), et du Swiss Group for Clinical Cancer Research Collaborative Group (SAKK), qui comparait une dose à 45 mg/m2 versus 90 mg/m2 chez des patients de plus de 60 ans. La toxicité était identique dans les 2 groupes, avec un avantage de survie observé dans le sous-groupe des patients de 60-65 ans en faveur de la dose à 90 mg/m2 (44). D'autres analyses semblent montrer que la Daunorubicine à 60 mg/m2 est aussi efficace qu'à 90 mg/m2 (45). Les 2 dosages ont été évalués prospectivement dans l'étude AML-17 du NCRI, et celle-ci ne retrouvait pas de différence ni en taux de RC ni en survie, mais une mortalité à 60 jours significativement en défaveur du bras 90 mg/m2 (46). Ces résultats sont en partie biaisés par le fait que l'ensemble des patients en RC1 étaient consolidés par de la Daunorubicine à 50 mg/m2 pendant 3 jours, limitant la différence de dose totale reçue. Par ailleurs, la population âgée était sous représentée avec un âge médian à 53 ans, les patients > 60 ans ne représentant que 26% de l'effectif total. Au total, il ne parait pas licite de traiter les patients > 60 ans avec des doses < 60 mg/m2.

Les données de survie concernant l'Idarubicine sont globalement identiques à celles de la Daunorubicine. En 2004, le groupe collaborateur américain de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ne retrouvait aucune différence de survie entre des schémas d'induction basés sur la Daunorubicine, l'Idarubicine, ou la Mitoxantrone (47). L'étude du groupe ALFA 98-01 évaluait prospectivement chez des patients > 50 ans 3 schémas d'antracycline (Daunorubicine 3 jours 80 mg/m2 vs Idarubicine 3 jours 12 mg/m2 vs

Idarubicine 4 jours 12 mg/m2) (48). Malgré des taux de RC significativement en faveur des bras Idarubicine, il n'y avait aucune différence en terme de rechute, de LFS ou d'OS. Plus récemment, une analyse multivariée a été réalisée sur l'ensemble des cohortes des 2 études ALFA 98-01 et 98-03, soit un total de 727 patients de > 50 ans (49). L'Idarubicine était significativement associée à moins de maladies réfractaires ou en rechute, mais sans différence sur la survie.

Le régime FLAG (Fludarabine, Cytarabine et G-CSF), d'habitude plutôt utilisé chez des patients réfractaires ou en rechute, a été évalué en première ligne dans une population de 56 patients considérés inéligibles à une induction à base d'anthracycline, du fait de l'âge ou de comorbidités cardiaques. Malgré l'absence de bras contrôle et le caractère rétrospectif de l'étude, les chiffres observés étaient équivalents à ceux du 3+7. Avec un âge médian de 69 ans, les taux de LFS et d'OS étaient respectivement de 14.7 mois et de 9.3 mois, et l'OS à 2 ans de 22%. Le FLAG est donc une alternative intéressante chez ces sujets âgés notamment ceux présentant des comorbidités cardiaques (50).

Au total il n'y a pas de franc argument pour privilégier une anthracycline par rapport à une autre chez le sujet âgé, l'Idarubicine semble faire mieux en réponse immédiate mais sans avantage de survie sur du long terme. L'ELN recommande actuellement d'utiliser un schéma d'induction à partir de Daunorubicine, d'Idarubicine, ou de Mitoxantrone (31).

b) Améliorer la survie : nouvelles chimiothérapies

- Le CPX-351 a récemment permis d'élargir les indications d'induction chez le sujet âgé. Le CPX-351 est une drogue liposomale composée d'une association de Cytarabine et de Daunorubicine à un ratio de 5 pour 1, choisi pour maximiser l'effet synergique de l'association. La formulation liposomale permet par ailleurs une meilleure biodisponibilité, une sélectivité plus importante sur les cellules leucémiques, et majore ainsi en théorie l'efficacité thérapeutique par rapport à l'association Daunorubicine/Cytarabine conventionnelle (51). Publiée en 2016, l'étude de phase III randomisait CPX-351 versus 3+7 dans une population de patients de 60 à 75 ans, en première ligne de LAM-it, secondaire à un SMD ou à une LMMC, ou avec des caractéristiques cytogénétiques suffisantes au diagnostic de LAM-CM (52). Les données sont en faveur du CPX-351 pour l'OS (médiane 9.56

mois vs 5.95 mois ; p = 0.003), pour la LFS (médiane 2.5 mois versus 1.3 mois ; p = 0.021), et pour la mortalité à 60 jours (13.7% versus 21.2%). Les profils de toxicité étaient similaires avec 92 et 91% d'effets secondaires de grade 3 à 5. La population sélectionnée était de mauvais pronostic (la majorité des patients de la cohorte présentaient des caryotypes de pronostic défavorable), expliquant la faiblesse des chiffres de LFS. Le CPX-351 a obtenu une AMM en France en 2018, en 1ère ligne des LAM-it et des LAM-CM.

- La Lomustine est un alkylant appartenant à la famille des nitroso-urées. L'ajout de Lomustine par voie orale, en association à une induction conventionnelle par Idarubicine et Cytarabine, a été rétrospectivement évaluée dans une population de 847 patients ≥ 60 ans traités dans l'essai du BGMT-95 (53). On observait une augmentation significative de l'OS (12.7 mois versus 8.7 mois) et de la LFS dans le bras Lomustine. L'analyse de sous-groupe ne retrouvait aucun bénéfice pour les patients avec une cytogénétique défavorable, raison pour laquelle l'étude de phase 3 LAM-SA 2007, récemment publiée par le French Innovative Leukemia Organization (FILO), n'a inclus que des patients avec une cytogénétique non défavorable (54). La Lomustine était cette fois administrée à l'induction et en consolidation de façon prospective et randomisée. On retrouvait également un avantage significatif en faveur du bras Lomustine (à 2 ans : OS 56% versus 48% ; incidence cumulative de rechute (CRI) 41% versus 61%). L'évaluation de la toxicité était en revanche en défaveur de la Lomustine avec une augmentation significative d'effets secondaires de grade 3-4, surtout hématologiques, sans conséquence sur la mortalité sans rechute (NRM).

- La Cladribine est un analogue des purines, dont l'administration en association avec l'induction conventionnelle représente un certain intérêt depuis qu'une étude a retrouvé un avantage de survie dans une population de 50-60 ans à caryotype défavorable (55). Le groupe polonais du Polish Adult Leukemia Group (PALG) a récemment publié les résultats d'une étude de phase 2 comparant une induction par DAC (Daunorubicine + Cytarabine + Cladribine) versus DA (Daunorubicine + Cytarabine) chez des patients > 60 ans, les résultats sont cette fois non significatifs avec une OS médiane à 8.6 mois versus 9.1 mois (56).

- La Clofarabine est un nouvel antipurique, actif en monothérapie dans la LAM à des doses non limitantes en terme de toxicité, contrairement à la Fludarabine ou à la Cladribine (57). La Clofarabine a été évaluée dans une des randomisations de l'étude AML-16 du Medical Research Council (MRC), en comparant une induction par Daunorubicine + Cytarabine versus

Daunorubicine + Clofarabine (58). Avec un âge médian de 67 ans, il n'y avait aucune différence significative en taux de RC, en survie, ou en CRI entre les 2 bras.

Hormis pour le CPX-351 et la Lomustine, les résultats de ces nouvelles drogues sont globalement décevants et incitent à la découverte de molécules plus spécifiques.

c) Améliorer la survie : agents innovants

- La Midostaurine est disponible depuis peu de temps en première ligne chez le sujet âgé. D'administration orale, il s'agit d'un inhibiteur à large spectre des Tyrosine Kinase qui a obtenu en 2017 une AMM en association avec la chimiothérapie intensive dans la LAM FLT3 mutée (ITD et/ou TKD). L'étude de phase 3 RATIFY, qui comparait Midostaurine versus placebo en association avec une induction conventionnelle et consolidation par I/HDAC, a initialement démontré une amélioration de la survie chez les sujets < 60 ans (59), une extension d'AMM ayant permis son utilisation chez le sujet âgé. Plus récemment une étude de phase 2 a confirmé l'intérêt de la Midostaurine pour les patients de plus de 60 ans (60). Deux-centre-quatre-vingt-quatre patients, dont 86 âgés de 61 à 70 ans, ont ainsi reçu la Midostaurine en association avec une induction de type 3+7 suivi d'une allogreffe, puis d'un traitement de maintenance en monothérapie pendant 12 mois. Le taux de RC/RCi était de 76.4% sans différence significative entre les patients jeunes et âgés. Pour les > 60 ans, les données de survie à 2 ans retrouvent une LFS à 34% et une OS à 46%, 60% d'entre eux ayant finalement reçu l'allogreffe. Ces données ont été comparées aux résultats obtenus dans une cohorte historique de patients traités au sein de 5 essais prospectifs, la LFS était significativement meilleure avec la Midostaurine.

- Les résultats du Gemtuzumab-Ozogamicin (GO) ont été au départ plus controversés. Le GO fait partie de la classe des anticorps conjugués, il associe un anticorps anti CD33 avec un agent cytotoxique (la Calichéamicine). Le groupe Acute Leukemia French Association (ALFA) publiait en 2012 les résultats de l'étude ALFA-0701, dans laquelle des patients de 50 à 70 ans recevaient une induction conventionnelle et 2 consolidations en 1+5, suivie d'une allogreffe en cas de pronostic non favorable (61). Les patients étaient randomisés pour recevoir ou non du GO (3 doses pendant l'induction, 1 dose à chaque consolidation). Pour les patients de plus de 60 ans (n = 186), les résultats étaient significatifs en faveur du GO en termes de LFS

mais pas d'OS, avec une activité uniquement dans les sous-groupes de cytogénétique favorable ou intermédiaire. La même année, l'étude AML-16 du MRC retrouvait des résultats similaires avec une augmentation significative de la LFS et de l'OS en utilisant une seule dose de GO à l'induction (1115 patients, âge médian 67 ans) (62). Inversement, une étude de l'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) en collaboration avec le Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto (GIMEMA) ne montrait aucune différence significative du GO en association avec la chimiothérapie d'induction et 2 consolidations 1+5, ni en taux de RC, ni en survie (63). L'OS était à 7.1 mois pour le bras avec GO versus 10.0 mois pour le bras sans GO (p = 0.07). Les patients étaient âgés de 61 à 75 ans et les mauvais résultats de l'étude ont été attribués à un excès de mortalité dans le bras GO, notamment chez les patients de plus de 70 ans. Il est à noter que les patients recevaient une dose plus importante que dans les autres essais randomisés (18 mg/m2 versus 9 mg/m2 pour l'étude du groupe ALFA versus 3 mg/m2 pour l'étude du MRC). Du fait d'une efficacité débattue chez le sujet jeune (64), du risque majorée de myélotoxicité et de complication hépatique veino-occlusives, l'utilisation du GO reste encore prudente actuellement mais les données récentes confirment un bénéfice en association à l'induction, uniquement chez les patients à cytogénétique non défavorable (65). Certains référentiels valident ainsi la combinaison induction + GO chez les sujets âgés à cytogénétique favorable ou intermédiaire, le CPX-351 étant réservé aux patients avec une cytogénétique défavorable (66).

2. Modalités de consolidation

L'intérêt d'un traitement de consolidation est démontré depuis les années 1980, une étude de l'ECOG ayant montré que 100% des patients sans consolidation rechutaient, dans un délai médian de 4.1 mois (67). L'objectif est de déterminer quel schéma de consolidation sera à même de maintenir une rémission la plus longue possible. On oppose classiquement 3 possibilités :

a) Chimiothérapie

La chimiothérapie seule est encore une option largement proposée chez les patients non éligibles à une allogreffe, ou en cas de génétique de pronostic favorable. Deux modalités sont au premier plan : la chimiothérapie non intensive, définie par la répétition de cycles de chimiothérapie de faible intensité associant généralement une anthracycline pendant 1 ou 2 jours avec de la Cytarabine faible dose (100-200 mg/m2/jour en sous cutané) pendant 5 jours (1+5), et la chimiothérapie intensive où l'on répète entre 2 et 3 cycles de Cytarabine à dose intermédiaire ou à haute dose (I/HDAC ; Cytarabine 1500-3000 mg/m2/12h sur 3 jours). Différentes stratégies afin d'améliorer l'efficacité de la chimiothérapie ont largement été évaluées.

i. L'effet dose intensité

Chez le sujet jeune, l'intensification par des fortes doses de Cytarabine est la meilleure option depuis l'étude du groupe américain du Cancer and Leukemia Group B (CALGB) publiée en 1994. L'essai comparait 4 cycles de Cytarabine administrée à 3 dosages différents (100 mg/m2/jour pendant 5 jours vs 400 mg/m2/jour pendant 4 jours vs 3g/m2/12h J1-3-5) chez des patients en RC1, et les résultats étaient largement en faveur du bras à 3g/m2 pour les patients de moins de 60 ans (68). Pour les sujets âgés, il n'y a aucune preuve de l'effet dose intensité observé chez le sujet jeune. L'étude du CALGB et une autre étude prospective randomisée réalisée par l'ECOG ne retrouvaient pas d'effet sur la survie de l'administration de Cytarabine à fortes doses pour les patients > 60 ans (68,69). De même, l'étude BGMT 95 qui évaluait l'efficacité d'une cure de consolidation supplémentaire avec de la Cytarabine à dose intermédiaire (IDAC) en plus des consolidations de faible intensité chez des patients > 60 ans, n'a pas retrouvé d'argument en faveur du bras intensif (53). Plus récemment, le groupe ALFA a publié les résultats de l'étude ALFA-9803, qui randomisait l'administration de

6 cures de faible intensité contre un nouveau cycle identique à l'induction chez des sujets > 65 ans. Les résultats étaient en faveur du bras de faible intensité pour l'OS et la LFS (70).

Malgré ces résultats, il semble que les sujets âgés avec une génétique de pronostic favorable (LAM-CBF et LAM de cytogénétique intermédiaire *NPM1* mutée/*FLT3-ITD* sauvage) puissent bénéficier de l'intensification de la consolidation. Peu d'études évaluent l'intérêt de la Cytarabine à haute dose dans les LAM-CBF des sujets âgés, du fait du faible effectif de ce sous-type de LAM dans cette population. Les données du CALGB montrent que la Cytarabine à dose intensifiée augmente la durée de rémission (71). Plus récemment, la consolidation intensive a rétrospectivement été associée à une meilleure LFS dans les LAM avec t(8 ;21) (72). Le poids de *NPM1* semble moins important chez le sujet âgé que chez le sujet jeune. En effet, alors que le statut caryotype intermédiaire *NPM1* muté/*FLT3-ITD* sauvage est clairement associé à un meilleur pronostic chez le sujet jeune, certaines études ne retrouvent pas d'augmentation de survie chez les patients > 65 ans présentant ce génotype (73), d'autres au contraire sont en faveur d'une augmentation de survie (74,75). On retrouve pourtant des arguments cliniques en faveur d'un traitement intensif post induction chez ces patients. L'étude de Sperr publiée en 2016 évaluait la Cytarabine à dose intensifiée sur une cohorte de 192 patients > 60 ans en RC post induction. En administrant entre 1 et 4 cycles d'IDAC, la durée médiane de RC était de 1.6 an pour les *NPM1* muté/Caryotype normal ou non monosomique, versus 0.9 an pour les *NPM1* sauvage/Caryotype normal ou non monosomique, versus 0.5 an pour les caryotypes monosomiques ($p < 0.05$) (76). De même, une récente analyse rétrospective réalisée sur une cohorte de 495 patients ≥ 60 ans présentait des résultats en faveur de la chimiothérapie intensive pour les patients avec un caryotype normal *NPM1*m/*FLT3-ITD*nm (77). Ainsi, l'ELN recommande actuellement l'administration de 2 à 3 cycles d'IDAC sans allogreffe en première ligne pour les sujets âgés en RC1 post induction présentant un génotype favorable (31). Par ailleurs, il n'y a plus de place actuellement pour l'HDAC par rapport à l'IDAC chez le sujet âgé, du fait de l'absence de supériorité démontrée dans plusieurs études et de la plus forte neurotoxicité de la Cytarabine chez les sujets > 60 ans (78,79).

ii. Polychimiothérapies

Beaucoup d'études ont évalué différents schémas de polychimiothérapies en consolidation. En 2001, une étude du CALGB rapportait les résultats d'un schéma IDAC et Mitoxantrone vs LDAC seul chez des sujets > 60 ans en RC1. Il n'y avait pas de différence significative avec une LFS respectivement à 10 et 11 mois (80). La même année, l'étude anglaise AML-11 du MRC évaluait un schéma de consolidation par une cure de DAT (Daunorubicine + Cytarabine + Thioguanine) versus une alternance de DAT et de COAP (Cyclophosphamide + Vincristine + Cytarabine + Prednisolone), pour un total de 4 cures. Il n'y avait aucune différence significative en terme de rechute, de LFS ou d'OS (81). Un peu plus tard, le groupe collaborateur allemand randomisait prospectivement une consolidation de faible intensité par des cures répétées de DAT versus de haute intensité par DAT + S-HAM (Mitoxantrone + IDAC). Aucune différence n'était retrouvée pour les patients > 60 ans avec une LFS à 11 mois pour le bras maintenance et 10 mois pour le bras intensif (82).

Au total, bien que de nombreuses études aient été réalisées avec de multiples schémas de consolidation, toutes ont retrouvé des médianes de LFS < à 1 an et aucune n'a démontré de supériorité par rapport aux schémas composés de cytarabine en monothérapie ou associée à une anthracycline (83).

iii. Nombre de cures

A ce jour, il n'y a pas non plus de consensus sur le nombre de cures à administrer en RC1. La plupart des études randomisées évaluaient un bras intensif contre un bras non intensif de sorte qu'aucune étude n'a réellement étudié le nombre optimal de cures à réaliser. Concernant l'IDAC, il est recommandé de faire entre 2 et 3 cycles chez les sujets âgés (31). Le nombre de consolidation de faible intensité est très aléatoire selon les études. En 1986, le MRC publiait l'étude AML-08 qui démontrait que 6 cycles de DAT, malgré une diminution du nombre de rechute tardive, n'améliorait pas la survie par rapport à 2 cycles (84). Les résultats de l'étude AML-11 étaient similaires, 1 cycle de DAT faisant aussi bien que 4 cycles de DAT-COAP en alternance, biaisée par le fait que les patients recevaient 2 cycles d'induction (81). Plus tardivement, l'essai AML-14 comparait 1 versus 2 cycles de consolidation après 2 cycles d'induction chez des patients > 60 ans, avec des résultats similaires sans avantage de survie dans le bras 2 cures (85). Aucune recommandation claire

ne peut être retenue de ces données, mais il semblerait que pour les patients n'étant pas éligibles à un traitement intensif en post induction, un nombre réduit de cycles de chimiothérapie ambulatoire soit identique à un nombre de consolidations plus élevé en termes de CIR ou d'OS.

iv. Intérêt d'un traitement de maintenance

Le rationnel du traitement de maintenance dans la LAM se base sur les bons résultats obtenus dans la LAL (86) et dans la LAP (87), l'effet théorique étant d'éliminer la maladie résiduelle (MaRD) toujours présente à la fin du traitement de consolidation. Deux principales stratégies ont été évaluées, la maintenance par agent cytotoxique et par immunothérapie.

Les premières études évaluant la chimiothérapie en maintenance dans la LAM datent des années 80. A l'époque, le CALGB comparait 8 mois versus 3 ans de maintenance par des blocs mensuels de Cytarabine associée successivement à de la Thioguanine, de la Vincristine, ou de la Daunorubicine. Aucune différence significative en risque de rechute ou de survie globale n'était retrouvée (88). Dix ans plus tard, une étude européenne évaluait en post induction 8 cycles de Cytarabine faible dose versus observation seule sans traitement, et observait un avantage en LFS mais sans amélioration de l'OS (89). L'essai AML97 du groupe collaborateur japonais ne montrait aucun avantage, ni en LFS ni en OS, d'un schéma de 3 consolidations avec 6 cures de maintenance versus 4 consolidations sans maintenance (90). Plus récemment une étude coréenne a évalué, chez des patients en RC1 après une induction et un cycle de consolidation non éligibles à la greffe, un traitement de maintenance pendant 2 ans par Méthotrexate 1x/semaine + Purinethol 1x/jour versus observation seule. Les résultats sont significativement en faveur du bras maintenance avec une LFS à 31 mois versus 12 mois, et une OS à 43 mois versus 19 mois, et un bénéfice encore plus important pour les sujets > 60 ans et/ou avec un caryotype intermédiaire/défavorable. L'interprétation de ces analyses est à confronter à la faiblesse de l'étude, rétrospective et réalisée sur une petite cohorte (27 patients dans le bras maintenance, 25 dans le bras contrôle) (91). A ce jour, aucune étude n'a évalué prospectivement la maintenance par cytotoxique entre 2 groupes ayant reçu un schéma identique d'induction/consolidation.

L'Interleukine-2 (IL-2), par son action activatrice sur les lymphocytes T Natural Killer, induit une réponse anti leucémique (92) et a ainsi été largement évaluée en traitement de maintenance. En 2008 le CALGB publiait les résultats d'une étude réalisée chez des patients > 60 ans en RC1, randomisés pour une maintenance par IL-2 versus observation. Les 2 bras présentaient des survies comparables avec une LFS médiane de 6.1 mois et une OS médiane de 14.7 mois (93). Dans une large étude prospective, le groupe ALFA ne montrait pas non plus d'avantage en faveur de l'IL-2 en maintenance (48). Certaines données semblent montrer que l'IL-2 aurait un bénéfice chez le sujet jeune et/ou en association avec l'histamine (94,95).

Actuellement il n'y a aucune place en routine pour une thérapie de maintenance par cytotoxique ou par immunothérapie (31), ce qui a été confirmé dans une large méta analyse publiée en 2016 (96). La seule molécule à posséder une AMM en maintenance est la Midostaurine, validée pour les LAM FLT3 mutée (ITD et/ou TKD) depuis les résultats de l'étude RATIFY (59). La stratégie de maintenance garde cependant un intérêt majeur et d'autres possibilités sont en cours d'évaluation. Ainsi, l'utilisation des androgènes semble intéressante : les résultats de l'essai de phase 3 LAM-SA2002 rapporté par le Groupe Ouest Est d'Etude des Leucémies et Autres Maladie du Sang (GOELAMS) ont montré une augmentation significative de la survie en utilisant des petites doses de Noréthandrolone administrée pendant 2 ans en RC1 (97). L'autre molécule attrayante dans cette indication fait partie de la classe des agents déméthylants (HMA). Très récemment, le HOVON a rapporté les résultats d'un essai prospectif de phase 3 qui comparait un bras Azacitidine versus un bras observationnel chez des patients ≥ 60 ans en RC1 après au moins 2 cycles de chimiothérapie intensive (98). Les résultats montrent une LFS significativement augmentée chez les patients ayant reçu de l'Azacitidine (LFS à 12 mois : 64% versus 42%, p = 0.04), sans différence sur l'OS du fait d'un plus grand nombre de traitement de rattrapage réalisé chez les patients n'ayant pas reçu d'Azaciditine en 1ère ligne.

D'autres types de thérapies sont actuellement en cours d'évaluation, les vaccins dendritiques ou peptidiques anti WT1 (99,100), les thérapies NK tel que le Lirilumab (Anticorps anti KIR) (101,102), les inhibiteurs de checkpoint (103), ou les thérapies ciblées (104) sont des médicaments prometteurs dont la place en maintenance reste à définir.

b) Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques

L'intensification suivie d'une autogreffe était une procédure relativement courante au cours des années 90-2000, car elle offrait une nouvelle possibilité de traitement intensif chez les patients en l'absence de donneur allogénique. Beaucoup d'études à l'époque n'ont pas mis en évidence d'augmentation significative de la survie par rapport à une chimiothérapie intensive conventionnelle (105,106). Avec une LFS médiane de 14 mois pour le groupe autogreffe contre 18 mois pour le groupe HDAC, une étude publiée en 1998 retrouvait même un avantage de survie en faveur de la chimiothérapie (107). Au final, 2 méta analyses ont conclu à une augmentation de la LFS avec l'autogreffe par rapport à la chimiothérapie intensive, mais sans conséquence sur l'OS, que la greffe soit réalisée à partir de cellules souches médullaires (108) ou périphériques (109). Par ailleurs l'autogreffe était à l'époque associée à une NRM élevée (12% dans l'essai AML-10 du MRC (110)). Avec le développement des allogreffes à partir de donneurs non apparentés, des stratégies de prévention de la GVH, de l'amélioration des conditionnements et des soins de support, l'autogreffe a progressivement été abandonnée au profit de la greffe allogénique.

Pourtant, la greffe autologue n'a jamais été totalement exclue de la prise en charge de la LAM et sa place en consolidation est de nouveau débattue aux vues des nouvelles données (111). L'évolution des soins de support a grandement permis d'en améliorer la tolérance, avec une NRM chez le sujet âgé en baisse à 8% (112), et même 3.4% à 0% dans certaines études rétrospectives (113,114).

Il n'existe aucune étude randomisée prospective évaluant l'autogreffe par rapport à la chimiothérapie intensive chez le sujet âgé. Chez le sujet jeune, la collaboration HOVON/SAKK a randomisé 517 patients de 16 à 60 ans en RC1, entre une chimiothérapie intensive par Etoposide/Mitoxantrone, et une autogreffe conditionnée par Cyclophosphamide/Busulfan (115). Les résultats sont en faveur de l'autogreffe avec une meilleure LFS (38% vs 29% à 5 ans), sans différence sur l'OS du fait d'une plus grande possibilité de rattrapage par auto ou allogreffe chez les patients qui avaient été traités par chimiothérapie en première ligne. Plus récemment, les mêmes groupes ont reproduit ces résultats en se focalisant sur les patients à risque cytogénétique intermédiaire, avec une OS à 5 ans significativement en faveur de l'autogreffe (54% vs 36% pour la chimiothérapie) (116). Certaines données rétrospectives

semblent montrer que les sujets âgés bénéficient autant de l'autogreffe que le sujet jeune (114).

Grâce à l'effet Graft versus Leukemia (GVL), l'allogreffe est actuellement la procédure avec la meilleure activité anti blastique, mais son efficacité est pondérée par une forte mortalité et une perte de qualité de vie due à l'effet Graft versus Host (GVH). Inversement, l'autogreffe présente des taux de NRM faibles mais l'absence de GVL expose à un plus fort risque de rechute. Il n'existe pas non plus de données prospectives ayant randomisé autogreffe versus allogreffe chez le sujet âgé en RC1, les seules études disponibles sont rétrospectives. En 2007, l'European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) a comparé 361 patients consolidés par allogreffe avec conditionnement d'intensité réduite vs 1369 patients consolidés par autogreffe (112), et ne retrouvait pas de différence significative ni en LFS ni en OS pour le sous-groupe des patients en RC1. Les patients étaient plus jeunes que dans les études actuelles avec un âge médian de 58 ans et de 57 ans dans les bras allogreffe et autogreffe respectivement. De même et plus récemment, des analyses des registres des groupes HOVON/SAKK, de l'EBMT et du Transplant Registry Unified Management Program (TRUMP) au Japon ont retrouvé des résultats similaires chez les sujets jeunes (116–118). Ces données sont en faveur de l'allogreffe en terme de rechute, mais les résultats sont contrebalancés par une NRM plus importante conduisant à une OS similaire par rapport à l'autogreffe.

A l'heure actuelle il n'y a pas de place pour l'autogreffe en consolidation chez le sujet âgé en RC1. L'ELN la propose actuellement comme une option chez les patients < 60/65 ans à cytogénétique intermédiaire (31), le bénéfice observé chez les patients avec un caryotype favorable étant contrebalancé par une plus grande possibilité de rattrapage en cas de chimiothérapie intensive seule en première ligne. Certains groupes comme le GIMEMA intègrent en plus la valeur de la MaRD, et offrent la possibilité d'autogreffer les patients avec un caryotype de pronostic intermédiaire et une MaRD négative. Les sujets âgés pourraient également bénéficier de cette thérapie, malgré l'incidence plus grande des patients à cytogénétique défavorable pour lesquels l'allogreffe reste indiscutablement le traitement de première ligne.

c) Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

L'allogreffe est une thérapie potentiellement curative chez les patients en RC1 mais historiquement, les sujets âgés n'y étaient pas éligibles du fait de leurs comorbidités et du surrisque de mortalité induite (119). Des données récentes montrent que l'allogreffe est réalisable chez certains patients jusqu'à plus de 70 ans, généralement pas après 75 ans (120,121). De la même façon que pour la question de l'induction, l'âge chronologique ne doit plus être retenu comme seul critère de faisabilité d'une allogreffe, et l'utilisation de critères composites et pluridisciplinaires comme le HCT-CI ou l'évaluation gériatrique, aidant à prédire la mortalité induite, semble plus pertinente (122). Le développement des conditionnements non myéloablatifs (NMAC) et d'intensité réduite (RIC), réduisant significativement la mortalité induite par les conditionnements myéloablatifs (MAC) chez les sujets âgés (123), et les nouvelles possibilités de greffe à partir de donneurs non-apparentés ou haplo-identiques, ont contribué à augmenter la fréquence d'allogreffe chez les patients > 70 ans, passée de 0.1% en 2000 à 3.9% en 2013 (123).

i. Efficacité

Il est admis que l'allogreffe a un intérêt lorsque le risque de rechute dépasse 35-40% (31), ce qui est le cas des patients jeunes avec un pronostic cytogénétique/moléculaire intermédiaire ou défavorable. Pour autant, l'efficacité de l'allogreffe n'a jamais été évaluée de façon prospective et randomisée chez les > 60 ans. Ainsi, les données dont nous disposons sont rétrospectives. En 2011, des patients de 60 à 70 ans étaient comparés en fonction d'une consolidation par allogreffe après conditionnement RIC au sein du registre du Center for International Blood and Marrow Transplant Resarch (CIBMTR), ou d'une consolidation par chimiothérapie au sein du registre du CALGB. A 3 ans, les résultats étaient significativement en faveur de l'allogreffe en terme de taux de rechute (32% vs 81%) et de LFS (32% vs 15%), mais sans différence d'OS (37% vs 25%) et avec une NRM augmentée dans le groupe allogreffe (36% vs 4%). Les données américaines du Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) montrent que sur les 5480 patients de plus de 65 ans pris en charge pour une LAM aux Etats-Unis entre 2000 et 2007, 46 patients (0.8%) ont reçu une allogreffe, avec une OS augmentée (médiane à 22 mois vs 6 mois pour les patients traités vs 2 mois pour les patients non traités) (125). Plus récemment, les groupes collaborateurs américains du SWOG

et de l'ECOG, en association avec le CIBMTR, ont comparé les résultats des patients de 60 à 77 ans consolidés soit par allogreffe, soit par chimiothérapie seule au sein d'essais cliniques nationaux. Malgré une NRM plus importante, l'OS à long terme est significativement augmentée chez les patients allogreffés (29% vs 13.8% à 5 ans) (126).

Les LAM-CBF, qui représentent moins de 5% des LAM chez les plus de 65 ans (12), n'ont pas d'indication d'allogreffe en RC1. Ces données sont une extension de la stratégie thérapeutique réalisée chez le sujet jeune, néanmoins, avec des taux de rechute beaucoup plus importants chez le sujet âgé (LFS médiane à 18 mois et à 5 ans à 26% (72)), elle conserve toute sa place en RC2. De même et selon quelques données récentes (76), les patients à cytogénétique intermédiaire *NPM1*m/*FLT3-ITD*nm n'ont pas d'indication d'allogreffe en première ligne (31), sous réserve d'une bonne décroissance de la MaRD dont l'intérêt doit encore être évalué chez le sujet âgé. Le statut *FLT3-ITD* muté semble être une bonne indication d'allogreffe. Une étude rétrospective américaine retrouve des taux de LFS à 3 ans équivalents entre sujet jeune et sujet âgé *FLT3-ITD* mutés ayant reçu une allogreffe en RC1 (51% vs 53%) (127).

ii. Conditionnement

Avec des taux de mortalité de 25% pour des patients < 55 ans (128), les conditionnements de type MAC ont rapidement été considérés comme responsable d'une toxicité non acceptable chez les sujets plus âgés. Depuis 2016, les recommandations américaines du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) proposent des protocoles RIC pour les patients > 60 ans (129). Les protocoles RIC consistent généralement en une chimiothérapie à base de Fludarabine, avec ou sans irradiation corporelle totale, avec une réduction de dose par rapport aux protocoles MAC. L'activité anti leucémique se base sur l'effet GVL pour compenser la perte de l'effet cytotoxique. L'efficacité du RIC chez le sujet âgé a été démontrée dans une étude de phase II du CALGB, qui évaluait de façon non randomisée un conditionnement par Fludarabine 150 mg/m2 et Busulfan IV 6.4 mg/kg (130). La médiane d'âge était de 65 ans, 114 patients ont été inclus. A 2 ans, la LFS était de 42% et l'OS de 48%. Avec une mortalité de 15% comparable aux chiffres de la population générale allogreffée, et des taux de GVH raisonnable (9.6% de GVH aigue grade 2-4 et 28% de GVH chronique), les auteurs concluaient à des résultats encourageants dans cette population. Les études

prospectives comparant des protocoles MAC au RIC ont essentiellement été réalisées sur des patients jeunes, et donnent des résultats contradictoire, certaines retrouvant des taux d'OS et de LFS comparables entres les protocoles (131), d'autres étant en faveur du MAC (132). Les données les plus récentes semblent montrer un avantage en survie en faveur du MAC. L'étude américaine conduite par le Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMTCTN) 0901 est une étude de phase 3 qui a randomisé des patients de 18 à 65 ans atteints de LAM ou de SMD de haut risque avec <5% de blastose médullaire, pour une première greffe avec un conditionnement de type RIC ou de type MAC (132). L'étude a été fermée précocement en raison du risque majoré de rechute dans le bras RIC, avec une LFS à 18 mois de 47.3% contre 67.8% pour le MAC. La NRM était augmentée pour le MAC (15.8% vs 4.4% à 18 mois ; p = 0.002), mais sans conséquence sur l'OS qui restait significativement meilleure (OS à 18 mois : 77.5% pour le bras MAC, 67.7% pour le bras RIC). Les taux de GVHD étaient, respectivement pour le MAC et le RIC, de 44.7% et de 31.6% pour l'incidence de GVHD grade 2-4 à J100 (p = 0.024), et de 64% et 47.6% pour l'incidence de GVHD chronique à 18 mois (p = 0.019). Ainsi, certaines revues proposent des conditionnements de type MAC pour les patients capables d'endurer une telle intensité (133), ce qui semble prématuré chez les > 60/65 ans au vu du plus grand nombre d'études donnant des résultats similaires entre le MAC et le RIC (134), de la forte mortalité induite par le MAC, et de l'absence d'étude prospective randomisée évaluant ces 2 conditionnements chez le sujet âgé. Le MAC est pour l'instant réservé aux patients jeunes sans comorbidités, le RIC étant privilégié chez les autres patients (31).

iii. Source du donneur

Traditionnellement, les donneurs géno-identiques intra-familiaux (Matched related donnor, MRD) sont la principale source de cellules souches hématopoïétiques (CSH), mais l'âge diminue la probabilité de présence d'un tel donneur (28% des 65-74 ans (135)). L'utilisation de donneurs alternatifs, avec en premier lieu les donneurs phéno-identiques extra-familiaux (Matched unrelated donnor, MUD), permet d'augmenter la probabilité de trouver un donneur compatible. Il ne semble pas y avoir de différence d'efficacité entre les donneur MRD et MUD pour les sujets âgés. En 2008, le groupe allemand du Cooperative German Transplant Study Group retrouvait des taux de LFS similaires entre ces 2 types de donneurs (136). Ces données ont été récemment confirmées dans l'étude du CALGB qui évaluait le RIC chez les patients > 60 ans, et qui ne retrouvait pas de différence significative en OS, en LFS ou en NRM en fonction des donneurs géno ou phéno-identiques (130).

La greffe haplo-identique (HID), dans laquelle le donneur et le receveur ne partagent qu'un seul haplotype HLA, était initialement associée à une mortalité très élevée (en 1983 : 69% à 6 mois, 86% à 2 ans) et à un fort risque de non prise du greffon (137). Avec l'amélioration des soins de support, des protocoles de conditionnement et des prophylaxies de la GVH notamment par l'utilisation du cyclophosphamide en post greffe, la toxicité des greffes HID a fortement diminué et permet d'élargir les possibilités de donneur chez le sujet âgé. La disponibilité du greffon est par ailleurs plus rapide, avec une plus grande facilité pour reprélever le donneur dans l'hypothèse de DLI (Donnor Lymphocyte Infusion). Trente et un patients > 55 ans greffés en haplo-identiques, ont ainsi été comparés rétrospectivement à 2 groupes de patients MRD et MUD (138). Les patients HID recevaient 2 jours de Cyclophosphamide post greffe puis un traitement immunosuppresseur par Mycophénolate et Ciclosporine A, les autres un traitement par Antithymoglobuline pré greffe et de la Ciclosporine A. Les résultats en OS et en LFS à 2 ans étaient identiques entre HID et MRD, et significativement augmentés par rapport aux MUD. De même, les taux de GVHD aigue grade 2-4 étaient identiques entre HID et MRD, et significativement plus faibles que pour les MUD, alors que le taux de GVHD chronique était significativement plus bas pour les HID par rapport aux MRD et MUD. Ces résultats sont sensiblement identiques à une autre étude rétrospective publiée en 2018 réalisée sur des patients > 60 ans, et qui ne retrouvait pas de différence significative en survie entre HID, MRD et MUD (139). L'incidence de GVHD aigue

était identique entre les 3 bras, mais les HID présentaient significativement moins de GVHD chronique par rapport aux MRD et aux MUD. Ces études supportent la greffe HID comme une excellente alternative chez le sujet âgé.

Les greffes à partir de sang de cordon (UCB) sont avantageuses par le moindre risque de GVHD et une disponibilité plus rapide que les MUD, mais sont moins utilisées du fait d'un plus grand risque de non prise de greffe, d'une reconstitution immunitaire plus tardive et des complications infectieuses qui en découlent (133). Elles restent néanmoins faisables chez le sujet âgé (140), avec des résultats contradictoires en survie et basés sur des études rétrospectives mais qui semblent globalement moins bon que pour les greffes MUD (141).

iv. Effet de la consolidation en pré greffe

Il est désormais bien établi que la MaRD, établie en cytométrie de flux ou en biologie moléculaire par PCR, a une valeur pronostic majeure chez les patients pris en charge pour une LAM, notamment en pré greffe (142,143). De ce constat, il est tentant de consolider les patients en RC1 avec une chimiothérapie intensive pour négativer le plus possible la MaRD et augmenter ainsi l'efficacité de la greffe. En 2000, 431 patients ayant reçu une allogreffe à partir d'un MRD ont ainsi été analysés au sein du registre du CIBMTR (144). En consolidation pré greffe, 62 patients n'avaient rien reçu, 222 patients avaient reçu de la Cytarabine en association avec une anthracycline (type « 1+5 »), 147 avaient reçu au moins une cure d'HDAC. Il n'y avait aucune différence significative ni en survie, ni en rechute, ni en NRM, entre les 3 groupes. Une nouvelle analyse du registre du CIBMTR en 2014 sur des patients traités entre 2000 et 2010 ne retrouvait pas non plus de différence de survie entre les bras absence de consolidation, cytarabine dose standard, et HDAC (145). Inversement, une équipe sud-coréenne a récemment démontré rétrospectivement des résultats en faveur de la consolidation par HDAC. Les taux de LFS à 3 ans étaient respectivement à 73.3%, 66.9% et 45.9%, pour les patients traités en pré greffe par ≥ 2 cures d'HDAC, 1 cure d'HDAC, 0 cure, avec une différence significative en faveur des bras HDAC (146). Une méta analyse récente a également confirmé l'avantage d'une consolidation pré greffe par I/HDAC (147). En l'absence d'étude prospective, il n'y a actuellement aucune recommandation sur la conduite à tenir en pré greffe, que ce soit chez le sujet jeune ou chez le sujet âgé. L'amélioration de l'évaluation de la MaRD pourra probablement apporter une réponse dans les années à venir.

3. Alternatives en cas de non induction

a) Traitements conventionnels

Les alternatives pour les patients non éligibles à l'induction sont limitées aux soins de support et aux thérapies de faible intensité, que sont la Cytarabine à faible dose (LDAC) et les agents hypométhylants (HMA).

La chimiothérapie par LDAC est globalement bien tolérée et fait mieux qu'un traitement simple par Hydroxyurée, elle sert depuis de référence à de nombreuses études comparatives évaluant les nouvelles molécules (148). Avec une OS évaluée à 5.5 mois et une LFS de 8 mois pour les 15 à 25% de patients atteignant une RC, la chimiothérapie par LDAC reste cependant largement sous optimale (148).

La 2ème alternative est celle des HMA, qui ont été évalués prospectivement dans des essais randomisés. En 2010, l'Azacitidine était comparée à une prise en charge conventionnelle dans une population de patients âgés (médiane 70 ans) atteints de SMD de haut risque et de LAM avec blastose médullaire entre 20 et 30%. Avec une OS médiane à 24.5 mois, l'Azacitidine faisait significativement mieux que les patients ayant reçu un traitement conventionnel pour lesquels l'OS médiane était de 16 mois (149). L'étude de phase III AZA-AML-001 a ensuite randomisé 488 patients ≥ 65 ans pris en charge pour une LAM avec ≥ 30% de blastes, entre un traitement par Azacitidine (n = 241) et un traitement conventionnel (LDAC n = 158 ; soins de support n = 44 ; induction 3+7 n = 45) (150). Les résultats étaient en faveur de l'Azacitidine avec une OS médiane à 10.4 mois versus 6.5 mois, mais sans différence significative (p = 0.1). Secondairement, les analyses de sous-groupes ont montré des différences significatives de survie pour les patients avec un caryotype défavorable et ceux avec une dysplasie multilignée (OS médiane respective 6.4 mois versus 3.2 mois, et 12.7 mois versus 6.3 mois) (150,151). C'est probablement sur cette sous-population que l'Azacitidine est le plus efficace. De même, la Décitabine a été évaluée dans une étude internationale de phase III contre LDAC ou soins de support, les résultats montrent une tendance non significative pour la survie (OS médiane 7.7 mois versus 5.0 mois ; p = 0.11) (152). Ces résultats sont globalement mauvais et ces patients doivent avant tout être considérés pour des essais cliniques. La plupart des essais dans cette indication évaluent une association de HMA ou de LDAC, avec une molécule d'intérêt.

b) Nouveaux agents :

- Le Vénétoclax est à ce jour l'une des molécules les plus prometteuses dans la prise en charge des patients non éligibles à l'induction. Les membres anti apoptotiques de la famille Bcl-2, comme Bcl-2, Mcl-1 ou Bcl2l1, sont surexprimés dans les cellules de LAM et induisent une forte chimio résistance (153). Le Vénétoclax, inhibiteur hautement sélectif de Bcl-2, représente donc une molécule d'intérêt qui a déjà été évaluée dans plusieurs essais. L'équipe de Melbourne a ainsi récemment étudié le Vénétoclax à 600 mg administré en continu en association avec une chimiothérapie par LDAC chez des patients de plus de 60 ans (154). Parmi les 58 patients non précédemment traités par HMA, le taux de RC/RCi était de 62% avec une LFS médiane évaluée à 14.8 mois. L'OS médiane était à 13.5 mois et évaluée à 100% à 1 an pour les patients ayant obtenu une RC (34% d'entre eux). L'association Vénétoclax + HMA a également été récemment évaluée dans une étude de phase 1b, dans laquelle des patients ≥ 65 ans non éligibles à l'induction recevait en 1ère ligne du Vénétoclax (400, 800 ou 1200 mg) en association avec soit de l'Azacitidine, soit de la Décitabine (155). L'OS médiane était de 17.5 mois (non atteinte pour la cohorte Vénétoclax 400 mg), avec un taux de RC/RCi de 67% et une LFS médiane de 11.3 mois. Deux études de phase 3, VIALE-A et VIALE-C, sont actuellement en cours pour confirmer les associations du Vénétoclax avec HMA et LDAC (156). Le Vénétoclax a été approuvé par la FDA en Novembre 2018 en association avec LDAC ou HMA en première ligne des patients ≥ 75 ans ou unfit à la chimiothérapie d'induction.

- Les inhibiteurs de FLT3 sont également prometteurs dans cette indication. FLT3 est un récepteur de Tyrosine Kinase exprimé à la surface de la plupart des cellules hématopoïétiques, et joue un rôle majeur dans la prolifération et la survie des cellules myéloïdes (157). Les mutations de *FLT3*, qui sont retrouvées dans environ 1/3 des patients atteints de LAM (158), touchent soit le domaine juxta membranaire (Mutation ITD), soit le domaine intra cytoplasmique (Mutation TKD, typiquement le codon D835), les mutations *FLT3-ITD* conférant un mauvais pronostic à la maladie (159). Depuis 2002, des inhibiteurs de Tyrosine Kinase plus ou moins spécifiques de FLT3 se développent (Figure 1). On distingue ainsi les inhibiteurs de FLT3 de première génération (Sorafenib et Midostaurine), peu spécifiques avec un fort effet « off-target », et les inhibiteurs de 2ème génération plus

spécifiques de FLT3 (Quizartinib, Crenolanib et Gilteritinib) (156). Ces molécules ont des profils d'activités différentes puisqu'on distingue également les inhibiteurs de type 1, actifs sur la forme inactive et active de FLT3, la forme active étant notamment favorisée par la mutation D835 (Midostaurine, Crenolanib et Gilteritinib) ; et les inhibiteurs de type 2, actifs uniquement sur la forme inactive (Sorafenib et Quizartinib) (160). Les anti FLT3 sont essentiellement étudiés en association avec une chimiothérapie intensive puis en maintenance, ainsi que dans les LAM en rechute ou réfractaire (156), mais il existe quelques données en association avec HMA ou LDAC dans le traitement de 1ère ligne du patient unfit pour l'induction (Tableau 1). Ces résultats sont encore très préliminaires dans cette indication et nécessitent d'être recontrôlés dans de plus larges essais.

Figure 1. Spécificité des inhibiteurs de Tyrosine Kinase. *Karaman et al ; Zarrinkar et al* (161,162)

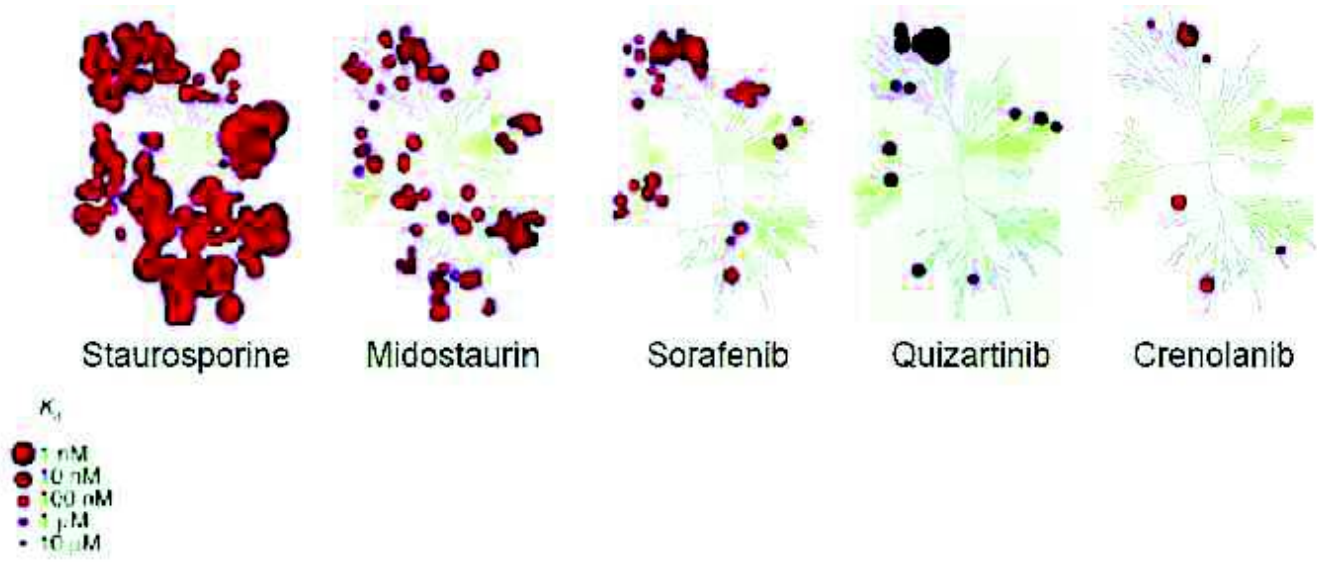


Tableau 3. Anti FLT3 en association avec un traitement non intensif en 1ère ligne des LAM non éligibles à un traitement d'induction. Aza, Azacitidine ; LDAC, faible dose de Cytarabine ; NT, non traitée ; R/R, en rechute ou réfractaire.

Molécule	Association	Population	Nbre	Age (méd)	Réponse	Ref
Sorafenib	Aza	LAM *FLT3* mutée	27	74	RC/RCi : 70% OS méd 8.3 mois LFS méd 14.5 mois	(163)
Midostaurine	Aza	LAM NT (19%) LAM R/R (76%) SMD haut risque (5%)	54	65	RC/RCi : 13% OS méd 5.1 mois LFS méd 4.6 mois 13%	(164)
Quizartinib	Aza (n = 38) LDAC (n=14)	Phase 1 (n = 12) SMD haut risque R/R LAM R/R LMMC R/R Phase 2 (n = 40) SMD haut risque NT LAM NT LMMC NT	52	67	RC/RCi : 63% OS méd 14.8 mois LFS méd non atteinte	(165)
Crenolanib	-	-	-	-	-	-
Gilteritinib	-	-	-	-	-	-

- Les inhibiteurs des histone-désacétylases (HDACi) sont fréquemment évoqués en oncohématologie, mais les résultats en clinique sont globalement décevants. Beaucoup d'essais de phase 2 ont été réalisés en combinant un HDACi avec de l'Azacitidine ou de la Décitabine et ont montré des résultats équivalents à un traitement par HMA isolé (166–168). Une récente méta-analyse a récemment repris 922 patients traités par différents HDACi au sein de 7 études et n'a pas retrouvé de différence significative en réponse ou en survie (169). Pourtant, une étude récente testant le Pracinostat retrouve des résultats encourageants. Le Pracinostat est un HDACi non sélectif qui présente des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques plus intéressantes que les autres HDACi (170,171). Il a récemment été évalué dans une étude de phase 2 en association avec de l'Azacitidine sur une population de patients ≥ 65 ans non éligibles à l'induction (172). Les résultats sont prometteurs puisque sur les 55 patients inclus, 46% ont atteint une RC/RCi, la LFS médiane était à 12.6 mois et l'OS médiane à 19.1 mois, avec une bonne tolérance. Un essai de phase 3 randomisé contre placebo est actuellement en cours aux Etats-Unis.

- Les inhibiteurs d'IDH font partie depuis peu de l'arsenal thérapeutique des cliniciens. Les mutations d'*IDH* sont souvent retrouvées dans les LAM (7 à 14% pour *IDH1* ; 8 à 19% pour *IDH2* (173)), avec une valeur pronostic incertaine qui varie probablement en fonction du sous type de mutation et de l'association avec d'autres anomalies moléculaires (174). *IDH* muté est responsable de la formation de 2-hydroxyglutarate à partir d'alpha-kétoglutarate, qui va lui-même inhiber la déméthylation de l'ADN et des histones via son action sur TET2 et WT1, bloquant ainsi la différentiation cellulaire (175). Les mutations d'*IDH1*, *IDH2*, *TET2* et *WT1* sont mutuellement exclusives (176,177). L'efficacité des inhibiteurs, l'Ivosidenib pour IDH1 et l'Enasidenib pour IDH2, a été démontrée dans 2 études de phase 1/2 ce qui a permis leur approbation par la FDA en monothérapie dans l'indication des LAM *IDH* mutée en rechute ou réfractaire (178,179). De même que pour les inhibiteurs de FLT3, les anti IDH sont actuellement plus évalués sur des maladies en rechute ou en association avec un traitement intensif. Une étude de phase 1b/2 est pourtant en cours, traitant des patients en 1ère ligne non éligibles à l'induction, IDH mutés, par une association Ivosidenib ou Enasidenib et de l'Azacitidine (180). Les résultats préliminaires sont encourageants puisque sur 17 patients traités, avec un âge médian de 75 ans pour l'Ivosidenib et de 68 ans pour l'Enasidenib, le taux de réponse globale était de 71%, avec au total 35% de RC. Deux études de phase 3 sont également en cours, AGILE pour l'Ivosidenib et IDHENTIFY pour l'Enasidenib, et vont évaluer prospectivement et de façon randomisée l'association anti IDH + thérapie conventionnelle versus thérapie conventionnelle en 1ère ligne chez le sujet âgé non éligible à la chimiothérapie intensive. Le syndrome de différentiation reste le principal risque de ces molécules, un rapport récent en estimait la fréquence à 19% dont 5% mortels (181).

- Le Volasertib est un inhibiteur des Polo Like Kinase (PLK). Les membres de la famille des PLK jouent un rôle majeur dans la division cellulaire (maturation du centrosome, entrée en phase mitotique, assemblage du fuseau, cytokinèse) (182). Parmi les thérapies inhibitrices du cycle cellulaire, c'est le Volasertib qui a montré les résultats les plus favorables. Dans un essai de phase 2, 87 patients pris en charge pour une LAM non précédemment traitée, et considérés non éligible à un traitement intensif ont été randomisés pour recevoir un traitement par Volasertib + LDAC ou du LDAC en monothérapie (183). Avec un âge médian de 75 ans, les données étaient en faveur du bras avec Volasertib, puisqu'on retrouvait une augmentation non significative du taux de RC/RCi (31.0% versus 13.3%), et une

augmentation significative de l'OS (8.0 mois vs 5.2 mois) et de la survie sans évènement (EFS) (médiane 5.6 mois vs 2.3 mois). La survie est donc améliorée par le Volasertib mais les durées de réponse restent très faibles et le profil de toxicité montre une moins bonne tolérance sur le plan infectieux et digestif. Une étude de phase 3 est en cours depuis 2014.

- Les inhibiteurs de l'enzyme activatrice de NEDD8 (NAE) font partie d'une classe de molécules moins connues, mais elles semblent également donner de bons résultats dans cette indication. NAE catalyse l'activation de NEDD8, elle-même impliquée dans l'activité d'une enzyme ubiquitine ligase dont les substrats sont des protéines clefs de la régulation du cycle cellulaire, comme IκB (184). L'inhibiteur de NAE le plus avancé en clinique est le Pevonedistat qui avait montré une activité en phase 1 en monothérapie (185). La phase 2 a évalué le Pevonedistat en association avec de l'Azacitidine sur une cohorte de 64 patients avec un âge médian de 75 ans, atteints de LAM non précédemment traitée (186). Avec une bonne tolérance (au total 11 décès non imputables au traitement et 4 sorties d'études, 2 pour neutropénie fébrile imputable, 2 pour atteinte de la dose maximale tolérée), le taux de réponse globale était de 50% dont 78% de RC/RCi, l'OS médiane était à 7 mois (18.8 mois pour les répondeurs).

- L'inhibition de la voie Hedgehog est une autre possibilité dans la LAM. Plusieurs études ont montré une hyperactivation de la voie Hedgehog dans les cellules souches leucémiques et dans des lignées blastiques à l'origine d'une prolifération accrue et d'une chimiorésistance de ces cellules (187,188). La combinaison du Glasdegib, inhibiteur sélectif de la protéine SMO (effecteur essentiel de la voie Hedgehog), avec une chimiothérapie par LDAC, a ainsi été évaluée dans une étude de phase 2 randomisée ayant inclus 132 patients atteints de LAM ou de SMD de haut risque non précédemment traités (189). Le Glasdegib en association avec LDAC a montré un bénéfice clinique par rapport au LDAC seul avec un taux de réponse globale dans la population LAM de 26.9% versus 5.3%, et une OS médiane de 8.8 mois versus 4.9 mois, conduisant la FDA à approuver le Glasdegib en 1ère ligne chez le sujet unfit en association avec une chimiothérapie par LDAC. Une large étude de phase 3 randomisée en double aveugle est actuellement en cours, évaluant Azacitidine + Glasdegib versus Azacitidine + Placebo.

- Beaucoup d'autres molécules sont à l'étude ; en Angleterre, le programme « Pick a winner » a déjà permis d'évaluer une dizaine de produit chez des patients > 60 ans non précédemment traités. L'objectif du « Pick a winner » est d'évaluer une à une différentes thérapies contre le traitement standard, ici une chimiothérapie par LDAC, et de sélectionner celles qui augmentent significativement le taux de réponse afin de les inclure dans des essais plus larges dont l'objectif sera cette fois la survie (190). Le critère d'amélioration du taux de RC est critiquable au vu des résultats des phase 3 de l'Azacitidine versus LDAC, qui malgré l'absence d'amélioration du taux de RC retrouvaient bien une augmentation significative de la survie (149,150). Le Tipifarnib, le Trioxyde d'Arsenic, la Vosaroxine, en association avec LDAC, et la Sapacitabine en monothérapie ont ainsi été éliminés du programme pour absence d'efficacité en terme de réponse par rapport à la chimiothérapie par LDAC seule (191–194). Le GO + LDAC, le Tosedostat + LDAC et la Clofarabine en monothérapie n'ont pas montré d'avantage en survie (195–197). Le Quizartinib est toujours en cours d'évaluation.

Objectifs de l'étude :

A l'instar des sujets jeunes, l'allogreffe est actuellement considérée comme le meilleur moyen de prévenir la récidive chez les sujets âgés atteints de LAM avec un pronostic intermédiaire ou défavorable, même si aucune étude prospective n'a montré son intérêt par rapport à une chimiothérapie seule. Dans cette étude rétrospective et unicentrique, nous avons souhaité évaluer différentes modalités de stratégies post induction chez des sujets âgés > 60 ans en RC1. L'objectif était de comparer les effets de la chimiothérapie intensive par I/HDAC par rapport à la chimiothérapie non intensive par 1+5, dans un premier temps en l'absence de greffe autologue ou allogénique de CSH, puis en traitement pré greffe.

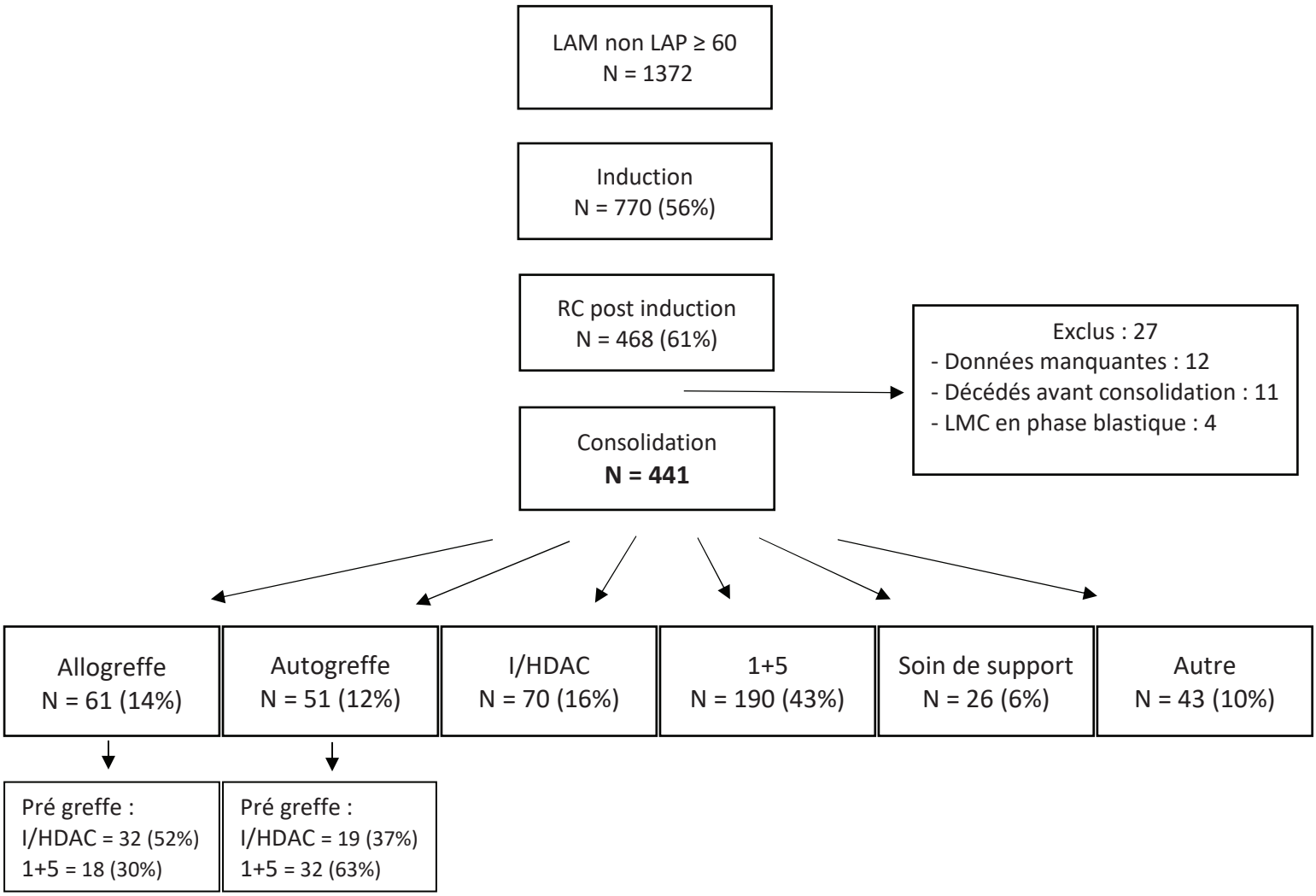
Matériels et méthodes :

1. Recueil des données

Dans cette étude rétrospective observationnelle, nous avons récupéré les données de l'ensemble des patients ≥ 60 ans pris en charge pour une LAM à l'institut Paoli Calmettes (Marseille) entre Janvier 1995 et Décembre 2014. Parmi eux, nous avons sélectionné et analysé les patients avec une LAM non LAP qui ont atteint une RC après 1 ou 2 cycles d'induction. Les informations à propos du diagnostic (date du diagnostic, type de LAM (de novo ou secondaire), statut avec caractéristiques myélodysplasiques, classification FAB, classification OMS, antécédents de chimiothérapie ou de radiothérapie, PS, résultats biologiques, LDH, pourcentage de blastes médullaires et périphériques, envahissement neuro méningé, caryotype, statut mutationnel pour *NPM1*/*FLT3-ITD*/*CEBPA*), du traitement (type d'induction, résultat de l'induction, type de consolidation, rechute, traitement de rattrapage) et du résultat final ont été collectées. La classification ELN 2017 a été utilisée pour la stratification pronostic des patients (31).

A partir de notre base de données, nous avons identifié 1372 patients ≥ 60 ans pris en charge pour une LAM non LAP non antérieurement traitée (Fig. 2). Sept cent soixante-dix patients (56%) ont reçu une chimiothérapie d'induction, parmi lesquels 468 (61%) ont obtenu une RC après 1 ou 2 cycles d'induction. Vingt-sept patients ont été exclus de l'analyse (12 pour données manquantes, 11 sont décédés avant de démarrer la consolidation, 4 étaient des LMC en phase blastique). Un total de 441 patients ayant reçu au moins une cure de consolidation a été analysé. Cette étude rétrospective a été réalisée en accord avec les critères de la déclaration d'Helsinski et approuvée par le comité interne de relecture.

Figure 2 : Schéma de traitement des patients. I/HDAC (Au moins un cycle de Cytarabine ≥ 1 g/m2 minimum 3 jours +/- anthracycline) ; 1+5 (Au moins un cycle d'anthracycline + faible dose de Cytarabine ≤ 200 mg/m^2)



2. Critères de réponse et de rechute

La RC ou la RCi était définie comme la reconstitution d'une hématopoïèse avec < 5% de blastes médullaires et une absence de maladie leucémique extra médullaire. La rechute était définie par la présence d'au moins un de ces critères : réapparition de blastes leucémiques en périphérie, récidive d'une blastose médullaire ≥ 5%, apparition de maladie leucémique extra médullaire.

3. Protocoles d'induction et de consolidation

Tous les patients ont reçu un schéma d'induction basé sur l'association d'une anthracycline et de Cytarabine. Différents protocoles ont été utilisés durant la période de l'étude : Idarubicine 8 mg/m2 intraveineux J1-5 + Cytarabine 100 mg/m2 en perfusion continue J1-7 ; Idarubicine 12mg/m2 intraveineux J1-3 + Cytarabine 100 mg/m2 en perfusion continue J1-7 ; Daunorubicine 45-60 mg/m2 intraveineux J1-3 + Cytarabine 100 mg/m2 en perfusion continue J1-7. Tous les patients qui ont nécessité un 2ème cycle d'induction pour obtenir la RC ont reçu une cure identique, ou une combinaison de Cytarabine avec du Topotecan ou de l'Amsacrine. Les patients ayant obtenu une RC après 1 ou 2 cycles d'induction, et qui avaient reçu au moins une cure de consolidation, ont été inclus. Nous les avons séparés en 6 groupes en fonction des modalités de la consolidation qu'ils avaient reçu : allogreffe de CSH, autogreffe de CSH, I/HDAC (au moins un cycle de chimiothérapie intensive par Cytarabine ≥ 1 g/m2 pendant au moins 3 jours, ± associé à une anthracycline, et pas de greffe de CSH), 1+5 (au moins un cycle associant une anthracycline pendant 1 ou 2 jours avec du LDAC (Cytarabine ≤ 200 mg/m2/jour en sous cutané pendant 5 jours), et pas de greffe de CSH), soins de support (LDAC, 6-mercaptopurinethol et méthotrexate PO (6-MP), ou association de LDAC et de 6-MP), autres (HMA, thérapies ciblées, immunothérapie, autres chimiothérapies).

4. Analyses statistiques

Les données cliniques, démographiques, et de toxicité étaient décrites en nombre (fréquence) pour les variables catégorielles, et en médiane (intervalle) ou en moyenne (+/- écart type) pour les variables continues. L'association entre les variables catégorielles était déterminée par un test exact de Fisher. Pour les variables continues, la corrélation était évaluée par un test non paramétrique de Mann Whitney. Le suivi était calculé en utilisant la méthode de Kaplan Meier inversée. L'OS était défini comme le délai entre la date de RC et la date de décès ; les patients toujours en vie à la date de dernière visite étaient censurés à droite. La LFS était définie comme le délai entre la date de RC et la date de rechute ou de décès ; les patients n'ayant pas présenté d'événement à la date de dernière visite étaient censurés à droite. Les comparaisons entre les données de survie, de NRM, et de proportion de seconds cancers était réalisées en utilisant un test du logrank. Les données de survie ont été comparées entre les groupes I/HDAC et 1+5, et entre les patients traités ou non par I/HDAC avant autogreffe ou allogreffe. Des analyses univariées et un modèle à risques proportionnels de Cox ont été réalisés pour l'OS et la LFS, pour les facteurs pronostics suivants : allogreffe (oui versus non), âge (≥65 ans versus 60-64 ans), risque cytogénétique (défavorable versus intermédiaire/favorable), PS (0-1 versus 2-4), et leucocytose au diagnostic (< 20 G/L versus > 20 G/L). Les Hazard Ratios ont été réalisés avec des intervalles de confiance bilatéraux selon la méthode de Wald et les p-valeurs pour la significativité. Les analyses ont également été réalisées en sous-groupes en fonction de l'âge et du risque cytogénétique, et ont été présentées sous forme de forestplots. Tous les tests étaient à deux queues et ont été réalisés à un niveau de significativité $\alpha=0.05$. Les analyses statistiques ont été réalisées avec les logiciels SAS® 9.3, R version 3.3.2, le package *forestplot* version 1.7.2 et GraphPad Prism version 5.00 pour Windows, GraphPad Software, San Diego California USA, www.graphpad.com.

Résultats :

1. Caractéristiques démographiques

Les caractéristiques cliniques des 441 patients sont présentées dans le tableau 3. L'âge médian au diagnostic était de 67 ans (60-84). Trois cent quatre-vingt-quatre (87%) patients avaient des LAM *de novo* et 57 (13%) des LAM secondaires (37 post SMD, 10 post SMP, 10 post LMMC). La leucocytose médiane au diagnostic était à 6.6 $x10^9$/L (0.5-436). Les données cytogénétiques étaient disponibles pour 97% des patients : 41 (9%) étaient classifiés dans le groupe favorable, 297 (67%) dans le groupe intermédiaire, et 91 (21%) dans le groupe défavorable. Les données sur le statut mutationnel de *NPM1* et *FLT3* étaient disponibles pour 109 patients (36%) avec une cytogénétique intermédiaire. Parmi eux, 33 patients (30%) avaient un statut *NPM1*m/*FLT3*nm et ont donc été rebasculés dans le groupe de pronostic favorable selon la classification ELN 2017.

Les modalités de consolidation consistaient en une allogreffe pour 61 patients (14%), autogreffe pour 51 patients (11%), I/HDAC pour 70 patients (16%), 1+5 pour 190 patients (43%), soins de support pour 26 patients (6%), et d'autres thérapies pour 43 patients (10%) (immunothérapie = 28, HMA = 7, thérapies ciblées = 5, autre type de chimiothérapie = 3).

Tableau 4 : Données cliniques des 441 patients *Selon la classification ELN 2017 ** Patients avec cytogénétique intermédiaire, ou FLT3m/nm < 0.5.

Age médian (intervalle), années	**67 (60-84)**
Sexe M/F, nombre	262/179
Leucocytose médiane (intervalle), x10^9/L	6.6 (0.5-436)
Hb médiane (intervalle), g/dl	9.3 (3.6-15)
Pq médiane (range), x10^9/L	64 (4-863)
PS (n, %)	
0-1	283 (64)
2-4	51 (12)
Inconnu	107 (24)
FAB (n, %)	
0-6-7	64 (15)
1-2	175 (40)
4-5	172 (39)
Inconnu	30 (7)
LAM avec CM (n, %)	174 (39)
LAM secondaire (n, %)	57 (13)
LAM-it (n, %)	58 (13)
Cytogénétique (n, %)*	
Favorable	41 (9)
Intermédiaire	297 (67)
Défavorable	91 (21)
Inconnu	12 (3)
NPM1*m/*FLT3*nm (n = 109) (n, %)*	33 (30)
2 cycles d'induction (n,%)	57 (13)

2. Survie des patients et facteurs pronostics

Avec un suivi médian à partir de la RC de 77.7 mois (95% CI, [73.7-95.3]), la LFS et l'OS médiane étaient respectivement de 11.5 mois [9.7-12.7] et 19.5 mois [16.1-22.2]. En analyse univariée, seule la consolidation par allogreffe (HR=0.54 [0.38-0.77]), p<0.001) avait un impact favorable sur l'OS, alors que l'âge ≥ 65 ans (HR=1.38 [1.10-1.74], p=0.006), le PS ≥ 2 (HR=1.63[1.18-2.24], p=0.003) et le profil cytogénétique défavorable (HR=1.85 [1.44-2.38], p < 0.001) avaient un effet négatif. En analyse multivariée, les résultats étaient similaires pour l'effet de l'allogreffe (HR=0.57 [0.38-0.84], p=0.005), pour le profil cytogénétique défavorable (HR=2.03 [1.52-2.71], p<0.001), et pour le PS ≥ 2 (HR=1.56 [1.11-2.18], p=0.009), alors que l'âge ≥ 65 ans et la leucocytose> 20 G/L n'avaient pas d'impact sur l'OS. Les données étaient strictement identiques pour la LFS, *c.a.d.* allogreffe (HR=0.43 [0.29-0.63], p<0.001), caryotype défavorable (HR=2.12 [1.58-2.83], p<0.001), et PS ≥ 2 (HR=1.43 [1.02-1.99], p=0.04).

Tableau 5. Analyse multivariée pour l'OS et la LFS

	OS		**LFS**	
	HR	P	HR	p
Allogreffe (Oui vs non)	0.57 [0.38,0.84]	0.0049	0.43 [0.29,0.63]	<.0001
Age (<65 ans vs ≥ 65 ans)	1.23 [0.93,1.62]	0.1424	1.12 [0.86,1.47]	0.3925
Caryotype (Défav. vs interm/fav)	2.03 [1.52,2.71]	<.0001	2.12 [1.58,2.83]	<.0001
PS (0-1 vs 2-4)	1.56 [1.11,2.18]	0.0094	1.43 [1.02,1.99]	0.0371
Leucocytose (< 20 G/L vs > 20 G/L)	0.88 [0.66,1.16]	0.3518	0.88 [0.67,1.16]	0.3629

3. Comparaison I/HDAC versus 1+5 en l'absence de greffe

Efficacité : Nous avons évalué la survie des patients traités par I/HDAC (n=70) en comparaison avec les patients traités par 1+5 (n=190). Les caractéristiques cliniques sont décrites dans le tableau 6. Les patients traités par 1+5 recevaient une moyenne de 3.5 cycles (± 2.1), alors que les patients traités par I/HDAC recevaient une moyenne de 1.8 cycle (± 0.9). Il y avait significativement plus de patients < 65 ans et de cytogénétique favorable dans le groupe I/HDAC. Les patients traités par 1+5 recevaient significativement plus de traitement de maintenance par 6-MP et Méthotrexate.

Avec un suivi médian de 81 mois [71.9-93.4], 207 patients ont rechuté (55 dans le bras I/HDAC vs 152 dans le bras 1+5) et 215 sont décédés (195 après rechute et 20 en RC1). Il n'y avait pas de différence significative en LFS ou en OS entre les 2 groupes de traitement. La LFS médiane était de 8.8 mois [7.0-11.8] dans le groupe I/HDAC et de 10.6 mois [8.2-13.1] dans le groupe 1+5 (HR=0.99 [0.74-1.34], p=0.96). L'OS médiane était de 18.2 mois [12.6-26.1] et de 18.7 mois [14.7-22.2] pour les patients traités respectivement par I/HDAC et par 1+5 (HR=0.89 [0.66-1.21], p=0.47) (Fig. 3).

Les résultats des analyses en sous-groupes sont présentés dans la figure 4. Le traitement par I/HDAC était significativement associé à une meilleure OS dans le sous-groupe de cytogénétique favorable (médiane 27.1 mois vs 16.0 mois, p=0.04), alors que le traitement par 1+5 était significativement associé à une meilleure OS dans le sous-groupe de cytogénétique défavorable. On ne retrouvait pas de différence significative entre les 2 modalités de traitement en fonction de l'âge (60-64 ans et ≥ 65 ans), ou dans le sous-groupe favorable de la classification ELN (caryotype favorable associé au caryotype intermédiaire avec *NPM1*m/*FLT3*nm).

Tableau 6. Caractéristiques des patients au sein des bras I/HDAC et 1+5 *Selon la classification ELN 2017 ** Patients avec cytogénétique intermédiaire, ou FLT3m/nm < 0.5 ***Methotrexate 100-200 mg 2x/semaine + 6-Mercaptopurinethol 100-200 mg/jour

	I/HDAC N = 70	**1+5 N = 190**	**p**
Age médian (intervalle), années	64 (60-80)	69 (60-84)	<0.0001***
Sexe, M/F, nombre	36/34	111/79	0.40
Leucocytose médiane (intervalle), x10^9/L	12.3 (0.5-187)	6.0 (0.5-436)	0.09
PS (n, %)			0.83
0-1	46 (66)	119 (62)	
2-4	10 (14)	24 (13)	
Inconnu	14 (20)	47 (25)	
FAB (n, %)			0.25
0-6-7	6 (9)	34 (18)	
1-2	27 (39)	72 (38)	
4-5	34 (49)	74 (39)	
Inconnu	3 (4)	10 (5)	
LAM-CM (n, %)	23 (33)	75 (39)	0.09
LAM secondaire (n, %)	9 (13)	25 (13)	1.0
LAM-it (n, %)	12 (17)	31 (16)	0.86
Cytogénétique* (n, %)			< 0.0001***
Favorable	28 (40)	7 (4)	
Intermédiaire	26 (37)	133 (70)	
Défavorable	16 (23)	41 (22)	
Inconnu	0 (0)	9 (5)	
NPM1*m / *FLT3*nm (n, %)*	7 (70)	16 (36)	0.23
Nombre de cycle (moyenne, écart-type)	1.8 (0.9)	3.5 (2.1)	
Maintenance par MP* (n, %)**	19 (27)	98 (51)	0.0007***

Figure 3. Survie sans leucémie (LFS) et survie globale (OS) à partir de la RC, au sein des groupes I/HDAC et 1+5, chez les patients non transplantés

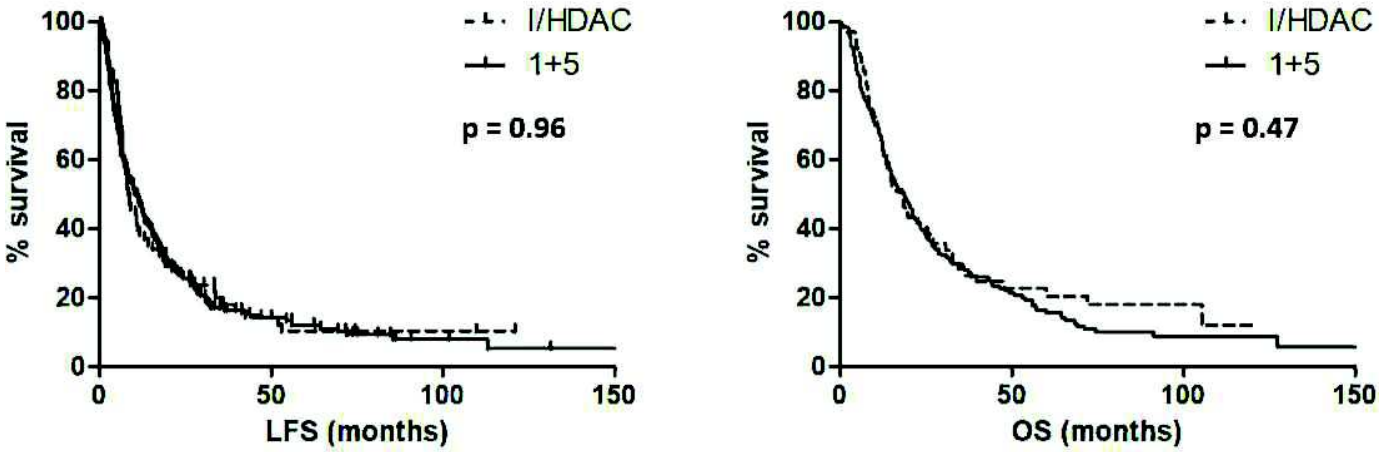
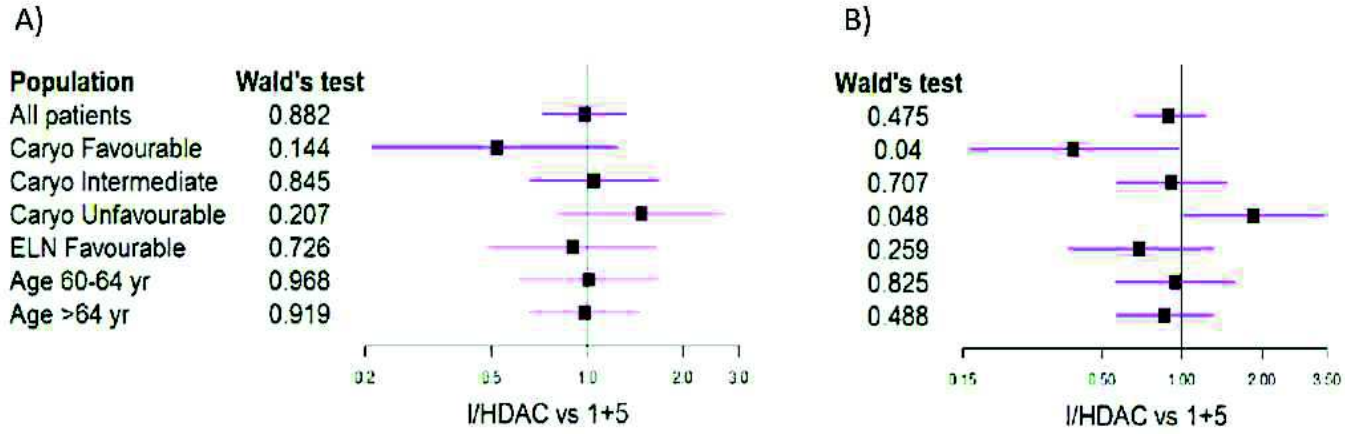


Figure 4. Forest plot des analyses en sous-groupes pour la LFS (A) et l'OS (B) à partir de la RC, au sein des groupes I/HDAC et 1+5, chez les patients non transplantés



Toxicité : Les patients traités par I/HDAC passaient significativement plus de temps à l'hôpital (médiane 32 jours vs 8 jours dans le groupe 1+5, p < 0.0001) (Tableau 7). Les nombres médians de transfusion en culots globulaires rouges (CGR) et en culots plaquettaires (CP) étaient également significativement plus élevés dans le groupe I/HDAC (9 vs 4, p < 0.0001 et 3 vs 0 p < 0.0001) (Tableau 7).

Parmi les 260 patients, 20 sont décédés en RC1 (5 dans le groupe I/HDAC, 15 dans le groupe 1+5), responsable d'une NRM à 1 an de 2.9% [0%-41.1%] pour I/HDAC et de 4.4% [0.19%-21.0%] pour le 1+5 (p = 0.82). Dix patients ont développé un cancer secondaire (2 lymphomes non hodgkinien, 2 cancers de vessie, 1 cancer du sein, 1 cancer de prostate, 1 cancer du poumon, 1 mésothéliome, 1 thrombocytémie essentielle, 1 mastocytose systémique). Le temps médian entre la RC de la LAM et le diagnostic de cancer secondaire était de 41.5 mois et l'incidence était similaire entre les 2 groupes de traitement : incidence à 5 ans : 11.7% [0.0%-67.2%] vs 9.0% [0.14-41.3] pour I/HDAC vs 1+5 respectivement (p=0.92).

Tableau 7. Toxicité chez les patients traités par I/HDAC ou par 1+5 en l'absence de greffe, ou avant greffe autologue ou allogénique de CSH

	Absence de greffe (n=240)			**Greffe allogénique de CSH (n=42)**			**Greffe autologue de CSH (n=48)**		
	I/HDAC n=68	**1+5 n=172**	**p**	**I/HDAC n=27**	**1+5 n=15**	**p**	**I/HDAC n=18**	**1+5 n=31**	**p**
Nombre médian de nuits d'hospitalisation (intervalle)	32 (0-104)	8 (0-67)	< 0.0001***	83 (27-200)	47 (25-171)	0.02*	45 (31-114)	21 (11-41)	< 0.0001***
Nombre médian de transfusion de CGR (intervalle)	9 (0-34)	4 (0-37)	< 0.0001***	12 (6-48)	14 (2-28)	0.30	11.5 (5-24)	4 (0-13)	< 0.0001***
Nombre médian de transfusion de CP (intervalle)	3 (0-21)	0 (0-18)	< 0.0001***	7 (0-35)	4 (0-15)	0.048*	4.5 (0-12)	0 (0-6)	< 0.0001***

4. Comparaison I/HDAC versus 1+5 avant greffe de CSH

Efficacité : Parmi les 61 patients qui ont reçu une allogreffe en RC1, 32 ont reçu au moins 1 cycle d'I/HDAC (avec ou sans anthracycline), et 18 ont reçu au moins 1 cycle de 1+5 avant la greffe. Onze patients ont reçu un autre type de traitement et ont donc été exclus de l'analyse comparative (3 autogreffe, 4 HMA, 1 thérapie ciblée, 3 pas de traitement). Les patients traités pas 1+5 étaient significativement plus âgés que les patients traités par I/HDAC (médiane 66 vs 62 ans, p = 0.0002). Le nombre de cycle de chimiothérapie reçu avant la greffe était identique entre les 2 groupes (moyenne 1.6) (Tableau 8).

L'OS et la LFS médiane pour le groupe allogreffe était de 53.0 mois et 25.8 mois respectivement. La LFS n'était pas significativement différente entre les 2 groupes (LFS médiane 45.3 mois avec I/HDAC vs 53.0 mois avec 1+5, p = 0.73) (Fig. 5). L'OS était également comparable entre les 2 groupes de traitement (OS médiane 55.8 mois avec I/HDAC vs 53.0 mois avec 1+5, p = 0.62). Neuf (28%) et 5 (27%) des patients ont rechuté, respectivement dans les groupes avec et sans I/HDAC.

Cinquante et un patients ont reçu une autogreffe de CSH. Parmi eux, 19 ont reçu une chimiothérapie par I/HDAC et 32 par 1+5 avant la greffe. Les patients traités par 1+5 étaient plus âgés que les patients traités par I/HDAC (âge médian 68 ans vs 61 ans, p = 0.0001), et recevaient un nombre similaire de cycle avant la greffe (1.1 (±0.3) pour le 1+5 vs 1.2 (±0.4) pour I/HDAC) (Tableau 8).

L'OS et la LFS médiane au sein des patients autogreffés était de 29.4 mois et de 13.3 mois respectivement. On observait une tendance non significative à une meilleure survie dans le groupe des patients ayant reçu du I/HDAC (LFS médiane 24.9 mois vs 11.7 mois pour I/HDAC vs 1+5 respectivement, p = 0.20 ; OS médiane 33.8 mois vs 17.7 mois pour I/HDAC vs 1+5 respectivement, p = 0.08) (Fig. 5).

Toxicité : Les patients ayant été traités par I/HDAC avant auto ou allogreffe de CSH, ont passé significativement plus de temps en hospitalisation, et ont reçu plus de CGR et de CP comparativement aux patients traités par 1+5 (Tableau 7).

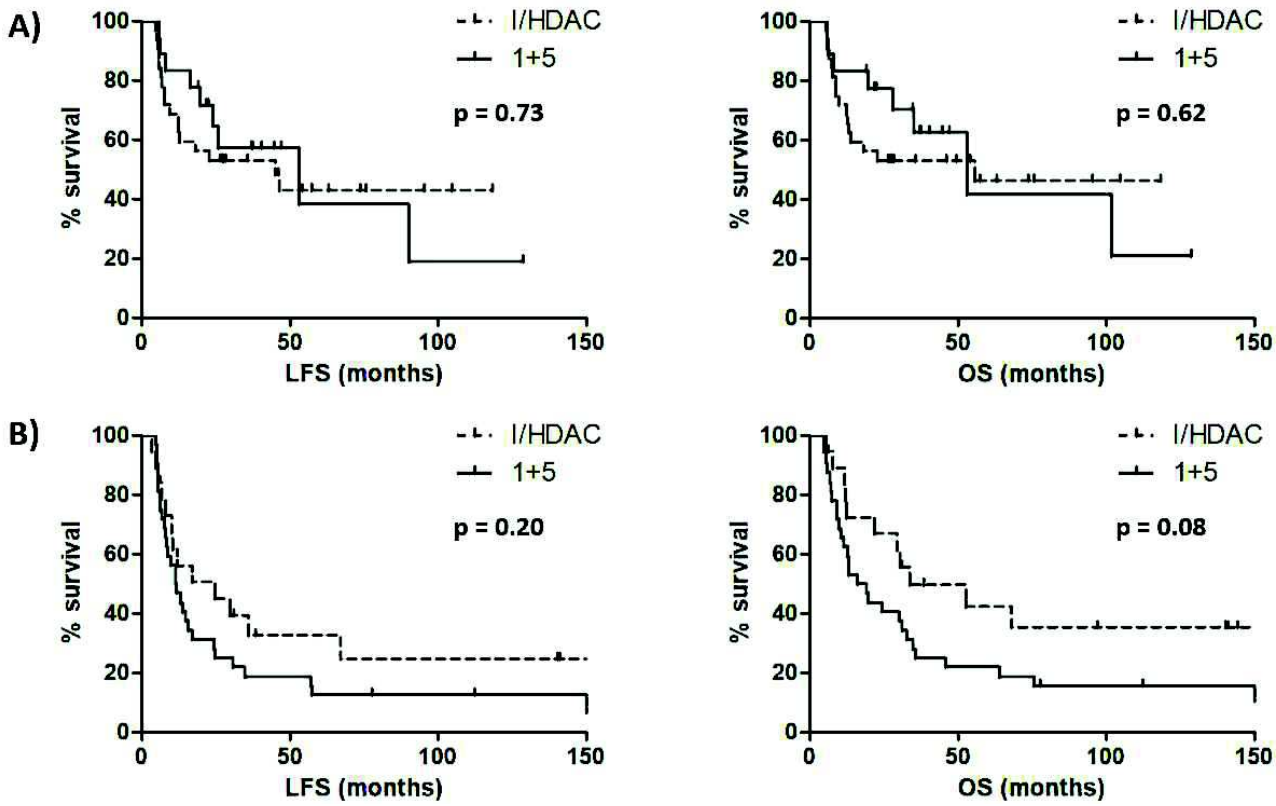
La mortalité n'était pas significativement différente entre les 2 groupes après greffe allogénique (NRM à 5 ans : 28.7% et 44.4% pour les patients traités par I/HDAC et 1+5 respectivement avant la greffe, sans différence significative (p = 0.78)), ou après greffe

autologue (NRM à 5 ans : 0% vs 10% pour les patients traités par I/HDAC et 1+5 respectivement avant la greffe, sans différence significative (p = 0.37)).

Tableau 8 : Caractéristiques des patients au sein des groups allo et autogreffe de CSH, en fonction du traitement reçu avant la greffe *Selon la classification ELN 2017

	Greffe allogénique n = 50			**Greffe autologue n = 51**		
	I/HDAC n = 32	**1+5 n = 18**	**p**	**I/HDAC n = 19**	**1+5 n = 32**	**p**
Age médian (intervalle), années	62 (60-68)	66 (60-69)	0.0002 ***	61 (60-65)	68 (61-77)	<0.0001 ***
Sexe, M/F, nombre	18/14	12/6	0.39	12/7	22/10	0.76
Leucocytose médiane (intervalle), x10^9/L	6.4 (0.8-192)	2.2 (0.7-230)	0.25	3.5 (0.9-148)	10.9 (0.9-110)	0.10
PS (n, %)			0.36			0.99
0-1	23 (71)	16 (89)		10 (53)	17 (53)	
2-4	3 (9)	1 (6)		1 (5)	2 (6)	
Inconnu	6 (19)	1 (6)		8 (42)	13 (41)	
FAB (n, %)			0.49			0.20
0-6-7	7 (22)	4 (22)		1 (5)	1 (3)	
1-2	15 (47)	6 (33)		9 (47)	12 (38)	
4-5	8 (25)	4 (22)		5 (26)	17 (53)	
Inconnu	2 (6)	4 (22)		4 (21)	2 (6)	
LAM-CM (n, %)	14 (44)	8 (44)	0.77	7 (37)	6 (19)	0.15
LAM secondaire (n, %)	2 (6)	4 (22)	0.09	4 (21)	1 (3)	0.052
LAM-it (n, %)	3 (9)	3 (17)	0.65	3 (16)	3 (9)	0.66
Cytogénetique * (n, %)			0.13			0.04*
Favorable	2 (6)	0 (0)		0 (0)	4 (13)	
Intermédiaire	18 (56)	15 (83)		13 (68)	26 (81)	
Défavorable	12 (38)	3 (17)		5 (26)	1 (3)	
Inconnu	0 (0)	0 (0)		1 (5)	1 (3)	
***NPM1*m/*FLT3*nm (n, %)**	1 (10)	0 (0)	0.39	2 (25)	0 (0)	
Nombre de cycle (moyenne, écart-type)	1.6 (0.9)	1.6 (0.6)		1.2 (0.4)	1.1 (0.3)	

Figure 5. Survie globale (OS) et survie sans leucémie (LFS) depuis la date de RC en fonction du traitement reçu avant la greffe de CSH : I/HDAC vs 1+5 A) Avant greffe allogénique B) Avant greffe autologue



5. Comparaison des autres groupes de traitement

Les données de survie et de NRM en fonction des différents groupes de traitement sont résumées dans le tableau 9. L'allogreffe était significativement associée à une meilleure LFS versus autogreffe (p = 0.03), versus I/HDAC (p = 0.0001), et versus 1+5 (p < 0.0001). L'OS était également significativement augmentée versus I/HDAC (p = 0.02) et versus 1+5 (p = 0.0006), mais pas versus autogreffe (p = 0.24). Les données de toxicité autogreffe versus allogreffe sont en faveur du groupe autogreffe, avec une augmentation significative de la NRM chez les patients allogreffés (à 5 ans 33.6% vs 5.6%, p = 0.001).

Il n'y avait pas de différence significative en LFS entre le groupe autogreffe et le groupe I/HDAC (p = 0.12) ou le groupe 1+5 (p = 0.054). Il n'y avait pas non plus de différence en OS entre autogreffe et I/HDAC (p = 0.28), mais on observait une différence significative entre autogreffe et 1+5 en faveur de l'autogreffe (p = 0.04).

Tableau 9. OS médiane, LFS médiane, et NRM à 1 an en fonction des différents groupes de traitement

	OS médiane, mois	**LFS médiane, mois**	**NRM (à 1 an)**
Allogreffe	53.0 [18.17,101.88]	25.8 [15.44,90.28]	16.9% [3.6,38.5]
Autogreffe	29.4 [12.78,34.99]	13.3 [8.80,24.41]	0%
I/HDAC	18.2 [12.55,26.09]	8.8 [6.97,11.76]	2.9% [0-41.1]
1+5	18.7 [14.72,22.24]	10.6 [8.21,13.14]	4.4% [0.19-21.0]
Soins de support	7.8 [6.37,14.29]	7.3 [3.98,8.71]	20.7% [1.1-57.7]
Autres	23.2 [16.23,25.20]	10.4 [7.79,13.01]	0%

Discussion :

Nous exposons ici les résultats d'une large étude rétrospective sur les effets des différentes modalités de consolidation administrées à 441 patients ≥ 60 ans en RC1. Notre objectif était de présenter des données en vie réelle, afin de déterminer si l'utilisation d'une consolidation intensive pouvait améliorer la survie et représenter une meilleure stratégie pré greffe par rapport aux stratégies non intensives.

Avec un suivi médian de quasiment 7 ans, nos résultats confirment le mauvais pronostic des patients âgés atteints de LAM. Ainsi, même en sélectionnant les patients éligibles à une induction et qui ont obtenu une RC1, l'OS et la LFS médiane étaient respectivement de 19.5 mois et de 11.5 mois. Ces résultats sont en accord avec les données récentes provenant d'études multicentriques, évaluant la LFS médiane entre 10 et 15 mois (61,98,198). Notre étude montre également que l'administration d'une chimiothérapie intensive par I/HDAC n'augmente ni l'OS ni la LFS par rapport à une consolidation non intensive, que les patients soient greffés ou non dans un second temps.

Comme pour toute étude sans cohorte de contrôle, et encore plus dans le cas d'une étude rétrospective, la répartition des patients au seins des différents groupes de traitement était biaisée. Comme attendu, les patients traités par I/HDAC étaient significativement plus jeunes et avaient plus souvent des caryotypes de bon pronostic par rapport aux patients traités par 1+5. Malgré cette différence, la LFS et l'OS dans le groupe I/HDAC n'était pas supérieure au groupe 1+5. Plusieurs études ont prospectivement évalué une stratégie de chimiothérapie intensive versus non intensive chez des patients en RC1. En 2001, le CALGB retrouvait une LFS médiane à 10 mois chez des patients traités par des cycles répétés de LDAC, versus 11 mois chez des patients traités par une association de IDAC et de Mitoxantrone (80). Nos résultats sont comparables avec une LFS médiane à 10.6 mois dans le bras non intensif et 8.8 mois pour le bras intensif. L'essai du BGMT 95 montrait des résultats similaires, puisque l'administration d'une cure supplémentaire d'IDAC à une consolidation standard par 1+5 n'augmentait pas la survie des patients (53). Plus récemment, le groupe ALFA dans l'essai ALFA-9803 retrouvait une meilleure LFS et une meilleure OS chez des patients > 65 ans en RC1 traités par 1+5, par rapport à des patients traités par un cycle de chimiothérapie intensive (qui consistait en une association en 4+7 d'Idarubicine et de Cytarabine) (70).

L'analyse en sous-groupe retrouvait un meilleur pronostic pour les patients traités par I/HDAC avec une cytogénétique favorable. Ces résultats sont en accord avec les précédentes données de l'ECOG, qui montraient que des cycles répétés d'HDAC (> 3g/m2) étaient associés à une meilleure LFS et une meilleure OS chez les patients jeunes atteints de LAM-CBF (199,200). Du fait de la rareté de ce groupe cytogénétique chez le sujet âgé, peu d'études supportent cette conclusion. Il a déjà été suggéré que les sujets âgés avec une t(8 ;21) traités par I/HDAC présentaient un meilleur pronostic que ceux traités avec une stratégie non intensive (72). Dans cette étude, le bénéfice en survie des patients ayant reçu une chimiothérapie intensive est biaisé par un meilleur état général. Par ailleurs, la LFS était similaire, sous entendant que la différence en OS n'était pas directement reliée à un taux de rechute moins important.

De façon paradoxale, l'impact favorable du traitement intensif observé chez les patients atteints de LAM-CBF n'était pas confirmé dans le groupe favorable de la classification ELN 2017, c*.a.d.* en ajoutant les patients avec une cytogénétique intermédiaire et un statut moléculaire *NPM1*m/*FLT3-ITD*nm (ou un ratio allélique faible). Le bon pronostic de ce sous-groupe moléculaire a été confirmé dans plusieurs études (74,75), mais les effets du I/HDAC n'ont jamais été évalués dans cette population. Dans notre étude il n'y avait pas de différence significative dans le groupe favorable selon l'ELN, mais le nombre limité de patients avec une génétique favorable (n = 23) ne permet de tirer aucune conclusion définitive.

Le sous-groupe de cytogénétique défavorable est toujours à l'heure actuelle un sous-groupe de très mauvais pronostic. Toutes les thérapies disponibles produisent des résultats très limitées, et l'intérêt de la chimiothérapie intensive est très discutable. Dans notre étude nous montrons que pour les 91 patients avec une cytogénétique défavorable, l'utilisation du I/HDAC est associé à une moins bonne OS comparativement au traitement par 1+5. Ces résultats suggèrent que ces patients bénéficient plus d'un traitement moins intensif mais délivré sur une plus longue période.

Par ailleurs, l'utilisation du I/HDAC était associée à une toxicité plus importante, avec des durées d'hospitalisation plus longue et un plus grand nombre de transfusions. Ces résultats sont en accord avec la toxicité décrite dans l'étude ALFA-9803 (70). Nous remarquons également une incidence élevée de cancers secondaires, estimée à 10% à 5 ans pour les patients traités par I/HDAC et par 1+5. Le SEER a publié une analyse récente dans laquelle le

risque de second cancer chez les patients âgés atteints de LAM était augmenté de 27% par rapport à la population générale (201). Cette augmentation significative du risque, qui n'était pas associée à l'intensité du traitement dans notre étude, est importante à connaitre lors de l'analyse des essais cliniques réalisés chez ces patients, pour éviter d'attribuer à tort un risque cancérogène aux nouvelles thérapies.

Le deuxième objectif auquel nous voulions répondre était de déterminer l'impact des différentes modalités de consolidation lorsqu'elles étaient utilisées en stratégie pré-transplantation, l'hypothèse étant qu'une stratégie intensive avant la greffe résulte en une plus faible MaRD qui elle-même est associée à une meilleure survie en post greffe (202,203). Plusieurs études ont montré que les patients traités par I/HDAC avant allogreffe avaient des taux de survie et de CIR comparables à d'autres approches (144,145). Pourtant, ces résultats ont récemment été contredits par le rapport récent de Rashidi et al (147) qui ont étudié une cohorte de 126 patients LAM avec une MaRD négative au moment de la greffe. Dans cette étude, les patients qui avaient reçu une chimiothérapie par I/HDAC avant la greffe avaient une meilleure OS/LFS. Il est à noter que dans ces études la majorité des patients étaient des jeunes adultes et que peu de données concernant les sujets âgés sont actuellement disponibles. Nos résultats, qui montrent une OS et une LFS similaires entre I/HDAC et le 1+5, ne sont pas en faveur d'un rôle de la chimiothérapie intensive avant la greffe, mais des cohortes plus importantes sont nécessaires pour parvenir à une conclusion.

Il n'existe aucune donnée sur l'intérêt du I/HDAC avant autogreffe de CSH chez le sujet âgé. Associée à une NRM plus faible que l'allogreffe de CSH, la question est plus de redéfinir sa place dans cette population. Plusieurs études récentes ont montré que la greffe autologue reste une option acceptable pour ces patients (111,112). Bien que non significative, nous avons trouvé une tendance en faveur d'une meilleure survie pour les patients traités par I/HDAC avant l'autogreffe. En l'absence d'effet GVL, la MaRD a probablement une valeur pronostic plus importante dans la greffe autologue que dans la greffe allogénique, expliquant cette tendance en faveur de l'intensification pré greffe.

Une autre interrogation importante est celle du nombre de cycles de consolidation à administrer. Depuis l'essai AML-11 du MRC, aucune étude n'a prospectivement évalué cette question chez le sujet âgé. Cette étude évaluait 1 cycle versus 4 cycles de consolidation chez des sujets âgés en RC1, il n'y avait pas de différence significative ni en OS, ni en LFS, ni en taux de rechute (81). Dans notre étude, le nombre de cycle était arbitrairement de 2 pour la

chimiothérapie par I/HDAC et de 6 pour le 1+5. Le nombre de cycles reçus était très variables, particulièrement dans le groupe 1+5, mais les raisons pour lesquelles les patients recevaient un nombre différent de celui fixé étaient nombreuses et difficile à analyser rétrospectivement. Ainsi, nos données ne permettent pas de dire si l'administration de 6 cures de 1+5 ou de 2 cures de I/HDAC est justifiée. Des essais comparatifs et prospectifs sont nécessaires pour répondre à cette question.

Nos données confirment également le bénéfice de l'allogreffe en prévention de la rechute avec une LFS médiane à 25.8 mois, significativement meilleure que toutes les autres stratégies de post induction. Chez les sujets jeunes, les patients présentant un pronostic favorable selon l'ELN, avec une LFS à 3 ans à 55% en cas de chimiothérapie (204), sont les seuls à ne pas avoir d'indication d'allogreffe en première ligne, ce qui est par conséquent aussi appliqué chez les sujets âgés. Bien qu'ayant également une valeur pronostic significative, les conséquences thérapeutiques de la classification ELN semblent pourtant moins adaptées chez le sujet > 60 ans puisque la LFS à 3 ans est évaluée à 24% pour le sous-groupe de pronostic favorable (204). Il est dès lors légitime de considérer l'allogreffe en 1ère ligne chez ces patients, ce qui est déjà proposé par certaines équipes (205). Ainsi, il y aurait une indication d'allogreffe en RC1 pour tous les patients > 60 ans, et des nouvelles classifications pronostics seraient nécessaires pour adapter la prise en charge thérapeutique.

Trois molécules (CPX-351, GO et Midostaurine) récemment approuvées par la FDA sont désormais utilisées à l'induction et à la consolidation. Le rôle de ces nouvelles thérapies en post RC reste encore obscur et l'indication se base essentiellement sur l'intérêt qu'elles ont démontré pendant l'induction. Pour le moment, ni la Midostaurine ni le GO utilisés en consolidation n'ont montré d'effet mesurable sur la survie (206). Les données de notre étude ne prennent évidemment pas en compte ces nouvelles thérapies, pour lesquelles il y a très peu de recul sur une éventuelle place après l'induction. D'autres molécules (Azacitidine, Enasidenib, Ivosidenib, Vénétoclax…) sont en cours d'évaluation dans cette indication, et les stratégies de consolidation du sujet âgé risquent d'évoluer rapidement avec l'arrivée de ces thérapies.

Conclusion :

La LAM du sujet âgé conserve un pronostic très péjoratif, avec une survie médiane à 19.5 mois pour la minorité des patients ayant reçu une chimiothérapie d'induction. En consolidation, nos résultats confirment le bénéfice en survie obtenu avec l'allogreffe de CSH par rapport aux autres stratégies. Pour la majorité des patients ayant reçu une chimiothérapie, il n'y a pas de différence significative en faveur de l'intensification par I/HDAC, le 1+5 faisant aussi bien en survie et avec une toxicité moindre. Cette donnée est également valable pour les patients ayant reçu une greffe allogénique ou autologue après la chimiothérapie de consolidation, avec quelques réserves au vu de la tendance observée en faveur de l'I/HDAC pré autogreffe, et de la valeur pronostic majeur de la MaRD en pré allogreffe.

En conclusion, cette étude rétrospective confirme qu'il n'y a pas d'argument en faveur de l'intensification par I/HDAC chez les sujets âgés en RC1, qu'une greffe soit prévue dans un second temps ou pas. Nous présentons également des données concrètes qui, au vu des mauvais résultats globaux, confirment la nécessité de nouvelles stratégies post induction chez ces patients. Avec les découvertes thérapeutiques récentes (207), nous sommes à un tournant dans la prise en charge de la LAM au sein duquel les stratégies modernes de maintenance ont probablement un rôle majeur à jouer.

Références :

1. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016 [Internet]. SEER. [cité 31 mai 2019]. Disponible sur: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/index.html

2. Xie Y, Davies SM, Xiang Y, Robison LL, Ross JA. Trends in leukemia incidence and survival in the United States (1973-1998). Cancer. 1 mai 2003;97(9):2229-35.

3. Pinto A, Zagonel V, Ferrara F. Acute myeloid leukemia in the elderly: biology and therapeutic strategies. Crit Rev Oncol Hematol. sept 2001;39(3):275-87.

4. Bennett JM, Catovsky D, Daniel M-T, Flandrin G, Galton D a. G, Gralnick HR, et al. Proposals for the Classification of the Acute Leukaemias French-American-British (FAB) Co-operative Group. Br J Haematol. 1976;33(4):451-8.

5. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 19 2016;127(20):2391-405.

6. Miyazaki Y, Kuriyama K, Miyawaki S, Ohtake S, Sakamaki H, Matsuo T, et al. Cytogenetic heterogeneity of acute myeloid leukaemia (AML) with trilineage dysplasia: Japan Adult Leukaemia Study Group-AML 92 study. Br J Haematol. janv 2003;120(1):56-62.

7. Weinberg OK, Seetharam M, Ren L, Seo K, Ma L, Merker JD, et al. Clinical characterization of acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes as defined by the 2008 WHO classification system. Blood. 26 févr 2009;113(9):1906-8.

8. Granfeldt Østgård LS, Medeiros BC, Sengeløv H, Nørgaard M, Andersen MK, Dufva IH, et al. Epidemiology and Clinical Significance of Secondary and Therapy-Related Acute Myeloid Leukemia: A National Population-Based Cohort Study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 nov 2015;33(31):3641-9.

9. Kayser S, Döhner K, Krauter J, Köhne C-H, Horst HA, Held G, et al. The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML. Blood. 17 févr 2011;117(7):2137-45.

10. Fong CT, Brodeur GM. Down's syndrome and leukemia: epidemiology, genetics, cytogenetics and mechanisms of leukemogenesis. Cancer Genet Cytogenet. sept 1987;28(1):55-76.

11. Greene ME, Mundschau G, Wechsler J, McDevitt M, Gamis A, Karp J, et al. Mutations in GATA1 in both transient myeloproliferative disorder and acute megakaryoblastic leukemia of Down syndrome. Blood Cells Mol Dis. déc 2003;31(3):351-6.

12. Grimwade D, Walker H, Harrison G, Oliver F, Chatters S, Harrison CJ, et al. The predictive value of hierarchical cytogenetic classification in older adults with acute myeloid leukemia (AML): analysis of 1065 patients entered into the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. Blood. 1 sept 2001;98(5):1312-20.

13. Mrózek K, Heerema NA, Bloomfield CD. Cytogenetics in acute leukemia. Blood Rev. juin 2004;18(2):115-36.

14. Thiede C, Koch S, Creutzig E, Steudel C, Illmer T, Schaich M, et al. Prevalence and prognostic

impact of NPM1 mutations in 1485 adult patients with acute myeloid leukemia (AML). Blood. 15 mai 2006;107(10):4011-20.

15. Kottaridis PD, Gale RE, Frew ME, Harrison G, Langabeer SE, Belton AA, et al. The presence of a FLT3 internal tandem duplication in patients with acute myeloid leukemia (AML) adds important prognostic information to cytogenetic risk group and response to the first cycle of chemotherapy: analysis of 854 patients from the United Kingdom Medical Research Council AML 10 and 12 trials. Blood. 15 sept 2001;98(6):1752-9.

16. Preudhomme C, Sagot C, Boissel N, Cayuela J-M, Tigaud I, de Botton S, et al. Favorable prognostic significance of CEBPA mutations in patients with de novo acute myeloid leukemia: a study from the Acute Leukemia French Association (ALFA). Blood. 15 oct 2002;100(8):2717-23.

17. Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. Blood. 21 janv 2010;115(3):453-74.

18. Schlenk RF, Kayser S, Bullinger L, Kobbe G, Casper J, Ringhoffer M, et al. Differential impact of allelic ratio and insertion site in FLT3-ITD-positive AML with respect to allogeneic transplantation. Blood. 27 nov 2014;124(23):3441-9.

19. Mendler JH, Maharry K, Radmacher MD, Mrózek K, Becker H, Metzeler KH, et al. RUNX1 mutations are associated with poor outcome in younger and older patients with cytogenetically normal acute myeloid leukemia and with distinct gene and MicroRNA expression signatures. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 sept 2012;30(25):3109-18.

20. Devillier R, Mansat-De Mas V, Gelsi-Boyer V, Demur C, Murati A, Corre J, et al. Role of ASXL1 and TP53 mutations in the molecular classification and prognosis of acute myeloid leukemias with myelodysplasia-related changes. Oncotarget. 10 avr 2015;6(10):8388-96.

21. Pratcorona M, Abbas S, Sanders MA, Koenders JE, Kavelaars FG, Erpelinck-Verschueren CAJ, et al. Acquired mutations in ASXL1 in acute myeloid leukemia: prevalence and prognostic value. Haematologica. mars 2012;97(3):388-92.

22. Rücker FG, Schlenk RF, Bullinger L, Kayser S, Teleanu V, Kett H, et al. TP53 alterations in acute myeloid leukemia with complex karyotype correlate with specific copy number alterations, monosomal karyotype, and dismal outcome. Blood. 1 mars 2012;119(9):2114-21.

23. Browse the Tables and Figures - SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2014 [Internet]. SEER. [cité 4 mai 2019]. Disponible sur: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2014/browse_csr.php?sectionSEL=13&pageSEL=sect_13_table.13.html

24. Wedding U, Bokemeyer C, Meran JG, Working Group Geriatric Oncology of the German Society for Haematology and Oncology (DGHO), Austrian Society for Haematology and Oncology (OGHO), German Society for Geriatrics (DGG). Elderly patients with acute myeloid leukaemia: characteristics in biology, patients and treatment. Recommendations of the Working Group Geriatric Oncology of the German Society for Haematology and Oncology (DGHO), the Austrian Society for Haematology and Oncology (OGHO) and the German Society for Geriatrics (DGG). Onkologie. févr 2004;27(1):72-82.

25. Leith CP, Kopecky KJ, Godwin J, McConnell T, Slovak ML, Chen IM, et al. Acute myeloid

leukemia in the elderly: assessment of multidrug resistance (MDR1) and cytogenetics distinguishes biologic subgroups with remarkably distinct responses to standard chemotherapy. A Southwest Oncology Group study. Blood. 1 mai 1997;89(9):3323-9.

26. Dombret H, Itzykson R. How and when to decide between epigenetic therapy and chemotherapy in patients with AML. Hematol Am Soc Hematol Educ Program. 08 2017;2017(1):45-53.

27. Kantarjian H, O'brien S, Cortes J, Giles F, Faderl S, Jabbour E, et al. Results of intensive chemotherapy in 998 patients age 65 years or older with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome: predictive prognostic models for outcome. Cancer. 1 mars 2006;106(5):1090-8.

28. Fröhling S, Schlenk RF, Kayser S, Morhardt M, Benner A, Döhner K, et al. Cytogenetics and age are major determinants of outcome in intensively treated acute myeloid leukemia patients older than 60 years: results from AMLSG trial AML HD98-B. Blood. 15 nov 2006;108(10):3280-8.

29. Gupta V, Xu W, Keng C, Alibhai SMH, Brandwein J, Schimmer A, et al. The outcome of intensive induction therapy in patients >or=70 years with acute myeloid leukemia. Leukemia. juin 2007;21(6):1321-4.

30. Vey N, Coso D, Bardou V-J, Stoppa A-M, Braud A-C, Bouabdallah R, et al. The benefit of induction chemotherapy in patients age > or = 75 years. Cancer. 15 juill 2004;101(2):325-31.

31. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. 26 2017;129(4):424-47.

32. Othus M, Kantarjian H, Petersdorf S, Ravandi F, Godwin J, Cortes J, et al. Declining rates of treatment-related mortality in patients with newly diagnosed AML given « intense » induction regimens: a report from SWOG and MD Anderson. Leukemia. févr 2014;28(2):289-92.

33. Loh KP, Klepin HD. Geriatric Assessment in Older Patients with Acute Myeloid Leukemia. Cancers. 6 juill 2018;10(7).

34. Deschler B, Ihorst G, Platzbecker U, Germing U, März E, de Figuerido M, et al. Parameters detected by geriatric and quality of life assessment in 195 older patients with myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia are highly predictive for outcome. Haematologica. févr 2013;98(2):208-16.

35. Klepin HD, Geiger AM, Tooze JA, Kritchevsky SB, Williamson JD, Pardee TS, et al. Geriatric assessment predicts survival for older adults receiving induction chemotherapy for acute myelogenous leukemia. Blood. 23 mai 2013;121(21):4287-94.

36. Rosko A, Artz A. Aging: Treating the Older Patient. Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. 2017;23(2):193-200.

37. Sorror ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. Blood. 15 oct 2005;106(8):2912-9.

38. Malfuson J-V, Etienne A, Turlure P, de Revel T, Thomas X, Contentin N, et al. Risk factors and

decision criteria for intensive chemotherapy in older patients with acute myeloid leukemia. Haematologica. déc 2008;93(12):1806-13.

39. Cancer and Leukemia Group B 8461, Farag SS, Archer KJ, Mrózek K, Ruppert AS, Carroll AJ, et al. Pretreatment cytogenetics add to other prognostic factors predicting complete remission and long-term outcome in patients 60 years of age or older with acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 8461. Blood. 1 juill 2006;108(1):63-73.

40. Champlin R. Reduced intensity allogeneic hematopoietic transplantation is an established standard of care for treatment of older patients with acute myeloid leukemia. Best Pract Res Clin Haematol. sept 2013;26(3):297-300.

41. Versluis J, Hazenberg CLE, Passweg JR, van Putten WLJ, Maertens J, Biemond BJ, et al. Post-remission treatment with allogeneic stem cell transplantation in patients aged 60 years and older with acute myeloid leukaemia: a time-dependent analysis. Lancet Haematol. oct 2015;2(10):e427-436.

42. Luger SM. Treating the Elderly Patient with Acute Myelogenous Leukemia. ASH Educ Program Book. 12 avr 2010;2010(1):62-9.

43. Krug U, Röllig C, Koschmieder A, Heinecke A, Sauerland MC, Schaich M, et al. Complete remission and early death after intensive chemotherapy in patients aged 60 years or older with acute myeloid leukaemia: a web-based application for prediction of outcomes. Lancet Lond Engl. 11 déc 2010;376(9757):2000-8.

44. Löwenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, Schouten HC, Graux C, Ferrant A, et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. N Engl J Med. 24 sept 2009;361(13):1235-48.

45. Gupta V, Chun K, Yi Q-L, Minden M, Schuh A, Wells R, et al. Disease biology rather than age is the most important determinant of survival of patients > or = 60 years with acute myeloid leukemia treated with uniform intensive therapy. Cancer. 15 mai 2005;103(10):2082-90.

46. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Kell J, Cavenagh J, Kjeldsen L, et al. A randomized comparison of daunorubicin 90 mg/m2 vs 60 mg/m2 in AML induction: results from the UK NCRI AML17 trial in 1206 patients. Blood. 18 juin 2015;125(25):3878-85.

47. Rowe JM, Neuberg D, Friedenberg W, Bennett JM, Paietta E, Makary AZ, et al. A phase 3 study of three induction regimens and of priming with GM-CSF in older adults with acute myeloid leukemia: a trial by the Eastern Cooperative Oncology Group. Blood. 15 janv 2004;103(2):479-85.

48. Pautas C, Merabet F, Thomas X, Raffoux E, Gardin C, Corm S, et al. Randomized study of intensified anthracycline doses for induction and recombinant interleukin-2 for maintenance in patients with acute myeloid leukemia age 50 to 70 years: results of the ALFA-9801 study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 févr 2010;28(5):808-14.

49. Gardin C, Chevret S, Pautas C, Turlure P, Raffoux E, Thomas X, et al. Superior long-term outcome with idarubicin compared with high-dose daunorubicin in patients with acute myeloid leukemia age 50 years and older. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 janv 2013;31(3):321-7.

50. Saini L, Brandwein J, Turner R, Larratt L, Hamilton M, Peters A, et al. The fludarabine,

cytarabine, and granulocyte colony-stimulating factor (FLAG) chemotherapy regimen is an alternative to anthracycline-based therapy for the treatment of acute myeloid leukemia for patients with pre-existing cardiac disease. Eur J Haematol. nov 2016;97(5):471-8.

51. Raut LS. Novel formulation of cytarabine and daunorubicin: A new hope in AML treatment. South Asian J Cancer. mars 2015;4(1):38-40.

52. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, Newell LF, Lin TL, Ritchie EK, et al. Final results of a phase III randomized trial of CPX-351 versus 7+3 in older patients with newly diagnosed high risk (secondary) AML. J Clin Oncol. 20 mai 2016;34(15_suppl):7000-7000.

53. Pigneux A, Perreau V, Jourdan E, Vey N, Dastugue N, Huguet F, et al. Adding lomustine to idarubicin and cytarabine for induction chemotherapy in older patients with acute myeloid leukemia: the BGMT 95 trial results. Haematologica. oct 2007;92(10):1327-34.

54. Pigneux A, Béné MC, Salmi L-R, Dumas P-Y, Delaunay J, Bonmati C, et al. Improved Survival by Adding Lomustine to Conventional Chemotherapy for Elderly Patients With AML Without Unfavorable Cytogenetics: Results of the LAM-SA 2007 FILO Trial. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 27 sept 2018;JCO2018787366.

55. Holowiecki J, Grosicki S, Giebel S, Robak T, Kyrcz-Krzemien S, Kuliczkowski K, et al. Cladribine, but not fludarabine, added to daunorubicin and cytarabine during induction prolongs survival of patients with acute myeloid leukemia: a multicenter, randomized phase III study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 juill 2012;30(20):2441-8.

56. Pluta A, Robak T, Wrzesien-Kus A, Katarzyna Budziszewska B, Sulek K, Wawrzyniak E, et al. Addition of cladribine to the standard induction treatment improves outcomes in a subset of elderly acute myeloid leukemia patients. Results of a randomized Polish Adult Leukemia Group (PALG) phase II trial. Am J Hematol. avr 2017;92(4):359-66.

57. Kantarjian H, Gandhi V, Cortes J, Verstovsek S, Du M, Garcia-Manero G, et al. Phase 2 clinical and pharmacologic study of clofarabine in patients with refractory or relapsed acute leukemia. Blood. 1 oct 2003;102(7):2379-86.

58. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Kell J, Nielsen OJ, Dennis M, et al. A comparison of clofarabine with ara-C, each in combination with daunorubicin as induction treatment in older patients with acute myeloid leukaemia. Leukemia. 2017;31(2):310-7.

59. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. N Engl J Med. 03 2017;377(5):454-64.

60. Schlenk RF, Weber D, Fiedler W, Salih HR, Wulf G, Salwender H, et al. Midostaurin added to chemotherapy and continued single-agent maintenance therapy in acute myeloid leukemia with FLT3-ITD. Blood. 21 févr 2019;133(8):840-51.

61. Castaigne S, Pautas C, Terré C, Raffoux E, Bordessoule D, Bastie J-N, et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet Lond Engl. 21 avr 2012;379(9825):1508-16.

62. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Kell J, Freeman S, Kjeldsen L, et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy improves survival in older patients with acute myeloid

leukemia. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 nov 2012;30(32):3924-31.

63. Amadori S, Suciu S, Stasi R, Salih HR, Selleslag D, Muus P, et al. Sequential combination of gemtuzumab ozogamicin and standard chemotherapy in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: results of a randomized phase III trial by the EORTC and GIMEMA consortium (AML-17). J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 déc 2013;31(35):4424-30.

64. Petersdorf SH, Kopecky KJ, Slovak M, Willman C, Nevill T, Brandwein J, et al. A phase 3 study of gemtuzumab ozogamicin during induction and postconsolidation therapy in younger patients with acute myeloid leukemia. Blood. 13 juin 2013;121(24):4854-60.

65. Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR, Delaunay J, Petersdorf S, Othus M, et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. Lancet Oncol. août 2014;15(9):986-96.

66. Brandwein JM, Geddes M, Kassis J, Kew AK, Leber B, Nevill T, et al. Treatment of older patients with acute myeloid leukemia (AML): a Canadian consensus. Am J Blood Res. 2013;3(2):141-64.

67. Cassileth PA, Harrington DP, Hines JD, Oken MM, Mazza JJ, McGlave P, et al. Maintenance chemotherapy prolongs remission duration in adult acute nonlymphocytic leukemia. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. avr 1988;6(4):583-7.

68. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, Berg DT, Powell BL, Schulman P, et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. Cancer and Leukemia Group B. N Engl J Med. 6 oct 1994;331(14):896-903.

69. Cassileth PA, Lynch E, Hines JD, Oken MM, Mazza JJ, Bennett JM, et al. Varying intensity of postremission therapy in acute myeloid leukemia. Blood. 15 avr 1992;79(8):1924-30.

70. Gardin C, Turlure P, Fagot T, Thomas X, Terre C, Contentin N, et al. Postremission treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia in first complete remission after intensive induction chemotherapy: results of the multicenter randomized Acute Leukemia French Association (ALFA) 9803 trial. Blood. 15 juin 2007;109(12):5129-35.

71. Bloomfield CD, Lawrence D, Byrd JC, Carroll A, Pettenati MJ, Tantravahi R, et al. Frequency of prolonged remission duration after high-dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetic subtype. Cancer Res. 15 sept 1998;58(18):4173-9.

72. Prébet T, Boissel N, Reutenauer S, Thomas X, Delaunay J, Cahn J-Y, et al. Acute myeloid leukemia with translocation (8;21) or inversion (16) in elderly patients treated with conventional chemotherapy: a collaborative study of the French CBF-AML intergroup. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 oct 2009;27(28):4747-53.

73. Ostronoff F, Othus M, Lazenby M, Estey E, Appelbaum FR, Evans A, et al. Prognostic significance of NPM1 mutations in the absence of FLT3-internal tandem duplication in older patients with acute myeloid leukemia: a SWOG and UK National Cancer Research Institute/Medical Research Council report. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 avr 2015;33(10):1157-64.

74. Wang J, Ma Z, Wang Q, Guo Q, Huang J, Yu W, et al. Prognostic utility of six mutated genes for older patients with acute myeloid leukemia. Int J Cancer. 15 avr 2018;142(8):1664-70.

75. Singh H, Asali S, Werner LL, DeAngelo DJ, Ballen KK, Amrein PC, et al. Outcome of older adults with cytogenetically normal AML (CN-AML) and FLT3 mutations. Leuk Res. déc 2011;35(12):1611-5.

76. Sperr WR, Zach O, Pöll I, Herndlhofer S, Knoebl P, Weltermann A, et al. Karyotype plus NPM1 mutation status defines a group of elderly patients with AML (≥60 years) who benefit from intensive post-induction consolidation therapy. Am J Hematol. déc 2016;91(12):1239-45.

77. Heiblig M, Labussière-Wallet H, Nicolini FE, Michallet M, Hayette S, Sujobert P, et al. Prognostic Value of Genetic Alterations in Elderly Patients with Acute Myeloid Leukemia: A Single Institution Experience. Cancers. 22 avr 2019;11(4).

78. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Hunter AE, Kjeldsen L, Yin J, et al. Optimization of chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: results of the medical research council AML15 trial. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 sept 2013;31(27):3360-8.

79. Löwenberg B. Sense and nonsense of high-dose cytarabine for acute myeloid leukemia. Blood. 3 janv 2013;121(1):26-8.

80. Stone RM, Berg DT, George SL, Dodge RK, Paciucci PA, Schulman PP, et al. Postremission therapy in older patients with de novo acute myeloid leukemia: a randomized trial comparing mitoxantrone and intermediate-dose cytarabine with standard-dose cytarabine. Blood. 1 août 2001;98(3):548-53.

81. Goldstone AH, Burnett AK, Wheatley K, Smith AG, Hutchinson RM, Clark RE, et al. Attempts to improve treatment outcomes in acute myeloid leukemia (AML) in older patients: the results of the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. Blood. 1 sept 2001;98(5):1302-11.

82. Büchner T, Hiddemann W, Berdel WE, Wörmann B, Schoch C, Fonatsch C, et al. 6-Thioguanine, cytarabine, and daunorubicin (TAD) and high-dose cytarabine and mitoxantrone (HAM) for induction, TAD for consolidation, and either prolonged maintenance by reduced monthly TAD or TAD-HAM-TAD and one course of intensive consolidation by sequential HAM in adult patients at all ages with de novo acute myeloid leukemia (AML): a randomized trial of the German AML Cooperative Group. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 15 déc 2003;21(24):4496-504.

83. Wang ES. Treating acute myeloid leukemia in older adults. Hematol Am Soc Hematol Educ Program. 5 déc 2014;2014(1):14-20.

84. Rees JK, Gray RG, Swirsky D, Hayhoe FG. Principal results of the Medical Research Council's 8th acute myeloid leukaemia trial. Lancet Lond Engl. 29 nov 1986;2(8518):1236-41.

85. Burnett AK, Milligan D, Goldstone A, Prentice A, McMullin M-F, Dennis M, et al. The impact of dose escalation and resistance modulation in older patients with acute myeloid leukaemia and high risk myelodysplastic syndrome: the results of the LRF AML14 trial. Br J Haematol. mai 2009;145(3):318-32.

86. Pui C-H, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med. 12 janv 2006;354(2):166-78.

87. Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, Lowenberg B, Fenaux P, Estey EH, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. Blood. 26 févr 2009;113(9):1875-91.

88. Preisler H, Davis RB, Kirshner J, Dupre E, Richards F, Hoagland HC, et al. Comparison of three remission induction regimens and two postinduction strategies for the treatment of acute nonlymphocytic leukemia: a cancer and leukemia group B study. Blood. mai 1987;69(5):1441-9.

89. Löwenberg B, Suciu S, Archimbaud E, Haak H, Stryckmans P, de Cataldo R, et al. Mitoxantrone versus daunorubicin in induction-consolidation chemotherapy--the value of low-dose cytarabine for maintenance of remission, and an assessment of prognostic factors in acute myeloid leukemia in the elderly: final report. European Organization for the Research and Treatment of Cancer and the Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Hovon Group. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. mars 1998;16(3):872-81.

90. Miyawaki S, Sakamaki H, Ohtake S, Emi N, Yagasaki F, Mitani K, et al. A randomized, postremission comparison of four courses of standard-dose consolidation therapy without maintenance therapy versus three courses of standard-dose consolidation with maintenance therapy in adults with acute myeloid leukemia: the Japan Adult Leukemia Study Group AML 97 Study. Cancer. 15 déc 2005;104(12):2726-34.

91. Choi YW, Jeong SH, Ahn MS, Lee HW, Kang SY, Choi J-H, et al. Oral Maintenance Chemotherapy with 6-Mercaptopurine and Methotrexate in Patients with Acute Myeloid Leukemia Ineligible for Transplantation. J Korean Med Sci. 2015;30(10):1416.

92. Oshimi K, Oshimi Y, Akutsu M, Takei Y, Saito H, Okada M, et al. Cytotoxicity of interleukin 2-activated lymphocytes for leukemia and lymphoma cells. Blood. 1 oct 1986;68(4):938-48.

93. Baer MR, George SL, Caligiuri MA, Sanford BL, Bothun SM, Mrózek K, et al. Low-dose interleukin-2 immunotherapy does not improve outcome of patients age 60 years and older with acute myeloid leukemia in first complete remission: Cancer and Leukemia Group B Study 9720. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 oct 2008;26(30):4934-9.

94. Kolitz JE, George SL, Benson DM, Maharry K, Marcucci G, Vij R, et al. Recombinant interleukin-2 in patients aged younger than 60 years with acute myeloid leukemia in first complete remission: results from Cancer and Leukemia Group B 19808. Cancer. 1 avr 2014;120(7):1010-7.

95. Brune M, Castaigne S, Catalano J, Gehlsen K, Ho AD, Hofmann W-K, et al. Improved leukemia-free survival after postconsolidation immunotherapy with histamine dihydrochloride and interleukin-2 in acute myeloid leukemia: results of a randomized phase 3 trial. Blood. 1 juill 2006;108(1):88-96.

96. Rashidi A, Walter RB, Tallman MS, Appelbaum FR, DiPersio JF. Maintenance therapy in acute myeloid leukemia: an evidence-based review of randomized trials. Blood. 11 2016;128(6):763-73.

97. Pigneux A, Béné MC, Guardiola P, Recher C, Hamel J-F, Sauvezie M, et al. Addition of Androgens Improves Survival in Elderly Patients With Acute Myeloid Leukemia: A GOELAMS Study. J Clin Oncol. 17 oct 2016;35(4):387-93.

98. Huls G, Chitu DA, Havelange V, Jongen-Lavrencic M, van de Loosdrecht AA, Biemond BJ, et al. Azacitidine maintenance after intensive chemotherapy improves DFS in older AML patients. Blood. 28 mars 2019;133(13):1457-64.

99. Anguille S, Van de Velde AL, Smits EL, Van Tendeloo VF, Juliusson G, Cools N, et al. Dendritic

cell vaccination as postremission treatment to prevent or delay relapse in acute myeloid leukemia. Blood. 12 2017;130(15):1713-21.

100. Maslak PG, Dao T, Bernal Y, Chanel SM, Zhang R, Frattini M, et al. Phase 2 trial of a multivalent WT1 peptide vaccine (galinpepimut-S) in acute myeloid leukemia. Blood Adv. 13 2018;2(3):224-34.

101. Vey N, Bourhis J-H, Boissel N, Bordessoule D, Prebet T, Charbonnier A, et al. A phase 1 trial of the anti-inhibitory KIR mAb IPH2101 for AML in complete remission. Blood. 22 nov 2012;120(22):4317-23.

102. Vey N, Karlin L, Sadot-Lebouvier S, Broussais F, Berton-Rigaud D, Rey J, et al. A phase 1 study of lirilumab (antibody against killer immunoglobulin-like receptor antibody KIR2D; IPH2102) in patients with solid tumors and hematologic malignancies. Oncotarget. 3 avr 2018;9(25):17675-88.

103. Alfayez M, Borthakur G. Checkpoint inhibitors and acute myelogenous leukemia: promises and challenges. Expert Rev Hematol. 2018;11(5):373-89.

104. Karp JE, Lancet JE. Tipifarnib in the treatment of newly diagnosed acute myelogenous leukemia. Biol Targets Ther. sept 2008;2(3):491-500.

105. Reiffers J, Stoppa AM, Attal M, Michallet M, Marit G, Blaise D, et al. Allogeneic vs autologous stem cell transplantation vs chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia in first remission: the BGMT 87 study. Leukemia. déc 1996;10(12):1874-82.

106. Zittoun RA, Mandelli F, Willemze R, de Witte T, Labar B, Resegotti L, et al. Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto (GIMEMA) Leukemia Cooperative Groups. N Engl J Med. 26 janv 1995;332(4):217-23.

107. Cassileth PA, Harrington DP, Appelbaum FR, Lazarus HM, Rowe JM, Paietta E, et al. Chemotherapy Compared with Autologous or Allogeneic Bone Marrow Transplantation in the Management of Acute Myeloid Leukemia in First Remission. N Engl J Med. 3 déc 1998;339(23):1649-56.

108. Nathan PC, Sung L, Crump M, Beyene J. Consolidation therapy with autologous bone marrow transplantation in adults with acute myeloid leukemia: a meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 7 janv 2004;96(1):38-45.

109. Wang J, Ouyang J, Zhou R, Chen B, Yang Y. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: a meta-analysis of randomized trials. Acta Haematol. 2010;124(2):61-71.

110. Burnett AK, Goldstone AH, Stevens RM, Hann IM, Rees JK, Gray RG, et al. Randomised comparison of addition of autologous bone-marrow transplantation to intensive chemotherapy for acute myeloid leukaemia in first remission: results of MRC AML 10 trial. UK Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. Lancet Lond Engl. 7 mars 1998;351(9104):700-8.

111. Heini AD, Berger MD, Seipel K, Taleghani BM, Baerlocher GM, Leibundgut K, et al. Consolidation with autologous stem cell transplantation in first remission is safe and effective

in AML patients above 65 years. Leuk Res. 1 févr 2017;53:28-34.

112. Herr A-L, Labopin M, Blaise D, Milpied N, Potter M, Michallet M, et al. HLA-identical sibling allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with reduced intensity conditioning compared to autologous peripheral blood stem cell transplantation for elderly patients with de novo acute myeloid leukemia. Leukemia. janv 2007;21(1):129-35.

113. Cioch M, Jawniak D, Wach M, Mańko J, Radomska K, Borowska H, et al. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Adults With Acute Myeloid Leukemia. Transplant Proc. juin 2016;48(5):1814-7.

114. Mueller BU, Seipel K, Bacher U, Pabst T. Autologous Transplantation for Older Adults with AML. Cancers. 19 sept 2018;10(9).

115. Vellenga E, van Putten W, Ossenkoppele GJ, Verdonck LF, Theobald M, Cornelissen JJ, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. Blood. 1 déc 2011;118(23):6037-42.

116. Cornelissen JJ, Versluis J, Passweg JR, van Putten WLJ, Manz MG, Maertens J, et al. Comparative therapeutic value of post-remission approaches in patients with acute myeloid leukemia aged 40-60 years. Leukemia. mai 2015;29(5):1041-50.

117. Saraceni F, Labopin M, Gorin N-C, Blaise D, Tabrizi R, Volin L, et al. Matched and mismatched unrelated donor compared to autologous stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: a retrospective, propensity score-weighted analysis from the ALWP of the EBMT. J Hematol OncolJ Hematol Oncol. 02 2016;9(1):79.

118. Mizutani M, Hara M, Fujita H, Aoki J, Kanamori H, Ohashi K, et al. Comparable outcomes between autologous and allogeneic transplant for adult acute myeloid leukemia in first CR. Bone Marrow Transplant. mai 2016;51(5):645-53.

119. Podoltsev NA, Stahl M, Zeidan AM, Gore SD. Selecting initial treatment of acute myeloid leukaemia in older adults. Blood Rev. 2017;31(2):43-62.

120. Heidenreich S, Ziagkos D, de Wreede LC, van Biezen A, Finke J, Platzbecker U, et al. Allogeneic Stem Cell Transplantation for Patients Age ≥ 70 Years with Myelodysplastic Syndrome: A Retrospective Study of the MDS Subcommittee of the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. 2017;23(1):44-52.

121. Pohlen M, Groth C, Sauer T, Görlich D, Mesters R, Schliemann C, et al. Outcome of allogeneic stem cell transplantation for AML and myelodysplastic syndrome in elderly patients (⩾60 years). Bone Marrow Transplant. nov 2016;51(11):1441-8.

122. Artz AS. Biologic vs physiologic age in the transplant candidate. Hematol Am Soc Hematol Educ Program. 2 déc 2016;2016(1):99-105.

123. Muffly L, Pasquini MC, Martens M, Brazauskas R, Zhu X, Adekola K, et al. Increasing use of allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients aged 70 years and older in the United States. Blood. 31 2017;130(9):1156-64.

124. Wall SA, Devine S, Vasu S. The who, how and why: Allogeneic transplant for acute myeloid leukemia in patients older than 60years. Blood Rev. 2017;31(6):362-9.

125. Oran B, Weisdorf DJ. Survival for older patients with acute myeloid leukemia: a population-based study. Haematologica. déc 2012;97(12):1916-24.

126. Ustun C, Le-Rademacher J, Wang H-L, Othus M, Sun Z, Major B, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation compared to chemotherapy consolidation in older acute myeloid leukemia (AML) patients 60-75 years in first complete remission (CR1): an alliance (A151509), SWOG, ECOG-ACRIN, and CIBMTR study. Leukemia. 9 mai 2019;

127. Oran B, Jimenez AM, De Lima M, Popat UR, Bassett R, Andersson B, et al. Age and Modified European LeukemiaNet Classification to Predict Transplant Outcomes: An Integrated Approach for Acute Myelogenous Leukemia Patients Undergoing Allogeneic Stem Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. août 2015;21(8):1405-12.

128. Cornelissen JJ, van Putten WLJ, Verdonck LF, Theobald M, Jacky E, Daenen SMG, et al. Results of a HOVON/SAKK donor versus no-donor analysis of myeloablative HLA-identical sibling stem cell transplantation in first remission acute myeloid leukemia in young and middle-aged adults: benefits for whom? Blood. 1 mai 2007;109(9):3658-66.

129. O'Donnell MR, Tallman MS, Abboud CN, Altman JK, Appelbaum FR, Arber DA, et al. Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Cancer Netw JNCCN. 2017;15(7):926-57.

130. Devine SM, Owzar K, Blum W, Mulkey F, Stone RM, Hsu JW, et al. Phase II Study of Allogeneic Transplantation for Older Patients With Acute Myeloid Leukemia in First Complete Remission Using a Reduced-Intensity Conditioning Regimen: Results From Cancer and Leukemia Group B 100103 (Alliance for Clinical Trials in Oncology)/Blood and Marrow Transplant Clinical Trial Network 0502. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 déc 2015;33(35):4167-75.

131. Bornhäuser M, Kienast J, Trenschel R, Burchert A, Hegenbart U, Stadler M, et al. Reduced-intensity conditioning versus standard conditioning before allogeneic haemopoietic cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia in first complete remission: a prospective, open-label randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. oct 2012;13(10):1035-44.

132. Scott BL, Pasquini MC, Logan BR, Wu J, Devine SM, Porter DL, et al. Myeloablative Versus Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 avr 2017;35(11):1154-61.

133. Lipof JJ, Loh KP, O'Dwyer K, Liesveld JL. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Older Adults with Acute Myeloid Leukemia. Cancers. 4 juin 2018;10(6).

134. Zeng W, Huang L, Meng F, Liu Z, Zhou J, Sun H. Reduced-intensity and myeloablative conditioning allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: a meta-analysis and systematic review. Int J Clin Exp Med. 2014;7(11):4357-68.

135. Besse K, Maiers M, Confer D, Albrecht M. On Modeling Human Leukocyte Antigen-Identical Sibling Match Probability for Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Estimating the Need for an Unrelated Donor Source. Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. mars 2016;22(3):410-7.

136. Schetelig J, Bornhäuser M, Schmid C, Hertenstein B, Schwerdtfeger R, Martin H, et al. Matched unrelated or matched sibling donors result in comparable survival after allogeneic

stem-cell transplantation in elderly patients with acute myeloid leukemia: a report from the cooperative German Transplant Study Group. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 nov 2008;26(32):5183-91.

137. Powles RL, Morgenstern GR, Kay HE, McElwain TJ, Clink HM, Dady PJ, et al. Mismatched family donors for bone-marrow transplantation as treatment for acute leukaemia. Lancet Lond Engl. 19 mars 1983;1(8325):612-5.

138. Blaise D, Fürst S, Crocchiolo R, El-Cheikh J, Granata A, Harbi S, et al. Haploidentical T Cell-Replete Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide for Patients in or above the Sixth Decade of Age Compared with Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation from an Human Leukocyte Antigen-Matched Related or Unrelated Donor. Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. janv 2016;22(1):119-24.

139. Bashey ZA, Zhang X, Brown S, Jackson K, Morris LE, Holland HK, et al. Comparison of outcomes following transplantation with T-replete HLA-haploidentical donors using post-transplant cyclophosphamide to matched related and unrelated donors for patients with AML and MDS aged 60 years or older. Bone Marrow Transplant. 2018;53(6):756-63.

140. Majhail NS, Brunstein CG, Shanley R, Sandhu K, McClune B, Oran B, et al. Reduced-intensity hematopoietic cell transplantation in older patients with AML/MDS: umbilical cord blood is a feasible option for patients without HLA-matched sibling donors. Bone Marrow Transplant. avr 2012;47(4):494-8.

141. Weisdorf D, Eapen M, Ruggeri A, Zhang M-J, Zhong X, Brunstein C, et al. Alternative donor transplantation for older patients with acute myeloid leukemia in first complete remission: a center for international blood and marrow transplant research-eurocord analysis. Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. juin 2014;20(6):816-22.

142. Terwijn M, van Putten WLJ, Kelder A, van der Velden VHJ, Brooimans RA, Pabst T, et al. High prognostic impact of flow cytometric minimal residual disease detection in acute myeloid leukemia: data from the HOVON/SAKK AML 42A study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 nov 2013;31(31):3889-97.

143. Schnittger S, Kern W, Tschulik C, Weiss T, Dicker F, Falini B, et al. Minimal residual disease levels assessed by NPM1 mutation-specific RQ-PCR provide important prognostic information in AML. Blood. 10 sept 2009;114(11):2220-31.

144. Tallman MS, Rowlings PA, Milone G, Zhang MJ, Perez WS, Weisdorf D, et al. Effect of postremission chemotherapy before human leukocyte antigen-identical sibling transplantation for acute myelogenous leukemia in first complete remission. Blood. 15 août 2000;96(4):1254-8.

145. Warlick ED, Paulson K, Brazauskas R, Zhong X, Miller AM, Camitta BM, et al. Effect of postremission therapy before reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission. Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. févr 2014;20(2):202-8.

146. Lee YJ, Baek DW, Ahn J-S, Ahn S-Y, Jung S-H, Yang D-H, et al. Impact of Consolidation Cycles Before Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia in First Complete Remission. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. déc 2018;18(12):e529-35.

147. Rashidi A, Linden MA, DeFor TE, Warlick E, Bejanyan N, Yohe S, et al. History of consolidation

is prognostic in acute myeloid leukemia patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation in minimal residual disease-negative first complete remission. Am J Hematol. oct 2017;92(10):1032-6.

148. Burnett AK, Milligan D, Prentice AG, Goldstone AH, McMullin MF, Hills RK, et al. A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. Cancer. 15 mars 2007;109(6):1114-24.

149. Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E, Santini V, Gattermann N, Germing U, et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 févr 2010;28(4):562-9.

150. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, Wierzbowska A, Selleslag D, Jang JH, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. Blood. 16 juill 2015;126(3):291-9.

151. Seymour JF, Döhner H, Butrym A, Wierzbowska A, Selleslag D, Jang JH, et al. Azacitidine improves clinical outcomes in older patients with acute myeloid leukaemia with myelodysplasia-related changes compared with conventional care regimens. BMC Cancer. 14 déc 2017;17(1):852.

152. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, Wierzbowska A, Mazur G, Mayer J, et al. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 juill 2012;30(21):2670-7.

153. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 4 mars 2011;144(5):646-74.

154. Wei AH, Strickland SA, Hou J-Z, Fiedler W, Lin TL, Walter RB, et al. Venetoclax Combined With Low-Dose Cytarabine for Previously Untreated Patients With Acute Myeloid Leukemia: Results From a Phase Ib/II Study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 mai 2019;37(15):1277-84.

155. DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, Jonas BA, Arellano M, Becker PS, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia. Blood. 3 janv 2019;133(1):7-17.

156. Bohl SR, Bullinger L, Rücker FG. New Targeted Agents in Acute Myeloid Leukemia: New Hope on the Rise. Int J Mol Sci. 23 avr 2019;20(8).

157. Gilliland DG, Griffin JD. The roles of FLT3 in hematopoiesis and leukemia. Blood. 1 sept 2002;100(5):1532-42.

158. Short NJ, Kantarjian H, Ravandi F, Daver N. Emerging treatment paradigms with FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia. Ther Adv Hematol. 2019;10:2040620719827310.

159. Bullinger L, Döhner K, Döhner H. Genomics of Acute Myeloid Leukemia Diagnosis and Pathways. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 mars 2017;35(9):934-46.

160. Larrosa-Garcia M, Baer MR. FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia: Current status and

future directions. Mol Cancer Ther. juin 2017;16(6):991-1001.

161. Karaman MW, Herrgard S, Treiber DK, Gallant P, Atteridge CE, Campbell BT, et al. A quantitative analysis of kinase inhibitor selectivity. Nat Biotechnol. janv 2008;26(1):127-32.

162. Zarrinkar PP, Gunawardane RN, Cramer MD, Gardner MF, Brigham D, Belli B, et al. AC220 is a uniquely potent and selective inhibitor of FLT3 for the treatment of acute myeloid leukemia (AML). Blood. 1 oct 2009;114(14):2984-92.

163. Ohanian M, Garcia-Manero G, Levis M, Jabbour E, Daver N, Borthakur G, et al. Sorafenib Combined with 5-azacytidine in Older Patients with Untreated FLT3-ITD Mutated Acute Myeloid Leukemia. Am J Hematol. sept 2018;93(9):1136-41.

164. Strati P, Kantarjian H, Ravandi F, Nazha A, Borthakur G, Daver N, et al. Phase I/II trial of the combination of midostaurin (PKC412) and 5-azacytidine for patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. Am J Hematol. avr 2015;90(4):276-81.

165. Abdelall W, Kantarjian HM, Borthakur G, Garcia-Manero G, Patel KP, Jabbour EJ, et al. The Combination of Quizartinib with Azacitidine or Low Dose Cytarabine Is Highly Active in Patients (Pts) with FLT3-ITD Mutated Myeloid Leukemias: Interim Report of a Phase I/II Trial. Blood. 2 déc 2016;128(22):1642-1642.

166. Prebet T, Sun Z, Figueroa ME, Ketterling R, Melnick A, Greenberg PL, et al. Prolonged administration of azacitidine with or without entinostat for myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes: results of the US Leukemia Intergroup trial E1905. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 avr 2014;32(12):1242-8.

167. Craddock CF, Houlton AE, Quek LS, Ferguson P, Gbandi E, Roberts C, et al. Outcome of Azacitidine Therapy in Acute Myeloid Leukemia Is not Improved by Concurrent Vorinostat Therapy but Is Predicted by a Diagnostic Molecular Signature. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 1 nov 2017;23(21):6430-40.

168. Sekeres MA, Othus M, List AF, Odenike O, Stone RM, Gore SD, et al. Randomized Phase II Study of Azacitidine Alone or in Combination With Lenalidomide or With Vorinostat in Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes and Chronic Myelomonocytic Leukemia: North American Intergroup Study SWOG S1117. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 août 2017;35(24):2745-53.

169. Pan T, Qi J, You T, Yang L, Wu D, Han Y, et al. Addition of histone deacetylase inhibitors does not improve prognosis in patients with myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia compared with hypomethylating agents alone: A systematic review and meta-analysis of seven prospective cohort studies. Leuk Res. 2018;71:13-24.

170. Wang H, Yu N, Chen D, Lee KCL, Lye PL, Chang JWW, et al. Discovery of (2E)-3-{2-butyl-1-[2-(diethylamino)ethyl]-1H-benzimidazol-5-yl}-N-hydroxyacrylamide (SB939), an orally active histone deacetylase inhibitor with a superior preclinical profile. J Med Chem. 14 juill 2011;54(13):4694-720.

171. Abaza YM, Kadia TM, Jabbour EJ, Konopleva MY, Borthakur G, Ferrajoli A, et al. Phase 1 dose escalation multicenter trial of pracinostat alone and in combination with azacitidine in patients with advanced hematologic malignancies. Cancer. 15 déc 2017;123(24):4851-9.

172. Garcia-Manero G, Abaza Y, Takahashi K, Medeiros BC, Arellano M, Khaled SK, et al. Pracinostat

plus azacitidine in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: results of a phase 2 study. Blood Adv. 26 févr 2019;3(4):508-18.

173. Buege MJ, DiPippo AJ, DiNardo CD. Evolving Treatment Strategies for Elderly Leukemia Patients with IDH Mutations. Cancers. 6 juin 2018;10(6).

174. DiNardo CD, Ravandi F, Agresta S, Konopleva M, Takahashi K, Kadia T, et al. Characteristics, clinical outcome, and prognostic significance of IDH mutations in AML. Am J Hematol. août 2015;90(8):732-6.

175. Rakheja D, Konoplev S, Medeiros LJ, Chen W. IDH mutations in acute myeloid leukemia. Hum Pathol. oct 2012;43(10):1541-51.

176. Figueroa ME, Abdel-Wahab O, Lu C, Ward PS, Patel J, Shih A, et al. Leukemic IDH1 and IDH2 mutations result in a hypermethylation phenotype, disrupt TET2 function, and impair hematopoietic differentiation. Cancer Cell. 14 déc 2010;18(6):553-67.

177. Abbas S, Lugthart S, Kavelaars FG, Schelen A, Koenders JE, Zeilemaker A, et al. Acquired mutations in the genes encoding IDH1 and IDH2 both are recurrent aberrations in acute myeloid leukemia: prevalence and prognostic value. Blood. 23 sept 2010;116(12):2122-6.

178. DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, Roboz GJ, Altman JK, Mims AS, et al. Durable Remissions with Ivosidenib in IDH1-Mutated Relapsed or Refractory AML. N Engl J Med. 21 juin 2018;378(25):2386-98.

179. Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, Fathi AT, Roboz GJ, Altman JK, et al. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. Blood. 10 août 2017;130(6):722-31.

180. Dinardo CD, Stein AS, Stein EM, Fathi AT, Schuh AC, Montesinos Fernández P, et al. Mutant IDH (mIDH) inhibitors, ivosidenib or enasidenib, with azacitidine (AZA) in patients with acute myeloid leukemia (AML). J Clin Oncol. 20 mai 2018;36(15_suppl):7042-7042.

181. Norsworthy KJ, Mulkey F, Ward AF, Przepiorka D, Deisseroth AB, Farrell AT, et al. Incidence of Differentiation Syndrome with Ivosidenib (IVO) and Enasidenib (ENA) for Treatment of Patients with Relapsed or Refractory (R/R) Isocitrate Dehydrogenase (IDH)1- or IDH2-Mutated Acute Myeloid Leukemia (AML): A Systematic Analysis By the U.S. Food and Drug Administration (FDA). Blood. 21 nov 2018;132(Suppl 1):288-288.

182. Lee S-Y, Jang C, Lee K-A. Polo-like kinases (plks), a key regulator of cell cycle and new potential target for cancer therapy. Dev Reprod. mars 2014;18(1):65-71.

183. Döhner H, Lübbert M, Fiedler W, Fouillard L, Haaland A, Brandwein JM, et al. Randomized, phase 2 trial of low-dose cytarabine with or without volasertib in AML patients not suitable for induction therapy. Blood. 28 août 2014;124(9):1426-33.

184. Soucy TA, Smith PG, Rolfe M. Targeting NEDD8-activated cullin-RING ligases for the treatment of cancer. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 15 juin 2009;15(12):3912-6.

185. Swords RT, Erba HP, DeAngelo DJ, Bixby DL, Altman JK, Maris M, et al. Pevonedistat (MLN4924), a First-in-Class NEDD8-activating enzyme inhibitor, in patients with acute myeloid leukaemia and myelodysplastic syndromes: a phase 1 study. Br J Haematol. mai 2015;169(4):534-43.

186. Swords RT, Coutre S, Maris MB, Zeidner JF, Foran JM, Cruz J, et al. Pevonedistat, a first-in-class NEDD8-activating enzyme inhibitor, combined with azacitidine in patients with AML. Blood. 29 mars 2018;131(13):1415-24.

187. Wellbrock J, Latuske E, Köhler J, Wagner K, Stamm H, Vettorazzi E, et al. Expression of Hedgehog Pathway Mediator GLI Represents a Negative Prognostic Marker in Human Acute Myeloid Leukemia and Its Inhibition Exerts Antileukemic Effects. Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res. 15 mai 2015;21(10):2388-98.

188. Queiroz KCS, Ruela-de-Sousa RR, Fuhler GM, Aberson HL, Ferreira CV, Peppelenbosch MP, et al. Hedgehog signaling maintains chemoresistance in myeloid leukemic cells. Oncogene. 2 déc 2010;29(48):6314-22.

189. Cortes JE, Heidel FH, Hellmann A, Fiedler W, Smith BD, Robak T, et al. Randomized comparison of low dose cytarabine with or without glasdegib in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. Leukemia. 2019;33(2):379-89.

190. Hills RK, Burnett AK. Applicability of a « Pick a Winner » trial design to acute myeloid leukemia. Blood. 1 sept 2011;118(9):2389-94.

191. Burnett AK, Hills RK, Hunter A, Milligan D, Kell J, Wheatley K, et al. The addition of arsenic trioxide to low-dose Ara-C in older patients with AML does not improve outcome. Leukemia. juill 2011;25(7):1122-7.

192. Burnett AK, Russell N, Hills RK, Panoskaltsis N, Khwaja A, Hemmaway C, et al. A randomised comparison of the novel nucleoside analogue sapacitabine with low-dose cytarabine in older patients with acute myeloid leukaemia. Leukemia. juin 2015;29(6):1312-9.

193. Burnett AK, Russell NH, Culligan D, Cavanagh J, Kell J, Wheatley K, et al. The addition of the farnesyl transferase inhibitor, tipifarnib, to low dose cytarabine does not improve outcome for older patients with AML. Br J Haematol. août 2012;158(4):519-22.

194. Dennis M, Russell N, Hills RK, Hemmaway C, Panoskaltsis N, McMullin M-F, et al. Vosaroxin and vosaroxin plus low-dose Ara-C (LDAC) vs low-dose Ara-C alone in older patients with acute myeloid leukemia. Blood. 7 mai 2015;125(19):2923-32.

195. Burnett AK, Russell NH, Hunter AE, Milligan D, Knapper S, Wheatley K, et al. Clofarabine doubles the response rate in older patients with acute myeloid leukemia but does not improve survival. Blood. 22 août 2013;122(8):1384-94.

196. Burnett AK, Hills RK, Hunter AE, Milligan D, Kell WJ, Wheatley K, et al. The addition of gemtuzumab ozogamicin to low-dose Ara-C improves remission rate but does not significantly prolong survival in older patients with acute myeloid leukaemia: results from the LRF AML14 and NCRI AML16 pick-a-winner comparison. Leukemia. janv 2013;27(1):75-81.

197. Burnett AK. Treatment of Older Patients With Newly Diagnosed AML Unfit for Traditional Therapy. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. sept 2018;18(9):553-7.

198. Vey N, Dumas P-Y, Recher C, Gastaud L, Lioure B, Bulabois C-E, et al. Randomized Phase 2 Trial of Lirilumab (anti-KIR monoclonal antibody, mAb) As Maintenance Treatment in Elderly Patients (pts) with Acute Myeloid Leukemia (AML): Results of the Effikir Trial. Blood. 7 déc 2017;130(Suppl 1):889-889.

199. Byrd JC, Ruppert AS, Mrózek K, Carroll AJ, Edwards CG, Arthur DC, et al. Repetitive cycles of high-dose cytarabine benefit patients with acute myeloid leukemia and inv(16)(p13q22) or t(16;16)(p13;q22): results from CALGB 8461. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 15 mars 2004;22(6):1087-94.

200. Byrd JC, Dodge RK, Carroll A, Baer MR, Edwards C, Stamberg J, et al. Patients with t(8;21)(q22;q22) and acute myeloid leukemia have superior failure-free and overall survival when repetitive cycles of high-dose cytarabine are administered. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. déc 1999;17(12):3767-75.

201. Ghimire KB, Shah BK. Second primary malignancies in adult acute myeloid leukemia--A US population-based study. Anticancer Res. juill 2014;34(7):3855-9.

202. Karas M, Steinerova K, Lysak D, Hrabetova M, Jungova A, Sramek J, et al. Pre-transplant Quantitative Determination of NPM1 Mutation Significantly Predicts Outcome of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with Normal Karyotype AML in Complete Remission. Anticancer Res. 2016;36(10):5487-98.

203. Thol F, Gabdoulline R, Liebich A, Klement P, Schiller J, Kandziora C, et al. Measurable residual disease monitoring by NGS before allogeneic hematopoietic cell transplantation in AML. Blood. 18 oct 2018;132(16):1703-13.

204. Mrózek K, Marcucci G, Nicolet D, Maharry KS, Becker H, Whitman SP, et al. Prognostic significance of the European LeukemiaNet standardized system for reporting cytogenetic and molecular alterations in adults with acute myeloid leukemia. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 déc 2012;30(36):4515-23.

205. Solh M, Yohe S, Weisdorf D, Ustun C. Core-binding factor acute myeloid leukemia: Heterogeneity, monitoring, and therapy. Am J Hematol. 2014;89(12):1121-31.

206. Schlenk RF, Jaramillo S, Müller-Tidow C. What's new in consolidation therapy in AML? Semin Hematol. avr 2019;56(2):96-101.

207. Cerrano M, Itzykson R. New Treatment Options for Acute Myeloid Leukemia in 2019. Curr Oncol Rep. 4 févr 2019;21(2):16.

Abréviations :

CEBPA : CCAAT/enhancer-binding protein alpha

CRI : Incidence cumulative de rechute (Cumulative relapse incidence)

CSH : Cellule souche hématopoïétique

DLI : Infusion des lymphocytes du donneur (Donnor lymphocyte infusion)

EFS : Survie sans évènement (Evenement free survival)

ELN : European Leukemia Net

FLT3-ITD : Fms-like Tyrosine Kinase 3, internal tandem duplication

FLT3-TKD : Fms-like Tyrosine Kinase 3, tyrosine kinase domain

GO : Gemtuzumab-Ozogamycin

GVHD : Maladie du greffon contre l'hôte (Graft versus host disease)

GVL : Greffon contre leucémie (Graft versus leukemia)

HCTCI :

HDACi : Inhibiteur des histone-désacétylases

HMA : Agents hypométhylants

HID : Donneur haplo-identique (Haploidentical donor)

I/HDAC : Cytarabine à dose intermédiaire ou à haute dose (Intermediate/High-dose Ara-C)

LAM : Leucémie aigüe myéloblastique

LAM CBF : LAM à core binding factor

LAM-CM : LAM à caractéristiques myélodysplasiques

LAM-it : LAM induite par les traitements

LAL : Leucémie aigüe lymphoblastique

LAP : Leucémie aigüe promyélocytaire

LDAC : Faible dose de Cytarabine (Low dose Ara-C)

LFS : Survie sans leucémie (Leukemia free survival)

LMMC : Leucémie myélomonocytaire chronique

MAC : Conditionnement myéloablatif

MaRD : Maladie résiduelle

MRD : Donneur apparenté géno identique (Matched related donor)

MUD : Donneur apparenté phéno identique (Matched unrelated donor)

NAE : Enzyme activatrice de NEDD8

NMAC : Conditionnement non myéloablatif

NPM1 : Nucléophosmine 1

NRM : Mortalité sans rechute (Non relapse mortality)

OS : Survie globale (Overall survival)

PS : Performance status

RC : Rémission complète

RCi : Rémission complète avec récupération hématologique incomplète

RIC : Conditionnement d'intensité réduite

SMD : Syndrome myélodysplasique

SMP : Syndrome myéloprolifératif

UCB : Sang de cordon ombilical (Umbilical cordon blood)

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) 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(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les moeurs.

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(e) et méprisé(e) si j'y manque.

ORDRE NATIONAL DES MÉDECINS
Conseil National de l'Ordre

Résumé

Modalités de consolidation des leucémies aigues myéloïdes du sujet âgé

Introduction : Bien que 50 à 70% des patients > 60 ans atteints de leucémie aigüe myéloïde (LAM) atteignent une rémission complète (RC) avec un traitement intensif, les modalités du traitement de consolidation restent débattues au sein de ce sous-groupe de sujets âgés. Dans cette étude rétrospective et unicentrique, l'objectif était de comparer la survie des patients âgés en première RC traités avec différentes stratégies de consolidation, comprenant l'autogreffe et l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), la chimiothérapie intensive par Cytarabine à dose intermédiaire ou à haute dose (I/HDAC), ou la chimiothérapie standard de faible intensité (régime de type « 1+5 »).

Matériels et méthodes : Les données de 441 patients > 60 ans en première RC ont été analysées. L'âge médian était de 67 ans. Soixante et un (14%) patients ont reçu une allogreffe, 51 (12%) une autogreffe, 70 (16%) une chimiothérapie intensive par I/HDAC, et 190 (43%) une chimiothérapie par 1+5.

Résultats : Les patients traités par I/HDAC étaient significativement plus jeunes, et présentaient plus de caryotype de pronostic favorable comparés à ceux traités par 1+5. Le suivi médian était de 6.5 ans. En analyse multivariée, l'allogreffe, la cytogénétique et le PS avaient un impact significatif sur l'OS et la LFS. Malgré un meilleur profil cytogénétique, les patients traités par I/HDAC n'avaient pas de meilleur LFS comparativement aux patients traités par 1+5 (LFS médiane 8.8 mois vs 10.6 mois, p = 0.96). Il n'y avait pas non plus de différence significative chez les patients qui recevaient une greffe de CSH dans un second temps. Chez les patients greffés, la LFS médiane était de 13.3 mois pour l'autogreffe et de 25.8 mois pour l'allogreffe. Les données de toxicité étaient significativement en défaveur du traitement par I/HDAC, avec plus de transfusion globulaire et plaquettaire et plus de temps passé en hospitalisation, mais sans conséquence sur la mortalité sans rechute.

Conclusion : Cette étude montre que l'intensification de la chimiothérapie en traitement de post rémission n'est pas significativement associée à un meilleur pronostic par rapport à une chimiothérapie de faible intensité chez les sujets âgés, pour lesquels les résultats restent globalement décevants. Plutôt que d'augmenter l'intensité de la chimiothérapie, le développement de traitements de maintenance en utilisant des thérapies ciblées d'administration prolongée semble être une meilleure stratégie dans cette population âgée.

Mots clefs : Leucémie aigue myéloïde / Consolidation / Sujet âgé