



**HAL**  
open science

# Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans la leucémie aiguë myéloïde évolutive de l'adulte : analyse rétrospective de l'expérience grenobloise

Paul Deschamps

► **To cite this version:**

Paul Deschamps. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans la leucémie aiguë myéloïde évolutive de l'adulte : analyse rétrospective de l'expérience grenobloise. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02420809

**HAL Id: dumas-02420809**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02420809>**

Submitted on 20 Dec 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.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :  
[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES  
HÉMATOPOÏÉTIQUES DANS LA LEUCÉMIE AIGÜE  
MYÉLOÏDE ÉVOLUTIVE DE L'ADULTE :  
ANALYSE RÉTROSPECTIVE DE L'EXPÉRIENCE  
GRENOBLOISE

**THÈSE**

PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE  
DIPLOME D'ÉTAT

Monsieur **Paul DESCHAMPS**

[Données à caractère personnel]

SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE\*

Le 28/06/2019

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

Monsieur le Professeur Jean-Yves CAHN

Membres :

Monsieur le Professeur Olivier ÉPAULARD

Monsieur le Professeur Dominique PLANTAZ

Monsieur le Docteur Claude-Éric BULABOIS (Directeur de thèse)

Monsieur le Docteur Martin CARRÉ

\*L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen de la Faculté : Pr. Patrice MORAND

Année 2018-2019

ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie générale
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BOLLA Michel	Cancérologie-Radiothérapie
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
PU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et de Pathologie Cytologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH	CANALI-SCHWEBEL Carole	Réanimation médicale
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
PU-PH	CHARLES Julie	Dermatologie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie générale
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Oncologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
PU-PH	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaëtan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie, biologie moléculaire
PU-PH	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie - virologie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU - PH	LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LETOUBLON Christian	Chirurgie digestive et viscérale
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Virologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	MALLION Jean-Michel	Cardiologie
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémato - transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Virologie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
PU-PH	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et Biologie Moléculaire
MCU-PH	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
MCU-PH	RUBIO Amandine	Pédiatrie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie Cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Réanimation
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

**PU-PH** : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers  
**MCU-PH** : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers  
**PU-MG** : Professeur des Universités de Médecine Générale  
**MCU-MG** : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale

# **Table des matières**

Liste des enseignants de l'UFR de Médecine.....	2
Table des matières.....	6
Remerciements.....	7
Résumé.....	11
Mots-clés.....	11
Abstract.....	12
Key Words.....	12
Liste des abréviations.....	13
<b>I. Introduction.....</b>	<b>14</b>
A. Définition et classification des leucémies aiguës myéloïdes.....	14
B. Épidémiologie.....	16
C. Facteurs pronostiques.....	16
D. Traitement d'induction et critères de réponse.....	17
E. États réfractaires.....	18
F. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.....	18
<b>II. Matériel &amp; Méthodes.....</b>	<b>21</b>
A. Population étudiée.....	21
B. Paramètres étudiés.....	21
C. Analyses statistiques.....	23
<b>III. Résultats.....</b>	<b>24</b>
<b>IV. Discussion.....</b>	<b>40</b>
<b>V. Conclusions et perspectives.....</b>	<b>47</b>
<b>VI. Bibliographie.....</b>	<b>48</b>

# Remerciements

## Aux membres du jury

Au **Professeur Jean-Yves Cahn**, vous me faites l'honneur de présider ce jury, mais la reconnaissance dont je souhaite vous faire part revient évidemment à votre présence tout au long de mon cursus d'interne en Hématologie. Vous m'avez permis de découvrir un service accueillant dans lequel j'ai pu apprendre mon métier avec confiance. Votre accompagnement toujours subtil a su me guider vers ce qui fait de moi aujourd'hui un presque-hématologue à sa juste place. Je vous remercie de votre bienveillance et de votre attention à mon égard. Soyez assuré de mon plus profond respect, et de ma joie de vous voir accompagner ma fin de cursus.

Au **Professeur Dominique Plantaz**, merci d'avoir accepté de juger ce travail, auquel vous apportez votre expertise dans la très exigeante population pédiatrique. Veuillez recevoir mes respectueux remerciements.

Au **Professeur Olivier Épaulard**, je suis heureux de vous compter parmi les Maîtres amenés à juger ce travail de thèse et à me donner l'accès au titre de Docteur en médecine. Merci pour votre investissement auprès de vos internes, je garde en souvenir ces mois de formation en maladies infectieuses avec beaucoup de gratitude. Merci pour ce modèle d'exercice de notre métier que vous nous transmettez, avec rigueur, savoir-faire et humanisme. Soyez assuré de mon respect et de ma sympathie.

Au **Docteur Claude-Éric Bulabois**, merci de m'avoir autant fait confiance, lors de l'élaboration de ce travail mais encore davantage au quotidien au cours de mon internat. Tu sais comme j'ai été sensible aux problématiques des patients que nous avons soignés ensemble, je te remercie pour ton accompagnement et ta supervision toujours délicate. Tu as accompagné ce travail de thèse avec discernement, attention et efficacité. Heureux je suis ! Oui, je suis heureux de poursuivre cette étude régionale, de quoi nous revoir autour d'une des spécialités de Mamina dont tu as sans doute oublié la saveur...

Au **Docteur Martin Carré**, c'est un plaisir de te compter parmi les membres de ce jury. C'est tout naturellement ein große danke schön que je t'adresse, pour tes conseils avisés, ton encadrement bienveillant et tes références humoristiques Manhataniennes toujours de circonstance.

## À mes collègues

Au **Dr Anne Thiebaut**, merci pour la justesse, la finesse et l'humanisme que tu mets dans tes décisions et tes mots adressés aux patients. J'ai été témoin de moments particulièrement forts à tes côtés, révélateurs de notre métier formidable et ô combien difficile. Merci de m'avoir apporté une telle inspiration.

Aux **Dr Lysiane Molina**, **Dr Rémy Gressin** et **Dr Stéphane Courby** (*Sensei*), vous avez été les témoins de mes premiers pas en service d'Hématologie, de mes premières boîtes et des pleurs qui vont avec... Aujourd'hui vous m'avez appris par votre souci d'enseignement, de transmission et avec sympathie de nombreux éléments qui font un hématologue épanoui. Merci de votre patience des premiers jours, et de l'accueil chaleureux que vous me réservez encore.

Au **Dr Clara Mariette**, qui mieux que toi peut prétendre à m'avoir appris l'organisation ? J'en suis encore assez empreint et ce n'est pas plus mal ! Merci pour ta patience, ton enseignement et ta furieuse capacité à organiser des sorties luge bien sympathiques.

Aux **Dr Brigitte Pegourie, Pr Sophie Park, Pr Frédéric Garban, Dr Caroline Makowski, Dr Philippe Drillat**, merci pour l'accueil que vous m'avez réservé à l'hôpital de jour et au feu Centre de Santé de l'EFS, où je portais le badge d'interne pour la première fois. Merci d'avoir aidé ces premiers pas hésitants, à se faire un chemin à l'hôpital et à traverser l'internat avec plus d'assurance.

Un grand merci à toute **l'équipe d'Hématologie d'Annecy**, pour votre bonne humeur, la confiance que vous m'avez accordée, et les souvenirs édifiants de limbo...

À **Sylvain**, premier contact grenoblois avant de choisir mon destin d'interne, premier co-interne à partager mes débuts maladroits. Merci d'avoir rendu ce semestre si formateur, avec naturel et complicité. Merci pour tes mots justes qui m'ont beaucoup aidé à guider mes pas de jeune et moins jeune interne. Pauloch' s'en souviendra bien longtemps... !

À mes co-internes, à **Caro Dr Regnyyy**, à nos bons fous-rires improbables et complicité encore sortie d'on-ne-sait-où, merci pour tes conseils et de veiller sur nous comme M'sieur Goulard sur les molaires de Mme Pélissier. À **Élé**, quelle jolie rencontre que celle de Dédé et sa grosse ! Merci pour ta présence infaillible, ta persévérance à m'aider à avancer, ton intelligence émotionnelle et relationnelle et surtout d'arriver à autant me faire rire avec tes mêmes foutues blagues bougrement efficaces. À **Jouzier**, ma partner in crime, merci de me secouer quand nécessaire, de me donner la bonne dose de stress utile à tout événement remarquable ou non de notre vie d'interne ! À la dream team des futurs tenanciers du très incertain « Au Blaste Grenoblois », **Mathieu(\*)**, **Natacha**, **Christina**, **Clémence**, **Lucile**, **Mathilde**, **Lauren et Fabien(\*)** (\*Merci les gars de votre présence !).

Merci aux équipes infirmières, aux aides-soignants, psychologues et secrétaires, nos alliés du quotidien. À **Patricia** de m'avoir élevé à la bonne école, à **Christine**, à tes mots justes. Aux filles (et les Nico's !) du **B**, d'avoir regardé arriver ce bébé interne que j'étais avec bienveillance et de petit à petit m'avoir concocté un nid chaleureux où me sentir bien lors des gardes à vos côtés. Merci de m'avoir appris mon métier avec patience et tant de respect, je vous suis très reconnaissant pour cela. Mille merci aux filles du **C**, pour votre efficacité sans faille, les rires et les soucis partagés, de jour comme de nuit, ces souvenirs sont encore très présents et j'espère pouvoir travailler encore ainsi plus tard...

Merci à l'équipe des **ARCs**, nos travailleurs de l'ombre, nos pense-bêtes et précieux écrivains sur post-it. Merci de votre soutien sans faille.

Merci aux équipes de **Maladies infectieuses** et **Réanimation médiale**, de m'avoir montré qu'il existait des patients sans blastes ni ganglions à biopsier. Merci à l'équipe du **4C** pour l'accueil et la confiance que vous m'avez réservés dans mon début d'internat. Merci aux médecins pour leur enseignement si précieux et aux infirmiers pour la bonne ambiance apportée dans ce service difficile. Les patients du fond, les astreintes et les isolements de l'espace ne me feront pas oublier les ondes positives de l'AMORA (la plage) en trophée sur ma blouse.

Un grand merci au service de **Réa 3**, aux médecins encore ici et à ceux plus loin, je suis très heureux d'avoir connu ce service avec vous, meneuses de l'extrême d'une team faite de Kéké et autres Trésor... Merci à mes 8 co-internes de KékéLand dont les coudes ont serré les miens pendant 6 mois pour mon plus grand bonheur... Merci à l'équipe IDE et aux AS, champions du monde de l'efficacité dans la bonne humeur. Merci pour ces très bons moments partagés lors des nombreuses nuits à vos côtés.

Merci à **Arnaud Seigneurin** d'avoir contribué aux résultats de cette thèse, pour votre disponibilité et sympathique collaboration.

## Aux petits chats sur la route de Memphis, chercheurs à heures perdues

À **Milena**, évidemment, parce que mère spirituelle de cette équipe de fortune, plongée dans une aventure ô combien périlleuse mêlant pipetage intempestif, tripotage de souris et illustrations de comètes (!). Merci pour ta fidélité, d'arriver à cultiver notre belle complicité avec autant de naturel et d'enrichir ma vie parisienne de nos sorties locales ou plus lointaines qui me plaisent tant.

À mes Jeannettes, **Jean, Jean-Édouard** et **Marie-Jeanne**, d'accompagner mon quotidien d'apprenti Pr Tournesol avec autant de pauses café, petits potins et moments où l'on s'insurge d'un rien. Merci surtout pour les rires, la profonde gentillesse et la facilité avec laquelle vous paraissez m'accepter tel que je suis !

Aux autres chats de gouttières de Paris et d'ailleurs, merci d'avoir fait de ces premiers mois à la capitale une entrée en matière très accueillante et festive ! Pourvu que ça dure.

## Aux amis de la ville...

Là où j'ai rencontré **Clarousse**, très tôt ! Merci pour ta fidélité en amitié, tu sais qu'elle est rare et précieuse. Merci pour ta présence donc, ta sincérité, ta sensibilité et de me communiquer ta joie de vivre.

À **Claire-Choupi**, d'avoir croisé mon regard dès les premières années sur les bancs de la fac. Merci de m'avoir fait découvrir tes amis, tes amours, d'avoir partagé tous ces moments quotidiens, culturels et touristiques avec moi, l'occasion de connaître tes envies ethniques et névroses graphiques (avec un K).

À **Jean-Gui**. Ben oui à toi mon Jean-Minou aux mille noms et facettes, comme les mille mots que l'on pourrait inventer ensemble pour désigner, outre ton anti-craignosité, ton intelligence des gens, ta sensibilité désarmante et l'amitié chère qu'est la nôtre. Je suis très heureux de te savoir venir vivre avec ton Raggy pas loin de moi, on FERA QUELQUES CHOSES de bien je pense.

À **Raggy**, Minou non-jeanné, en tout cas dans l'appellation, mais si efficace pour faire rire un Pau Def' à ces nombreuses heures perdues. J'en veux encore ! De la gendarmette et de la soupe aux choux...

À la team de l'amour, **Marine, Robinou, Vavia, Charlou, William, Maude, Clément, Claire, Toto, Arthur et Mathilde**, merci pour votre accueil dans le nid douillet de votre amitié, à nos WE rituels et aux belles aventures de la vie que je suis heureux de partager avec vous...

À **Marjo**, partenaire des premiers pas en hématologie, fidèle à notre douce amitié rythmée par des balles de match qui commencent à me manquer...

## À ceux de la montagne...

Un Lyonnais arrive à la montagne. Merci à mes complices, partenaires de vie et initiatrices de la mythique coloc du 7<sup>ème</sup> ciel, **la Baronne, Momo, et bibiche**, vous avez été les témoins d'étapes si importantes durant ces dernières années, merci de votre bienveillance, de votre écoute, et de votre obstination à faire de nos escapades des souvenirs de joie.

À **Hubert**, mon sacré Hubert', à ta douce folie et tes pieds sur terre, à ta générosité. Merci de me renvoyer une image si positive de moi, et de la confiance que tu m'accordes.

À **Claire-Audrey**, ma bonne-amie, qui rend à chaque instant son authenticité, à ton humour et ta spontanéité qui font qu'en tout état de cause, « mieux serait insupportable » !

À **Mariette, Nono et Wassou**, coloc d'une période tellement agréable, merci pour ces bons moments de vie, de sport et ceux à venir encore.

À **mon Lisou**, qui, de notre perplexité devant un respirateur en réanimation, à notre émerveillement devant les girafes, a su me dévoiler sa douceur et sa sensibilité. Merci pour ces soirées hivernales côte à côte, ces parties de rire et de Katchi. Viens encore souvent me voir à la capitale mon chat !

À **Cloé**, la spontanéité même, merci pour ta générosité et ta patate exemplaire. Vraiment hâte de partir scruter du Jean-Jacky abroad avec toi parce que le boulot c'est bien, « mais faut pas déconner ».

À **Beubi**, à nos rigolades en hématologie et les fat sessions de volley en vacances ensemble. Très heureux de vous compter parmi les amis avec **Foufou**, ma chère jumelle de thèse.

À **Joris** pour tes bras ouverts et les jolies rencontres à tes côtés.

À **Adri, Anne-So et Dysmas**, les partenaires de jeu et de bicyclette, les winners du pédalage au milieu des « youdelahihoo », quels bons souvenirs avec vous les copains !

À **Nonos et Ced**, camaraden aus große Bier et de bon bignou. « Ça y est ! Ah, ah, c'est bon » Oui c'était bien bon et on remet ça vite.

Aux amis de l'internat de Grenoble.

### Entre ville et montagne...

À mes péquenauds favoris,

À la **Pin**, qui me donne but là où parfois la vie pêche à m'en donner, qui accepte avec élégance mes services de groom et qui me régale à voir grandir son Mister Schpouink ; Vous l'élevez Louli et toi avec tant d'amour et de bienveillance.

À mon **Nico**, force calme, qui des terrains de concours à son tracteur sait toujours ce qu'amitié implique. Merci pour tout ce parcours à tes côtés à cheval évidemment, mais à pied et dans la vie surtout, j'admire ton assurance et ta force sensible.

Aux Rositas des bois et des sous-bois qui ont marqué ces années cavalières de leurs encouragements à chaque épreuve du Dr Lulu.

### À ma famille

À mes **parents**, vous êtes là, indéfectiblement, à chacune des étapes de ma vie et je suis si heureux de vous savoir face à moi lors de ce serment qui signifie beaucoup. Merci de croire en moi comme vous le faites, votre confiance est un pilier inestimable.

À mes **grands-parents**, ici et ailleurs. Merci à **Mamina** pour notre belle complicité, ta sensibilité et l'affection que tu me donnes.

Merci aux **frangins**, même si Jivi je ne t'ai pas vu et Titi non plus sur ces bancs, je suis témoin de votre affection et soutien quand j'en ai besoin. Hâte que l'on se retrouve tous les trois.

À mon amour, tu me rends heureux et fier d'être à tes côtés. J'ai tellement hâte de vivre tout ce que la vie nous réserve ensemble. Je t'aime.

# Résumé

## **Introduction**

Si l'obtention d'une rémission complète en première ligne de traitement des leucémies aiguës myéloïdes (LAM) non promyélocytaire est un objectif atteint dans 50 à 70% des cas, la persistance d'une maladie évolutive réfractaire reste aujourd'hui un enjeu thérapeutique. Ces patients présentent un pronostic défavorable et l'approche allogénique semble la seule à ce jour à pouvoir prétendre avoir un effet curatif. Le travail réalisé vise à faire le bilan de dix années de pratique d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques au CHU de Grenoble chez des patients présentant une LAM non contrôlée avec persistance d'une blastose au moment de la greffe.

## **Matériel et Méthodes**

L'étude a inclus les patients adultes allogreffés pour une LAM non contrôlée avec persistance d'une blastose médullaire > 5% à la greffe, greffés de 2007 à 2017 au CHU de Grenoble. L'objectif principal de l'étude est la survie sans progression. Les objectifs secondaires sont l'incidence cumulée de GVHD aiguë et chronique, de mortalité liée au traitement, de rechute, la survie sans rechute ni GVHD et la survie globale.

## **Résultats**

Notre étude rétrospective rapporte les cas de 56 patients allogreffés au CHU de Grenoble pour une LAM *de novo* ou secondaire, greffés en situation blastique entre 2007 et 2017. Les patients ont une médiane d'âge de 56 ans, présentent une blastose médullaire médiane de 13%, ont reçu un conditionnement myélo-ablatif chez 50%, et une approche séquentielle chez 29%. Avec un suivi médian de 54,1 mois, la survie sans progression médiane est de 98 jours, représentant 21,4% des patients à un an. L'âge supérieur à 60 ans et le recours aux donneurs identiques non apparentés sont les deux facteurs ayant un impact péjoratif la survie sans progression dans notre étude. La survie globale est de 25% à un an. 55% des patients ont présenté une maladie du greffon (GVHD) aiguë dont 10,7% de grade III-IV. La GVHD chronique a touché 28,6%. 24% des patients ont été réfractaires et l'incidence cumulée de rechute à un an est de 62,7%, responsable du décès de 53% des patients. La mortalité non liée à la rechute est de 32% à un an.

## **Discussion**

Notre étude illustre les besoins d'amélioration de la prise en charge de ces patients à risque évolutif. Le recours au conditionnement séquentiel, la diminution précoce de l'immunosuppression et la prophylaxie de la rechute post allogreffe semblent être des éléments importants pour le contrôle de la pathologie. A partir de ce constat, une approche régionale d'harmonisation des pratiques de greffe chez les patients porteurs de LAM non contrôlée, a été mise au point à l'issue de cette étude.

**Mots clés** : leucémie aiguë myéloïde, allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, état réfractaire

# **Abstract**

## **Introduction**

Achieving first complete remission in acute myeloid leukemia (AML) at diagnosis is a reachable outcome for up to 50 to 70% of patients. Nevertheless, some of them fail to do so and the refractoriness of the disease is responsible for a dismal prognosis. Although its place is quite debated, hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) seems to be, today, the unique curative option in these situations. Our study focuses on the outcome of patients who underwent HSCT for refractory/relapsed and evolutive AML with persistence of blastic infiltration, at Grenoble University Hospital from 2007 to 2017.

## **Methods**

Adults receiving HSCT for evolutive AML with >5% of blastic involvement, persistent at the time of transplantation, were included. Progression-free survival (PFS) was the primary end point, while secondary analyses focused on overall survival, relapse-free GVHD-free survival, and cumulative incidences of relapse, nonrelapse mortality, and GVHD.

## **Results**

This retrospective study reports the outcome of 56 patients receiving HSCT for *de novo* or secondary AML. The median age at transplantation was 56 years. The median of medullar blastic burden was 13%. Half of the cohort underwent a myeloablative conditioning regimen, while 29% of the patients received a sequential regimen approach. The median follow-up was 54,1 months, and the PFS at 1 year was 21,4% (median 98 days). Age over 60 years and unrelated matched donor were factors associated with poor PFS in our study. Overall survival was 25% at 1 year. Fifty-five percent developed aGVHD while 28,6% were reported for cGVHD. HSCT resulted in refractory disease for 24% patients, relapse incidence was 62,7% and was responsible for 53% of the whole cohort mortality. Nonrelapse mortality at one year was 32% in our study.

## **Discussion**

The important incidence of relapse in our study shows the urgent need in improvement of evolutive AML patients' care. The main leads reported in larger trials are early donor identification, the use of sequential conditioning regimen, early tapering of immunosuppression and post-transplantation relapse prophylaxis. These findings lead to a local program in Auvergne-Rhone-Alpes region, developed in order to improve these high-risk patients' outcome.

**Key words :** Acute myeloid leukemia, hematopoietic stem cell transplantation, refractoriness

## Liste des abréviations

<b>ADN</b>	Acide désoxyribonucléique
<b>ASXL1</b>	Additional Sex Combs-like 1
<b>CEBP<math>\alpha</math></b>	CCAAT/enhancer-binding protein alpha
<b>CHU</b>	Centre Hospitalo-Universitaire
<b>CSH</b>	Cellule Souche Hématopoïétique
<b>DNMT3A</b>	DNA Methyl Transférase 3A
<b>DLI</b>	Donor Lymphocytes Infusion
<b>ELN</b>	European Leukemia Net
<b>EZH2</b>	Enhancer of Zest Homolog 2
<b>FAB</b>	Franco-Américano-Britannique (classification)
<b>FLT3</b>	FMS-Like Tyrosine Kinase 3
<b>G-CSF</b>	Granulocyte Colony Stimulating Factor
<b>GVHD</b>	Graft versus host disease
<b>GVL</b>	Graft versus leukemia
<b>HLA</b>	Human Leukocyte Antigen
<b>HSCT</b>	Hematopoietic Stem Cell Transplantation /Allogreffe de moelle osseuse
<b>IDH</b>	Isocitrate Déshydrogénase
<b>INVS</b>	Institut National de Veille Sanitaire
<b>JACIE</b>	Joint Accreditation Committee for ISCT-Europe and EBMT
<b>LAM</b>	Leucémie Aiguë Myéloïde
<b>MAC</b>	Myelo-ablative conditionnement
<b>MMF</b>	Mycophénolate Mofétil
<b>MO</b>	Moelle osseuse
<b>NPM1</b>	Nucléophosmine 1
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>RC</b>	Rémission Complète
<b>RIC</b>	Reduced-Intensity Conditionnement
<b>RUNX1</b>	Runt-related Transcription Factor 1
<b>SF3B1</b>	Splicing Factor 3b Subunit 1
<b>SRSF2</b>	Serin/arginine Splicing Factor 2
<b>TET2</b>	Ten-Eleven Translocation 2
<b>USP</b>	Unité de Sang Placentaire

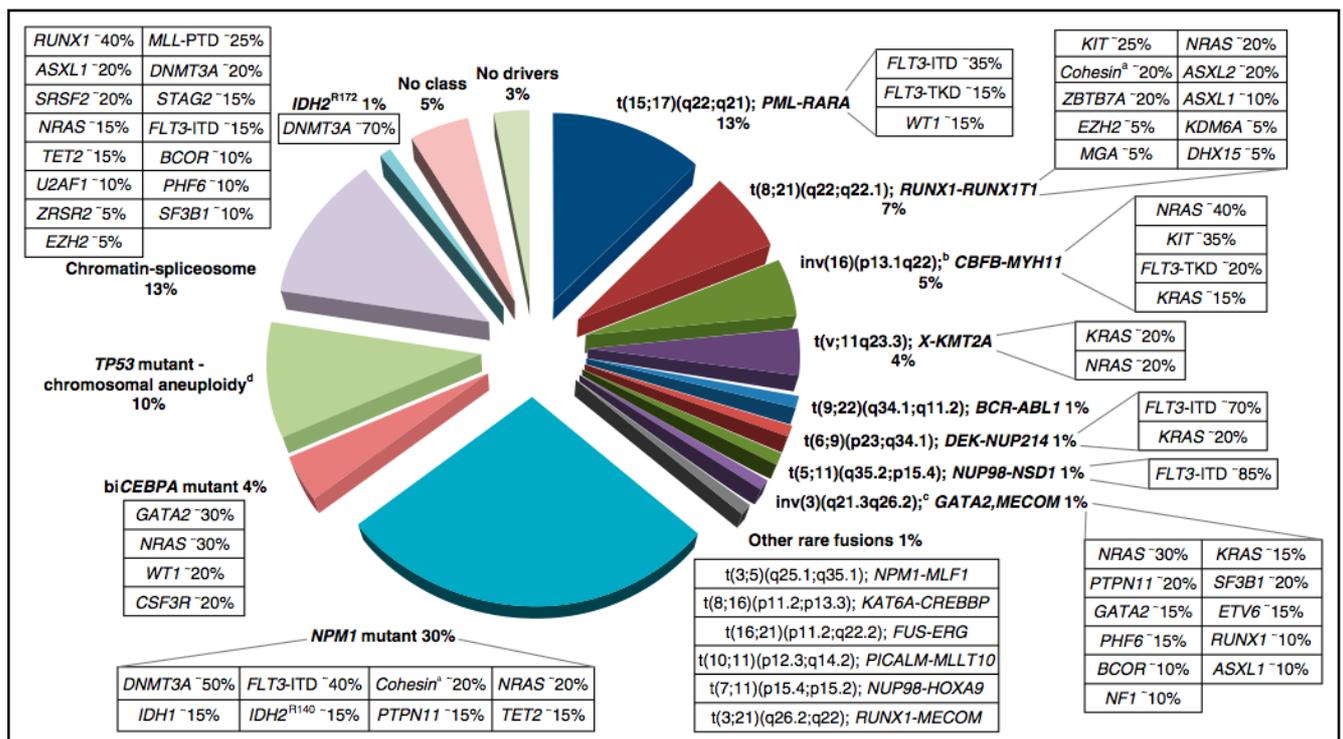
# I. Introduction

## A. Définition et classification des leucémies aiguës myéloïdes

Les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) représentent un spectre de pathologies malignes clonales de la cellule souche hématopoïétique (CSH) responsables d'un blocage de maturation de cellules myéloïdes immatures, qui prolifèrent dans la moelle osseuse, le sang et parfois d'autres organes, entraînant une hématopoïèse inefficace.

La LAM se définit par une accumulation de ces cellules dites myéloblastiques, avec un taux d'invasion supérieur ou égal à 20% dans la moelle ou le sang (1). La cellule blastique se multiplie grâce à des caractéristiques propres aux cellules tumorales, privilégiant des signaux de survie cellulaire, de prolifération, et de résistance à l'apoptose. L'élément initial à l'origine de la nature maligne du clone est principalement l'apparition d'une anomalie génomique de la cellule leucémique, au niveau chromosomique (translocation, inversion ou délétion) ou moléculaire. On retrouve alors l'acquisition de mutations de gènes impliqués dans la signalisation intracellulaire (FLT3), de facteurs de transcriptions (RUNX1, CEBP $\alpha$ ), de gènes responsables du profil de méthylation de l'ADN (DNMT3A, IDH, TET2), du complexe d'épissage (SRSF2, SF3B1), ou du remaniement de la chromatine (ASXL1, EZH2). D'autres gènes fréquemment mutés ont un rôle suppresseur de tumeurs (p53), ou de protéines chaperonnes telles que la nucléophosmine (NPM1) [Figure 1](1).

**Figure 1 :** Principales anomalies moléculaires des LAM de l'adulte (1)



Ces désordres génomiques peuvent apparaître de manière spontanée, ou en lien avec des facteurs environnementaux (cas des expositions aux irradiations), des facteurs héréditaires génétiques (exemple de la trisomie 21 responsable du syndrome de Down), ou des antécédents d'exposition à une chimiothérapie (agents alkylants)(2). En dehors de la leucémie aiguë promyélocytaire présentant des caractéristiques clinico-biologiques, thérapeutiques et pronostiques propres (3), les LAM représentent un groupe d'hémopathies hétérogènes tant sur les plans clinique, morphologique, cytogénétique que moléculaire, permettant une classification en sous-groupes dont le principal intérêt est de séparer les patients ayant des pronostics distincts. Basée autrefois sur les caractéristiques morphologiques des cellules blastiques (Classification FAB-French American British), la classification des LAM revue en 2016 par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) se fonde sur les anomalies moléculaires et cytogénétiques retrouvées au diagnostic [Tableau 1](1).

**Tableau 1 : Classification des leucémies aiguës myéloïdes et pathologies apparentées, selon l'OMS 2016 (1)**

AML and related neoplasms	AML and related neoplasms (cont'd)
AML with recurrent genetic abnormalities	Acute myelomonocytic leukemia
AML with t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i>	Acute monoblastic/monocytic leukemia
AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i>	Pure erythroid leukemia#
Acute promyelocytic leukemia with <i>PML-RARA*</i>	Acute megakaryoblastic leukemia
AML with t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLL3-KMT2A†</i>	Acute basophilic leukemia
AML with t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i>	Acute panmyelosis with myelofibrosis
AML with inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2,MECOM(EV11)</i>	Myeloid sarcoma
AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13.3;q13.3); <i>RBM15-MKL1‡</i>	Myeloid proliferations related to Down syndrome
Provisional entity: AML with <i>BCR-ABL1</i>	Transient abnormal myelopoiesis
AML with mutated <i>NPM1§</i>	Myeloid leukemia associated with Down syndrome
AML with biallelic mutations of <i>CEBPA§</i>	Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm
Provisional entity: AML with mutated <i>RUNX1</i>	<b>Acute leukemias of ambiguous lineage</b>
AML with myelodysplasia-related changes	Acute undifferentiated leukemia
Therapy-related myeloid neoplasms¶	MPAL with t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1**</i>
AML, NOS	MPAL with t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> rearranged
AML with minimal differentiation	MPAL, B/myeloid, NOS
AML without maturation	MPAL, T/myeloid, NOS
AML with maturation	

For a diagnosis of AML, a marrow blast count of  $\geq 20\%$  is required, except for AML with the recurrent genetic abnormalities t(15;17), t(8;21), inv(16), or t(16;16). Adapted from Arber et al.<sup>3</sup>

MPAL, mixed phenotype acute leukemia; NK, natural killer.

\*Other recurring translocations involving *RARA* should be reported accordingly: for example, AML with t(11;17)(q23;q12); *ZBTB16-RARA*; AML with t(11;17)(q13;q12); *NUMA1-RARA*; AML with t(5;17)(q35;q12); *NPM1-RARA*; or AML with *STAT5B-RARA* (the latter having a normal chromosome 17 on conventional cytogenetic analysis).

†Other translocations involving *KMT2A (MLL)* should be reported accordingly: for example, AML with t(6;11)(q27;q23.3); *MLL3-KMT2A*; AML with t(11;19)(q23.3;p13.3); *KMT2A-MLL1*; AML with t(11;19)(q23.3;p13.1); *KMT2A-ELL*; AML with t(10;11)(p12;q23.3); *MLL10-KMT2A*.

‡Rare leukemia most commonly occurring in infants.

§Diagnosis is made irrespective of the presence or absence of multilineage dysplasia.

||At least 20% ( $\geq 20\%$ ) blood or marrow blasts AND any of the following: previous history of MDS or MDS/MPN; myelodysplasia-related cytogenetic abnormality (see list below); multilineage dysplasia; AND absence of both prior cytotoxic therapy for unrelated disease and aforementioned recurring genetic abnormalities. Cytogenetic abnormalities sufficient to diagnose AML with myelodysplasia-related changes are: Complex karyotype (defined as 3 or more chromosomal abnormalities in the absence of 1 of the WHO-designated recurring translocations or inversions, that is, t(8;21), inv(16) or t(16;16), t(9;11), t(v;11)(v;q23.3), t(6;9), inv(3) or t(3;3); AML with *BCR-ABL1*); Unbalanced abnormalities: -7 or del(7q); -5 or del(5q); i(17q) or t(17p); -13 or del(13q); del(11q); del(12p) or t(12p); idic(X)(q13); Balanced abnormalities: 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).

¶Cases should be classified with the related genetic abnormality given in the diagnosis.

#The former subgroup of acute erythroid leukemia, erythroid/myeloid type ( $\geq 50\%$  bone marrow erythroid precursors and  $\geq 20\%$  myeloblasts among nonerythroid cells) was removed; myeloblasts are now always counted as percentage of total marrow cells. The remaining subcategory AML, NOS, pure erythroid leukemia requires the presence of  $>80\%$  immature erythroid precursors with  $\geq 30\%$  proerythroblasts.

\*\**BCR-ABL1*<sup>+</sup> leukemia may present as MPAL; treatment should include a tyrosine kinase inhibitor.

## B. Épidémiologie

Si la maladie peut se déclarer à tout âge, on note une augmentation de l'incidence des LAM au cours de la vie, avec un âge médian au diagnostic de 71 ans. L'augmentation des formes secondaires aux syndromes myélodysplasiques et myéloprolifératifs chez les personnes âgées, peut expliquer ce pic d'incidence dans cette population, l'incidence des LAM *de novo* restant par ailleurs stable dans tous les groupes d'âges (4). En France, le nombre de nouveaux cas en 2012 a été évalué par l'Institut National de Veille Sanitaire (INVS) à 2 791, soit un taux d'incidence de 2,6 pour 100 000 chez l'homme et de 2,3 pour 100 000 chez la femme (rapport homme/femme de 1,1) (5).

## C. Facteurs pronostiques

L'hétérogénéité clinique et biologique des LAM est également corrélée à différents profils pronostiques aujourd'hui de plus en plus affinés grâce à l'apport des techniques de biologie moléculaire. Une connaissance fine des anomalies génétiques récurrentes rencontrées dans cette pathologie a permis de proposer une prise en charge des patients adaptée à la chimiorésistance et au risque évolutif de la LAM diagnostiquée. D'une pathologie incurable il y a une cinquantaine d'années, la LAM est devenue une hémopathie dont on guérit 35 à 40% des adultes qui en sont atteints (6). Cependant, certaines formes de LAM demeurent extrêmement résistantes et sont associées à un taux de survie encore très médiocre.

Parmi les facteurs pronostiques régulièrement cités dans la littérature, on retrouve des facteurs propres au patient d'une part, et des caractéristiques inhérentes à la leucémie d'autre part. Les personnes âgées de plus de 60 ans voient leurs chances de guérison atténuées, en partie du fait de l'accumulation de comorbidités, d'un état général plus altéré, d'une tolérance réduite et de leur inéligibilité aux schémas thérapeutiques intensifs. Outre l'âge et les caractéristiques liées au patient et à son terrain, il apparaît dans la classification de l'Europe Leukemia Net (ELN) 2017 que les anomalies moléculaires et cytogénétiques forment les principales bases de la stratification pronostique des LAM [Tableau 2](1).

D'autre part, si elles ne font pas partie des critères de stratification pronostique actuels, les présentations hyper-leucocytaires et les formes secondaires à une hémopathie préexistante ou à un traitement de type radio ou chimiothérapie sont également des formes de moins bon pronostic.

**Tableau 2 : Stratification du risque pronostique des LAM selon le profil génétique, ELN 2017(1)**

Risk category*	Genetic abnormality
Favorable	t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> inv(16)(p13.1;q22) or t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i> Mutated <i>NPM1</i> without <i>FLT3-ITD</i> or with <i>FLT3-ITD</i> <sup>low†</sup> Biallelic mutated <i>CEBPA</i>
Intermediate	Mutated <i>NPM1</i> and <i>FLT3-ITD</i> <sup>high†</sup> Wild-type <i>NPM1</i> without <i>FLT3-ITD</i> or with <i>FLT3-ITD</i> <sup>low†</sup> (without adverse-risk genetic lesions) t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLLT3-KMT2A</i> ‡ Cytogenetic abnormalities not classified as favorable or adverse
Adverse	t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i> t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> rearranged t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i> inv(3)(q21.3;q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2,MECOM(EVI1)</i> -5 or del(5q); -7; -17/abn(17p) Complex karyotype,§ monosomal karyotypell Wild-type <i>NPM1</i> and <i>FLT3-ITD</i> <sup>high†</sup> Mutated <i>RUNX1</i> ¶ Mutated <i>ASXL1</i> ¶ Mutated <i>TP53</i> #

#### D. Traitement d'induction et critères de réponse

La prise en charge des patients adultes atteints de LAM repose sur une chimiothérapie intensive d'induction incluant une anthracycline durant 3 jours associée à la cytarabine en infusion continue durant 7 jours, selon un schéma « 3+7 », décrit dès 1981 par Rai *et al.* (7). L'objectif de ce schéma d'induction est d'obtenir une rémission complète (RC) cytologique, qui se définit par l'absence d'excès de cellules myéloblastiques visibles (<5%), au sein d'une moelle riche et capable d'une hématopoïèse efficace. Le second critère est donc la reconstitution hématologique avec en périphérie un taux de polynucléaires neutrophiles supérieur ou égal à 1G/l, associé à un taux de plaquettes supérieur ou égal à 100G/l. Le protocole thérapeutique 3+7, qui fait encore office de référence et dont les différentes versions visant à en améliorer les performances ont conduit à de faibles modifications depuis lors, permet d'obtenir un taux de RC autour de 70% chez les patients de moins de 60 ans (8). Chez les patients plus âgés, la fragilité que leur confèrent les comorbidités, leur inéligibilité à un schéma de traitement optimal et les caractéristiques cytogénétiques de la maladie plus souvent défavorables rendent ce taux de RC difficile à obtenir, avec des performances plafonnant autour de 50 % (9).

## E. États réfractaires

La littérature sur le sujet rapporte plusieurs définitions de l'état réfractaire à l'induction. Sont définis comme réfractaires primaires les patients pour lesquels les critères de RC ne sont pas obtenus après deux cycles de chimiothérapie intensive – le deuxième étant indiqué en traitement de rattrapage si le premier cycle est insuffisant –, ou présentant une rechute dans les six mois après l'obtention d'une RC initiale. Certaines revues rapportent des critères permettant d'identifier précocement les patients présentant une pathologie réfractaire, comme une diminution de moins de 50% de la blastose médullaire ou une blastose résiduelle à plus de 15% après un premier cycle d'induction (10).

Ces patients réfractaires primaires ont un pronostic particulièrement défavorable, à séparer de celui des patients en rechute à plus de 6 mois du traitement d'induction. En effet, ces derniers ont une chance d'obtenir une RC après un schéma de rattrapage intensif de l'ordre de 30 à 40%, taux atteignant difficilement 15% chez les patients réfractaires primaires (11). L'absence de RC après un schéma de rattrapage chez les patients en rechute définit l'état de rechute réfractaire.

Les formes réfractaires constituent 30% des LAM, avec une survie globale à 5 ans de l'ordre de 10 à 15% (10).

## F. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Les situations de chimiorésistance rencontrées chez les patients réfractaires forment de véritables enjeux thérapeutiques. Il s'agit de trouver une alternative aux drogues cytotoxiques usuelles. Ces patients n'ont que peu voire pas de chance d'obtenir une rémission prolongée sans le recours à un autre modèle de lutte anti-tumorale, l'enchaînement des chimiothérapies conventionnelles entraînant une sur-toxicité sans amélioration de l'efficacité (12)(13).

L'essor de l'outil immunologique qu'est l'allogreffe de CSH (ou Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT)) date des années 1950 (14)(15). Il s'agit d'une thérapeutique lourde et complexe dont l'objectif principal est d'utiliser les CSH d'un donneur sain sélectionné afin de restaurer chez le patient une hématopoïèse normale d'une part et une lutte anti-tumorale efficace et durable d'autre part. Cette procédure suit un traitement de préparation du receveur appelé conditionnement, alliant chimiothérapie, immunosuppression voire irradiation corporelle totale, à visée anti-tumorale et immunosuppressive.

Le donneur est sélectionné selon sa compatibilité de groupe tissulaire « HLA » (Human Leukocyte Antigen). Il s'agit soit d'un donneur apparenté : un membre de la fratrie pleinement compatible, avec deux allèles communs, dit géno-identique, soit d'un donneur vivant non apparenté (DVNA), sélectionné sur fichier international avec compatibilité 10/10. Des donneurs « alternatifs »

peuvent être sélectionnés en fonction de l'indication de la greffe. Ces derniers sont des donneurs intrafamiliaux avec une moitié de génome commun, dits haplo identiques, ou des donneurs vivants non apparentés 9/10, ou des cellules issues d'unités de sang placentaire (USP).

Après l'infusion des CSH par voie intraveineuse et leur installation dans la moelle osseuse du patient (homing), la prise de greffe est définie par la restauration de l'hématopoïèse avec apparition de cellules matures circulantes. Cette période de reconstitution est suivie par l'étude de la proportion de cellules du donneur par rapport à celles du receveur, appelée chimérisme.

Le patient va secondairement restaurer un système immunitaire efficace, ce processus prenant plusieurs mois pour être achevé (16). Grâce à cette reconstitution immunitaire, les lymphocytes T générés vont pouvoir jouer leur rôle central dans le maintien de la réponse anti-tumorale, action appelée « Graft versus Leukemia », GvL. Le pendant de cette immunité anti-tumorale est la reconnaissance, par les lymphocytes allogéniques du donneur, de l'organisme du receveur comme étranger, via notamment la présentation de complexes mineurs d'histocompatibilité non pris en compte dans le typage HLA (17). Cette réaction allo-immune est responsable de dommages tissulaires chez le receveur, pouvant entraîner des défaillances d'organes parfois létales, touchant principalement la peau, le tube digestif et le foie. Cette allo-réactivité toxique, appelée « Graft versus Host Disease » (GvHD), est une complication spécifique post allogreffe, altérant la qualité de vie et le pronostic de 40 à 50% des patients allogreffés (18)(19).

Malgré sa toxicité importante, l'allogreffe de CSH reste une thérapeutique de choix dans la prise en charge des hémopathies myéloïdes. Sa principale indication dans ce domaine est l'intensification thérapeutique dans la prise en charge des LAM classées de pronostic intermédiaire ou défavorable selon l'ELN (1), ainsi que des LAM en rechute. Cependant, la place de l'HSCT a été longuement discutée dans le contexte bien particulier, parce que très péjoratif, des LAM en situation réfractaire primaire, en rechute réfractaire ou évolutives. Ainsi, ces patients se voyaient contre-indiqués à l'approche allogénique, jugée déraisonnable face à l'agressivité de la maladie, avec une balance bénéfice-risque peu favorable. Depuis une vingtaine d'années, les progrès importants dans le domaine de la greffe allogénique de CSH ont permis, notamment grâce à l'amélioration des soins de support et à l'apparition des conditionnements séquentiels, une meilleure adaptation du traitement à la situation critique du patient avec LAM non contrôlée. On voit ainsi depuis les années 2000 augmenter le nombre de greffes réalisées dans cette population avec des résultats modestes de l'ordre de 20% de survie sans progression à 3 ans, permettant à certains patients un contrôle de la maladie, patients chez qui il n'existe pas d'alternative thérapeutique curative (11). La survie chez ces patients non allogreffés est très abaissée, avec une médiane de 2,3 mois dans une étude randomisant l'approche allogénique à la chimiothérapie seule chez les patients porteurs de LAM réfractaire primaire ou en rechute réfractaire (20).

C'est dans ce contexte que le Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Grenoble-Alpes a réalisé, depuis le début des années 2000, des allogreffes de CSH chez des patients présentant une LAM réfractaire. Étant donnée l'augmentation importante des greffes en situation réfractaire depuis, il apparaît opportun d'étudier l'évolution de ces patients chez qui il a été fait le choix d'une allogreffe. L'absence de consensus dans la prise en charge de ces patients soulève plusieurs questions. Quels sont les patients qui bénéficient vraiment de cette procédure d'allogreffe ? Quels sont les éléments corrélés à une meilleure survie sans progression post-allogreffe ? Quelles sont les complications, et leur fréquence, au sein de cette population particulière ? Quel conditionnement paraît le plus adapté dans ce contexte ? Qu'en est-il du taux de mortalité liée au traitement ? Le travail réalisé vise à faire le bilan de dix années de pratique d'allogreffe de CSH au CHU de Grenoble chez des patients présentant une LAM non contrôlée avec persistance d'une blastose au moment de la greffe.

## II. Matériel & Méthodes

### A. Population étudiée

Cette étude rétrospective descriptive et unicentrique rapporte les cas des patients ayant bénéficié d'une HSCT au CHU Grenoble pour une LAM avec persistance d'une blastose à la greffe, due à un état réfractaire primaire, de rechute réfractaire ou à une situation évolutive non traitée entre le 01/01/2007 et le 31/12/2017. Tous les patients allogreffés au CHU de Grenoble sont répertoriés de manière exhaustive au sein d'un registre PROMISE répondant aux normes de l'organisme JACIE (Joint Accreditation Committee for ISCT-Europe and EBMT). Ce registre, renseigné par une technicienne d'études cliniques, a été la base de données de ce travail.

À partir de ces données, les critères d'inclusion des patients pour cette étude sont :

- Âge supérieur à 18 ans au moment de la greffe
- LAM *de novo* ou secondaire
- Persistance d'une blastose >5% à la dernière évaluation médullaire pré-greffe
- Ou évolution sanguine / extra-médullaire

Après vérification des critères d'inclusion de chaque patient, par revue systématique du dossier patient informatisé, tous les patients allogreffés pour une LAM non contrôlée ont été inclus. Les critères diagnostiques de LAM ont été validés par vérification des compte-rendus d'examen médullaires : myélogrammes et biopsies ostéo-médullaires le cas échéant, retrouvant une accumulation myéloblastique supérieure à 20% selon les critères ELN 2017(1).

### B. Paramètres étudiés

La base de données PROMISE a permis de collecter les données suivantes sur les patients inclus dans l'étude, réparties en trois groupes.

*Données cliniques :*

- Date de la greffe
- Âge au moment de la greffe
- Diagnostic précis et type de LAM : *de novo*, secondaire à une hémopathie myéloïde ou post-thérapeutique
- Durée de première rémission complète (RC1)

*Données relatives au type de greffe :*

- Type et détail du conditionnement :
  - o Conditionnement myéloablatif (ou Myeloablative Conditioning (MAC)) défini comme une irradiation > 8Gy ou Busulfan > 8mg/kg *per os* ou Busulfan > 6,4mg/kg intraveineux.
  - o Conditionnement atténué (ou Reduced-Intensity Conditioning (RIC))
  - o Recours à la déplétion lymphocytaire *in vivo* par anti-thymoglobuline ou sérum anti-lymphocytaire (SAL)
  - o Conditionnement séquentiel défini comme une chimiothérapie suivie d'un conditionnement RIC (21)(22).
- Type de donneur : familial, DVNA, USP
- Compatibilité HLA du donneur : géno-identique, DVNA 10/10, haplo-identique, DVNA 9/10, et USP 4/6, 5/6 ou 6/6. Les donneurs DVNA 9/10 et haplo-identiques sont définis comme donneurs « alternatifs »
- Source cellulaire : moelle osseuse, cellules souches périphériques, sang de cordon
- Mismatch concernant la sérologie CMV du donneur et du receveur au bilan pré-greffe
- Mismatch concernant le groupe sanguin ABO du donneur et du receveur

*Données relatives au devenir post greffe :*

- Prophylaxie anti-GVHD
- Données de prise de greffe : jour d'obtention d'un taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) > 0,5 G/l
- Stade et atteintes de GVHD aiguë (aGVHD), définie comme la survenue d'une GVHD dans les 3 premiers mois post-allogreffe et classée de I à IV selon les critères NIH (23)
- Stade et atteintes de GVHD chronique (cGVHD) survenant après le troisième mois, classée minime, modérée ou sévère (24)
- Nature et date des traitements de GVHD mis en place
- Données biologiques de suivi de greffe : chimérisme médullaire à J45 et J100
- Date et cause du décès

Ont été rajoutées par analyse systématique rétrospective des dossiers informatiques les données suivantes :

- Schémas et nombre de lignes thérapeutiques antérieurement reçues
- Données cytogénétiques et moléculaires à partir de 2011 et score génétique selon ELN 2017 : groupes « favorable », « intermédiaire », et « défavorable » [Tableau 2]
- Statut de la maladie à la greffe : réfractaire primaire, rechute réfractaire ou évolution
- Date du diagnostic initial et du diagnostic de l'état de rechute / réfractaire
- Délai du diagnostic de l'état réfractaire / rechute à l'allogreffe
- Blastose médullaire et sanguine à la greffe
- Leucocytose à la greffe et valeur maximale durant le mois avant la greffe
- Localisation blastique extra-médullaire à la greffe
- Score de Sorrow (35) et détail des comorbidités à la greffe
- Mismatch sexuel
- Prophylaxie de la rechute post allogreffe
- Diagnostic et date de rechute ou d'état réfractaire post allogreffe

La date de fin de recueil des données pour l'analyse statistique a été fixée au 31/12/2018. Le dernier patient ayant été inclus au 31/12/2017, les analyses ont été réalisées avec un suivi d'un an.

### C. Analyses statistiques

Le critère de jugement principal de l'étude est la survie sans progression à un an. Les événements pris en compte pour cette analyse sont le décès, la rechute post allogreffe ou l'état réfractaire post allogreffe.

Les objectifs secondaires de l'analyse statistique sont l'incidence cumulée de aGVHD grades II-IV et III-IV, de cGVHD, de mortalité liée au traitement ou sans rechute (nonrelapse mortality, (NRM)), l'incidence cumulée de rechute, la survie sans rechute ni GVHD (survie combinée GVHD-free Relapse-Free Survival (GRFS) définie comme la survie sans GVHD aigue de grade III-IV ni chronique nécessitant un traitement systémique, ni rechute), et la survie globale.

Les analyses de survie ont été réalisées par méthode de Kaplan-Meier, avec comparaison des groupes par test du Log Rank. Les analyses multivariées ont été réalisées par modèle de Cox ou modèle de Fine and Gray pour les données de GVHD pour lesquelles le décès sans GVHD a été pris en compte comme événement compétitif.

Le seuil de significativité statistique est fixé à  $p < 0,005$ .

### III. Résultats

#### A. Patients et caractéristiques de greffe

##### *Caractéristiques clinico-biologiques des patients inclus*

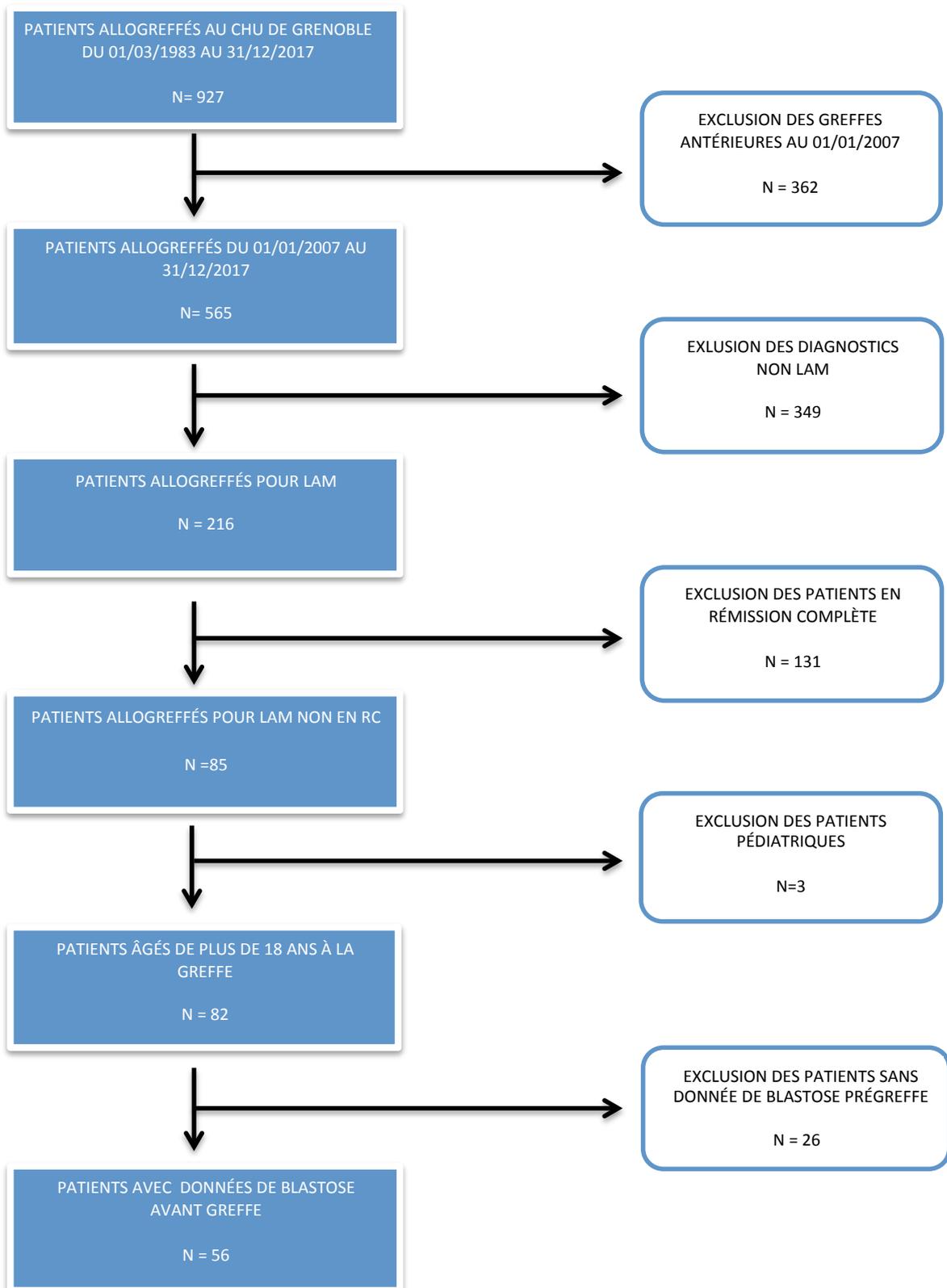
Parmi les 927 patients ayant bénéficié d'une allogreffe au CHU de Grenoble depuis 1983 et inscrits sur le registre PROMISE, 56 ont été inclus selon les critères de l'étude [Figure 2].

Les caractéristiques démographiques et clinico-biologiques des patients sont présentées dans le **Tableau 3**. Les patients inclus sont majoritairement des hommes (59%), l'âge médian à la greffe est de 56 ans [20-69]. 31 des patients présentent une LAM *de novo*. Parmi les LAM secondaires, on retrouve une grande majorité d'acutisation d'hémopathies myéloïdes préexistantes (n=22), alors que la LAM post thérapeutique ne concerne que 3 patients. Le score pronostique génétique ELN 2017 est « Favorable » pour 14,5% des patients, « Intermédiaire » pour 39% et « Défavorable » pour 37,5% d'entre eux. 84% des patients ont reçu 2 lignes de chimiothérapie ou moins avant la procédure de greffe, la médiane étant à 2 [0-4]. Le statut de la pathologie à la greffe est soit réfractaire primaire, en rechute réfractaire ou évolutive sans traitement, correspondant à 46%, 18% et 36% des patients respectivement. 52% des patients ont un score de comorbidités de Sorror à 0 au moment de la greffe, 25% un score de 1-2 et 23% supérieur ou égal à 3. La médiane de blastose médullaire est de 13% [5,5-78]. Les patients chez qui les données médullaires ne sont pas disponibles avaient tous une blastose sanguine > 20% à la greffe et des localisations cutanée et testiculaire associées chez l'un d'entre eux. La médiane de blastose circulante quant à elle est à 0,1 G/l [0-56].

##### *Caractéristiques des greffes réalisées*

Le type de donneur le plus représenté dans la cohorte est le donneur vivant non apparenté avec mismatch HLA : DVNA 9/10 (34%), puis DVNA 10/10 (25%). Les donneurs familiaux identiques (géno-identiques) représentent 16% alors que les haplo-identiques 14%. 6 patients ont bénéficié d'une greffe issue de sang de cordon soit 11%, 4 avec une compatibilité de 4/6 et 2 à 5/6. Le statut CMV du couple donneur-receveur a été disponible pour 53 patients. Un mismatch CMV est présent pour 34,5% des patients.

**Figure 2 : Flowchart**



**Tableau 3 :** Caractéristiques démographiques et clinico-biologiques des patients

Paramètres	N=56 (100%)
<b>Sexe</b>	
<i>Sexe M</i>	33(59%)
<i>Sexe F</i>	23(41%)
<b>Age à la greffe, médiane [intervalle]</b>	
< 50 ans	16(28,5%)
50-65 ans	33(59%)
> 65 ans	7(12,5%)
<b>Diagnostic</b>	
<i>LAM de novo</i>	31(55,5%)
<i>LAM secondaire à SMD/SMP</i>	22(39%)
<i>LAM secondaire post-thérapeutique</i>	3(5,5%)
<b>Score génétique selon ELN 2017</b>	
<i>Donnée non disponible</i>	5(9%)
<i>Favorable</i>	8(14,5%)
<i>Intermédiaire</i>	22(39%)
<i>Défavorable</i>	21(37,5%)
<b>Lignes thérapeutiques antérieurement reçues, médiane [intervalle]</b>	
≤ 2	47(84%)
> 2	9(16%)
<b>Statut à la greffe</b>	
<i>Réfractaire primaire</i>	26(46%)
<i>Rechute réfractaire</i>	10(18%)
<i>Evolution non traitée</i>	20(36%)
<b>Blastose médiane moelle, médiane [intervalle]</b>	
<i>Données non disponibles</i>	4(7%)
5-10%	22(39%)
11-30%	15(27%)
> 30%	15(27%)
<b>Blastose médiane sang (G/l), médiane [intervalle]</b>	
0-1G/l	42(75%)
>1-10G/l	8(14%)
11-30G/l	2(4%)
> 30G/l	4(7%)
<b>Score de Sorror à la greffe, médiane [intervalle]</b>	
0	29(52%)
1-2	14(25%)
≥ 3	13(23%)
<b>Type de donneur</b>	
<i>Géno-identique</i>	9(16%)
<i>DVNA 10/10</i>	14(25%)
<i>Haplo-identique</i>	8(14%)
<i>DVNA 9/10</i>	19(34%)
<i>Cordon</i>	6(11%)
<b>Mismatch CMV</b>	
<i>Données non disponibles</i>	3(5,5%)
<i>D+R+</i>	17(30%)
<i>D+R-</i>	6(11%)
<i>D-R+</i>	13(23,5%)
<i>D-R-</i>	17(30%)

<b>Source de CSH</b>	
<i>CSP</i>	49(87,5%)
<i>Moelle-osseuse</i>	1(1,5%)
<i>Unité de sang placentaire</i>	6(11%)
<b>Conditionnement</b>	
<i>MAC</i>	28(50%)
<i>RIC</i>	28(50%)
<b>Séquentiel</b>	
<i>Oui</i>	16 (29%)
<i>Non</i>	40 (71%)
<b>Déplétion T <i>in vivo</i> par SAL</b>	
<i>Oui</i>	28 (50%)
<i>Non</i>	28 (50%)
<b>Prophylaxie de GVHD</b>	
<i>Ciclosporine seule</i>	36 (62,5%)
<i>Ciclosporine + Mycophenolate Mofetil</i>	3 (5,5%)
<i>Ciclosporine + Methotrexate</i>	1 (2%)
<i>Cyclophosphamide + Ciclosporine</i>	1 (2%)
<i>Cyclophosphamide + Ciclosporine + Mycophenolate Mofetil</i>	15 (26%)
<i>Cyclophosphamide + Tacrolimus + Mycophenolate Mofetil</i>	1 (2%)

(SMD/SMP : Syndrome myélodysplasique / Syndrome myéloprolifératif ; CSH : Cellules souches hématopoïétiques ; MAC : Myeloablative Conditioning ; RIC : Reduced-Intensity Conditioning ; SAL : Sérum anti-lymphocytaire)

29% des patients ont bénéficié d'un conditionnement séquentiel : 12 patients avec un conditionnement de type FLAMSA-RIC : Fludarabine 30 mg/m<sup>2</sup>/j x 4 jours, Amsacrine 100 mg/m<sup>2</sup>/j x 4 jours, Cytarabine 2000 mg/m<sup>2</sup> /j x 4 jours, Busilvex 3,2 mg/kg/j x 4 jours et SAL 3 mg/kg/j x 2 jours décrit par l'équipe de Schmid (23) et 3 patients avec un conditionnement de type TEC-RIC par Thiotepa 10 mg/kg, Etoposide 400 mg/m<sup>2</sup>, Cyclophosphamide 1600 mg/m<sup>2</sup>, Fludarabine 150 mg/m<sup>2</sup>, et Busulfan 6,4 mg/kg tel que rapporté par Duléry (24).

### *Prophylaxie de la GVHD et de la rechute*

La majorité des patients a bénéficié d'une prophylaxie de la GVH par ciclosporine seule (n=35 (62,5%)). 17 patients (30%) ont reçu du cyclophosphamide post allogreffe.

Le recours aux thérapeutiques de prophylaxie de la rechute post allogreffe a été restreint à deux patients, tous deux étant porteurs d'une LAM mutée FLT3 ITD et ont reçu du Sorafenib à partir de J52 et J62. Le traitement a été interrompu dans les deux cas après 55 et 97 jours pour intolérance cutanée et survenue d'une GVHD chronique sévère respectivement. Cette dernière patiente est décédée de rechute à J235 alors que le premier est vivant au 31/12/2018.

Aucun patient n'a bénéficié d'infusion de lymphocytes du donneur (DLI) prophylactique.

## B. Devenir post-allogreffe

Les données du devenir post-allogreffe des patients sont présentées dans le **Tableau 4**. Le suivi médian de l'étude est de 54,1 mois.

**Tableau 4 : Évènements survenus au cours du suivi post allogreffe**

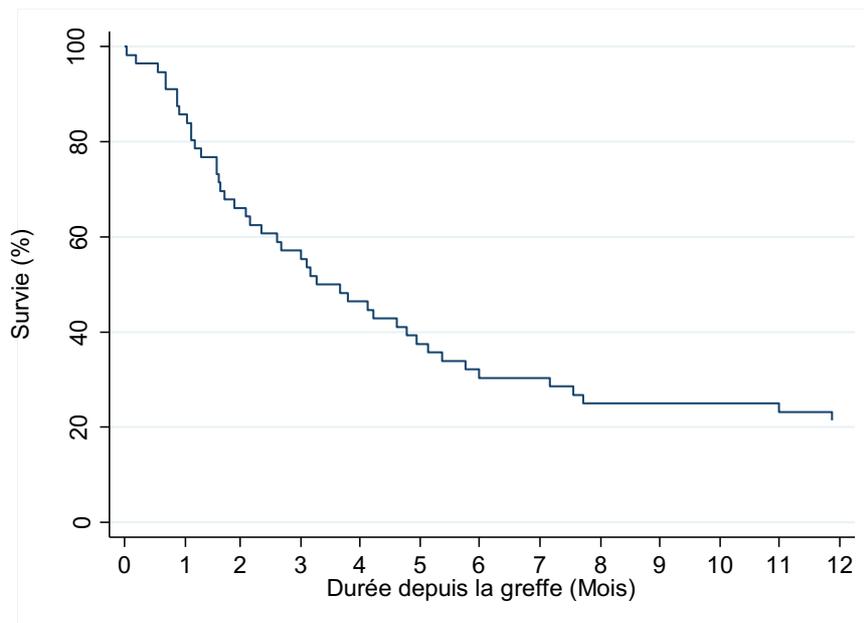
Evènement	n=56 (100%)
<b>Prise de greffe, médiane [intervalle] (j)</b>	<b>16 [9-42]</b>
<i>Echec de prise de greffe</i>	8 (14,3%)
<b>aGVHD</b>	<b>32 (57%)</b>
<i>aGVHD 1</i>	8 (25%)
<i>aGVHD 2-4</i>	24 (75%)
<i>aGVHD 3-4</i>	7 (22%)
<b>cGVHD (dont aGVHD)</b>	<b>16(13)</b>
<i>Minime</i>	4 (25%)
<i>Modérée</i>	5 (31%)
<i>Sévère</i>	7 (44%)
<b>Admission en réanimation</b>	<b>12 (21,5%)</b>
<i>Médiane d'admission [intervalle] (j)</i>	58,5 [-6-1377]
<i>Infection</i>	2 (17%)
<i>GVHD</i>	5 (41,5%)
<i>Autre</i>	5 (41,5%)
<b>Refractaire post allogreffe</b>	<b>14 (25%)</b>
<b>Rechute post allogreffe</b>	<b>17 (30,5%)</b>
<i>Médiane [intervalle] (j)</i>	98 [62-234]
<i>Rechute &lt;3mois</i>	5 (29,5%)
<i>Rechute 3-6mois</i>	10 (59%)
<i>Rechute 6-12mois</i>	2 (11,5%)
<b>Décès</b>	<b>47 (84%)</b>
<i>Médiane de décès post allogreffe [intervalle] (j)</i>	125 [1-2257]
<i>Donnée manquante</i>	1 (2%)
<i>Progression</i>	30 (64%)
<i>NRM</i>	16 (34%)
<i>GVHD</i>	9 (19%)
<i>Infection</i>	4 (7%)
<i>Kc secondaire</i>	1 (2%)
<i>Autre</i>	2 (4%)

(GVHD : Graft versus Host disease ; NRM : non relapse-related mortality)

### Objectif principal : survie sans progression (SSP)

Dans cette étude, la SSP à un an est de 21,4% avec une médiane à 98 jours, soit 3,3 mois [Figure 3].

**Figure 3 :** *Survie sans progression à 1 an. Médiane de survie à 98 jours (IC95 64-149), Survie à un an de 21,4% (Kaplan-Meier, test de Log rank)*



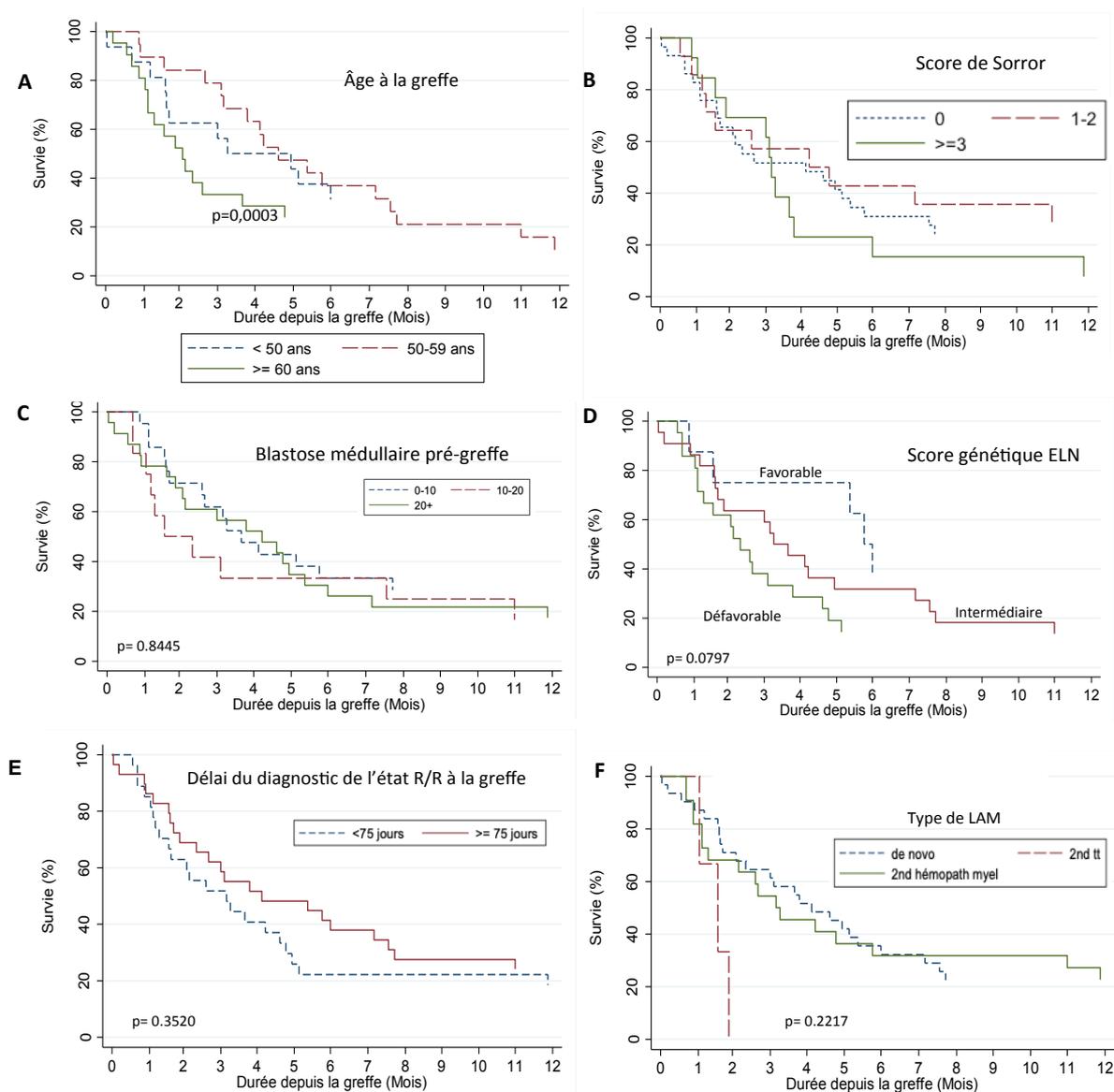
La survie sans progression est impactée par le type de donneur avec un désavantage pour les patients greffés à partir de DVNA 10/10 par rapport à un donneur intrafamilial géno-identique (HR 8,76,  $p=0,013$ ). Une tendance similaire est présente avec les donneurs haplo-identiques et les cordons, sans atteindre le seuil de significativité. Le score de Sorrow, le type de LAM, le groupe pronostique ELN, le mismatch sexuel, le type de conditionnement, le recours au sérum anti-lymphocytaire (SAL) et la survenue d'une aGVHD ou cGVHD n'ont pas été des facteurs influençant la SSP des patients dans cette étude. Le niveau de blastose médullaire n'a pas non plus conféré de mauvaise SSP au sein de cette cohorte. Le délai médian d'organisation de la greffe après le diagnostic d'état réfractaire est de 75 jours. Ce seuil a été retenu pour étudier l'impact d'un retard à la greffe sur la SSP, sans résultat significatif [Tableau 5].

**Tableau 5 : Données de survie sans progression et analyse multivariée (Modèle de Cox).**

Paramètres	Survie sans progression médiane (j) / % à un an	Hazard Ratio (HR)	IC 95%	p
<b>Total n=56</b>	<b>98 / 21,4%</b>			
<b>Age (médiane 56)</b>				
<50 ans	98 / 31%	0,34	0,09-1,24	0,103
50-59 ans	139 / 10,5%	0,32	0,05-1,95	0,221
≥60 ans	62 / 24%	1	-	-
<b>Type de LAM</b>				
de novo	124 / 22%	1	-	-
Ilr à une hémopathie myéloïde	95 / 22%	2,05	0,77-5,46	0,149
Ilr à un traitement	47 / 0%	2,12	0,29-15,2	0,454
<b>Score pronostique ELN</b>				
Favorable	180 / 37%	1	-	-
Intermédiaire	92 / 14%	1,54	0,47-5,05	0,47
Défavorable	63 / 14%	2,51	0,59-10,67	0,214
<b>Statut CMV du receveur</b>				
Sérologie positive	110 / 19,5%	1,96	0,71-5,45	0,194
Sérologie négative	95 / 25%	1	-	-
<b>Score de Sorror</b>				
0	103 / 25%	1	-	-
1-2	127 / 28%	0,31	0,10-1,08	0,068
≥3	95 / 7,8%	2,55	0,80-8,14	0,113
<b>Délai du diagnostic de l'état réfractaire à la greffe</b>				
<75 jours	95 / 19%	1	-	-
≥75 jours	124 / 24%	0,65	0,19-2,19	0,49
<b>Type de donneur</b>				
Géno-identique	114 / 33%	1	-	-
Haplo-identique	36 / 12,5%	6,99	0,97-50,3	0,053
Cordon	39 / 17%	5,37	0,88-28,5	0,074
<b>DVNA 10/10</b>	<b>110 / 21%</b>	<b>8,76</b>	<b>1,39-54,8</b>	<b>0,013</b>
DVNA 9/10	93 / 21%	4,97	0,63-38,9	0,127
<b>Sex mismatch</b>				
Donneur F receveur M	127 / 23,5%	1,19	0,48-2,92	0,695
Autre	95 / 22%	1	-	-
<b>Blastose médullaire</b>				
<10%	110 / 28%	1	-	-
10-20%	47 / 16%	2,56	0,67-9,86	0,17
>20%	127 / 17%	1,1	0,37-3,3	0,853
<b>Type de conditionnement</b>				
MAC	56 / 21%	1	-	-
RIC	80 / 15%	0,99	0,21-4,81	0,996
Séquentiel	139 / 31%	1,76	0,33-9,4	0,509
<b>Déplétion LT in vivo par SAL</b>				
oui	/ 17,6%	0,57	0,21-1,59	0,285
non	/ 25%	1	-	-
<b>aGVHD</b>				
oui	124 / 26%	0,34	0,11-1,06	0,064
non	56 / 13%	1	-	-

Outre ces données d'analyse multivariée, les courbes de SSP en fonction des caractéristiques liées au patient et à sa pathologie pré-greffe montrent des tendances qu'il est intéressant de souligner, même si le faible effectif de nos groupes ne permet pas d'en tirer de conclusions statistiques [Figure 4].

**Figure 4 :** *Survie sans progression à un an en fonction des caractéristiques liées au patient et à la pathologie prégreffe.*



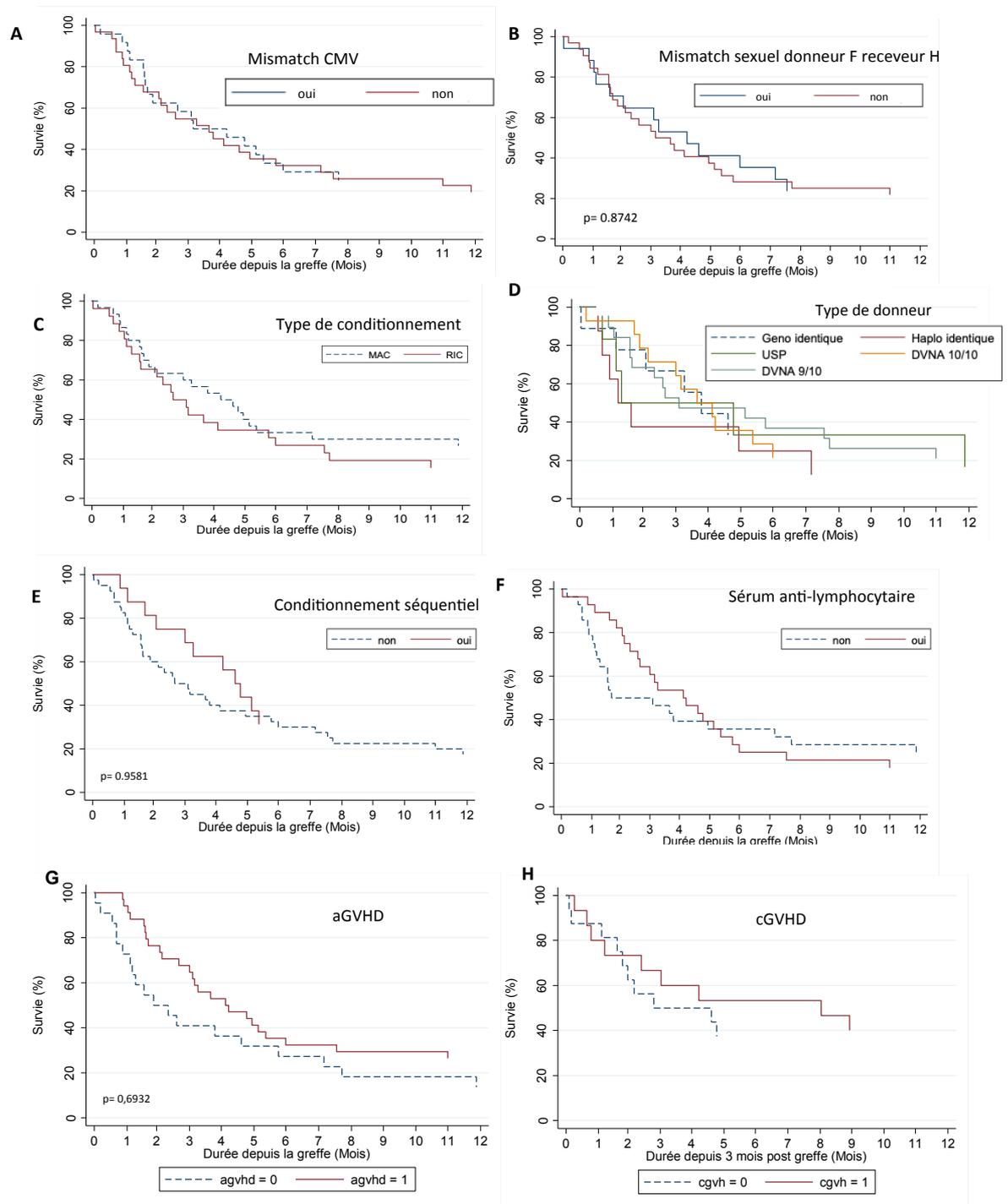
*Âge à la greffe (A), score de Sorror (B), blastose médullaire pré-greffe (C), score pronostique ELN (D), délai entre le diagnostic de l'état réfractaire et la greffe (E) et type de LAM (F). (Kaplan Meier, test de Log rank)*

L'âge du patient à la greffe a été étudié avec une répartition en trois groupes aux effectifs comparables : <50ans (n=16), 50-59 ans (n=19) et ≥60 ans (n=21). Les courbes pour les deux groupes les plus jeunes se croisant, l'analyse de la survie respective de ces deux groupes ne peut pas se faire mais le groupe plus âgé, de 60 ans et plus, se détache avec une survie significativement réduite à 62 jours de médiane contre 98 jours et 139 jours dans les groupes <50 ans et 50-59 ans respectivement (p=0,0003).

Le score de Sorrow semble séparer assez tardivement les 3 groupes avec un désavantage net chez les patients comorbides porteurs d'un score  $\geq 3$  (Survie médiane de 95 jours versus 127 dans le groupe 1-2 et 103 dans le groupe 0) (Test statistique non réalisé). On observe également que le niveau de blastose médullaire ne semble pas impacter la SSP des patients, le groupe présentant une blastose médullaire  $\geq 20\%$  ne se détache pas des autres groupes. Les trois groupes pronostiques de l'ELN sont bien séparés dans notre cohorte, avec un net avantage pour le groupe « Favorable » une médiane de survie sans progression à 6 mois, contre 3,5 et 2,5 mois pour les groupes « Intermédiaire » et « Défavorable » respectivement. Cependant, le seuil de significativité n'est pas atteint pour cette analyse. On notera que le délai du diagnostic de l'état réfractaire à la réalisation de l'allogreffe n'est pas un facteur péjoratif dans notre étude, les résultats de SSP étant similaires dans les deux groupes. Enfin, l'étude du type de LAM sur la SSP montre un désavantage attendu pour les patients atteints de LAM post thérapeutiques, dont on connaît le pronostic sombre. Cependant l'effectif de ce groupe étant de 3, on ne peut pas tirer de conclusion de cette analyse.

L'impact du type de greffe et de la survenue d'une maladie du greffon sur la survie sans progression est illustré sur la **Figure 5**. Le type de donneur, le mismatch sexuel et du statut CMV, ainsi que le recours au SAL n'ont pas d'effet significatif sur la survie sans progression des patients inclus. Le conditionnement séquentiel paraît conférer un avantage de SSP avec une survie médiane à 139 jours pour les patients ayant bénéficié d'un conditionnement séquentiel contre 80 jours dans le groupe sans. Ces résultats sont cependant non significatifs ( $p=0,9581$ ), le faible effectif de patients en vie après 5 mois dans le groupe ayant reçu un traitement séquentiel ne permet pas de poursuivre l'analyse statistique au delà de ce 5<sup>ème</sup> mois post allogreffe.

**Figure 5 : Survie sans progression à un an en fonction du type de greffe et de la survenue d'une maladie du greffon**



*Mismatch CMV (A), mismatch sexuel (B), type de conditionnement (MAC : myélo-ablatif ; RIC : atténué), type de donneur (D), recours à un conditionnement séquentiel (E), à une déplétion lymphocytaire in vivo par SAL (F), et survenue d'une aGVHD (G) ou cGVHD (H) (Kaplan Meier, test de Log rank)*

## Objectifs secondaires

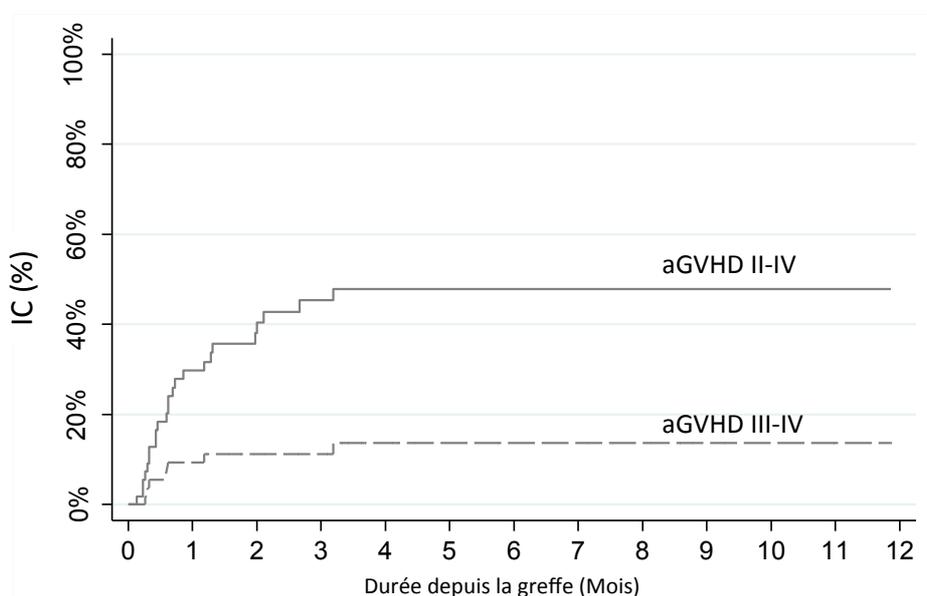
### Données de prise de greffe et de GVHD

8 patients (14%) ont connu un échec de prise de greffe et 14 patients (25%) ont présenté un état réfractaire post allogreffe avec une récurrence de la blastose avant la première évaluation de J45.

### *Incidence cumulée de aGVHD*

Le diagnostic d'aGVHD a été porté chez 32 patients (57%), dont 24 de grade II-IV et 7 de grade III-IV, avec une médiane de survenue au 21<sup>ème</sup> jour. L'analyse de l'incidence cumulée de aGVHD rapporte une incidence d'aGVHD II-IV de 47,8% et III-IV de 13,6% [Figure 6].

**Figure 6** : Courbes d'incidences cumulées de aGVHD II-IV et III-IV



Parmi les paramètres influençant la survenue d'une aGVHD, le type de donneur semble en impacter l'incidence, tout stade confondu, avec un hazard-ratio de 17,02 dans le cas d'un donneur DVNA 10/10 ( $p=0,015$ ) et de 11,41 avec un donneur DVNA 9/10 ( $p=0,034$ ) par rapport à un donneur géno-identique ( $HR=1$ ). Le mismatch sexuel n'a pas été un facteur influençant l'incidence d'aGVHD de manière statistiquement significative, même si une tendance se dessine en faveur d'un sur-risque en cas de mismatch donneur F receveur M. Le type de conditionnement reçu n'influence pas la survenue d'une aGVHD dans notre étude [Tableau 6].

**Tableau 6 : Analyse multivariée des paramètres influençant l'incidence de aGVHD et cGVHD**

Paramètre	aGVHD			cGVHD		
	HR	IC95%	p	HR	IC95%	p
Type de donneur						
<i>Géno-identique</i>	1	-	-	1	-	-
<i>Haplo-identique</i>	0,41	0,01-8,51	0,546	0,4	0,01-8,5	0,562
<i>DVNA 10/10</i>	17,02	1,74-166,5	<b>0,015</b>	2,87	0,43-18,95	0,274
<i>DVNA 09/10</i>	11,41	1-19-108-9	<b>0,034</b>	1,34	0,33-5,48	0,682
Mismatch sexuel						
<i>Autre</i>	1	-	-	1	-	-
<i>Donneur F Receveur M</i>	2,47	0,93-6,62	0,07	1,26	0,30-5,26	0,751
Conditionnement						
<i>MAC</i>	1	-	-	1	-	-
<i>RIC</i>	1,07	0,23-5,07	0,925	0,19	0,02-1,63	0,132
<i>Séquentiel</i>	1,79	0,34-9,57	0,494	0,66	0,09-4,87	0,688

(HR=Hazard Ratio ; Significatif si  $p < 0,05$ , Modèle de Fine and Gray, le décès comptant comme événement compétitif)

#### *Incidence cumulée de cGVHD*

16 patients (28,6 %) ont développé une cGVHD dont 4 minimes, 5 modérées et 7 sévères, 3 patients n'ayant jamais montré de signes d'aGVHD préalable. La survenue médiane de la cGVHD était de 132 jours. 4 patients ont été traités par corticothérapie seule ou traitements topiques (25%) et 1 n'a pas été traité. Les autres patients ont bénéficié de traitements systémiques immunosuppresseurs de type Everolimus, Aziathioprine, Infliximab, Rituximab, d'inhibiteurs de tyrosine kinase (Ruxolitinib, Dasatinib) ou encore de photo-chimiothérapie extracorporelle, avec une médiane de deux lignes thérapeutiques [0-4]. 7 patients (44%) ont nécessité un passage en réanimation et 6 (37,5%) sont décédés d'une cGVHD non contrôlée.

Aucun des paramètres étudiés n'a influencé de manière statistiquement significative la survenue de cGVHD en analyse multivariée [Tableau 6].

#### *Chimérisme et gestion de l'immunosuppression*

Les données de chimérisme médullaire sur cellules non triées ont été disponibles à J45 pour 41 patients (73% de la cohorte), dont 29 (70%) à 99% donneur et plus, 5 (12%) à moins de 50% donneur et 7 (17%) entre 91 et 99%. Les données à J100 sont disponibles pour 27 patients (48%) avec des valeurs au-dessus de 99% donneur pour 22 patients (81%), les autres étant à 95% (n=2), 80% (n=1), 57% (n=1) et 9% (n=1). La surveillance du chimérisme a conduit à l'arrêt des immunosuppresseurs chez 2 patients au chimérisme défavorable, sans efficacité avec un décès par progression dans les suites pour ces deux patients.

Les données d'arrêt de l'immunosuppression post allogreffe hors GVHD, chimérisme défavorable, et rechute ou état réfractaire sont disponibles pour 6 patients. La médiane d'arrêt de l'immunosuppression est de 149 jours [72-181]. Aucun patient n'a présenté de GVHD rapportée dans les suites.

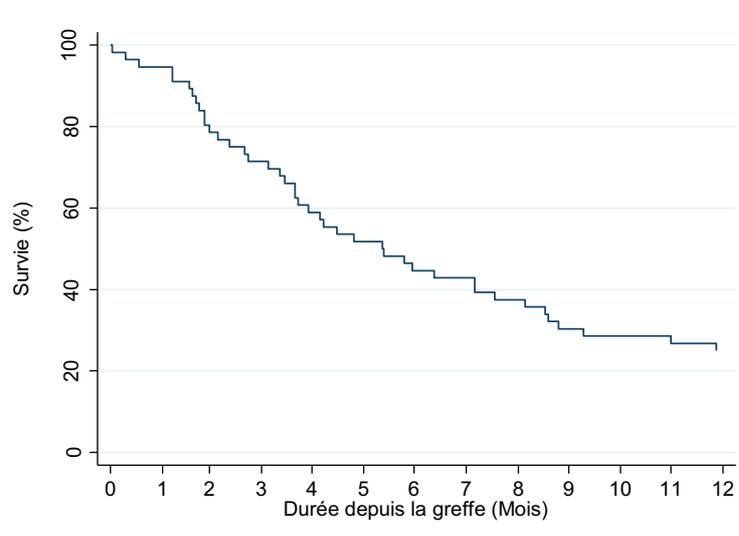
### Réponse et survie globale post allogreffe

La procédure de greffe a permis d'obtenir une réponse cytologique incomplète (RCi) chez 39 patients (70%) à la première évaluation post greffe à J45. L'analyse de la RCi prend en compte les patients avec une blastose médullaire inférieure à 5% et une reconstitution hématologique partielle (sans reconstitution plaquettaire et granuleuse notamment, avec persistance d'une neutropénie <1G/l et/ou thrombopénie <100G/l).

#### *Survie globale à un an*

La survie globale des patients inclus dans l'étude est de 25% à 1 an, avec une médiane à 162 jours soit 5,4 mois [Figure 7].

**Figure 7 :** *Survie globale à 1 an.*



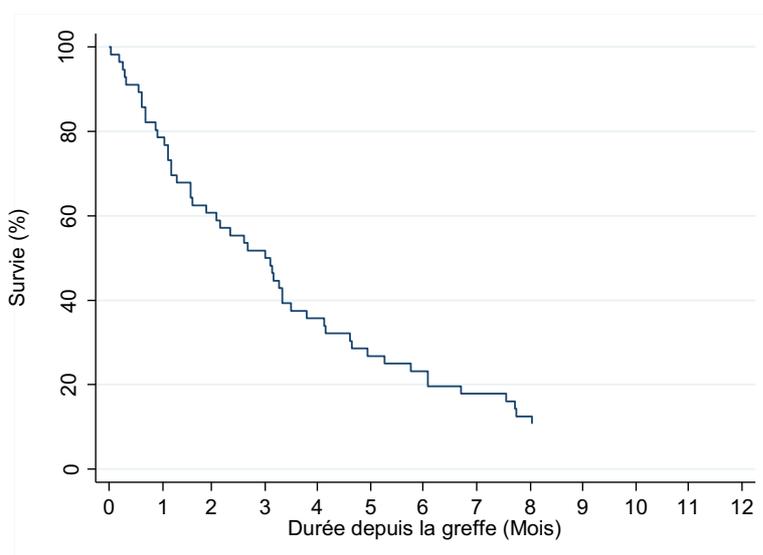
*Médiane de survie à 162 jours (IC95 110-229), Survie à un an de 25% (IC95 14,6-36,8) (Kaplan Meier)*

On note une différence entre la survie sans progression (21,4%) et la survie globale (25%) à un an. Cette différence n'est pas due à un rattrapage efficace des patients ayant rechuté avant un an. Tous les patients réfractaires ou en rechute post-allogreffe étant décédés, la courbe de survie globale rejoindrait celle de survie sans progression si l'on étendait l'analyse au-delà d'un an post allogreffe.

### *Survie sans rechute et sans GVHD*

La survie sans rechute et sans GVHD symptomatique (GRFS) à un an est de 10,7%, la survie médiane étant de 90 jours [Figure 8].

**Figure 8 :** *Survie sans rechute et sans GVHD à un an*



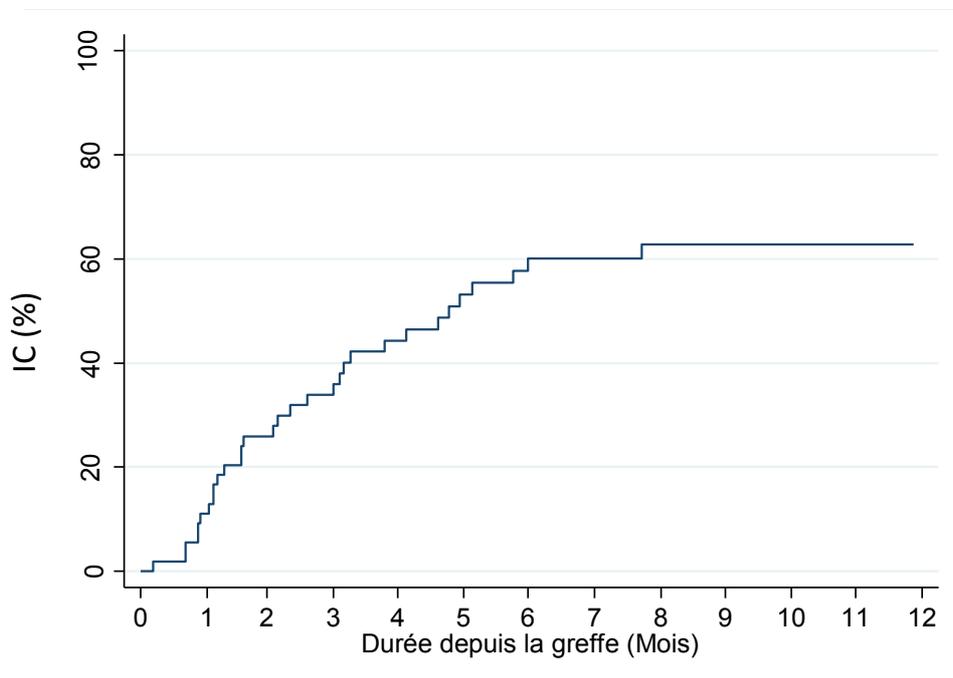
*Médiane de survie à 90 jours (IC95 48-105), Survie à un an de 10,7% (IC95 4,4-20,4) (Kaplan Meier)*

Le très faible effectif de patients au delà de 8 mois présentant une survie sans progression et sans GVHD symptomatique ne permet pas la poursuite de l'analyse statistique de la survie dans ce groupe.

### *Rechute post allogreffe*

Outre les 14 patients présentant une maladie réfractaire primaire post allogreffe, la rechute a touché 17 patients (33,9%) avec un délai médian de 98 jours. La majorité des rechutes est survenue entre trois et six mois (59% des rechutes), aucune n'étant apparue au-delà de 12 mois post allogreffe dans cette étude. L'incidence cumulée de rechute à 1 an est de 62,7% [Figure 9].

**Figure 9** : Incidence cumulée de rechute à un an (62,7%)



Parmi les patients en rechute, 9 d'entre eux (53%) ont bénéficié d'un traitement anti-leucémique, de type azacytidine (n=5) ou hydroxyurée (n=4). Aucun des traitements de rattrapage n'a permis d'obtenir une réponse durable, ces patients sont décédés de progression. L'arrêt de l'immunosuppression a été responsable d'une GVHD aiguë létale chez un patient.

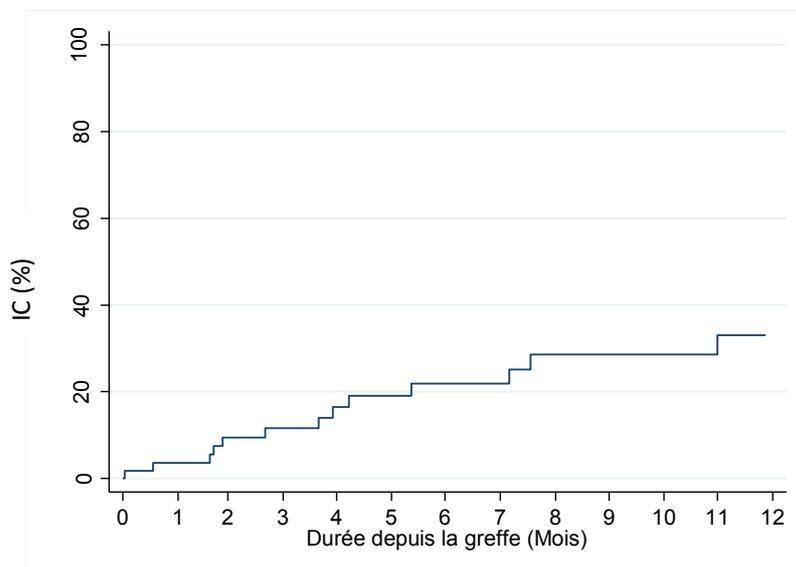
À noter qu'un patient en rechute post allogreffe a bénéficié d'infusions de lymphocytes du donneur (DLI) organisées après une rechute à J98, ce patient est décédé de progression à J175.

### Complications et morbi-mortalité post allogreffe

Les admissions en réanimation au cours de la procédure de greffe et du suivi ont concerné 12 patients inclus dans l'étude (21,4%) avec une médiane d'admission à 58,5 jours. 7 de ces 12 patients étaient porteurs d'une GVH chronique dont 6 de grade modéré à sévère ; la cause d'hospitalisation en réanimation étant une défaillance d'organe sur GVHD évolutive pour 5 d'entre eux. Ces 12 patients sont décédés avec une médiane de survie de 162 jours post allogreffe, similaire à celle de l'ensemble de la cohorte à 163 jours.

La mortalité sans rechute (NRM) a touché 18 patients (32%) [Figure 10], décédés des suites de complications du traitement dont 9 de GVHD chroniques sévères (16%), 3 de choc septique (5%), 1 de toxoplasmose cérébrale et 1 de cancer secondaire précoce [Tableau 4].

**Figure 10** : Incidence cumulée de mortalité non liée à la rechute (NRM) à un an (32%)



En somme, le décès lié à la récurrence de l'hémopathie, état réfractaire ou rechute post-allogreffe, concerne 30 patients, soit 53% de la cohorte totale et 64% des causes de décès.

## IV. Discussion

Dans notre étude, nous avons pu montrer que l'allogreffe de moelle osseuse en situation de LAM évolutive offre une survie sans progression à un an de 21,4% avec une médiane de 98 jours. Cette thérapeutique permet l'obtention d'une rémission cytologique médullaire initiale chez 70% des patients. Cependant, la survenue de rechutes précoces constitue le principal échec du traitement, avec un total de 64% des décès liés à une progression de l'hémopathie.

### *L'allogreffe de CSH : option thérapeutique curative des LAM réfractaires, en rechute et évolutives*

L'ensemble de ces résultats fait écho aux données de la littérature dans le domaine de l'allogreffe en situation de LAM non contrôlée. Dès 1992, James C. Biggs *et al.* rapporte les cas de 88 patients atteints de LAM en rechute réfractaire traités dans les années 1980 (25). Ces patients sélectionnés, jeunes, capables de tolérer un conditionnement myéloablatif tel que les pratiques courantes de l'époque le recommandaient, ont tiré un bénéfice de la procédure avec une survie sans progression à 3 ans de 21%. Depuis, plusieurs études confirment la place de l'allogreffe dans cette population particulière de patients au pronostic sombre. La revue de Gyurkocza *et al.* publiée en 2017 revient sur les principales études réalisées dans ce sens. Les données de méta-analyse permettent de retenir l'HSCT comme une option efficace chez ces patients, avec une survie sans progression à long terme intéressante chez une fraction d'entre eux : la greffe est réellement profitable pour 20 à 40% des patients (11).

Des études rétrospectives sur de plus larges cohortes laissent à penser que des critères préalables à la greffe puissent donner des indications sur le devenir des patients et être prédictifs de l'efficacité de la greffe (26). Ces critères sont des pistes afin de mieux sélectionner les patients qui bénéficient effectivement de la procédure d'allogreffe.

### *Facteurs prédictifs du devenir des patients greffés en situation blastique*

Parmi ces facteurs prédictifs, la durée de première rémission complète après induction, le nombre de lignes de chimiothérapies reçues, l'âge, l'indice de Karnofsky, le risque génétique ELN, et la blastose médullaire pré-greffe sont les éléments les plus récurrents décrits comme ayant un impact sur la survie globale ou sans événement dans ces études (27)(28)(29). Hormis l'âge supérieur à 60ans, ces facteurs prédictifs ne ressortent pas de manière significative dans notre étude. Notre faible effectif et les modifications de pratique importantes entre 2007 et 2017, notamment sur le choix des donneurs et le développement des greffes à partir de donneurs alternatifs, peuvent expliquer le manque de puissance de nos résultats. Par ailleurs, les études ciblées sur certaines conditions de greffe, telles que les greffes non apparentées chez des patients porteurs de LAM réfractaires primaires, ou après

conditionnement séquentiel retiennent les mêmes facteurs (30). Certaines équipes mettent en évidence l'impact du statut sérologique CMV du patient avant greffe, avec un avantage en survie globale en cas de sérologie positive (31). Il est intéressant de noter que la stimulation antigénique induite par le CMV d'une part, et la présence de lymphocytes T spécifiques du CMV chez le donneur d'autre part, puissent être à l'origine d'une reconstitution immunitaire plus rapide. Celle-ci est d'environ 50 jours post allogreffe dans le cas d'un statut CMV Donneur + Receveur + (D+R+) *versus* 120 à 150 jours dans le cas des greffes D+R- (32). Il est par ailleurs montré une corrélation entre la reconstitution immunitaire précoce et un gain de survie globale et de survie sans rechute (33).

Les comorbidités et leur traduction en termes de score de Sorrow représentent un critère de sélection classique d'éligibilité à la greffe. L'équipe de Schetelig a rapporté une étude ancillaire du BRIDGE trial concernant l'impact des comorbidités sur le devenir post allogreffe des patients porteurs de LAM en rechute ou réfractaires (34). Si le score de Sorrow (HCT-CI) a un impact sur la survie globale dans cette étude, il semble que celui de l'état général évalué par ECOG à la greffe soit plus relevant significativement. Dans notre étude, on ne note pas d'avantage de survie pour les groupes de score de Sorrow faible. Le caractère rétrospectif de notre étude et le faible effectif peuvent constituer un biais et expliquer ces résultats en contradiction avec les études validant prospectivement l'utilisation de ce score (35).

La blastose médullaire, en tant que critère de réponse et d'évolutivité de la maladie, est un élément prédictif communément cité, et responsable de la plupart des contre-indications à la greffe dans les centres ne les réalisant pas en routine dans ces situations à risque. Bien que notre étude ne montre pas d'impact de la blastose médullaire sur le devenir des patients, plusieurs groupes ont décrit ce facteur comme étant indépendamment lié à un sur-risque de rechute post allogreffe et à la survie globale (36)(37). Il apparaît néanmoins que ces études fixent un seuil de 20% de blastose médullaire et qu'un envahissement plus modéré n'ait pas montré de corrélation aussi stricte. Au-delà de ces formes « pauciblastiques », les présentations très agressives de LAM réfractaires avec une prolifération importante pré allogreffe représentent des situations qui semblent particulièrement défavorables, et pour lesquelles l'allogreffe de CSH en tant qu'ultime thérapeutique curative est souvent jugée déraisonnable. Toutefois, notre expérience grenobloise nous rapporte les cas de deux patients ayant bénéficié de l'allogreffe avec respectivement 5 et 17 G/l de blastose circulante, représentant 68 et 77% de blastose médullaire au début du conditionnement. Ces patients sont exempts de récurrence leucémique à 24 et 52,5 mois post allogreffe, au prix d'une cGVHD de grade modéré pour l'un d'entre eux.

Ainsi, peut-on se demander si l'obtention d'une rémission complète pré allogreffe est une condition qu'il convient à tout prix d'obtenir dans le cas de LAM n'ayant pas obtenu de RC primaire. La multiplication des lignes de chimiothérapie est en effet corrélée à un sur-risque de toxicités liées à la procédure de greffe et ceci se traduit en termes de survie globale au-delà de 2 lignes (31).

### *Place des thérapies de « Bridge-to-transplant » et conditionnements séquentiels*

Le développement des schémas de conditionnement de type séquentiel a permis une approche alternative à la répétition des cycles de réinduction en cas d'échec d'obtention d'une RC primaire. Le principal avantage de ce conditionnement est de cumuler une première partie de chimiothérapie à visée anti-tumorale afin de diminuer le contingent blastique à la greffe, suivie d'un conditionnement à intensité atténuée pour la préparation à la greffe elle-même. Ainsi, peut-on s'affranchir d'une toxicité liée à l'accumulation des chimiothérapies intensives : réinduction + conditionnement myélo-ablatif (34).

Les schémas séquentiels ont ainsi fait leur place dans le conditionnement pré allogreffe des LAM non contrôlées : FLAMSA-RIC ou TEC-RIC étant les plus communément cités depuis leur développement au cours des années 2000s. FLAMSA-RIC permet un contrôle intéressant de la maladie à long terme avec 32% de survie globale à 4 ans et une mortalité non liée à la rechute de 17,2% à 1 an, bien en-deçà de ce qui pouvait être décrit dans ces années avec d'autres types de conditionnements MAC, autour de 30% (38). Par ailleurs, l'utilisation de conditionnements séquentiels a comme intérêt indirect un moindre recours à l'irradiation corporelle totale haute dose, dont les effets à long terme restent un écueil dans la qualité de vie des patients greffés (39). Nos résultats soulignent une tendance à un avantage de survie sans progression chez les patients ayant reçu un conditionnement séquentiel. Le faible effectif de la cohorte ne nous permet pas une analyse en sous-groupe, à la recherche d'une moindre toxicité notamment.

Pour répondre à la question de la place d'autres approches type « bridge », moins toxiques pour l'obtention d'une RC pré allogreffe, un essai allemand mené par Schmid *et al.* est en cours. Cette étude randomisée ETAL 3 – ASAP vise à comparer un traitement agressif de type cytarabine haute dose 2 à 6 g/m<sup>2</sup> J1-J3 et mitoxantrone 10 mg/m<sup>2</sup> J3-J5 à une approche visant davantage un contrôle de la pathologie chez des patients en rechute ou réfractaires avant allogreffe : cytarabine faible dose 20 mg/m<sup>2</sup> J1-J10, mitoxantrone en dose unique jusqu'à 10 mg/m<sup>2</sup> ou surveillance simple si la situation le permet (40).

### *Choix du donneur : de la compatibilité HLA à la rapidité d'accès à la greffe*

Les donneurs géno-identiques habituellement recherchés en première intention car pourvoyeurs de moins d'effet alloréactif et de GVHD ont dans le contexte de la LAM évolutive une place plus nuancée. Si la part d'incompatibilité HLA des autres types de donneurs paraît intéressante pour le contrôle immunologique anti-leucémique (41), les donneurs dits alternatifs et notamment haplo-identiques voient leur place se développer dans cette indication, notamment grâce à leur accessibilité plus aisée et rapide (42)(43). La quasi-totalité des patients éligibles à une greffe trouvera un donneur haplo-identique dans son entourage, ce qui en fait une source très précieuse pour les situations où la greffe paraît la seule option curative. Les études visant à comparer le devenir des patients greffés avec

ces différents donneurs ont confirmé la place des sources de CSH alternatives (DVNA 9/10, haplo-identiques) dans le contexte de la LAM en situation réfractaire primaire (29) ou en rechute réfractaire (44), avec des données similaires de survie globale et d'incidence cumulée de GVHD.

Ces études convergent sur l'importance de la rapidité d'organisation de l'allogreffe face à ces situations mal contrôlées. En effet, le délai du diagnostic de l'état réfractaire ou de la rechute à la greffe est un facteur indépendant de survie sans progression post allogreffe, et l'identification précoce de ces patients est un point essentiel aujourd'hui bien décrit (10). Il apparaît ainsi que le choix du donneur chez un patient porteur de LAM réfractaire, identifiée précocement, portera sur le donneur le plus rapidement disponible, dont les donneurs haplo-identiques en première intention. Notre étude ne permet pas d'apporter d'élément dans ce sens. Le délai médian de 75 jours pour l'organisation de la greffe n'a pas séparé notre cohorte en deux groupes au pronostic différent. D'autre part, le faible effectif de chacun des groupes de donneurs ne permet pas d'analyse fine des résultats dans notre cohorte. La supériorité du groupe géno-identique dans notre étude n'est effectivement pas retrouvée dans des études à plus large effectif (29)(43).

#### *Gestion de l'immunosuppression post allogreffe*

Dans notre étude, la survenue d'une cGVHD n'a pas été corrélée avec une meilleure survie sans progression, comme on aurait pu l'attendre au vu des résultats de nombreuses études (45). Cependant, face aux chiffres de rechute et de décès liés à la progression de la pathologie dans notre cohorte, on comprend que la survenue d'une cGVHD puisse n'avoir qu'un faible effet sur la survie sans progression. L'absence d'impact significatif de l'aGVHD est quant à lui un résultat communément décrit (36).

La gestion de l'immunosuppression est un élément qui, dans le contexte de maladies telles que les LAM non contrôlées à la greffe, constitue un réel levier d'action précoce de maintien d'une allo-réactivité anti-leucémique. Aussi, l'impact de la diminution précoce de l'immunosuppression est rapporté dans une étude chinoise publiée en 2017 (46) : les patients avec LAM évolutive à la greffe bénéficiaient d'une diminution des immunosuppresseurs dès J45 en cas de chimérisme complet donneur. L'incidence augmentée de cGVHD à 70%, sans surreprésentation de formes sévères par rapport aux patients greffés en RC, a concouru à un contrôle de l'hémopathie avec une survie sans progression et survie globale semblable à celles obtenues chez les patients greffés en RC.

Ces éléments pondèrent la survie sans GVHD ni rechute (GRFS) de notre étude de 10,7% à un an, qui, dans le contexte de LAM évolutive, n'est pas un objectif relevant de réussite de la procédure d'allogreffe tel que recherché dans d'autres situations plus favorables. En effet, on s'oriente davantage dans ce type de greffe vers des caractéristiques favorisant l'allo-réactivité, telles que le choix de donneurs alternatifs, non géno-identiques, ainsi que le recours au cyclophosphamide post-allogreffe après 3 jours d'infusion du greffon, comme cela a été le cas chez 17 de nos patients (30%).

## *Enjeux actuels dans la prise en charge des LAM en rechute/réfractaires*

Il apparaît que la principale cause d'échec de la procédure de greffe dans notre cohorte soit la rechute ou l'état réfractaire post allogreffe. Ces résultats sous-entendent que les schémas proposés ne permettent pas une maîtrise satisfaisante de l'hémopathie, à l'origine du décès de 53% des patients. Ce constat est également celui rencontré dans la plupart des études sur les LAM traitées par allogreffe en situation blastique (26) et constitue un réel défi dans la prise en charge de ces patients. Il s'agit d'augmenter l'agressivité anti-tumorale du plan de traitement, dans un contexte de situation délicate du fait de la fragilité des patients post-allogreffe et des cures de chimiothérapie intensive préalablement reçues. Cette fragilité est montrée par un *Performans Status* souvent plus défavorable dans des cohortes de vie réelle sur le sujet (38). Dans ce contexte sont développées des stratégies intégrant des drogues d'entretien en prophylaxie de rechute post allogreffe, dont l'utilisation est à étudier au cas par cas. À l'instar des résultats obtenus en rechute post allogreffe, ces approches prophylactiques concernent les agents hypométhylants (azacytidine ; décitabine) (47), les thérapies ciblées (inhibiteurs de tyrosine kinase anti FLT3 ; panobinostat ; venetoclax) et enfin le recours aux DLI, dont les premiers essais non randomisés retiennent un effet positif sur la survie globale chez les patients avec LAM de haut risque (48). Dans notre étude, seuls deux patients ont bénéficié d'un traitement par Sorafenib, thérapie ciblée anti FLT3, qui n'a pas pu être poursuivi du fait d'une intolérance et d'une aGVHD sévère.

Il convient en outre de mettre en place ces traitements prophylactiques rapidement après la greffe, d'une part du fait de la fréquence des rechutes précoces avant 6 mois (près de 90% de nos rechutes), et du temps de latence de la reconstitution immunitaire post allogreffe d'autre part, qui peut prendre plusieurs mois à années avant de mener à une veille anti-tumorale efficace (32).

Le paysage de prise en charge des LAM connaît aujourd'hui un changement important grâce à l'apparition sur le marché de nouvelles drogues approuvées par la Food and Drug Administration depuis 2017. Ainsi, l'arrivée de la midostaurin et du gilteritinib chez les patients porteurs de LAM mutées FLT3, gemtuzumab-ozogamicin (anticorps monoclonal anti-CD33 conjugué) en première ligne des LAM CD33-positives, les inhibiteurs d'IDH 1 et 2 ou le CPX-351 (forme liposomale de l'association daunorubicine-cytarabine) en traitement des LAM secondaires (49), modifie le panel d'acteurs anti-leucémiques dès la première ligne chez le patient jeune, ce qui constitue une vraie avancée dans le domaine depuis plusieurs dizaines d'années (50). D'autres molécules en rechute comme les inhibiteurs de HDAC (panobinostat, pracinostat) ou de la voie de signalisation hedgehog (glasdegib) constituent des alternatives intéressantes à la chimiothérapie dans la future prise en charge des patients non répondeurs (51). On peut aussi espérer que l'utilisation de ces drogues, en combinaison à la chimiothérapie notamment, pourrait modifier le parcours de soins des patients, leur devenir, et de diminuer la proportion des formes réfractaires arrivant à la greffe.

Comme en témoignent les nombreuses publications récentes sur le sujet, l'outil immunologique apporté par les lymphocytes T avec récepteur chimérique (CAR-T) constitue aujourd'hui une révolution dans le traitement des hémopathies malignes lymphoïdes B. À l'image de ce qui est proposé chez ces patients, des applications avec cibles myéloïdes sont actuellement développées afin de diversifier les approches immunologiques anti-leucémiques chez ces patients au pronostic sombre (52).

#### *Amélioration de la prise en charge des patients greffés pour LAM évolutive : perspective régionale*

La réalisation de cette étude grenobloise a motivé la mise en place d'une nouvelle stratégie de prise en charge de ces patients à l'échelle régionale. Il a ainsi été mis au point un programme d'harmonisation des pratiques en région Auvergne Rhône-Alpes dans l'allogreffe des patients porteurs d'une LAM active avec blastose persistante. Ce programme est réalisé en partenariat avec les hématologues greffeurs des CHU de Clermont-Ferrand, Saint-Etienne, Lyon et Grenoble. Lors de la mise en place du projet, deux de ces centres ne réalisaient pas en routine d'allogreffe chez les patients présentant une LAM évolutive. L'objectif de ce projet est de proposer une conduite à tenir commune visant à augmenter la cohorte des patients étudiés en situation de LAM évolutive, et de valider de manière prospective une nouvelle approche thérapeutique plus agressive. En effet, avec 64% de décès liés à la progression tumorale dans notre étude, il apparaît qu'un axe majeur d'amélioration de la prise en charge de ces patients soit la mise en place d'une prophylaxie de la rechute, et ce avant le troisième mois post allogreffe.

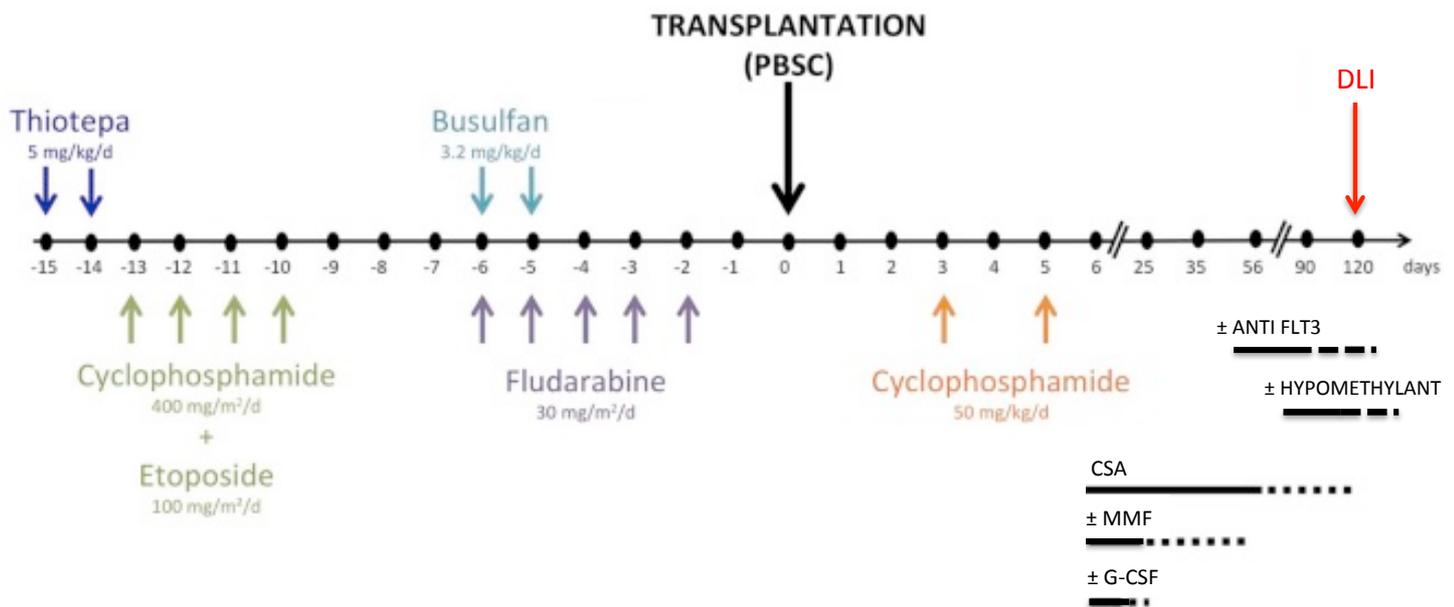
Ce travail prospectif intègre, depuis janvier 2019, les patients de 18 à 65 ans allogreffés dans les centres cités en traitement d'une LAM *de novo* ou secondaire évolutive avec persistance d'une blastose médullaire à plus de 5% en pré-greffe. Les patients doivent être éligibles à une allogreffe de CSH et avoir un score de Sorror inférieur ou égal à 2. Un taux de blastose médullaire élevé avant greffe, le statut onco-génétique selon l'ELN 2017 et la présence de localisations extra-médullaires, ne sont pas des critères devant faire écarter un patient de ce programme. Les cellules seront issues de CSP ou de MO, de tous types de donneurs : géno-identique, haplo-identique, DVNA 10/10 ou DVNA 9/10, les cordons étant exclus. Ce programme prévoit un conditionnement séquentiel de type TEC-RIC (22), identique quelle que soit la source et la compatibilité du donneur, avec une adaptation de dose au-delà de 60 ans [Figure 11].

Comme évoqué plus haut, le jeu de l'immunosuppression et son arrêt précoce sont des leviers intéressants dans la prophylaxie de la rechute chez ces patients à risque. Outre les perfusions de cyclophosphamide 50 mg/kg/j à J3 et J4, l'immunosuppression sera diminuée à partir de J60 avec un objectif d'arrêt à J90.

La prophylaxie de la rechute est un axe important de ce programme avec, selon le profil mutationnel du patient, soit l'utilisation d'un traitement ciblé de type anti FLT3 en cas de mutation *ad hoc* de manière précoce dès J45, soit d'azacytidine à partir de J60. S'y associe dès J120 la réalisation de DLI en l'absence de contre-indication.

Les données collectées dans le cadre de ce projet régional viseront à évaluer si cette stratégie répond aux besoins d'amélioration de la prise en charge de ces patients, et à confirmer le cas échéant les données suggérées par notre étude grenobloise.

**Figure 11 :** Schéma récapitulatif du protocole de greffe proposé dans le cadre du projet régional



CSA : Ciclosporine A ; MMF : Mycophénolate Mofétil ; G-CSF : Granular-Colony Stimulating Factor ; DLI : Donnor Lymphocyte Infusion. D'après Duléry et al. (22)

## V. Conclusions et perspectives

Si les LAM réfractaires primaires, en rechute réfractaire ou évolutives connaissent un pronostic particulièrement médiocre, nous avons pu confirmer que l'allogreffe dans ces situations non contrôlées pouvait constituer un traitement à visée curative avec un taux de survie sans progression de 21,4% à un an dans notre cohorte. Ces résultats corroborent ceux des études récentes sur le sujet, témoins d'une augmentation de l'intérêt porté aux patients greffés dans ces conditions blastiques et apportant des données encourageantes. Ces greffes sans véritable alternative thérapeutique aujourd'hui semblent bénéficier à un sous-groupe de patients répondant aux critères pronostiques classiques les moins défavorables. Il apparaît que les principaux enjeux soient une gestion rapide du parcours du soin de ces patients. L'identification précoce de l'état réfractaire, la recherche d'un donneur potentiel dès le diagnostic, et le recours à une greffe rapide après le diagnostic de l'état réfractaire ou de rechute, impliquant éventuellement un donneur haplo-identique d'emblée, sont des critères primordiaux de la qualité de procédure de greffe dans ce contexte.

Ce travail uni-centrique et de faible effectif a permis la mise en place d'un programme régional d'harmonisation des pratiques de greffe en situation blastique dans lequel l'accent a été mis sur le recours au conditionnement séquentiel, la diminution précoce de l'immunosuppression et la prophylaxie de la rechute post allogreffe, avec l'apport de thérapies ciblées notamment. Ce projet régional actuellement en cours tentera de répondre aux besoins d'amélioration de la prise en charge et de la survie des patients atteints de LAM réfractaire, en rechute ou évolutive.

## VI. Bibliographie

1. 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*. 2017;129(4):424–447.
2. Cai SF, Levine RL. Genetic and epigenetic determinants of AML pathogenesis. *Semin Hematol*. 2019 Apr;56(2):84–9.
3. Iland HJ. Curative strategies in APL. *Semin Hematol*. 2019 Apr;56(2):131–8.
4. Deschler B, Lübbert M. Acute myeloid leukemia: Epidemiology and etiology. *Cancer*. 2006 Nov 1;107(9):2099–107.
5. Le Guyader-Peyrou S, Belot A, Maynadié M, Binder-Foucard F, Remontet L, Troussard X, et al. Cancer incidence in France over the 1980–2012 period: Hematological malignancies. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2016;64(2):103–112.
6. Döhner H, Weisdorf D, Bloomfield C. Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2015(373):1136–52.
7. Rai KR, Holland JF, Glidewell OJ, Weinberg V, Brunner K, Obrecht JP, et al. Treatment of acute myelocytic leukemia: a study by cancer and leukemia group B. *Blood*. 1981;58(6):1203–1212.
8. Rowe JM, Tallman MS. How I treat acute myeloid leukemia. *Blood*. 2010;116(17):3147–3156.
9. Büchner T, Berdel WE, Haferlach C, Haferlach T, Schnittger S, Müller-Tidow C, et al. Age-Related Risk Profile and Chemotherapy Dose Response in Acute Myeloid Leukemia: A Study by the German Acute Myeloid Leukemia Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 2009 Jan;27(1):61–9.
10. Ferguson P, Hills RK, Grech A, Betteridge S, Kjeldsen L, Dennis M, et al. An operational definition of primary refractory acute myeloid leukemia allowing early identification of patients who may benefit from allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2016 Nov;101(11):1351–8.
11. Gyurkocza B, Lazarus HM, Giral S. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with AML not achieving remission: potentially curative therapy. *Bone Marrow Transplant*. 2017 Aug;52(8):1083–90.
12. Versluis J, Cornelissen JJ. Risks and benefits in a personalized application of allogeneic transplantation in patients with AML in first CR. *Semin Hematol*. 2019 Apr;56(2):164–70.
13. Buccisano F, Walter R. Should patients with acute myeloid leukemia and measurable residual disease be transplanted in first complete remission? *Curr Opin Hematol*. 2017(24):132–138
14. Barnes DWH, Corp MJ, Loutit JF, Neal FE. Treatment of murine leukaemia with x rays and homologous bone marrow. *Br Med J*. 1956;2(4993):626.
15. Thomas E, Lochte H, Lu WC, Ferrebee J. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med*. 1957 Sept;257(11):491–96
16. Bayraktar UD, Milton DR, Guindani M, Rondon G, Chen J, Al-Atrash G, et al. Optimal Threshold and Time of Absolute Lymphocyte Count Assessment for Outcome Prediction after Bone Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2016 Mar;22(3):505–13.
17. Bogunia-Kubik K, Lacina P. From genetic single candidate gene studies to complex genomics of GvHD. *Br J Haematol*. 2017;178(5):661–675.
18. Amouzegar A, Dey BR, Spitzer TR. Peripheral Blood or Bone Marrow Stem Cells? Practical

Considerations in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Transfus Med Rev*. 2018;

19. Cutler C, Giri S, Jeyapalan S, Paniagua D, Viswanathan A, Antin JH. Acute and Chronic Graft-Versus-Host Disease After Allogeneic Peripheral-Blood Stem-Cell and Bone Marrow Transplantation: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol*. 2001 Aug 15;19(16):3685–91.

20. Armistead PM, de Lima M, Pierce S, Qiao W, Wang X, Thall PF, et al. Quantifying the survival benefit for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in relapsed acute myelogenous leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2009 Nov;15(11):1431–8.

21. Schmid C, Schleuning M, Ledderose G, Tischler J, Kolb H-J. Sequential regimen of chemotherapy, reduced-intensity conditioning for allogeneic stem-cell transplantation, and prophylactic donor lymphocyte transfusion in high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005 Aug 20;23(24):5675–87.

22. Duléry R, Ménard A-L, Chantepie S, El-Cheikh J, François S, Delage J, et al. Sequential Conditioning with Thiotepa in T Cell- Replete Hematopoietic Stem Cell Transplantation for the Treatment of Refractory Hematologic Malignancies: Comparison with Matched Related, Haplo-Mismatched, and Unrelated Donors. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2018;24(5):1013–21.

23. Schoemans HM, Lee SJ, Ferrara JL, Wolff D, Levine JE, Schultz KR, et al. EBMT–NIH–CIBMTR Task Force position statement on standardized terminology & guidance for graft-versus-host disease assessment. *Bone Marrow Transplant*. 2018 Nov;53(11):1401.

24. Lee SJ. Classification systems for chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2017 05;129(1):30–7.

25. Biggs JC, Horowitz MM, Gale RP, Ash RC, Atkinson K, Helbig W, et al. Bone marrow transplants may cure patients with acute leukemia never achieving remission with chemotherapy. *Blood*. 1992;80(4):1090–1093.

26. Duval M, Klein JP, He W, Cahn J-Y, Cairo M, Camitta BM, et al. Hematopoietic Stem-Cell Transplantation for Acute Leukemia in Relapse or Primary Induction Failure. *J Clin Oncol*. 2010 Aug 10;28(23):3730–8.

27. Todisco E, Ciceri F, Boschini C, Giglio F, Bacigalupo A, Patriarca F, et al. Factors predicting outcome after allogeneic transplant in refractory acute myeloid leukemia: a retrospective analysis of Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). *Bone Marrow Transplant*. 2017 Jul;52(7):955–61.

28. Frohling S, Schlenk RF, Kayser S, Morhardt M, Benner A, Dohner 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*. 2006 Nov 15;108(10):3280–8.

29. Brissot E, Labopin M, Stelljes M, Ehninger G, Schwerdtfeger R, Finke J, et al. Comparison of matched sibling donors versus unrelated donors in allogeneic stem cell transplantation for primary refractory acute myeloid leukemia: a study on behalf of the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *J Hematol Oncol J Hematol Oncol*. 2017 Dec;10(1):130-140.

30. Schneidawind D, Federmann B, Faul C, Vogel W, Kanz L, Bethge WA. Allogeneic hematopoietic cell transplantation with reduced-intensity conditioning following FLAMSA for primary refractory or relapsed acute myeloid leukemia. *Ann Hematol*. 2013 Oct;92(10):1389–95.

31. Craddock C, Labopin M, Pillai S, Finke J, Bunjes D, Greinix H, et al. Factors predicting outcome after unrelated donor stem cell transplantation in primary refractory acute myeloid leukaemia. *Leukemia*. 2011 May;25(5):808–13.

32. Ogonek J, Kralj Juric M, Ghimire S, Varanasi PR, Holler E, Greinix H, et al. Immune reconstitution after

allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Front Immunol.* 2016;7:507.

33. Tian D-M, Wang Y, Zhang X-H, Liu K-Y, Huang X-J, Chang Y-J. Rapid recovery of CD3+ CD8+ T cells on day 90 predicts superior survival after unmanipulated haploidentical blood and marrow transplantation. *PLoS One.* 2016;11(6):e0156777.

34. Middeke JM, Herbst R, Parmentier S, Bug G, Hänel M, Stuhler G, et al. Long-Term Follow-Up and Impact of Comorbidity before Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia—Lessons Learned from the Prospective BRIDGE Trial. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017 Sep;23(9):1491–7.

35. Sorror M, Logn B, Zhu X, Rizz D, Cooke K, McCarthy P, Ho V, Horowitz M, Pasquini M. Prospective Validation of the Predictive Power of the Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index: A CIBMTR® Study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015 August ; 21(8): 1479–1487

36. Hemmati PG, Terwey TH, Na I-K, Jehn CF, le Coutre P, Vuong LG, et al. Allogeneic stem cell transplantation for refractory acute myeloid leukemia: a single center analysis of long-term outcome. *Eur J Haematol.* 2015 Dec;95(6):498–506.

37. Ogawa H, Ikegame K, Daimon T, Uchida N, Fukuda T, Kakihana K, et al. Impact of pretransplant leukemic blast% in bone marrow and peripheral blood on transplantation outcomes of patients with acute myeloid leukemia undergoing allogeneic stem cell transplantation in non-CR. *Bone Marrow Transplant.* 2018 Apr;53(4):478–82.

38. Schmid C. Long-term survival in refractory acute myeloid leukemia after sequential treatment with chemotherapy and reduced-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. *Blood.* 2006 Aug 1;108(3):1092–9.

39. Nagler A, Savani BN, Labopin M, Polge E, Passweg J, Finke J, et al. Outcomes after use of two standard ablative regimens in patients with refractory acute myeloid leukaemia: a retrospective, multicentre, registry analysis. *Lancet Haematol.* 2015 Sep;2(9):e384–92.

40. Schmid C. Refractory AML - The transplanter's perspective. European Society for Blood and Marrow Transplantation. 2019 Mar (unpublished data)

41. Slade M, DiPersio JF, Westervelt P, Vij R, Schroeder MA, Romee R. Haploidentical Hematopoietic Cell Transplant with Post-Transplant Cyclophosphamide and Peripheral Blood Stem Cell Grafts in Older Adults with Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017 Oct;23(10):1736–43.

42. Gu B, Zhang X, Chen G, Wu X, Ma X, Chen S, et al. Efficacy of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation compared to HLA-matched transplantation for primary refractory acute myeloid leukemia. *Ann Hematol.* 2018 Nov;97(11):2185–94.

43. Bhatt VR, Ciurea SO. Haploidentical Transplants for Acute Myeloid Leukemia in Adults. *Haploidentical Transplantation, Advances and Controversies in Hematopoietic Transplantation and Cell Therapy.* Springer. 2018(1):231-243

44. Brissot E, Labopin M, Ehninger G, Stelljes M, Brecht A, Ganser A, et al. Haploidentical versus unrelated allogeneic stem cell transplantation for relapsed/refractory acute myeloid leukemia: a report on 1578 patients from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Haematologica.* 2019 Mar;104(3):524–32.

45. Pfrepper C, Klink A, Behre G, Schenk T, Franke G-N, Jentzsch M, et al. Risk factors for outcome in refractory acute myeloid leukemia patients treated with a combination of fludarabine, cytarabine, and amsacrine followed by a reduced-intensity conditioning and allogeneic stem cell transplantation. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2016 Jan;142(1):317–24.

46. Yang J, Cai Y, Jiang J, Wan L, Bai H, Zhu J, et al. Early tapering of immunosuppressive agents after HLA-matched donor transplantation can improve the survival of patients with advanced acute myeloid leukemia. *Ann Hematol*. 2018 Mar;97(3):497–507.
47. Craddock C, Labopin M, Robin M, Finke J, Chevallier P, Yakoub-Agha I, et al. Clinical activity of azacitidine in patients who relapse after allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2016 Jul 1;101(7):879–83.
48. Schmid C, Labopin M, Schaap N, Veelken H, Schleuning M, Stadler M, et al. Prophylactic donor lymphocyte infusion after allogeneic stem cell transplantation in acute leukaemia – a matched pair analysis by the Acute Leukaemia Working Party of EBMT. *Br J Haematol*. 2019 Mar 1;184(5):782–7.
49. Gergis U, Roboz G, Shore T, Ritchie E, Mayer S, Wissa U, et al. A phase I study of CPX-351 in combination with busulfan and fludarabine conditioning and allogeneic stem cell transplantation in adult patients with refractory acute leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19(7):1040–1045.
50. Tiong, IS, Wei, AH. New drugs creating new challenges in acute myeloid leukemia. *Genes Chromosomes Cancer*. 2019;1:1– 12
51. Bose P, Vachhani P, Cortes JE. Treatment of relapsed/refractory acute myeloid leukemia. *Curr Treat Options Oncol*. 2017;18(3):17.
52. Cummins KD, Gill S. Will CAR T cell therapy have a role in AML? Promises and pitfalls. *Semin Hematol*. 2019 Apr;56(2):155–63.

**THÈSE SOUTENUE PAR :** Paul DESCHAMPS

**TITRE :**

**ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES DANS  
LA LEUCÉMIE AIGUË MYÉLOÏDE ÉVOLUTIVE DE L'ADULTE :  
ANALYSE RÉTROSPECTIVE DE L'EXPÉRIENCE GRENOBLOISE.**

**CONCLUSION :**

Si l'obtention d'une rémission complète en première ligne de traitement des leucémies aiguës myéloïdes (LAM) non promyélocytaire est un objectif atteint dans 50 à 70% des cas, la persistance d'une maladie évolutive réfractaire reste aujourd'hui un enjeu thérapeutique. Ces patients présentent un pronostic défavorable et l'approche allogénique semble la seule à ce jour à pouvoir prétendre avoir un effet curatif. Notre étude rétrospective rapporte les cas de 56 patients allogreffés au CHU de Grenoble pour une LAM *de novo* ou secondaire évolutive, greffés en situation blastique entre 2007 et 2017. Les patients ont une médiane d'âge de 56 ans, présentent une blastose médullaire médiane de 13%, ont reçu un conditionnement myélo-ablatif chez 50%, et une approche séquentielle chez 29%. Avec un suivi médian de 54,1 mois, la survie sans progression médiane est de 98 jours, représentant 21,4% des patients à un an. La survie globale est de 25% à un an. 55% des patients ont présenté une maladie du greffon (GVHD) aiguë dont 10,7% de grade III-IV. La GVHD chronique a touché 28,6%. 24% des patients ont été réfractaires et l'incidence cumulée de rechute à un an est de 62,7%, responsable du décès de 53% des patients. La mortalité non liée à la rechute est de 32% à un an. Ces résultats soulignent la place de l'allogreffe en situation de LAM avec blastose persistante. Notre étude illustre les besoins d'amélioration de la prophylaxie de la rechute post allogreffe. Une approche régionale d'harmonisation des pratiques de greffe dans ce contexte a été mise au point à l'issue de cette étude, proposant une intensification du traitement de maintenance post allogreffe.

**VU ET PERMIS D'IMPRIMER**

Grenoble, le : 24/5/19

**LE DOYEN**

Pour le Président  
et par délégation

Le Doyen de Médecine  
Pr. Patrice MORAND

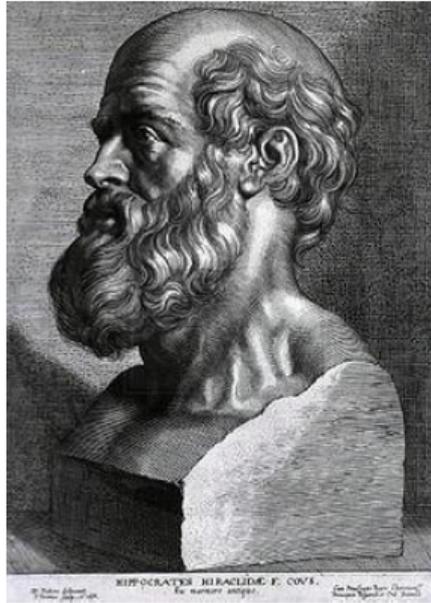
Pr. Patrice MORAND



**LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE**

Pr. Jean-Yves CAHN





## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

*En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,*

*Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.*

*Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.*

*Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*

*Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.*

*Je garderai le respect absolu de la vie humaine.*

*Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.*

*Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*

## Paul DESCHAMPS

### ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES DANS LA LEUCÉMIE AIGUË MYÉLOÏDE ÉVOLUTIVE DE L'ADULTE : ANALYSE RÉTROSPECTIVE DE L'EXPÉRIENCE GRENOBLOISE

#### RÉSUMÉ :

**Introduction :** Si l'obtention d'une rémission complète en première ligne de traitement des leucémies aiguës myéloïdes (LAM) non promyélocytaires est un objectif atteint dans 50 à 70% des cas, la persistance d'une maladie évolutive réfractaire reste aujourd'hui un enjeu thérapeutique. Ces patients présentent un pronostic défavorable et l'approche allogénique semble la seule à ce jour à pouvoir prétendre avoir un effet curatif. Le travail réalisé vise à faire le bilan de dix années de pratique d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques au CHU de Grenoble chez des patients présentant une LAM non contrôlée avec persistance d'une blastose au moment de la greffe.

**Matériel et Méthodes :** L'étude a inclus les patients adultes allogreffés pour une LAM non contrôlée avec persistance d'une blastose médullaire > 5% à la greffe, greffés de 2007 à 2017 au CHU de Grenoble. L'objectif principal de l'étude est la survie sans progression. Les objectifs secondaires sont l'incidence cumulée de GVHD aigüe et chronique, de mortalité liée au traitement, de rechute, la survie sans rechute ni GVHD et la survie globale.

**Résultats :** Notre étude rétrospective rapporte les cas de 56 patients allogreffés au CHU de Grenoble pour une LAM *de novo* ou secondaire, greffés en situation blastique entre 2007 et 2017. Les patients ont une médiane d'âge de 56 ans, présentent une blastose médullaire médiane de 13%, ont reçu un conditionnement myélo-ablatif chez 50%, et une approche séquentielle chez 29%. Avec un suivi médian de 54,1 mois, la survie sans progression médiane est de 98 jours, représentant 21,4% des patients à un an. L'âge supérieur à 60 ans et le recours aux donneurs identiques non apparentés sont les deux facteurs ayant un impact péjoratif la survie sans progression dans notre étude. La survie globale est de 25% à un an. 55% des patients ont présenté une maladie du greffon (GVHD) aigüe dont 10,7% de grade III-IV. La GVHD chronique a touché 28,6%. 24% des patients ont été réfractaires et l'incidence cumulée de rechute à un an est de 62,7%, responsable du décès de 53% des patients. La mortalité non liée à la rechute est de 32% à un an.

**Discussion :** Notre étude illustre les besoins d'amélioration de la prise en charge de ces patients à risque évolutif. Le recours au conditionnement séquentiel, la diminution précoce de l'immunosuppression et la prophylaxie de la rechute post allogreffe semblent être des éléments importants pour le contrôle de la pathologie. A partir de ce constat, une approche régionale d'harmonisation des pratiques de greffe chez les patients porteurs de LAM non contrôlée, a été mise au point à l'issue de cette étude.

**MOTS CLÉS :** leucémie aiguë myéloïde, allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, état réfractaire

**FILIÈRE :** Hématologie clinique

**DATE DE SOUTENANCE :** Le 28 juin 2019