



**HAL**  
open science

**Étude du devenir des rechutes de leucémie aiguë  
myéloïde post-allogreffe de cellules souches  
hematopoïétiques à l'Institut Paoli-Calmettes entre 2009  
et 2019**

Cécile Castoldi

► **To cite this version:**

Cécile Castoldi. Étude du devenir des rechutes de leucémie aiguë myéloïde post-allogreffe de cellules souches hematopoïétiques à l'Institut Paoli-Calmettes entre 2009 et 2019. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. dumas-03629548

**HAL Id: dumas-03629548**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03629548v1>**

Submitted on 4 Apr 2022

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

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



**Faculté des sciences  
médicales et paramédicales**  
Aix-Marseille Université

**Étude du devenir des rechutes de leucémie aiguë myéloïde post-allogreffe  
de cellules souches hématopoïétiques à l'Institut Paoli-Calmettes  
entre 2009 et 2019**

# **T H È S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES**

**DE MARSEILLE**

**Le 1<sup>er</sup> Avril 2022**

**Par Madame Cécile CASTOLDI**

**Née le 25 janvier 1994 à Soissons (02)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S. d' HÉMATOLOGIE**

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Monsieur le Professeur VEY Norbert**

**Président**

**Madame le Docteur HICHERI Yosr**

**Directeur**

**Monsieur le Docteur (MCU-PH) DEVILLIER Raynier**

**Assesseur**

**Madame le Docteur HOSPITAL Marie-Anne**

**Assesseur**





**Faculté des sciences  
médicales et paramédicales**  
Aix-Marseille Université

**Étude du devenir des rechutes de leucémie aiguë myéloïde post-allogreffe  
de cellules souches hématopoïétiques à l'Institut Paoli-Calmettes  
entre 2009 et 2019**

# **T H È S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES  
DE MARSEILLE**

**Le 1<sup>er</sup> Avril 2022**

**Par Madame Cécile CASTOLDI**

**Née le 25 janvier 1994 à Soissons (02)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S. d' HÉMATOLOGIE**

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Monsieur le Professeur VEY Norbert**

**Président**

**Madame le Docteur HICHERI Yosr**

**Directeur**

**Monsieur le Docteur (MCU-PH) DEVILLIER Raynier**

**Assesseur**

**Madame le Docteur HOSPITAL Marie-Anne**

**Assesseur**

## FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

<b>Doyen</b>	:	<b>Pr. Georges LEONETTI</b>
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

### **Asseseurs :**

➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

### **Chargés de mission :**

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

## ÉCOLE DE MEDECINE

<b>Directeur</b>	:	<b>Pr. Jean-Michel VITON</b>
------------------	---	------------------------------

### **Chargés de mission**

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

## ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

**Directrice** : **Madame Carole ZAKARIAN**

**Chargés de mission**

- 1<sup>er</sup> cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Cécile NINA

## ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

**Directeur** : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

**Chargés de mission**

- Masso- kinésithérapie 1<sup>er</sup> cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

## ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

**Directeur** : **Monsieur Sébastien COLSON**

**Chargés de mission**

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	DEVIN Robert
	ALDIGHERI René		DEVRED Philippe
	ALESSANDRINI Pierre		DJIANE Pierre
	ALLIEZ Bernard		DONNET Vincent
	AQUARON Robert		DUCASSOU Jacques
	ARGEME Maxime		DUFOUR Michel
	ASSADOURIAN Robert		DUMON Henri
	AUFFRAY Jean-Pierre		ENJALBERT Alain
	AUTILLO-TOUATI Amapola		FAUGERE Gérard
	AZORIN Jean-Michel		FAVRE Roger
	BAILLE Yves		FIECHI Marius
	BARDOT Jacques		FARNARIER Georges
	BARDOT André		FIGARELLA Jacques
	BERARD Pierre		FONTES Michel
	BERGOIN Maurice		FRANCES Yves
	BERLAND Yvon		FRANCOIS Georges
	BERNARD Dominique		FUENTES Pierre
	BERNARD Jean-Louis		GABRIEL Bernard
	BERNARD Jean-Paul		GALINIER Louis
	BERNARD Pierre-Marie		GALLAIS Hervé
	BERTRAND Edmond		GAMERRE Marc
	BISSET Jean-Pierre		GARCIN Michel
	BLANC Bernard		GARNIER Jean-Marc
	BLANC Jean-Louis		GAUTHIER André
	BOLLINI Gérard		GERARD Raymond
	BONGRAND Pierre		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BONNEAU Henri		GIUDICELLI Sébastien
	BONNOIT Jean		GOUDARD Alain
	BORY Michel		GOUIN François
	BOTTA Alain		GRILLO Jean-Marie
	BOTTA-FRIDLUND Danielle		GRIMAUD Jean-Charles
	BOUBLI Léon		GRISOLI François
	BOURGADE Augustin		GROULIER Pierre
	BOUVENOT Gilles		GUYS Jean-Michel
	BOUYALA Jean-Marie		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BREMOND Georges		HASSOUN Jacques
	BRICOT René		HEIM Marc
	BRUNET Christian		HOUEL Jean
	BUREAU Henri		HUGUET Jean-François
	CAMBOULIVES Jean		JAQUET Philippe
	CANNONI Maurice		JAMMES Yves
	CARTOUZOU Guy		JOUVE Paulette
	CAU Pierre		JUHAN Claude
	CHABOT Jean-Michel		JUIN Pierre
	CHAMLIAN Albert		KAPHAN Gérard
	CHARPIN Denis		KASBARIAN Michel
	CHARREL Michel		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CHAUVEL Patrick		LACHARD Jean
	CHOUX Maurice		LAFFARGUE Pierre
	CIANFARANI François		LAUGIER René
	CLAVERIE Jean-Michel		LE TREUT Yves
	CLEMENT Robert		LEGRE Régis
	COMBALBERT André		LEVY Samuel
	CONTE-DEVOLX Bernard		LOUCHET Edmond
	CORRIOL Jacques		LOUIS René
	COULANGE Christian		LUCIANI Jean-Marie
	CURVALE Georges		MAGALON Guy
	DALMAS Henri		MAGNAN Jacques
	DE MICO Philippe		MALLAN- MANCINI Josette

## PROFESSEURS HONORAIRES

DELPERO Jean-Robert  
DESSEIN Alain  
DELARQUE Alain

MALMEJAC Claude  
MARANINCHI Dominique  
MARTIN Claude



## PROFESSEURS HONORAIRES

MM MATTEI Jean François  
MERCIER Claude  
MICHOTEY Georges  
MIRANDA François  
MONFORT Gérard  
MONGES André  
MONGIN Maurice  
MUNDLER Olivier  
NAZARIAN Serge  
NICOLI René  
NOIRCLERC Michel  
OLMER Michel  
OREHEK Jean  
PAPY Jean-Jacques  
PAULIN Raymond  
PELOUX Yves  
PENAUD Antony  
PENE Pierre  
PIANA Lucien  
PICAUD Robert  
PIGNOL Fernand  
POGGI Louis  
POITOUT Dominique  
PONCET Michel  
POUGET Jean  
PRIVAT Yvan  
QUILICHINI Francis  
RANQUE Jacques  
RANQUE Philippe  
RAOULT Didier  
RICHAUD Christian  
RIDINGS Bernard  
ROCHAT Hervé  
ROHNER Jean-Jacques  
ROUX Hubert  
ROUX Michel  
RUFO Marcel  
SAHEL José  
SALAMON Georges  
SALDUCCI Jacques  
SAMBUC Roland  
SAN MARCO Jean-Louis  
SANKALE Marc  
SARACCO Jacques  
SARLES Jacques  
SARLES - PHILIP Nicole  
SASTRE Bernard  
SCHIANO Alain  
SCOTTO Jean-Claude  
SEBAHOUN Gérard  
SEITZ Jean-François  
SERMENT Gérard  
SOULAYROL René  
TAMALET Jacques  
TARANGER-CHARPIN Colette  
THIRION Xavier  
THOMASSIN Jean-Marc

UNAL Daniel  
VAGUE Philippe  
VAGUE/JUHAN Irène  
VANUXEM Paul  
VERVLOET Daniel  
VIALETTES Bernard  
WEILLER Pierre-Jean

## EMERITAT

### 2008

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

### 2009

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

### 2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

### 2011

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

### 2012

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

### 2013

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

### 2014

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

### 2015

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

## EMERITAT

### 2016

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

### 2017

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

### 2018

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

### 2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

### 2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021

## EMERITAT

M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2021

2021

M. le Professeur	BOUBLI Léon	31/08/2024
M. le Professeur	LEGRE Régis	31/08/2024
M. le Professeur	RAOULT Didier	31/08/2024
M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2022
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2022
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2022
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2022
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2022
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2022
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2022

<b>1967</b>	
MM. les Professeurs	DADI (Italie) CID DOS SANTOS (Portugal)
<b>1974</b>	
MM. les Professeurs	MAC ILWAIN (Grande-Bretagne) T.A. LAMBO (Suisse)
<b>1975</b>	
MM. les Professeurs	O. SWENSON (U.S.A.) Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)
<b>1976</b>	
MM. les Professeurs	P. FRANCHIMONT (Belgique) Z.J. BOWERS (U.S.A.)
<b>1977</b>	
MM. les Professeurs	C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.) C.GIBBS (U.S.A.) J. DACIE (Grande-Bretagne)
<b>1978</b>	
M. le Président	F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)
<b>1980</b>	
MM. les Professeurs	A. MARGULIS (U.S.A.) R.D. ADAMS (U.S.A.)
<b>1981</b>	
MM. les Professeurs	H. RAPPAPORT (U.S.A.) M. SCHOU (Danemark) M. AMENT (U.S.A.) Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne) S. REFSUM (Norvège)
<b>1982</b>	
M. le Professeur	W.H. HENDREN (U.S.A.)
<b>1985</b>	
MM. les Professeurs	S. MASSRY (U.S.A.) KLINSMANN (R.D.A.)
<b>1986</b>	
MM. les Professeurs	E. MIHICH (U.S.A.) T. MUNSAT (U.S.A.) LIANA BOLIS (Suisse) L.P. ROWLAND (U.S.A.)
<b>1987</b>	
M. le Professeur	P.J. DYCK (U.S.A.)
<b>1988</b>	
MM. les Professeurs	R. BERGUER (U.S.A.) W.K. ENGEL (U.S.A.) V. ASKANAS (U.S.A.) J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.) A. DAVIGNON (Canada) A. BETTARELLO (Brésil)
<b>1989</b>	
M. le Professeur	P. MUSTACCHI (U.S.A.)

<b>1990</b>	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
<b>1991</b>	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
<b>1992</b>	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
<b>1994</b>	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
<b>1995</b>	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
<b>1997</b>	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
<b>1998</b>	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
<b>1999</b>	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne) D. COLLEN (Belgique) S. DIMAURO (U. S. A.)
<b>2000</b>	
MM. les Professeurs	D. SPIEGEL (U. S. A.) C. R. CONTI (U.S.A.)
<b>2001</b>	
MM. les Professeurs	P-B. BENNET (U. S. A.) G. HUGUES (Grande Bretagne) J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
<b>2002</b>	
MM. les Professeurs	M. ABEDI (Canada) K. DAI (Chine)
<b>2003</b>	
M. le Professeur Sir	T. MARRIE (Canada) G.K. RADDI (Grande Bretagne)
<b>2004</b>	
M. le Professeur	M. DAKE (U.S.A.)
<b>2005</b>	
M. le Professeur	L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
<b>2006</b>	
M. le Professeur	A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

**2007**

M. le Professeur

S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHIARONI Jacques
<i>ALBANESE Jacques Surnombre</i>	CHINOT Olivier
ALIMI Yves	CHOSSEGROS Cyrille
AMABILE Philippe	COLLART Frédéric
AMBROSI Pierre	COSTELLO Régis
ANDRE Nicolas	COURBIERE Blandine
ARGENSON Jean-Noël	COWEN Didier
ASTOUL Philippe	CRAVELLO Ludovic
ATTARIAN Shahram	CUISSET Thomas
AUDOUIN Bertrand	DA FONSECA David
AUQUIER Pascal	DAHAN-ALCARAZ Laetitia
AVIERINOS Jean-François	DANIEL Laurent
AZULAY Jean-Philippe	DARMON Patrice
BAILLY Daniel	DAUMAS Aurélie
BARLESI Fabrice	DAVID Thierry
BARLIER-SETTI Anne	D'ERCOLE Claude
BARLOGIS Vincent	D'JOURNO Xavier
BARTHET Marc	DEHARO Jean-Claude
BARTOLI Christophe	DELAPORTE Emmanuel
BARTOLI Jean-Michel	DENIS Danièle
BARTOLI Michel	DISDIER Patrick
BARTOLOMEI Fabrice	DODDOLI Christophe
BASTIDE Cyrille	DRANCOURT Michel
BELIARD-LASSERRE Sophie	DUBUS Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DUFFAUD Florence
BERBIS Philippe	DUFOUR Henry
BERBIS Julie	DURAND Jean-Marc
BERDAH Stéphane	DUSSOL Bertrand
BEROUD Christophe	EBBO Mikaël
BERTRAND Baptiste	EUSEBIO Alexandre
BERTUCCI François	FABRE Alexandre
BEYER-BERJOT Laura	FAKHRY Nicolas
BLAISE Didier	FAURE Alice
BLIN Olivier	FELICIAN Olivier
BLONDEL Benjamin	FENOLLAR Florence
BOISSIER Romain	FIGARELLA/BRANGER Dominique
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FLECHER Xavier
BONELLO Laurent	FOUILLOUX Virginie
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard
BOUFI Mourad	FRANCESCHI Frédéric
BOYER Laurent	FUENTES Stéphane
BREGÉON Fabienne	GABERT Jean
BRETELLE Florence	GABORIT Bénédicte
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad
BRUNET Philippe	GAUDART Jean
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine
CHAGNAUD Christophe	GIORGI Roch
CHAMBOST Hervé	GIOVANNI Antoine
CHAMPSAUR Pierre	GIRARD Nadine
CHANEZ Pascal	GIRAUD/CHABROL Brigitte
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GONCALVES Anthony
CHARREL Rémi	GRANEL/REY Brigitte
CHAUMOITRE Kathia	GRANDVAL Philippe
	GREILLIER Laurent



PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AMABILE Philippe	COLLART Frédéric	GUIS Sandrine
AMBROSI Pierre	COSTELLO Régis	GUYE Maxime
ANDRE Nicolas	COURBIERE Blandine	GUYOT Laurent
ARGENSON Jean-Noël	COWEN Didier	<i>GUY'S Jean-Michel Retraite le 24/09/2021</i>
ASTOUL Philippe	CRAVELLO Ludovic	HABIB Gilbert
ATTARIAN Shahram	CUISSET Thomas	HARDWIGSEN Jean
AUDOUIN Bertrand	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AUQUIER Pascal	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HOUVENAEGHEL Gilles
AVIERINOS Jean-François	DANIEL Laurent	JACQUIER Alexis
AZULAY Jean-Philippe	DARMON Patrice	JOURDE-CHICHE Noémie
BAILLY Daniel	DAUMAS Aurélie	JOUBE Jean-Luc
BARLESI Fabrice	DAVID Thierry	KAPLANSKI Gilles
BARLIER-SETTI Anne	D'ERCOLE Claude	KARSENTY Gilles
BARLOGIS Vincent	D'JOURNO Xavier	<i>KERBAUL François détachement</i>
BARTHET Marc	DEHARO Jean-Claude	KRAHN Martin
BARTOLI Christophe	DELAPORTE Emmanuel	LAFFORGUE Pierre
BARTOLI Jean-Michel	DENIS Danièle	LAGIER Jean-Christophe
BARTOLI Michel	DISDIER Patrick	LAMBAUDIE Eric
BARTOLOMEI Fabrice	DODDOLI Christophe	LANCON Christophe
BASTIDE Cyrille	DRANCOURT Michel	LA SCOLA Bernard
BELIARD-LASSERRE Sophie	DUBUS Jean-Christophe	LAUNAY Franck
BENSOUSSAN Laurent	DUFFAUD Florence	LAVIEILLE Jean-Pierre
BERBIS Philippe	DUFOUR Henry	LE CORROLLER Thomas
BERBIS Julie	DURAND Jean-Marc	LECHEVALLIER Eric
BERDAH Stéphane	DUSSOL Bertrand	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BEROUD Christophe	EBBO Mikael	LEONE Marc
BERTRAND Baptiste	EUSEBIO Alexandre	LEONETTI Georges
BERTUCCI François	FABRE Alexandre	LEPIDI Hubert
BEYER-BERJOT Laura	FAKHRY Nicolas	LEVY Nicolas
BLAISE Didier	FAURE Alice	MACE Loïc
BLIN Olivier	FELICIAN Olivier	MAGNAN Pierre-Edouard
BLONDEL Benjamin	FENOLLAR Florence	MANCINI Julien
BOISSIER Romain	FIGARELLA/BRANGER Dominique	MEGE Jean-Louis
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FLECHER Xavier	MERROT Thierry
BONELLO Laurent	FOUILLOUX Virginie	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard	MEYER/DUTOUR Anne
BOUFI Mourad	FRANCESCHI Frédéric	MICCALEF/ROLL Joëlle
BOYER Laurent	FUENTES Stéphane	MICHEL Fabrice
BREGEON Fabienne	GABERT Jean	MICHEL Gérard
BRETELLE Florence	GABORIT Bénédicte	MICHEL Justin
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc	MICHELET Pierre
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane	MILH Mathieu
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad	MILLION Matthieu
BRUNET Philippe	GAUDART Jean	MOAL Valérie
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MORANGE Pierre-Emmanuel
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie	MOULIN Guy
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick	MOUTARDIER Vincent
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René	NAUDIN Jean
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHAGNAUD Christophe	GIORGI Roch	NICOLLAS Richard
CHAMBOST Hervé	GIOVANNI Antoine	NGUYEN Karine
CHAMPSAUR Pierre	GIRARD Nadine	OLIVE Daniel
CHANEZ Pascal	GIRAUD/CHABROL Brigitte	OLLIVIER Matthieu
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GONCALVES Anthony	OUAFIK L'Houcine
CHARREL Rémi	GRANEL/REY Brigitte	OVAERT-REGGIO Caroline
CHAUMOITRE Kathia	GRANDVAL Philippe	PAGANELLI Franck
	GREILLIER Laurent	<i>PANUEL Michel Surnombre</i>

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAPAZIAN Laurent	ROLL Patrice	VALERO René
PAROLA Philippe	ROSSI Dominique	VAROQUAUX Arthur Damien
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal	VELLY Lionel
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean	VEY Norbert
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien	VIDAL Vincent
PESENTI Sébastien	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIENS Patrice
PETIT Philippe	SCAVARDA Didier	VILLANI Patrick
PHAM Thao	SCHLEINITZ Nicolas	VITON Jean-Michel
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SEBAG Frédéric	VITTON Véronique
PIQUET Philippe	SIELEZNEFF Igor	<i>VIEHWEGER Heide Elke détachement</i>
PIRRO Nicolas	SIMON Nicolas	VIVIER Eric
POINSO François	STEIN Andréas	XERRI Luc
RACCAH Denis	SUISSA Laurent	ZIELEZKIEWICZ Laurent
RANQUE Stéphane	TAIEB David	
REGIS Jean	THOMAS Pascal	
REYNAUD/GAUBERT Martine	THUNY Franck	
REYNAUD Rachel	TOSELLO Barthélémy	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Alet	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès	
RICHERI Raphaëlle	<i>TRIGLIA Jean-Michel Surnombre</i>	
ROCHE Pierre-Hugues	TROPIANO Patrick	
ROCH Antoine	TSIMARATOS Michel	
ROCHWERGER Richard	TURRINI Olivier	

**PROFESSEUR DES UNIVERSITES**

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

**PROFESSEUR CERTIFIE**

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

**PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI-TEMPS**

REVIS Joana

**PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE**

GENTILE Gaëtan

**PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à TEMPS PLEIN DES DISCIPLINES MEDICALES**

BOUSSUGES Alain

**PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES**

DUTAU Hervé

# MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AHERFI Sarah	GELSI/BOYER Véronique	ROBERT Thomas
ANGELAKIS Emmanouil ( <i>disponibilité</i> )	GIUSIANO Bernard	ROMANET Pauline
ATLAN Catherine ( <i>disponibilité</i> )	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SABATIER Renaud
BEGE Thierry	GONZALEZ Jean-Michel	SARI-MINODIER Irène
BENYAMINE Audrey	GOURIET Frédérique	SAVEANU Alexandru
BIRNBAUM David	GRAILLON Thomas	SECQ Véronique
BONINI Francesca	GUERIN Carole	SOLER Raphael
BOUCRAUT Joseph	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	STELLMANN Jan-Patrick
BOULAMERY Audrey	GUIDON Catherine	SUCHON Pierre
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUIVARCH Jokthan	TABOURET Emeline
BOUSSEN Salah Michel	HAUTIER Aurélie	TOGA Isabelle
BUFFAT Christophe	HRAIECH Sami	TOMASINI Pascale
CAMILLERI Serge	IBRAHIM KOSTA Manal	TROUDE Lucas
CARRON Romain	JALOUX Charlotte	TROUSSE Delphine
CASSAGNE Carole	JARROT Pierre-André	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	VELY Frédéric
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	VENTON Geoffroy
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VION-DURY Jean
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	ZATTARA/CANNONI Hélène
CUNY Thomas	LAGARDE Stanislas	
DADOUN Frédéric ( <i>disponibilité</i> )	LAGIER Aude ( <i>disponibilité</i> )	
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DARIEL Anne	LAMBERT Isabelle	
DEGEORGES/VITTE Joëlle ( <i>disponibilité</i> )	LENOIR Marien	
DEHARO Pierre	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DELLIAUX Stéphane	LOOSVELD Marie	
DELTEIL Clémence	MAAROUF Adil	
DESPLAT/JEGO Sophie	MACAGNO Nicolas	
DEVILLIER Raynier	MARLINGE Marion	
DUBOURG Grégory	MAUES DE PAULA André	
DUCONSEIL Pauline	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUFOUR Jean-Charles	MEGE Diane	
ELDIN Carole	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
FOLETTI Jean- Marc	NOUGAIREDE Antoine	
FRANKEL Diane	PAULMYER/LACROIX Odile	
FROMNOT Julien	RADULESCO Thomas	
GASTALDI Marguerite	RESSEGUIER Noémie	
GAUDRY Marine	ROBERT Philippe	

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

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

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

**MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE  
MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS**

BARGIER Jacques  
FIERLING Thomas  
FORTE Jenny  
JANCZEWSKI Aurélie  
NUSSLI Nicolas  
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle  
THERY Didier

**MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS**

BOURRIQUEN Maryline  
EVANS-VIALLAT Catherine  
LAZZAROTTO Sébastien  
LUCAS Guillaume  
MATHIEU Marion  
MAYENS-RODRIGUES Sandrine  
MELLINAS Marie  
ROMAN Christophe  
TRINQUET Laure

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

**ANATOMIE 4201**

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

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

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

**ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203**

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

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

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;  
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH) *Surnombre*  
BRUDER Nicolas (PU-PH)  
LEONE Marc (PU-PH)  
MICHEL Fabrice (PU-PH)  
VELLY Lionel (PU-PH)  
ZIELEZKIEWICZ Laurent (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)  
GUIDON Catherine (MCU-PH)

**ANGLAIS 11**

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

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

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

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)

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

**BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501**

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

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

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

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

**BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401**

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

BUFFAT Christophe (MCU-PH)  
FROMNOT Julien (MCU-PH)  
MARLINGE Marion (MCU-PH)  
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)  
ROMANET Pauline (MCU-PH)  
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

ROLL Patrice (PU-PH)

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

**BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301**

GUEDJ Eric (PU-PH)  
 GUYE Maxime (PU-PH)  
 TAIEB David (PU-PH)

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

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

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

**BIostatistiques, Informatique Médicale  
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)  
 GIORGI Roch (PU-PH)  
 MANCINI Julien (PU-PH)

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

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

**CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002**

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)  
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)  
 FLECHER Xavier (PU PH)  
 OLLIVIER Matthieu (PU-PH)  
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)  
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

**CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702**

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

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

**CARDIOLOGIE 5102**

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

DEHARO Pierre (MCU PH)

**CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202**

BERDAH Stéphane (PU-PH)  
 BEYER-BERJOT Laura (PU-PH)  
 HARDWIGSEN Jean (PU-PH)  
 MOUTARDIER Vincent (PU-PH)  
 SEBAG Frédéric (PU-PH)  
 SIELEZNEFF Igor (PU-PH)  
 TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)  
 BIRNBAUM David (MCU-PH)  
 DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)  
 GUERIN Carole (MCU PH)  
 MEGE Diane (MCU-PH)

**CHIRURGIE INFANTILE 5402**

*GUYS Jean-Michel (PU-PH) Retraite le 24/09/2021*  
 FAURE Alice (PU PH)  
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
 LAUNAY Franck (PU-PH)  
 MERROT Thierry (PU-PH)  
 PESENTI Sébastien (PU-PH)  
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) détachement

DARIEL Anne (MCU-PH)

**CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503**

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

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

**CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

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

LENOIR Marien (MCU-PH)  
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

BERTRAND Baptiste (PU-PH)  
 CASANOVA Dominique (PU-PH)

HAUTIER Aurélie (MCU-PH)  
 JALOUX Charlotte (MCU PH)

**CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

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

GAUDRY Marine (MCU PH)  
 SOLER Raphael (MCU-PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)  
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)  
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)  
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)  
 VITTON Véronique (PU-PH)

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

**GENETIQUE 4704****DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

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

BEROUD Christophe (PU-PH)  
 KRAHN Martin (PU-PH)  
 LEVY Nicolas (PU-PH)  
 NGYUEN Karine (PU-PH)  
  
 ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

**DUSI**

COLSON Sébastien (MCF)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)  
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)  
 LUCAS Guillaume (MAST)  
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)  
 MELLINAS Marie (MAST)  
 ROMAN Christophe (MAST)  
 TRINQUET Laure (MAST)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**

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

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

BRUE Thierry (PU-PH)  
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)

CUNY Thomas (MCU PH)



**EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION**

4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)  
BERBIS Julie (PU-PH)  
BOYER Laurent (PU-PH)  
GENTILE Stéphanie (PU-PH)

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

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

**IMMUNOLOGIE 4703I**

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

FERON François (PR) (69ème section)

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

**MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

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

ELDIN Carole (MCU-PH)

**MEDECINE D'URGENCE 4805**

GERBEAUX Patrick (PU PH)  
*KERBAUL François (PU-PH) détachement*  
MICHELET Pierre (PU-PH)

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

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)      BENYAMINE Audrey (MCU-PH)  
DISDIER Patrick (PU-PH)  
DURAND Jean-Marc (PU-PH)  
EBBO Mikael (PU-PH)  
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)  
HARLE Jean-Robert (PU-PH)  
ROSSI Pascal (PU-PH)  
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

**HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701**

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

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

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

**MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603**

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

DELTEIL Clémence (MCU PH)  
TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

**MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**

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

**MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602**

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

**MEDECINE GENERALE 5303**

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

FIERLING Thomas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle

(MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

(nomination au 1/10/2019)

**NUTRITION 4404**

BELIARD Sophie (PU-PH)

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

*ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité*

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

**ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

**OPHTALMOLOGIE 5502**

DAVID Thierry (PU-PH)

DENIS Danièle (PU-PH)

**OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501**

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

*TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH) Surnombre*

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (PAST) (Orthophonie) (7ème Section)

**NEPHROLOGIE 5203**

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

MOAL Valérie (PU-PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

**NEUROCHIRURGIE 4902**

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

GRAILLON Thomas (MCU PH)

TROUDE Lucas (MCU-PH)

**NEUROLOGIE 4901**

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

SUISSA Laurent (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

**PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904**

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -  
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

### PHYSIOLOGIE 4402

### PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

BOUSSUGES Alain (PR associé à temps plein)

MICHEL Gérard (PU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

*DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)*

TOSELLO Barthélémy (PU-PH)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

LAMBERT Isabelle (MCU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

### PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

### PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

BAILLY Daniel (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

RICHERI Raphaëlle (PU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

### PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

AGHABABIAN Valérie (PR)

DUTAU Hervé ( Pr Associé des universités à 1/2 temps)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

### RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

### RHUMATOLOGIE 5001

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

*PANUEL Michel (PU-PH) surnombre*

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

### THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

AMBROSI Pierre (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

GAINNIER Marc (PU-PH)  
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)  
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

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

## **Remerciements :**

### *A mon jury :*

Monsieur le Professeur Vey, merci d'avoir accepté de présider ce jury, et merci pour tout ce que vous m'avez enseigné.

Yosr, merci pour ta patience, ta gentillesse, ta détermination, et pour cette thèse, qui je l'espère nous permettra de voyager ensemble au fil des congrès. Tu as été une directrice formidable.

Marie-Anne, merci de ton indéfectible soutien.

Raynier, merci de m'avoir donné l'opportunité de continuer ton travail.

### *A ma famille :*

Maman, toi qui a si bien réussi à jongler entre ton travail au tribunal et ton travail de mère, merci d'avoir toujours été là, pour le meilleur et pour le pire, d'avoir toujours cru en moi, de m'avoir poussée à me dépasser. C'est grâce à toi si je suis là aujourd'hui. Merci pour tout. Georges, merci d'être toujours attentionné et prévenant.

Papa, merci d'avoir développé mon goût pour la chanson française et ses textes, je ne pensais pas, adolescente, que j'écrirais un jour ma thèse au son du grand Jacques et de Jean Ferrat. Merci à Ouria et à toi pour votre soutien, et merci d'avoir ajouté de nouvelles branches un peu penchées à notre arbre généalogique atypique. Merci à Clélia et Maximilien d'amener de la joie et de la spontanéité dans nos réunions de famille.

Papi Noël et Mamie France, depuis toute petite, la maison d'Aix a été mon refuge, j'espère pouvoir longtemps continuer à venir m'y ressourcer. Merci Mamie de m'avoir appris à faire la cuisine, Papi de m'avoir transmis le goût des livres et de la musique classique. Je suis très heureuse et chanceuse que vous puissiez assister à ma thèse aujourd'hui.

Mamie Louise, merci d'être présente aujourd'hui à mes côtés. J'aurai aimé que Papi Henri le soit aussi, mais je sais qu'il est fier de moi, et qu'il regarde, s'il n'est pas trop occupé à jouer à la Scopa.

Nicolas, merci d'être et d'avoir été un grand-frère poule, de m'avoir toujours soutenue et encouragée, à grands coups de « moins d'enthousiasme, plus d'efficacité », qui je le sais sont le reflet de ton affection débordante. Merci d'avoir fait rentrer dans ma vie Anne-Fleur, ma quasi-grande sœur, acolyte parfaite en toute circonstance, aussi bien pour un dîner gastronomique, une virée shopping, ou une soirée Netflix.

Aurélien et David, les jumeaux version originale, merci pour toutes ces fins d'après-midi après l'école passés dans votre chambre à regarder Kaamelott, ces peluches gagnées à la foire, ces plongées sentier du littoral ou à Gigaro, ces matchs de foot à encourager l'ASM... Merci pour ces repas du dimanche midi à Cap d'ail, avec Julia et Elise, mes deux belles sœurs de rêve, et Ange et Noé, mes adorables neveux, qui savent toujours me faire rire, me surprendre par leur inventivité et me changer les idées, même s'ils grandissent trop vite à mon goût.

Tatie Lise, merci d'avoir toujours été présente, même depuis l'Allemagne, merci pour les colis de Wurst, la Kartoffelsalat, les brioches, les petits gâteaux de Noël... Merci de toujours te débrouiller pour venir pour les grands événements de ma vie. A mes cousins Christoph et Mélanie, à leurs conjoints Yen et Hiro, à Valentina et Adriana, et au futur petit prince de la famille. J'espère tous pouvoir vous voir plus souvent.

A la famille Coulet, Cyrille, Corinne, Julien, Rémi et Gaspard, merci, entre autres, pour tous ces lotos de Noël, même si je n'en ai pas profité pour apprendre la numérotation des départements.

A mes oncles et tantes, Pierre, Nathalie, Valérie, Frédéric et Caroline, merci pour ces étés ensemble en Corse ou à Cogolin, aux réunions de famille dans toutes les sous-préfectures de France et de Navarre. Merci tontons pour toutes vos blagues, je suis fière de pouvoir dire que j'ai l'humour (et l'appétit) Casto.

A mes cousines, Marie, Mathilde et Clara, à tous nos souvenirs d'enfance, aux spectacles ~~improvisés~~ dirigés de main de maître par Marie, aux cousinades passées, et aux nombreuses futures.

A Philippe Liliane et Lucas, merci de m'avoir si vite adoptée, et de m'avoir aidée à rédiger une partie de cette thèse un premier Janvier dans le noir, un perroquet sur l'épaule.

A Axel, toi qui navigues quelque part au beau milieu de l'océan Indien. Merci de m'avoir redonné le sourire, de croire en moi, de me pousser et me soutenir. Je t'aime.

### *A mes amis,*

Héloïse, je ne pourrais pas résumer 22 ans en quelques lignes... Tu es la sœur que je n'ai pas eue. Je sais que malgré les kilomètres qui nous séparent, nos modes de vie et nos jobs quelque peu opposés, comme diraient si bien les Rembrandts... *I'll be there for you, 'cause you're there for me too.* Merci à Romain, qui supporte mes invasions pluriannuelles, et ma passion pour les émissions de télé peu conventionnelles.

Cindy, à toi qui a probablement éveillé ma vocation médicale il y a presque 20 ans. Je suis tellement heureuse de vous avoir dans ma vie Tancrede et toi, et de bientôt pouvoir faire la fête à votre mariage !

Swan, toi qui as été ma première amie en arrivant à Aix, ma partenaire de TP de chimie, 13 ans déjà... Merci pour tous ces souvenirs, j'aimerais tant repartir à Mimizan avec toi.

Florence, toi qui es là depuis plus de 10 ans... Merci de t'être doucement glissée dans ma vie, pour j'espère ne plus jamais en sortir. Et merci à Saad, qui t'épaule et te rends heureuse.

Tracy, Giulia et Livio, Charlotte et Océane, merci pour tous ces beaux moments ensembles, depuis l'Australie et le Sacré-Cœur, jusqu'à la Cantine et la tonnelle de Puyricard.

Julie, merci d'être là depuis 10 ans, à travers la P1, les nombreux stages d'externes, les ECN, la réanimation... La route était plus facile avec toi à mes côtés.

Gabrielle, Marc, Clément et Mathilde, merci d'avoir pu nous permettre de vivre tellement de beaux moments tous ensemble, entre mariages, naissances et baptêmes.

Eva, (ou plutôt Chucky), merci d'avoir toujours su nous surprendre et nous faire rire. J'embrasse aussi Baptiste, Axel, et bébé n°2, qui a probablement du pointer le bout de son nez entre le moment où j'écris ces lignes, et le jour où elles seront lues.

Charlotte, mon binôme, merci d'avoir fait les cartons avec moi en écoutant Gloria Gaynor. Merci d'avoir fabriqué ce si joli bout de chou blond comme les blés avec David.

Bérangère, Bichon, merci pour tous ces fous-rires, ces selfies disgracieux, ces cours de yoga plus ou moins improvisés, et ces après-midis au spa. Merci d'être vous : timbrées, bruyantes mais terriblement attachantes.

Juliette et Flavia, merci pour ces séjours sous les tropiques, ces soirées à refaire le monde à Marseille et pour ces futures aventures sous la grisaille bretonne.

Dobby, merci d'avoir été la meilleure co-interne de premier semestre dont on puisse rêver. Je suis si fière de ce que tu es devenue.

Julie, Romain, Mathis, merci d'avoir toujours été là, pour le meilleur et pour le pire, et d'être ma bouffée d'oxygène au vert (ou au bleu, selon la saison).

Pauline et Maxime, merci d'être les parfaits acolytes pour un marathon fromago-alcoolique en plein soleil. J'ai hâte que vous rentriez dans le Sud, vous m'avez tant manquée !

Myriam, tu as toujours été un modèle pour moi, depuis mes jeunes années d'externat. Merci à toi et à Elodie de votre soutien, et toujours aussi bien m'accueillir chez vous.

Elsa et Sandrine, merci de m'avoir épaulée dans ma transition de chenille à papillon, ce fameux été en hemato 2.

Sophie, merci d'être toujours partante pour un restau Italien, et de rire à mes private jokes sur Kaamelott.

Laurène et Marine, merci pour votre infinie patience pendant ces derniers mois, d'avoir supporté mes sauts d'humeurs, mes blagues, mes bruitages animaliers... Merci pour ces pauses thé qui, je pense, ont grandement stimulé ma créativité, et aidé à leur façon à la rédaction de cette thèse.

### *A mes collègues,*

Merci à Philippe d'avoir été mon premier mentor, et de m'avoir montrée qu'on peut être à la fois un médecin humain, sérieux tout en étant drôle. Merci aussi de m'avoir offert mon baptême à moto, dans la circulation marseillaise.

A toute l'équipe du service d'Hématologie de la Conception, merci pour ce semestre parfois chaotique, mais toujours dans la bonne humeur. Laure, merci pour ces aventures renversantes vécues ensemble, et à toutes celles à venir.

Aux infirmières de l'hématologie 3 : Sophie, Virginie, Cécile, Tifenn, Samira, Charlotte, Floriane, merci d'avoir été des collègues formidables et une famille de substitution. Vous avez su transformer ces couloirs en maison, si précieuse pendant cette période difficile de confinement.

A toute l'équipe de cytologie et cytogénétique de l'IPC, merci de m'avoir supportée non pas un mais deux semestres, dans les rires et les larmes. Merci d'avoir supporté mon humour ravageur, et d'avoir fait de moi un petit padawan des globules. Je sais maintenant à quoi ressemble le blaste que je jure de passer ma vie à traquer et pourfendre.

Caroline, tu as été ma première maman d'internat, toi qui m'as enseignée la plus belle des leçons, à savoir que même les princesses peuvent avoir une mauvaise journée.

Luca et Fred, merci de continuer à parfaire ma culture musicale et cinématographique, à défaut d'avoir réussi à faire de moi une réanimatrice.

Catalina, Mathieu et Benjamin, merci d'avoir toujours su à la fois me soutenir et me pousser. Je ne comprends pas toujours ce que tu essayes de me dire, mais je t'aime quand même.

Benjamin, Julie et Louise, merci d'avoir amené un petit soleil au milieu des nuages.

Ferdinand, Virginie et Pyrame, merci de me laisser venir faire le plein de sourires, de câlins et de ronronnements pour recharger mes batteries.

Valerio, mon cher parrain, et Angela, merci de savoir tous les deux si bien me faire voyager sans quitter Marseille.

Evelyne, marraine de thèse et de cœur. Merci pour tout. Infiniment. J'ai énormément grandi, appris et espère continuer à apprendre à tes côtés.

A tous les internes et seniors d'hématologie de Marseille, à ceux que je connais (trop ?) bien et à tous ceux que je ne connais pas encore assez, en espérant y remédier rapidement.



Enfin, à Charlotte, toi sans qui je n'aurai jamais imaginé devoir prêter serment. Je pense chaque jour à toi, en voyant des petits bourgeons de vie apparaître sur les branches de ton arbre.

«- Les gens ont des étoiles qui ne sont pas les mêmes. Pour les uns, qui voyagent, les étoiles sont des guides. Pour d'autres elles ne sont rien que de petites lumières. Pour d'autres, qui sont savants, elles sont des problèmes. Pour mon businessman elles étaient de l'or. Mais toutes ces étoiles-là se taisent. Toi, tu auras des étoiles comme personne n'en a...

- Que veux-tu dire?

- Quand tu regarderas le ciel, la nuit, puisque j'habiterai dans l'une d'elles, puisque je rirai dans l'une d'elles, alors ce sera pour toi comme si riaient toutes les étoiles. Tu auras, toi, des étoiles qui savent rire! »

*Antoine de Saint Exupéry, Le petit prince.*

# **Table des matières**

<b>I)</b>	<b>Introduction</b> .....	<b>3</b>
1)	<b>Epidémiologie</b> .....	<b>3</b>
2)	<b>Diagnostic</b> .....	<b>3</b>
A)	Circonstances de découverte.....	4
B)	Diagnostic.....	5
C)	Classifications.....	10
3)	<b>Traitement de première ligne</b> .....	<b>12</b>
A)	Principes généraux.....	13
B)	Traitement d'induction.....	14
C)	Evaluation de la réponse.....	14
D)	Maladie résiduelle.....	14
E)	Traitement de consolidation.....	15
4)	<b>Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques</b> .....	<b>15</b>
A)	Indication.....	15
B)	Principes généraux.....	16
C)	Choix du donneur de CSH.....	17
D)	Conditionnement de greffe.....	18
E)	Traitement immunosuppresseur.....	19
5)	<b>Rechute post allo-greffe</b> .....	<b>19</b>
<b>II)</b>	<b>Article</b> .....	<b>20</b>
1)	<b>Résumé</b> .....	<b>20</b>
2)	<b>Introduction</b> .....	<b>22</b>
3)	<b>Patients et méthodes</b> .....	<b>23</b>
A)	Critères d'inclusion.....	23
B)	Traitement de rattrapage et critères d'évaluation de la réponse.....	23
C)	Analyse statistique.....	24
4)	<b>Résultats</b> .....	<b>24</b>
A)	Caractéristiques des patients, du traitement et de la LAM.....	24
B)	Réponse et devenir.....	28
5)	<b>Discussion</b> .....	<b>32</b>
6)	<b>Conclusion</b> .....	<b>36</b>
<b>III)</b>	<b>Références bibliographiques</b> .....	<b>37</b>

## **Table des illustrations**

Tableau 1 : Classification FAB .....	10
Tableau 2 : Classification OMS 2016 .....	11
Tableau 3 : Classification ELN 2017 .....	12
Figure 1 : Répartition et devenir de la cohorte .....	28
Figure 2 : Survie globale selon le traitement de rattrapage .....	30
Figure 3 : Survie globale en fonction de la réalisation ou non d'une 2 <sup>ème</sup> allogreffe de CSH .....	30

## I) Introduction

La leucémie aiguë myéloïde (LAM) est une maladie clonale des progéniteurs hématopoïétiques myéloïdes qui, par l'acquisition de réarrangements chromosomiques et/ou de mutations génétiques multiples :

- perdent leur capacité normale de différenciation
- acquièrent des capacités anormales de prolifération et de survie

De multiples sous-clones dérivent d'un même clone fondateur, et sont porteurs d'anomalies communes.

### 1) Epidémiologie

Les leucémies aiguës sont des pathologies rares, représentant 10 à 15% des hémopathies malignes et le plus souvent de pronostic péjoratif. L'incidence des LAM est stable dans le temps et varie de 2,5 à 3,5 / 100 000 habitants/an dans les pays occidentaux, avec par exemple 3428 nouveaux cas en France en 2018. L'âge médian de survenue est de 70 ans, et l'incidence augmente avec l'âge. En dehors de certaines formes avec anomalies cytogénétiques récurrentes, en particulier les LAM promyélocytaires (LAM 3), la survie à 5 ans des LAM est inférieure à 20% et ne s'est que peu améliorée ces dernières années<sup>1</sup>.

### 2) Diagnostic

Dans la plupart des cas, les LAM sont primitives (ou *de novo*) c'est-à-dire sans facteur étiologique identifié. Dans le cas où une étiologie est identifiée, on parle de LAM secondaire. Parmi les causes favorisant la survenue de LAM, on retiendra :

- Les agents géno-toxiques, tels que le benzène, les radiations ionisantes et certaines chimiothérapies antinéoplasiques (alkylants, anthracyclines, inhibiteurs de la topo-isomérase II). Le risque de LAM après traitement d'un cancer est évalué entre 8 et 12 % dans les 20 ans, avec un délai médian habituel de survenue de 5 à 7 ans.
- Les hémopathies myéloïdes chroniques. Historiquement, la leucémie myéloïde chronique (LMC) représentait la principale cause de LAM secondaire, mais depuis l'introduction des thérapies ciblées, la transformation

en leucémie aiguë est devenue exceptionnelle. Les autres syndromes myéloprolifératifs (SMP) peuvent eux aussi se transformer en LAM.

Actuellement, l'évolution des syndromes myélo-dysplasiques (SMD) est la première cause de LAM secondaire. Le risque évolutif vers une leucémie aiguë est évalué par divers scores, dont l'*International Prognostic Scoring System-Revised* (IPSS-R), qui permet d'estimer le délai médian après lequel 25 % des SMD vont évoluer vers une LAM : 10,8 années pour un score faible, 3,2 années pour un score intermédiaire, 1,4 année pour un score élevé et 0,7 année pour un score très élevé<sup>2</sup>.

- Certaines maladies génétiques rares, telles que la trisomie 21, le syndrome de Fanconi prédisposent aussi au développement d'une LAM.

La recherche d'un antécédent d'hémopathie, de traitement par radio-chimiothérapie ou d'exposition à des toxiques est importante, car le pronostic des formes secondaires est plus défavorable, et la stratégie thérapeutique parfois différente.

#### A) Circonstances de découverte

Les symptômes des LAM sont liés à l'infiltration de la moelle osseuse, et éventuellement d'autres organes, par les cellules leucémiques, que l'on appelle blastes. Cette infiltration est responsable d'une insuffisance médullaire. L'apparition des signes cliniques est en général rapide (quelques semaines). Une évolution plus lente doit faire suspecter une hémopathie myéloïde chronique sous-jacente.

L'insuffisance médullaire est quasi constante. Elle peut d'emblée porter sur les trois lignées avec une pancytopenie, ou être dissociée. Elle peut être asymptomatique, ou s'accompagner de complications, comme un syndrome anémique, un syndrome hémorragique lié à la thrombopénie, ou un syndrome infectieux lié à la neutropénie et à la lymphopénie. Ces cytopénies peuvent se manifester même en l'absence de blaste circulant et imposent la réalisation d'un myélogramme.

Le syndrome tumoral est plus rare dans la LAM que dans la leucémie aiguë lymphoïde (LAL). Les adénopathies et la splénomégalie sont inconstantes. On décrit classiquement une hypertrophie gingivale associée aux LAM à composante monocytaire ou monoblastique (respectivement LAM 4 et 5 selon la classification franco-américano-britannique FAB), ainsi qu'une atteinte cutanée (leucémides) et

neuromeningée plus fréquentes que dans les autres sous-types de LAM. Dans de rares cas, la présentation peut se limiter à une masse tumorale extra-médullaire, sans infiltration au myélogramme, on parlera alors de sarcome granulocytaire.

Dans les hyperleucocytoses importantes (au-delà de 50 à 100 G/L), un syndrome de leucostase est possible, qui peut s'accompagner de manifestations neurologiques (allant de la confusion au coma) ou pulmonaires (détresse respiratoire), parfois difficiles à distinguer d'éventuelles complications hémorragiques ou infectieuses.

Une coagulation intravasculaire disséminée peut révéler la maladie, particulièrement au cours des LAM3 et des leucémies aiguës hyperleucocytaires.

Enfin, le diagnostic peut être porté de façon fortuite sur un bilan biologique de routine, ou au cours de la surveillance d'un SMD ou SMP.

## B) Diagnostic

Quelles que soient les circonstances de découverte, et même s'il existe un nombre élevé de cellules leucémiques dans le sang, un myélogramme est indispensable. En effet, les éléments de cytogénétique, de biologie moléculaire et d'immunophénotypage permettront une caractérisation précise, indispensable actuellement pour une classification pronostique et pour définir la stratégie thérapeutique.

### a) *Cytologie*

La cytologie permet la recherche et l'analyse morphologique des blastes après coloration au May-Grunwald-Giemsa. Par définition, on parle de LAM lorsque la moelle (ou le sang) comporte plus de 20% de blastes<sup>3</sup>. Leur appartenance à la lignée myéloïde peut être affirmée par la présence de corps d'Auer intra-cytoplasmique.

### b) *Cytochimie*

En l'absence de critère cytologique permettant d'affirmer formellement l'origine myéloïde de la leucémie, une activité myeloperoxydase (MPO) peut être recherchée, et doit être positive dans plus de 5% des blastes. Parfois, il est nécessaire d'effectuer une réaction des estérases pour distinguer les myéloblastes dits granuleux des

myéloblastes d'origine monocytaire. Ces techniques de cytochimie ne sont plus utilisées en routine, et ont été remplacées par l'immunophénotypage.

#### *c) Immunophénotypage*

L'étude des marqueurs exprimés par les blastes permet d'affirmer le caractère myéloïde d'une prolifération indifférenciée ou de classification difficile. Les marqueurs pan-myéloïdes sont le CD13 et le CD33. Ils peuvent être associés à des marqueurs d'immaturité comme le CD34 et HLA-DR. Les marqueurs de différenciation lymphoïde sont eux classiquement absents. La cytométrie en flux joue aussi un rôle de plus en plus important dans l'identification de potentielles cibles thérapeutiques, comme par exemple le CD33, cible du Gemtuzumab Ozogamycin (GO), ainsi que dans l'évaluation de la maladie résiduelle.

#### *d) Diagnostic moléculaire*

Si la classification FAB reste incontournable dans la description cytologique des LAM, les choix thérapeutiques sont actuellement guidés par des facteurs pronostics cytogénétiques et moléculaires :

##### - Cytogénétique :

Le caryotype permet de mettre en évidence les anomalies chromosomiques clonales acquises, présentes chez 50 à 70% des patients, avec une fréquence plus importante dans les formes secondaires.

Il est réalisé à partir de cellules de moelle osseuse, plus rarement de sang périphérique en cas d'hyperleucocytose ou de difficultés d'aspiration médullaire. Les prélèvements doivent être obtenus avant toute chimiothérapie. Certaines anomalies ne sont pas détectées au caryotype (anomalies cryptiques) mais peuvent être mises en évidence par hybridation fluorescente *in situ* (FISH). Même en l'absence de métaphases, la FISH peut identifier sur noyaux interphasiques ces réarrangements cryptiques.

##### - Biologie moléculaire :

Les analyses de biologie moléculaire consistent soit à identifier des mutations au niveau de la double hélice d'ADN (substitution, délétion ou insertion de nucléotides), soit à identifier des transcrits de fusion (à partir de l'ARN). Elles nécessitent donc l'extraction d'ADN ou d'ARN à partir des cellules blastiques.

- ARN : recherche de transcrits de fusion

Les anomalies cytogénétiques, particulièrement les anomalies t(15 ;17), t(8 ;21) et inversion du chromosome 16 génèrent des réarrangements géniques conduisant à l'expression de transcrits de fusion anormaux, respectivement PML::RARA, AML::ETO et CBF::MYH11.

La détection de ces transcrits peut avoir une valeur diagnostique en cas d'échec du caryotype, ou dans les rares cas (<5%) où l'anomalie chromosomique n'est pas visible en cytogénétique. Elle a également une valeur pronostique dans le cadre du suivi de la maladie résiduelle, dont le niveau influe sur les décisions thérapeutiques.

- ADN : génotype.

Ces dernières années, la mise en évidence de mutations récurrentes a constitué une avancée majeure dans la prise en charge des LAM, particulièrement du groupe cytogénétique intermédiaire, dont l'évolution clinique demeurerait très hétérogène.

Les principaux gènes concernés sont : *FLT3*, *IDH 1/2*, *NPM1* et *CEPBA*.

- *FLT3 (FMS Like Tyrosine kinase 3)*

*FLT3* est un récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase intrinsèque, exprimé dans les cellules souches hématopoïétiques, qui joue un rôle important dans la différenciation, la prolifération et la survie. Il est composé d'une partie extra-cellulaire (domaine de fixation du ligand), d'un domaine transmembranaire, et d'une partie intra-cellulaire (domaine juxta-membranaire et deux domaines tyrosine kinase) Les mutations de *FLT3* concernent 1/3 des LAM. Il en existe deux types :

- Les mutations de type ITD, qui surviennent dans 30% des LAM de novo. Il s'agit d'une duplication interne en tandem du récepteur (appelée ITD) située dans la partie juxta membranaire, qui modifie la conformation de la partie interne de la protéine, conduisant à son activation. Elle est fréquemment associée à un caryotype normal, avec un risque plus important de rechute. Parmi les facteurs pronostics directement liés aux mutations ITD, on notera principalement le ratio entre la quantité d'allèles mutés et d'allèles sauvages, que l'on note FLT3-ITD / FLT3-WT, Ce ratio constitue un facteur de mauvais pronostic s'il est supérieur à 0,5.



- Les mutations de type TKD, présentes chez 14% des patients, 2<sup>ème</sup> type de mutations le plus fréquent après FLT3-ITD. Il s'agit de mutations ponctuelles autour du domaine tyrosine kinase, dont le pronostic dépend du profil cytogénétique du patient, et de la présence d'anomalies génétiques additionnelles.

Les mutations de *FLT3* constituent une cible thérapeutique : les inhibiteurs de FLT3 de type I (Midostaurine, Gilteritinib) sont des ITK non spécifiques. Ils sont actifs sur les mutations de type ITD et TKD. La Midostaurine est indiquée dans le traitement de première ligne des LAM FLT3 mutées en association à la chimiothérapie<sup>4</sup>. Le Gilteritinib est indiqué (à ce jour) dans la prise en charge des LAM en rechute ou réfractaires, ayant déjà reçu un inhibiteur de FLT3<sup>5</sup>. Les inhibiteurs de FLT3 de type II (Sorafenib, Quizartinib) sont des ITK spécifiques, et ne sont actifs que sur les mutations de type ITD. Le Sorafenib est parfois utilisé hors AMM dans le traitement des rechutes post-allogreffe.

- *IDH (Isocitrate desydrogenase) :*

IDH 1 et IDH 2 sont des enzymes impliquées dans de multiples processus cellulaires métaboliques et épigénétiques, dont les mutations affectent le site enzymatique actif des protéines avec un impact sur la régulation épigénétique de l'expression de différents gènes. Les mutations d'IDH1 sont retrouvées dans 6 à 8% de l'ensemble des LAM et dans 10 à 12% des LAM à caryotype normal. Les mutations d'IDH2, sont retrouvées dans 9 à 11% des LAM et plus fréquemment dans les LAM à caryotype normal. Ces mutations constituent une cible thérapeutique. Deux molécules ont été développées : l'Ivosidenib<sup>6</sup>, inhibiteur d'IDH1, et l'Enasidenib<sup>7</sup>, inhibiteur d'IDH2.

- *NPM1 (Nucléophosmine 1) :*

Le gène de la nucléophosmine *NPM1* code une phosphoprotéine ubiquitaire. Physiologiquement, la protéine NPM1 effectue la navette entre le noyau et le cytoplasme. NPM1 est une protéine multifonctionnelle, qui a des propriétés à la fois d'oncogène mais aussi de suppresseur de tumeurs, en fonction de sa localisation et de sa concentration. La mutation de l'exon 12 (insertion de 4 nucléotides) du gène *NPM1* induit sa localisation anormale dans le cytoplasme, et concerne 35 % des

LAM *de novo* de l'adulte, en particulier à caryotype normal (plus de 50 % des cas). L'association avec la mutation FLT3- ITD (40 % des cas) est fréquente. Quand elle est isolée, ou associée à une mutation FLT3-ITD avec un ratio <0.5, la mutation de NPM1 est considérée comme conférant un pronostic favorable.

De plus, la mutation de NPM1 constitue un marqueur de suivi en maladie résiduelle.

- **CEBPA**

La mutation du gène codant le facteur de transcription CEBP $\alpha$  (CCAAT Enhancer Binding Proteins) confère un pronostic favorable lorsqu'elle est bi-allélique, ce qui représente environ 5 à 10% des LAM, avec une incidence qui diminue avec l'âge.

- NGS (Next generation sequencing) :

Les techniques de séquençage à haut débit ou séquençage massif en parallèle, développées au cours des quinze dernières années et regroupées sous l'appellation NGS, ont permis des avancées significatives dans la compréhension de la biologie des cancers.

Contrairement au séquençage par la technique de Sanger, qui est restreint à l'étude de gènes à l'unité, les techniques de NGS permettent de détecter et quantifier de nombreuses anomalies moléculaires de multiples gènes, même à faible fréquence allélique, sur un grand nombre de patients et ce de façon simultanée.

À l'heure actuelle, le NGS est essentiellement utilisé à visée diagnostique et pronostique via la détermination du statut moléculaire de certains gènes préconisée par la classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS) des hémopathies lymphoïdes et myéloïdes de 2016<sup>8</sup>, ou celle de l'*European Leukemia Network* (ELN) de 2017<sup>9</sup> mais également à visée thérapeutique pour recherche de cibles de traitement (IDH1/2, FLT3).

Cette technique a permis d'identifier de nouvelles mutations dans les hémopathies myéloïdes, et notamment dans la LAM. En 2008, une étude de Ley et al. a rapporté la séquence du génome complet d'un cas de LAM1 à caryotype normal<sup>10</sup>. En comparant le génome tumoral avec le génome de la peau du patient, dix mutations somatiques ont été retrouvées, dont seulement deux étaient déjà connues (FLT3-ITD et mutation NPM1 de type B). Depuis, près de quarante autres génomes de LAM ont été séquencés, et les données suggèrent que le développement d'une LAM ne serait associé qu'à un faible nombre de mutations oncogéniques dites mutations

« drivers », la grande majorité des mutations identifiées étant des mutations dites « passagers », sans rôle actif dans le développement de la maladie. Le défi actuel est donc d'identifier les mutations contribuant réellement à la leucémogénèse et les mécanismes sous-jacents afin de proposer les stratégies thérapeutiques les plus adaptées à chaque patient. De plus, au-delà du statut mutationnel lui-même, la proportion d'allèles mutés semble aussi influencer le phénotype et le pronostic. Enfin, le suivi des LAM par technique NGS paraît également être une voie d'avenir dans l'évaluation du risque de rechute.

### C) Classifications :

- La classification FAB :

Il s'agit d'une classification purement cyto-morphologique.

Tableau 1 : Classification FAB

<b>LAM M0</b>	LA myéloblastique avec différenciation minimale
<b>LAM M1</b>	LA myéloblastique sans maturation
<b>LAM M2</b>	LA myéloblastique avec maturation
<b>LAM M3</b>	LA à promyélocytes
<b>LAM M4</b>	LA myélomonocytaire
<b>LAM M5a</b>	LA monoblastique
<b>LAM M5b</b>	LA monocytaire
<b>LAM M6</b>	LA érythroïde pure
<b>LAM M7</b>	LA mégacaryoblastique

- La classification de l'OMS <sup>8</sup>(Organisation mondiale de la santé), révisée en 2016 :

Cette classification tient compte des caractéristiques morphologiques, immunophénotypiques, cytogénétiques et moléculaires des cellules leucémiques. C'est la classification de référence à l'heure actuelle.

Tableau 2 : Classification OMS 2016



Catégories	Sous-types
LAM avec anomalies cytogénétiques récurrentes	<ul style="list-style-type: none"> <li>- LAM avec t(8;21) (q22;q22) ; <i>RUNX1 - RUNX1T1</i></li> <li>- LA promyélocytaire avec <i>PML - RARA</i></li> <li>- LAM avec inv(16) (p13.1q22) ou t(16;16) (p13.1q22) ; <i>CBFB - MYH11</i></li> <li>- LAM avec t(9;11) (p22;q23) ; <i>MLLT3 - KMT2A (MLL)</i></li> <li>- LAM avec t(6;9) (p23;q34) ; <i>DEK - NUP214</i></li> <li>- LAM avec inv(3) (q21q26.2) ou t(3;3) (q21;q26.2) ; <i>GATA2, MECOM</i></li> <li>- LAM (mégacaryoblastique) avec t(1;22) (p13;q13) ; <i>RBM15 - MKL1</i></li> <li>- LAM avec mutation <i>NPM1</i></li> <li>- LAM avec mutation bi-allélique <i>CEBPα</i></li> <li>- Entités provisoires : LAM avec <i>BCR-ABL1</i> et LAM avec mutation <i>RUNX1</i></li> </ul>
LAM secondaire associée aux myélodysplasies : anomalies cytogénétiques ou antécédents de SMD	
Néoplasies myéloïdes associées à une thérapie	
LAM sans autre spécification par ailleurs (NOS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- LA myéloblastique avec différenciation minimale</li> <li>- LA myéloblastique sans maturation</li> <li>- LA myéloblastique avec maturation</li> <li>- LA myélomonocytaire</li> <li>- LA monoblastique / monocytaire</li> <li>- LA érythroïde pure</li> <li>- LA mégacaryoblastique</li> <li>- LA myéloblastique à composante basophile</li> <li>- LA avec myélofibrose (panmyélose aiguë)</li> </ul>
Sarcome myéloïde	
Proliférations myéloïdes associées au syndrome de Down (trisomie 21 constitutionnelle)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Réaction leucémoïde transitoire</li> <li>- LAM associée à la trisomie 21 constitutionnelle</li> </ul>

- La classification ELN<sup>9</sup> (European Leukemia Network), révisée en 2017 : Elle permet de stratifier les LAM en différents sous-groupes de risque, en intégrant les anomalies cytogénétiques et moléculaires. L'appartenance aux différents sous-groupes a un impact pronostic, et guide actuellement les stratégies thérapeutiques.

Tableau 3 : Classification ELN 2017

Pronostic	Anomalies génétiques
<b>Favorable</b>	t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> inv(16)(p13.1;q22) ou t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11 Mutation de <i>NPM1</i> sans <i>FLT3-ITD</i> ou avec <i>FLT3-ITD<sub>low</sub></i> (ratio < 0,5) Mutation bi-allélique de <i>CEBPα</i>
<b>Intermédiaire</b>	Mutation <i>NPM1</i> et <i>FLT3-ITD<sub>high</sub></i> (ratio > 0,5) Wild-type <i>NPM1<sub>WT</sub></i> sans <i>FLT3-ITD</i> ou avec <i>FLT3-ITD<sub>low</sub></i> (sans lésions génétiques défavorables) t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLLT3-KMT2A</i> Anomalies cytogénétiques non classées sous un pronostic favorable ou défavorable
<b>Défavorable</b>	t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i> t(v;11q23.3); réarrangement de <i>KMT2A</i> t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i> inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2, MECOM(EVI1)</i> -5 ou del(5q); 27; 217/abn(17p) Caryotype complexe, caryotype monosomique <i>NPM1<sub>WT</sub></i> et <i>FLT3-ITD<sub>high</sub></i> Mutations de <i>RUNX1</i> Mutations d' <i>ASXL1</i> Mutations de <i>TP53</i>

ELN  
European  
LeukemiaNet

### 3) Traitement de première ligne :

Il n'y a eu que peu d'avancées dans la prise en charge des LAM depuis l'apparition des premières anthracyclines il y a presque 60ans, et des premières associations avec la Cytarabine en 1971<sup>11</sup>.

La prise en charge des patients reste relativement uniforme, si possible dans le cadre de protocoles de recherche clinique. Le traitement ne doit être instauré qu'en centre spécialisé, sous contrôle des risques infectieux et métabolique. Dans le cas des LAM à présentation hyperleucocytaire, il pourra être précédé d'un traitement cytoréducteur. De nouvelles thérapeutiques et notamment les thérapies ciblées ont été développées ces dernières années, mais à ce jour, aucune n'a fait la preuve d'une efficacité suffisante pour être proposée en première ligne, même en association avec les traitements standards, à l'exception des inhibiteurs de FLT3<sup>4</sup>.

Le choix du traitement dépend à la fois des caractéristiques du patient (son âge, son état général, ses comorbidités), de celles de la LAM, ainsi que de la possibilité d'effectuer une intensification thérapeutique par allogreffe de CSH (disponibilité d'un donneur, présence de contre-indications, etc...).

Nous ne détaillerons pas par la suite le traitement de la LAM 3 qui, du fait de la présence de la t(15;17) et du transcrite de fusion PML::RARA, est éligible à un traitement spécifique.

#### A) Principes généraux :

Le choix du traitement dépend des paramètres suivants :

- L'âge du patient et ses comorbidités: De façon arbitraire, l'âge limite d'éligibilité pour un traitement intensif est fixé à 60 ans. En pratique, c'est "l'âge physiologique" qui est pris en compte. Une évaluation des comorbidités est indispensable: le bilan pré-thérapeutique comprend toujours une étude des principales fonctions d'organes (fonction rénale, hépatique et myocardique).
- Les caractéristiques cytologiques, immunophénotypiques, cytogénétiques et moléculaires de la LAM.

Ces éléments permettent de choisir entre deux stratégies : un traitement intensif, de type poly-chimiothérapie à forte dose, ou un traitement non intensif, de type agents hypo-méthylants ou chimiothérapie à faible dose.

Nous ne détaillerons ultérieurement que les traitements dits "intensifs".

La chimiothérapie est la pierre angulaire du traitement intensif des LAM de l'adulte. Elle comporte deux phases, l'une dite d'induction pour obtenir la rémission complète, et l'autre de consolidation dont l'objectif est d'approfondir la réponse pour espérer obtenir à long terme la guérison. De plus, le traitement de consolidation doit permettre de maintenir la réponse, le temps d'organiser l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, lorsqu'elle est indiquée.

#### B) Traitement d'induction :

Le schéma classique comprend l'administration d'une anthracycline, telle que la Daunorubicine ou l'Idarubicine, en perfusion intraveineuse lente, pendant respectivement 3 ou 5 jours, associés à la Cytarabine<sup>12</sup>. L'essai RATIFY a démontré le bénéfice de l'ajout de Midostaurine à la chimiothérapie intensive chez les patients porteurs d'une mutation FLT3, ITD ou TKD<sup>4</sup>.

#### C) Evaluation de la réponse :

La rémission complète est définie par la présence de moins de 5% de blastes au myélogramme, qui doit être de richesse normale, associée à une reprise de l'activité médullaire avec correction des cytopénies (polynucléaires neutrophiles > 1 G/L, plaquettes > 100 G/L). Le taux de rémission complète post-induction est d'environ 60 à 80% chez les patients jeunes, et de 40 à 60% chez les patients de plus de 60 ans<sup>12</sup>. En cas d'échec thérapeutique, un traitement de rattrapage par chimiothérapie peut être administré, et varie selon les protocoles et les centres.

#### D) Maladie résiduelle :

La maladie résiduelle (MRD) est devenue en quelques années l'un des facteurs pronostiques majeurs des leucémies aiguës. Elle permet d'évaluer quantitativement, après la mise en route du traitement, l'ensemble des cellules malignes persistant dans l'organisme et non détectables par les techniques morphologiques. Des contrôles réguliers permettent de mettre en évidence une ré-ascension, synonyme de rechute moléculaire. La quantification de différents marqueurs moléculaires par PCR (*Polymerase Chain Reaction*) quantitative en temps réel (RQ-PCR) constitue la méthode de choix pour le suivi de la MRD. L'intérêt de cette technique repose sur sa grande sensibilité, avec une limite de détection pouvant atteindre  $10^{-6}$ .

Toutefois moins de la moitié des patients présente un transcrit qu'il est possible de suivre en RQ-PCR<sup>13</sup>. Depuis les années 2000, l'étude de la MRD par immunophénotypage en cytométrie en flux (CMF) s'est développée. Il s'agit d'une méthode fondée sur l'expression par les blastes de marqueurs aberrants de type lymphoïde (CD7, CD56, CD19), définissant un *leukemia-associated immunophenotype* (LAIP)<sup>14</sup>. Ce LAIP permet de différencier, après traitement, les blastes physiologiques de régénération d'éventuels blastes résiduels pathologiques. Cette méthode constitue une bonne alternative à la RQ-PCR, même si sa sensibilité est généralement inférieure, de l'ordre de  $10^{-4}$ .

#### E) Traitement de consolidation :

Les modalités du traitement de consolidation dépendent de l'âge, du risque cytogénétique et moléculaire, de la réponse au traitement d'induction. Il comprend le plus souvent l'administration de Cytarabine entre 2000 et 3000mg/m<sup>2</sup> par dose, de 2 à 4 cures, suivie d'une allogreffe de CSH si elle est indiquée<sup>12</sup>.

#### 4) **Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques :**

##### A) Indication :

Environ 20 000 allogreffes de CSH sont réalisées annuellement en Europe, un peu moins de 1900 en France<sup>15</sup>. L'indication d'allogreffe de CSH dépend de l'évaluation du rapport bénéfice/risque, basé sur différents paramètres tels que les caractéristiques cytogénétiques et moléculaires de l'hémopathie, l'état général du patient et ses comorbidités.

L'index de comorbidité de Sorror<sup>16</sup> permet une estimation de la mortalité liée à l'allogreffe et ainsi d'adapter la décision au cas par cas. L'allogreffe est recommandée quand le risque de rechute est supérieur à 35%. Plus le risque de rechute est important, plus la mortalité liée à la procédure (*Non Relapse Mortality NRM*) acceptable augmente.

Les LAM de risque favorable selon l'ELN ne nécessitent pas, a priori, d'allogreffe de CSH en première ligne de traitement. Dans le cas des LAM de risque intermédiaire, une allogreffe de CSH peut être indiquée.

Certaines données post-induction peuvent permettre de moduler la valeur pronostique des caractéristiques cytogénétiques ou moléculaires recueillies au diagnostic. Par exemple, un patient de groupe pronostique initial favorable peut devenir éligible à l'allogreffe en fonction de la décroissance de la MRD.

Dans le groupe de risque défavorable, une allogreffe doit être réalisée, et ceci dès que la réponse complète est atteinte.

Pour les patients en 2<sup>ème</sup> rémission complète, l'allogreffe est indiquée à chaque fois qu'elle est réalisable.



## B) Principes généraux :

L'allogreffe de moelle osseuse est un transfert de cellules souches hématopoïétiques d'un individu A à un individu B, dans le but de remplacer le système immunitaire du patient par celui d'un donneur sain.

La réalisation d'une allogreffe implique l'administration préalable au receveur d'un conditionnement, composé de chimiothérapie plus ou moins associée à de la radiothérapie, qui permet :

- l'immunosuppression de l'hôte, nécessaire à la « prise » du greffon et à la prévention du rejet de greffe ;
- la destruction des cellules hématopoïétiques de l'hôte, visant à supprimer un éventuel clone malin. Ce deuxième objectif est assuré de façon variable en fonction de l'intensité du conditionnement<sup>17</sup>.

La présence d'un nouveau système immunitaire compétent va permettre la reconnaissance et de la destruction d'éventuelles cellules tumorales résiduelles par les lymphocytes T du donneur (effet *graft versus leukemia* [GvL]). C'est cet effet GvL qui justifie la réalisation de l'allogreffe de CSH dans les hémopathies malignes. Ces lymphocytes T peuvent en revanche aussi reconnaître des alloantigènes sur les cellules des tissus sains, et provoquer des lésions de certains organes cibles du receveur, ce que l'on nomme maladie du greffon contre l'hôte (*graft versus host disease* [GvHD]).

Les modalités de réalisation de la greffe, (i.e. intensité du conditionnement, prophylaxie de la GvHD, choix du donneur, source de CSH, etc) dépendent de la pathologie du receveur, de son âge, et de ses comorbidités, ainsi que du statut de la maladie (réponse complète ou maladie active)

Il existe différentes sources de CSH :

- CSH issues de prélèvement de moelle osseuse (MO)

Historiquement, il s'agit de la première technique utilisée. Elle est réalisée sous anesthésie générale, par ponctions et aspirations répétées au niveau des crêtes iliaques, et est actuellement réservée aux cas où la collecte de CSP n'est pas possible ou dans certaines greffes pour hémopathie non maligne<sup>18</sup>.

- CSH du sang périphérique (CSP)

C'est la technique la plus répandue. Elle est réalisée par prélèvement sur abords veineux périphériques, après traitement de mobilisation par facteur de croissance de la lignée granuleuse (G-CSF). La mobilisation a pour but d'induire le passage des CSH résidant dans les niches hématopoïétiques de la moelle osseuse vers la circulation sanguine périphérique. La séparation des différents éléments figurés du sang se fait ensuite par procédure de leuko-aphérèse.

- CSH issues d'unités de sang placentaire (USP)

Le sang placentaire contient une petite proportion de CSH circulantes, et peut être prélevé par ponction de la veine ombilicale, chez une femme consentante, ayant accouché d'un enfant en bonne santé à l'issue d'une grossesse sans complications. Les USP sont ensuite congelées après un processus de qualification (typage *Human leukocyte antigen* (HLA), détermination de la richesse...) et seront ainsi disponibles rapidement en cas d'urgence<sup>19</sup>.

### C) Choix du donneur de CSH :

La reconnaissance des incompatibilités des antigènes leucocytaires humains HLA par le système immunitaire est un obstacle majeur à la réalisation d'une allogreffe de CSH.

L'utilisation d'un donneur apparenté HLA-identique (ou géno-identique) apparaît comme la référence. Malheureusement, moins de 30% des patients ont un donneur géno-identique disponible, ce qui rend nécessaire la recherche de donneurs non apparentés HLA-identiques (ou phéno-identiques) dans les bases de données internationales. La probabilité de trouver un donneur phéno-identique est très variable en fonction de l'origine ethnique du receveur, pouvant aller d'environ 75% dans la population caucasienne à presque nulle pour les patients originaires d'Afrique sub-saharienne<sup>20</sup>.

Par conséquent, l'utilisation de sources alternatives de donneurs s'est développée. Actuellement, elles sont au nombre de 3 : les donneurs apparentés partiellement compatibles (ou haplo-identiques), les donneurs non-apparentés partiellement compatibles et les unités de sang placentaires<sup>21</sup>.

#### D) Conditionnement de greffe :

Historiquement, les premiers conditionnements utilisés étaient myéloablatifs (*Myéloblative Conditioning, MAC*), responsables d'une destruction supposée définitive des CSH du receveur. Ce type de conditionnement entraîne une morbi-mortalité notable dont l'incidence augmente avec l'âge et les comorbidités du receveur<sup>17</sup>.

Afin de diminuer la mortalité liée au traitement (*Treatment related mortality, TRM*) et de permettre à des patients plus âgés ou plus fragiles de bénéficier d'une allogreffe de CSH, des conditionnements à intensité réduite (*Reduced Intensity Conditioning, RIC*) voire même non myéloablatifs (*Non myeloablative Conditioning, NMAC*) ont été développés il y a une quinzaine d'années<sup>22,23</sup>.

La notion de conditionnement à intensité réduite repose sur les principes suivants :

- l'effet antitumoral observé après l'allogreffe est plus en rapport avec l'effet GvL qu'avec l'intensité du conditionnement
- la myeloablation n'est pas indispensable à la prise de greffe.

La prise de greffe est assurée par les lymphocytes alloréactifs du donneur, qui détruisent progressivement les cellules du système immunitaire du receveur et permettent l'installation de l'hématopoïèse du donneur.

Pendant les premières semaines post greffe, il peut exister un état de chimérisme mixte (coexistence de cellules hématopoïétiques du donneur et du receveur) jusqu'au remplacement progressif et complet de l'hématopoïèse du receveur par celle du donneur.

Selon ce principe, le conditionnement a pour fonction principale de prévenir le rejet de greffe en réalisant une lymphodépletion du receveur et, de ce fait, doit être plus immunosuppresseur que myélotoxique.

Les conditionnements à intensité réduite ont pour avantage une moindre toxicité. Ils peuvent donc être proposés à des patients chez lesquels un conditionnement myéloablatif est contre-indiqué. Il est habituellement admis que la limite d'âge pour la réalisation d'une greffe à conditionnement myéloablatif est d'environ 45 ans, alors qu'elle atteint 65 ans et parfois plus dans les greffes à conditionnement à intensité réduite.

#### E) Traitement immunosuppresseur :

La réalisation d'une allogreffe de CSH s'accompagne encore aujourd'hui d'une lourde morbi-mortalité liée à la toxicité de la procédure, que ce soit en raison du conditionnement, ou de la maladie du greffon contre l'hôte. La GvHD constitue la complication la plus fréquente de l'allogreffe, et la première cause de mortalité non liée à la rechute.

Etant donné la gravité et la fréquence de la GvHD, un traitement immunosuppresseur prophylactique est nécessaire, et doit respecter un équilibre complexe pour prévenir son développement sans pour autant augmenter le risque de rechute ou d'infections<sup>24</sup>.

Le traitement de référence repose sur un inhibiteur de la calcineurine, le plus souvent la Ciclosporine A. Dans les conditionnements à intensité réduite, ou dans les greffes à donneur alternatif, d'autres molécules peuvent être associées à la ciclosporine, comme le Mycophenolate Mofetil (MMF), le Methotrexate (MTX), le Cyclophosphamide post-greffe, ou le sérum anti-lymphocytaire (SAL).

#### **5) Rechute post allo-greffe :**

Malgré le développement des conditionnements à intensité réduite, l'optimisation de l'immuno-modulation post-allogreffe de CSH, et l'arrivée de nouvelles thérapeutiques (notamment les thérapies ciblées) environ 30% des LAM rechutent après allogreffe, avec un pronostic sombre, qui ne s'est que peu amélioré ces dernières années.

A ce jour il n'existe pas de standard de prise en charge thérapeutique de ces rechutes. Le pronostic dépend principalement du délai de survenue de cette rechute par rapport à l'allogreffe, de l'âge du patient, et de son état général.

Le traitement de rattrapage peut-être une chimiothérapie intensive ou un traitement non-intensif (de type agent hypo-méthylant, le plus souvent), plus ou moins associés à une immunothérapie, que ce soit une deuxième allogreffe, ou de réinjections de lymphocytes du donneur (*Donneur Lymphocyte Infusion : DLI*).

Le choix du type de traitement est un dilemme entre chances de rémission et risques d'effets indésirables potentiellement sévères et irréversibles. La problématique est d'identifier les patients qui pourraient bénéficier d'un traitement intensif, et ceux qu'il paraît plus judicieux d'accompagner avec des soins de support de qualité.

## II) Article :

### 1) Résumé :

Le risque de rechute de LAM après allogreffe de CSH est d'environ 30%, mais est extrêmement variable en fonction de l'état clinique du patient, et des caractéristiques cytogénétiques et moléculaires de sa pathologie. Le pronostic de ces rechutes est très sombre, avec une survie à 2 ans évaluée à moins de 20%. Il n'existe actuellement pas de standard de prise en charge. Pour les patients en bon état général, un traitement de rattrapage intensif doit être envisagé, suivi si possible d'une consolidation par immunothérapie, qu'il s'agisse de DLI ou d'une 2<sup>ème</sup> allogreffe. Pour les plus fragiles, le but est d'améliorer la survie, tout en préservant la qualité de vie.

Nous présentons ici une série de 118 LAM post-allogreffe, traitées à l'institut Paoli-Calmettes entre Janvier 2009 et Décembre 2019. L'objectif principal est l'étude de la survie globale (SG). L'âge médian était de 53 ans. La majorité (79%) des patients a reçu son allogreffe en RC. La chimiothérapie de conditionnement était à intensité réduite dans 61% des cas. Près de la moitié des greffons provenaient d'un donneur HLA-identique apparenté. 18 patients ont reçu au moins une DLI prophylactique. Les taux de GvHD aiguë (grade >1) et de GvHD chronique (tous grades confondus) étaient similaires, de 19%.

La rechute est survenue précocement, avec un délai médian de 4.7 mois. 28% des patients ont pu recevoir un traitement de rattrapage intensif, avec un taux de RC de 54% et une mortalité précoce de 18%. 64% des patients ont reçu un traitement non intensif (HMA, thérapies ciblées, DLI...), avec 18% de RC. 4 de ces patients sont toujours vivants, tous après avoir reçu une association Azacytidine-Sorafenib plus ou moins DLI.

Vingt patients ont bénéficié d'une 2<sup>ème</sup> allogreffe, dont 6 en situation de maladie active. 35% ont reçu un conditionnement de type MAC, et 65% de type RIC. Dans la grande majorité des cas (90%) le donneur était différent de celui de la première greffe. Il s'agissait d'un donneur haplo-identique dans 60% des cas, 20% geno-, 10% phéno-identique et 10% HLA mismatch non apparenté. Les taux de GvHD aiguë

(grade >1) et de GvHD chronique étaient respectivement de 25% et 15%. La mortalité précoce après 2<sup>ème</sup> allogreffe était de 25%. Aux dernières nouvelles, 4 patients sont toujours en réponse, tous après un traitement de rattrapage intensif, et une 2<sup>ème</sup> allogreffe réalisée en RC.

La médiane de survie de la cohorte est de 5.1 mois, avec une survie globale (SG) à 1 an de 25%. La médiane de survie des patients ayant reçu une 2<sup>ème</sup> allo-SCT est de 13.4 mois, avec une SG à 1 an de 55%. Les facteurs influençant de façon défavorable la survie en analyse univariée sont un score de comorbidité de Sorror supérieur ou égal à 3 et un délai entre la greffe et la rechute inférieur à 6 mois, alors qu'un traitement de rattrapage intensif est associé avec une meilleure survie. En analyse multivariée, seul le performans status (PS) à la rechute est associé de façon indépendante à la survie. Le suivi médian est de 70.2 mois.

Ces données confirment le pronostic péjoratif des rechutes post-allogreffe. Le traitement de rattrapage intensif permet d'obtenir des taux de réponse corrects, mais il semble qu'une consolidation par thérapie cellulaire soit nécessaire pour permettre d'allonger la survie à long terme. L'association de l'Azacytidine et d'une thérapie ciblée paraît être une option pour obtenir la rémission complète chez les patients éligibles, et souligne la nécessité d'actualisation des caractéristiques moléculaires de la LAM à la rechute.

## 2) Introduction:

L'allogreffe de CSH est un des piliers de la prise en charge thérapeutique des LAM, en première rémission complète ou à un stade plus avancé. L'intérêt de l'allogreffe repose d'une part sur l'activité cytotoxique propre du conditionnement, et d'autre part sur la genèse d'un effet GvL<sup>25</sup>.

Avec les récentes avancées dans le domaine de l'allogreffe, la rechute tend à remplacer la TRM comme première cause d'échec de traitement dans les LAM. Le taux de rechute post-allogreffe est d'environ 30%, et varie nettement en fonction des caractéristiques du patient, de l'hémopathie et de son statut à la greffe. Le pronostic de ces rechutes est sombre, avec une survie à 2 ans reportée à moins de 20%<sup>26,27</sup>.

Il n'existe actuellement pas de standard de prise en charge des rechutes post-allogreffe, le choix thérapeutique est guidé par divers facteurs identifiés dans la littérature. Chez les patients en bon état général, un traitement de rattrapage intensif peut être envisagé. L'arrivée de thérapeutiques innovantes, notamment les thérapies ciblées, seules ou en association, par exemple avec les agents hypo-méthylants (HMA), semble représenter une nouvelle option dans le cas des patients plus fragiles<sup>28,29</sup>. La réponse complète, une fois obtenue, devra si possible être consolidée par une immunothérapie, qu'il s'agisse d'une deuxième allogreffe ou de DLI<sup>30,31</sup>. Dans le cas des patients non éligibles à un traitement de rattrapage, l'objectif principal est de prolonger la survie, tout en assurant une qualité de vie acceptable.

Nous avons publié en 2012 les résultats d'une étude monocentrique rétrospective, s'intéressant au devenir des rechutes de LAM post allogreffe à l'Institut Paoli-Calmettes<sup>32</sup>. Les résultats étaient comparables aux données de la littérature : sur une cohorte de 54 patients, la survie globale à un an était de 19%, les facteurs influençant la survie étaient le délai entre la greffe et la rechute, ainsi que le PS à la rechute.

Près de 10 ans plus tard, avec l'optimisation des techniques de greffe, de l'immunomodulation post allogreffe, et l'arrivée de nouvelles molécules, une actualisation de ces données nous semble nécessaire.

Notre étude porte sur 118 rechutes de LAM post-allogreffe, à l'institut Paoli-Calmettes. Les objectifs sont d'étudier la survie globale, d'évaluer l'efficacité des différentes stratégies de rattrapage, et d'identifier d'éventuels facteurs pronostics.

### **3) Patients et méthodes:**

#### **A) Critères d'inclusion :**

Cette étude a été approuvée par le comité interne de la direction de recherche de l'Institut Paoli Calmettes comme étant conforme aux normes éthiques et à la Déclaration d'Helsinki de 1975, telle que révisée en 2013.

Nous avons inclus de façon rétrospective 118 patients (âge  $\geq$  18 ans), avec un diagnostic de LAM selon les critères OMS 2016, ayant rechuté après allogreffe de CSH entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2009 et le 31 Décembre 2019. Ont été exclus les LAM secondaires à une LMC, les LAM 3, ainsi que les rechutes moléculaires.

L'objectif principal est la survie globale, définie comme le délai entre la rechute post-allogreffe et la date des dernières nouvelles. L'objectif secondaire est l'identification d'éventuels facteurs pronostics sur la survie.

#### **B) Traitement de rattrapage et critères d'évaluation de la réponse**

Les différentes stratégies thérapeutiques après la rechute étaient :

- Un traitement de rattrapage intensif, basé sur de la chimiothérapie à forte dose.
- Un traitement de rattrapage non intensif (chimiothérapie à faible dose, agents hypométhylants, thérapies ciblées, DLI...)
- Des soins de supports.

La rémission complète est définie par l'absence de blaste circulant, une blastose médullaire inférieure à 5%, ou par l'absence de fixation au TEP scanner en cas de rechute extra-médullaire.

Un traitement de consolidation par immunothérapie (DLI ; 2<sup>ème</sup> allogreffe) était envisagé pour les patients ayant obtenu une nouvelle rémission, en fonction de leur état clinique.

L'administration de DLI était décidée selon la disponibilité du donneur, l'état clinique du patient et les éventuels antécédents de GvHD.



### C) Analyse statistique :

La survie est mesurée depuis la date de rechute post-allogreffe, et censurée à la date des dernières nouvelles. Les taux de survie ont été estimés par la méthode de Kaplan-Meier. L'impact sur la survie globale des différents facteurs pris en compte dans l'analyse univariée a été étudié par test de logrank classique. L'analyse multivariée a été réalisée grâce à un modèle de régression adapté aux critères d'évaluation (modèle de Cox pour la survie, modèle logistique pour le statut de la réponse aux dernières nouvelles). Les risques relatifs, ou hazard ratios (HR) ont été estimés avec un intervalle de confiance (IC) pour données binaires à 95%, bilatéral et exact. Les analyses ont été réalisées avec le logiciel SAS, version 9.4.

## 4) Résultats

### A) Caractéristiques des patients, du traitement et de la LAM

Les caractéristiques des patients au diagnostic, à la première allogreffe et à la rechute sont résumées dans les tableaux 4 et 5.

L'âge médian au diagnostic était de 53ans (20-69). La LAM était *de novo* dans 75% des cas et secondaire dans 25% des cas. Une mutation FLT3 (ITD ou TKD, tous ratios confondus) a été identifiée chez 26 patients. Selon la classification ELN, le groupe de risque était favorable (10%), intermédiaire (37%) ou défavorable (53%).

Tableau 4: Caractéristiques des patients au diagnostic de la LAM

	Effectif : n= 118	
	n	(%)
<b>Sexe</b>		
H	68	58
F	50	42
<b>Age (années)</b>		
Médiane [Min-Max]	53	[20-69]
<b>Leucocytose</b>		
< 25G/L	65	60
≥ 25G/L	43	40
Manquante	10	
<b>PS</b>		
0-1	81	86
≥ 2	13	14
Manquant	24	
<b>Type LAM</b>		
De novo	88	75
<i>Therapy related</i>	14	12
Secondaire hémopathie	16	14
<b>Classification ELN</b>		
Favorable	12	10
Intermédiaire	43	37
Défavorable	63	53
<b>FLT 3</b>		
Non muté	37	59
Muté	26	41
Non fait	55	
<b>NPM1</b>		
Non muté	35	61
Muté	22	39
Non fait	61	
<b>CBFB MYH1</b>		
Non muté	5	45
Muté	6	55
Non fait	107	
<b>Atteinte du SNC</b>		
Non	111	94
Oui	7	6

SNC : Système nerveux central ; PS : Performans status, ELN : European leukemia network ;

Lors de la première allogreffe, 79% des patients étaient en réponse complète et 21% en situation de maladie active. La grande majorité (72%) avait un score de comorbidités de Sorror  $\geq 3$ . 39% ont reçu un conditionnement de type myélo-ablatif (incluant les conditionnements séquentiels), et 61% un conditionnement à toxicité réduite (incluant les conditionnements non myélo-ablatifs). Les donneurs étaient pour près de la moitié des patients HLA-identiques apparentés (ou géno-identiques).

16% des patients ont reçu au moins une DLI prophylactique. Les taux de GvHD aiguë de grade  $>1$  et de GvHD chronique, tous stades confondus, étaient similaires, de 19%.

La rechute post allogreffe est survenue précocement, avec une médiane de 4.7 mois. A la rechute, 28% des patients ont reçu un traitement de rattrapage intensif, 64% un traitement de rattrapage non intensif, et 8% des soins de support. Le suivi médian des patients vivants était de 70.2 mois (46.3 – 83.5).

Tableau 5 : Caractéristiques des patients à la 1ère Allogreffe et à la rechute

	Effectif n= 118	
	n	(%)
<b>Statut à la 1ère greffe</b>		
RC	93	79
Echec	25	21
<b>Conditionnement</b>		
Myéloablatif	46	39
Non myéloablatif	72	61
<b>Donneur</b>		
Génoidentique	53	45
Phénoidentique	26	22
Haploidentique	21	18
Phéno mismatch	6	5
Unité de Sang Placentaire	12	10
<b>Sorror</b>		
<3	41	38
≥3	66	62
Manquant	11	
<b>Délai 1ère greffe - rechute</b>		
≤ 6 mois	64	54
> 6 mois	54	46
<b>Leucocytose à la rechute</b>		
< 25G/L	103	90
≥ 25 G/L	12	10
Manquante	3	
<b>PS à la rechute</b>		
0-1	81	88
≥2	23	22
Manquant	14	

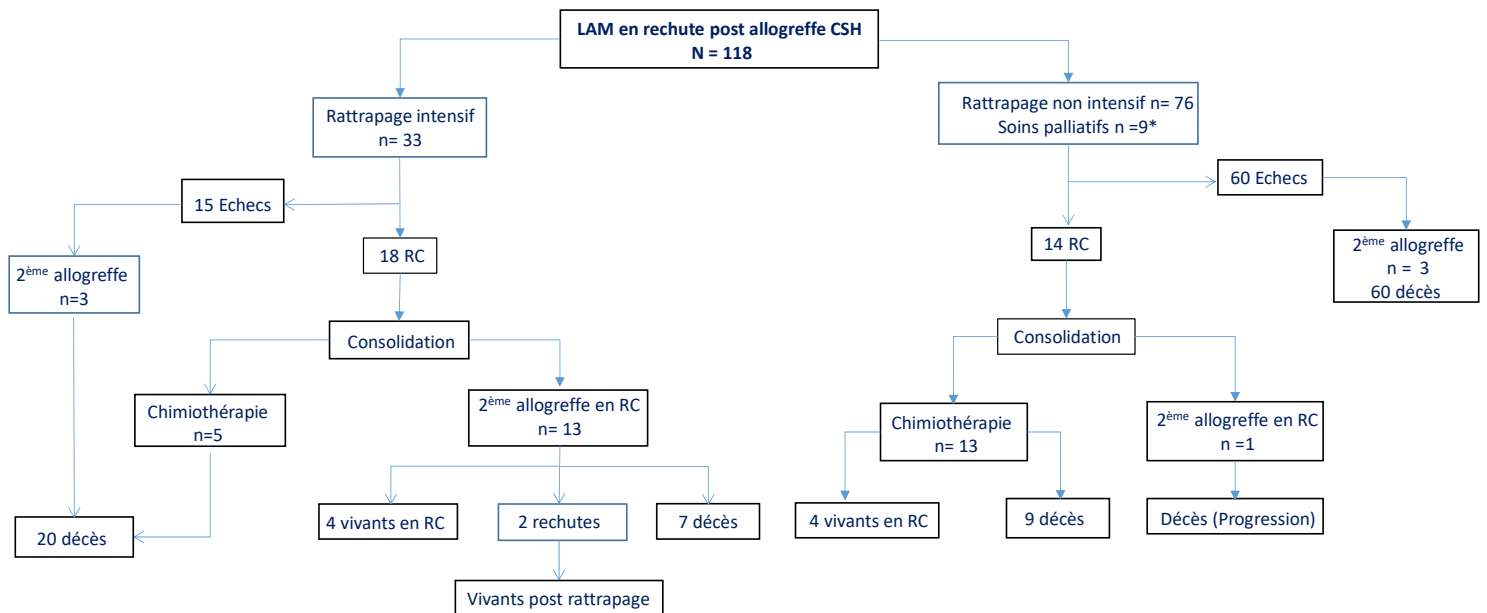
RC : Réponse complète ; PS : Performans status

## B) Réponse et devenir :

La répartition des patients selon le type de traitement et leur devenir sont présentés sur la figure 1.

Le taux de RC global post rattrapage est de 29%.

Concernant les 33 patients qui ont reçu un traitement de rattrapage intensif : Le taux de RC est de 55% ; 76% d'entre eux ont reçu une poly-chimiothérapie à base de Cytarabine, et 24% une poly-chimiothérapie comportant du GO. La mortalité précoce du traitement de rattrapage intensif, (définie ici comme les décès survenus moins de 2 mois après la rechute) est de 18%. L'association du GO semblerait apporter un bénéfice en terme de réponse (75% de RC vs 48%), mais au prix d'une mortalité précoce plus élevée (25% vs 16%).



\* 9 SP, tous décédés

Figure 1: Répartition et devenir de la cohorte

Concernant les 76 patients qui ont reçu un traitement de rattrapage non intensif : le taux de RC est de 18%. Le détail des traitements reçus et de leur taux de réponse est résumé dans le tableau 6. 4 patients sont toujours en RC aux dernières nouvelles, soit 5% du sous-groupe, tous traités par l'association Azacytidine-Sorafenib +/- DLI.

Tableau 6 : Description et résultats des différents régimes de traitement non intensif

Effectif n= 76		
	Effectif n(%)	Réponse Complète n (%)
<b>Type de traitement</b>		
Azacytidine +/- DLI	54 (71%)	6 (11%)
Azacytidine + Sorafenib +/- DLI	10 (13%)	6 (60%)
Inhibiteur FLT3 monothérapie	2 (3%)	1 (50%)
Autre	10 (13%)	1 (10%)

Une deuxième allogreffe a pu être réalisée chez 20 patients, soit 17% de la cohorte. La majorité de ces patients (70%) était en nouvelle rémission complète au moment de la 2<sup>ème</sup> allogreffe, tous après traitement de rattrapage intensif, à l'exception d'un seul patient mis en réponse par un traitement non intensif. Les 30% qui ont reçu une deuxième allogreffe en situation de maladie active sont issus à parts égales des groupes intensif et non intensif. Le score de comorbidités de Sorror était  $\geq 3$  dans 65% des cas. Le conditionnement administré était à toxicité réduite pour 65 % des patients, et de type myéloablatif pour 35%. Le donneur était différent dans 90% des cas de celui de la première allogreffe. Il s'agissait d'un donneur haplo-identique dans 60% des cas, HLA-identique intrafamilial dans 20% des cas, HLA-identique non apparenté dans 10% des cas, et HLA-mismatch non apparenté dans 10% des cas. Les taux de GvHD aiguë de grade  $>1$  et de GvHD chronique (tous grades confondus) étaient respectivement de 25% et 15%. La mortalité précoce après 2<sup>ème</sup> allogreffe, (définie comme la mortalité avant J100) était de 25%. 20% des patients ayant reçu une deuxième allogreffe sont toujours vivants en RC.

La survie globale (SG) de la cohorte à 12 mois est de 25%, avec une médiane de survie de 5.1mois (IC 95% [3.4,6.7]) (Figure 2). La SG à 12 mois des patients ayant reçu une 2<sup>ème</sup> allo-SCT est de 55% avec une médiane de survie à 13.4mois (IC 95% [9.4,58.3]) (Figure 3).

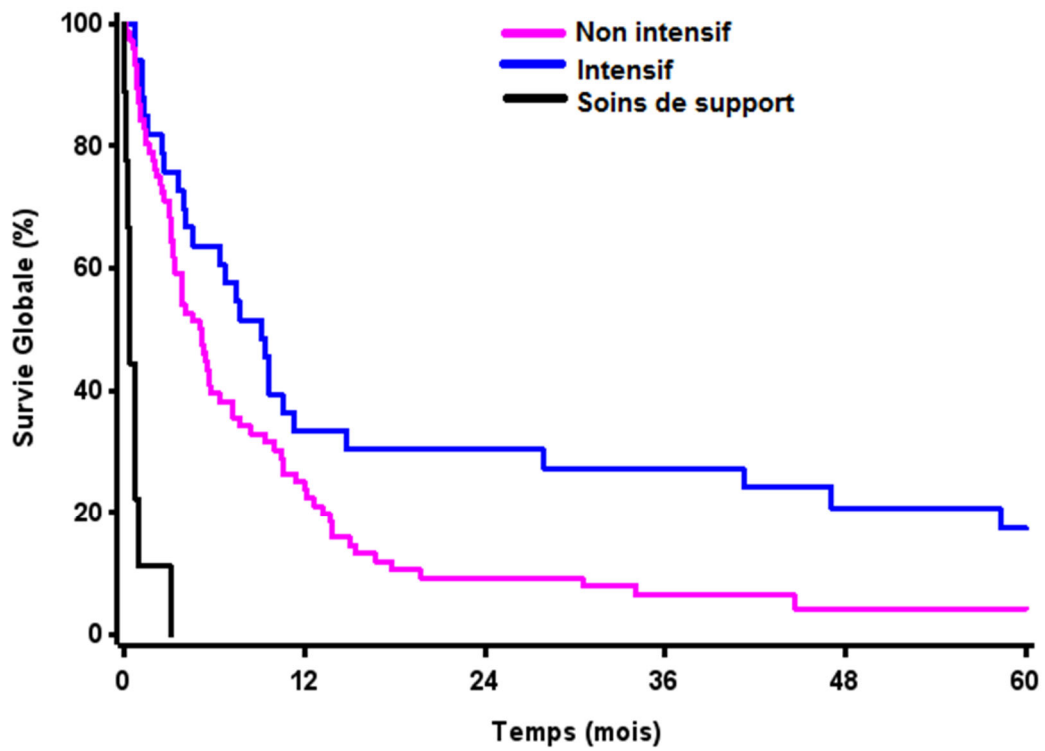


Figure 2 : Survie globale selon le traitement de rattrapage

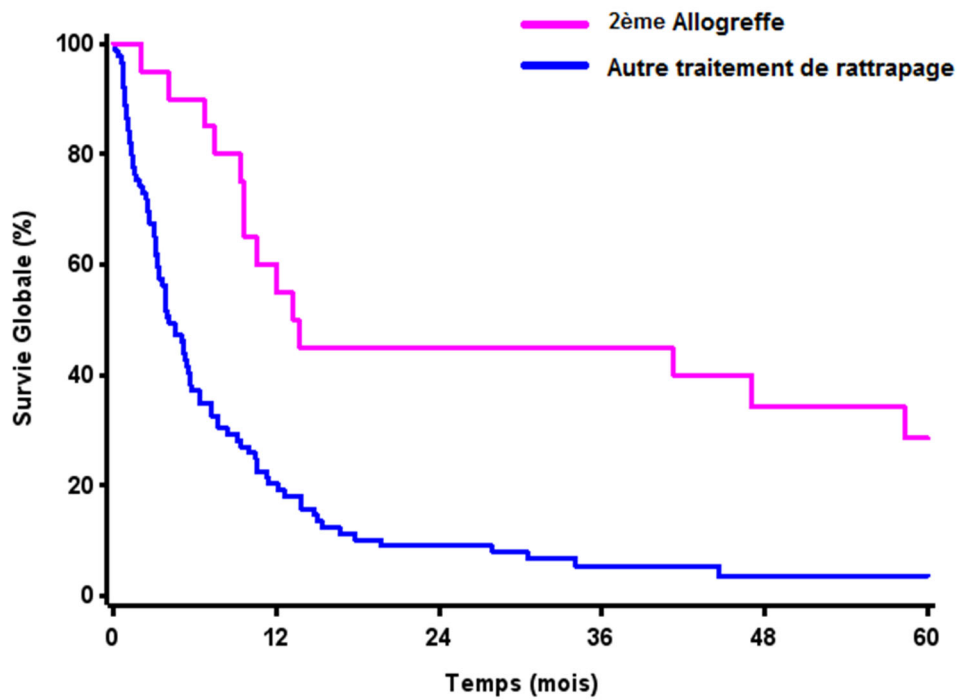


Figure 3 : Survie globale en fonction de la réalisation ou non d'une 2ème allogreffe de CSH

Les facteurs influençant la survie globale en analyse univariée sont : les LAM *Therapy-related (TR)* (SG à 1an 7% vs 24%, p=0.044), le score de Sorrow  $\geq 3$  à la 1<sup>ère</sup> allogreffe (SG à 1an 17% vs 32%, p=0.036), un délai entre la greffe et la rechute inférieur à 6 mois (SG à 1an 16% vs 35%, p=0.020), et un traitement de rattrapage de type intensif (SG à 1an 33% vs 24%, p=0.019). Le seul facteur influençant la survie de façon indépendante en analyse multivariée est le PS à la rechute (HR 2.51 IC 95% [1.34,4.69], p=0.0038). Les résultats de l'analyse multivariée sont disponibles dans le tableau 7.

Tableau 7 : Facteurs influençant la survie en analyse multivariée

	Hazard Ratio	[95% CI]	p-value
<b>Groupe de risque ELN</b>			
Défavorable vs Favorable	1.8	[0.68,4.81]	0.2391
<b>Statut LAM à la greffe</b>			
RC vs Non	1.03	[0.56,1.88]	0,9241
<b>Sorrow</b>			
< 3 vs $\geq 3$	1.2	[0.71,2.02]	0,5
<b>Délai greffe - Rechute</b>			
< 6 mois vs $\geq 6$ mois	0.62	[0.38,1.01]	0.0538
<b>PS à la rechute</b>			
0-1 vs $\geq 2$	2.51	[1.34,4.69]	0.038
<b>Traitement de rattrapage</b>			
Intensif vs non intensif	1.52	[0.82,2.82]	0.1815

RC: Rémission complète; ELN: European Leukemia Network; PS: Performans status



## 5) Discussion

Le délai de la rechute est un des facteurs pronostiques les plus fréquemment décrits dans la littérature<sup>33</sup>. Dans notre étude, même si la différence n'est pas statistiquement significative, on peut noter une tendance à une survie plus courte lorsque la rechute survient moins de 6 mois après l'allogreffe (HR 0.62 [0.38,1.01],  $p=0.0538$ ). 54% des patients ont rechuté précocement, et seuls 11% d'entre eux ont reçu un traitement de rattrapage intensif, contre 31% dans la cohorte publiée par Devillier et al en 2012. En effet, les pratiques de notre centre ont évolué au cours de la dernière décennie. Nous proposons des stratégies moins agressives dans le cas de ces rechutes précoces, ces patients étant plus fragiles car potentiellement encore exposés à la toxicité résiduelle et aux complications de la greffe. De plus, leur pronostic reste très sombre, peu importe le traitement de rattrapage proposé.

En 2012, seuls 32% des patients avaient reçu un traitement de rattrapage non intensif, et aucun n'avait obtenu de réponse complète. A l'époque, les options se limitaient à la Cytarabine à faible dose, à l'Etoposide, au Melphalan, et aux chimiothérapies orales comme le Méthotrexate ou le 6 Mercaptopurine. L'utilisation des agents hypométhylants, avec en chef de file l'Azacytidine, était en cours d'expansion, et offrait l'espoir de rémission complète avec un profil de toxicité plus acceptable que la chimiothérapie conventionnelle.

10 ans plus tard, qu'en est-il des traitements non intensifs disponibles à la rechute post-allogreffe ? L'Azacytidine est maintenant l'un des traitements de référence des rechutes post-allogreffe chez les patients non éligibles à un traitement intensif, seul ou en association avec DLI. Il semble que par l'activation des lymphocytes T régulateurs, les agents hypo-méthylants puissent accentuer l'effet GvL, sans pour autant augmenter le risque de GvHD. Un score de prédiction de réponse à l'Azacytidine a été développé par une équipe allemande, intégrant la durée de rémission post-greffe, et le type de rechute (moléculaire ou cytologique). En effet, le taux de réponse et la survie sont nettement supérieurs en cas de traitement par Azacytidine au stade de rechute moléculaire<sup>34</sup>. Une étude de phase III évaluant l'intérêt d'une maintenance par Azacytidine vs surveillance n'a cependant pas montré de bénéfice<sup>35</sup>. Dans le cas des rechutes cytologiques, les résultats sont plus décevants : une étude rétrospective de l'EBMT portant sur 181 rechutes de LAM ou SMD post-allogreffe rapportait 15% de RC avec l'Azacytidine en monothérapie<sup>36</sup>.

L'association du Venetoclax, thérapie ciblée disponible par voie orale, inhibiteur sélectif de la protéine B-Cell Leukemia/Lymphoma-2 (BCL2), à l'Azacytidine a obtenu l'AMM pour la prise en charge des LAM du sujet âgé en première ligne<sup>37</sup>. Cette bithérapie est actuellement en cours d'évaluation dans le cadre des rechutes post-greffe. Les premières études rapportent des taux de réponse d'environ 30%.<sup>38,39</sup>. Il convient cependant d'être prudent devant un risque de complications infectieuses, notamment fongique, qui semble majoré avec cette association thérapeutique, dans une population déjà fragile<sup>40</sup>. Les résultats des différentes études portant sur l'Azacytidine, seul ou en association avec le Venetoclax, dans le traitement des rechutes post-allogreffe sont résumés dans le tableau 8.

Tableau 8 : Etudes évaluant l'Azacytidine seul ou en association

	Traitement	N	LAM	2ème Allogreffe	Delai médian greffe-rechute (mois)	RC+RCi	SG
<b>Craddock</b>	Azacytidine	181	64%	19%	8	15%	12.4% à 2ans
<b>Rautenberg*</b>	Azacytidine	151	60%	11%	4.9	41%	38% à 2ans
<b>Schuler</b>	HMA/Venetoclax	32	81%	6%	5.7	31%	Médiane 3.7mois
<b>Joshi</b>	HMA/Venetoclax	29	66%	3%	9	28%	Médiane 2.6mois

\*39% de rechute moléculaire, 61% de rechute cytologique

L'association hors AMM du Sorafenib, inhibiteur multi-kinase ayant une action anti-FLT3, à l'Azacytidine, a été étudiée sur de petites séries, notamment une portant sur 5 rechutes précoces post-allogreffe dans notre centre, avec un taux de RC de 60%<sup>41</sup>. Un essai de phase II portant sur 43 patients en rechute ou réfractaire, dont 7 en rechute post allogreffe, rapporte un taux de RC + RCi de 43%, avec un profil de toxicité acceptable<sup>42</sup>.

De plus en plus de thérapies ciblées sont disponibles. Le Gilteritinib, inhibiteur de FLT3 de 2<sup>ème</sup> génération, a obtenu l'AMM en monothérapie dans la prise en charge des rechutes de LAM FLT3 mutées<sup>5</sup>. L'essai ADMIRAL, qui portait sur des patients en rechute ou réfractaires, montre un taux de réponse plus important dans la population des rechutes post-allogreffe, ce qui semble suggérer que l'effet allo-

immun pourrait potentialiser l'action du Gilteritinib. L'Ivosidenib<sup>6</sup> et l'Enasidenib<sup>7</sup> inhibiteurs respectivement d'IDH 1 et IDH 2 ont été proposés, pour les LAM en rechute ou réfractaires avec mutations d'IDH. Leurs effets secondaires principaux sont l'allongement du QT, et surtout le syndrome de différenciation (SD), complication potentiellement fatale, similaire à celle observée lors du traitement des LAM3 par acide transrétinoïque A (ATRA), se manifestant par des épanchements, une dyspnée, de la fièvre, etc... Le SD doit être identifié précocement, et traité par corticothérapie. A ce jour seul l'Ivosidenib est disponible en Autorisation Temporaire d'Utilisation en monothérapie (ATU). Des essais cliniques testant des associations inhibiteurs d'IDH et Venetoclax sont ouverts. En effet, il semblerait que les mutations d'IDH puissent potentialiser l'effet des inhibiteurs de BCL2<sup>43</sup>. Les résultats des différentes études évaluant l'efficacité des thérapies ciblées en rechute de LAM, y compris en rechute post-allogreffe, sont décrits dans le tableau 9.

Tableau 9 : Etudes évaluant les différentes thérapies ciblées

	Traitement	N rechutes post-Allo	ORR post Allo	ORR non post Allo	ORR global
<b>Perl</b>	Gilteritinib	48	36%	18%	NC
<b>Ravandi</b>	HMA/Sorafenib	7	NC	NC	43%
<b>Di Nardo</b>	Ivosidenib	26	NC	NC	42%*
<b>Stein</b>	Enasidenib	29	35%	40%	39%

\*Pas de différence de réponse selon les caractéristiques des patients, y compris la réalisation d'une allogreffe

L'arrivée de ces thérapies ciblées souligne l'importance du screening moléculaire au diagnostic et surtout de l'actualisation de ces données à la rechute, l'évolution clonale de la LAM pouvant mener au gain ou à la perte de mutations. Le follow-up de l'essai RATIFY a montré que 46% des patients perdaient leur mutation FLT3-ITD à la rechute<sup>44</sup>. Dans notre étude, 80 patients, soit plus de 67% de la cohorte, n'ont pas eu de recherche de mutations en biologie moléculaire à la rechute. 6 patients avaient acquis une mutation FLT3, 2 l'avaient perdu, et 4 avaient acquis une mutation d'IDH. Sur les 30 patients éligibles à une thérapie ciblée par anti-FLT3, seuls 16 l'ont reçue, en monothérapie ou en association. Les inhibiteurs d'IDH n'étaient pas encore disponibles à l'époque.

Le taux de RC de notre étude après traitement intensif est de 55%, ce qui est en accord avec les données de la littérature<sup>28</sup>. Si le rattrapage intensif permet d'obtenir un taux de réponse complète satisfaisant, il n'existe pas de standard de traitement, et l'ajout de nouvelles molécules au pivot Aracytine forte dose, même s'il permet parfois d'améliorer l'efficacité, risque aussi de majorer le risque de complications. Dans notre étude, l'association de GO augmente le taux de RC (75% vs 48%), mais au prix d'une toxicité plus importante (25% vs 16% de mortalité précoce), ce qui était déjà le cas dans la cohorte de 2012. La chimiothérapie avec GO permettait d'obtenir 90% de RC, mais cela ne se traduisait pas en un gain de survie globale, l'OS à 1 an de la cohorte GO étant de 22%, vs 33% pour la cohorte globale du traitement de rattrapage intensif.

L'utilisation d'une immunothérapie semble capitale dans le cas des rechutes post-greffe, qu'il s'agisse de DLI ou d'une 2<sup>ème</sup> Allogreffe. Même lorsque des réponses sont obtenues, la survie après chimiothérapie seule est quasiment nulle<sup>33,45</sup>. Une étude rétrospective sur 418 patients menée par l'EBMT a comparé 2<sup>ème</sup> allogreffe et DLI, avec une survie à 5ans quasiment similaire, respectivement de 19% et 15%<sup>31</sup>. L'impact du traitement par DLI est difficile à individualiser dans le cas des rechutes cytologiques, car le plus souvent administré en association. Dans notre étude, 8 patients ont reçu au moins une DLI, combinée avec de l'Azacytidine plus ou moins du Sorafenib. 2 de ces patients sont toujours en RC aux dernières nouvelles. Les DLI ont été administrées parfois en *frontline* thérapie, et parfois en thérapie de consolidation après obtention d'une RC, ce qui rend l'évaluation de leur efficacité encore plus difficile.

La réalisation d'une 2<sup>ème</sup> allogreffe permet d'associer l'effet anti-tumoral de la chimiothérapie de conditionnement, à l'effet GvL, mais s'accompagne d'une TRM élevée. La proportion de patients pouvant en bénéficier ne semble pas s'être notablement modifiée dans notre centre : en 2012, 11% des patients avaient pu recevoir une 2<sup>ème</sup> allogreffe, tous en RC, après traitement de rattrapage intensif versus 17% dans notre cohorte, 12% si l'on considère uniquement les patients en RC à la deuxième greffe. En effet, dans notre étude, 6 patients ont été greffés en situation de maladie progressive, ce qui n'avait pas été le cas précédemment. 5 de ces patients sont décédés avant le 6<sup>ème</sup> mois post-2<sup>ème</sup> allogreffe, et 1 patient a rechuté 37 mois après la greffe. La grande majorité des patients a reçu sa 2<sup>ème</sup>

allogreffe après un traitement de rattrapage intensif, ce qui laisse présager que les patients recevant un traitement non intensif sont en moins bon état général. Aux dernières nouvelles, 4 patients sont toujours en RC. Nos données, ainsi que l'analyse de la littérature semblent montrer que même si une 2<sup>ème</sup> allogreffe n'est possible que chez un petit nombre de patients, lorsqu'elle est réalisée en RC, elle permet d'obtenir des réponses prolongées et un véritable gain de survie<sup>46-48</sup>. De nombreux essais sont en cours dans le domaine de l'immunothérapie, comme les anticorps bispécifiques et les CAR-T cells. Les avancées sont moins importantes dans la LAM que dans la LAL, car il est difficile d'identifier une cible moléculaire. Des anticorps bi-spécifiques anti-CD33, CD123 et WT1, ainsi que des CAR-T Cells anti CD123 sont en cours d'évaluation, avec des résultats prometteurs<sup>49,50</sup>.

## **6) Conclusion**

Ces résultats confirment le pronostic péjoratif des rechutes de LAM post allogreffe de CSH, surtout lorsqu'elles surviennent précocement. Le traitement de rattrapage intensif permet d'obtenir des remissions complètes, mais qui sont de courte durée en l'absence d'une 2<sup>ème</sup> allogreffe. Cette 2<sup>ème</sup> allogreffe, même si elle ne peut être proposée qu'à un nombre restreint de patients, et qu'elle s'accompagne d'une TRM non négligeable, est réalisable, et permet parfois, lorsqu'elle est réalisée en situation de réponse, d'obtenir une survie sans progression prolongée. Les nouvelles molécules, comme le Venetoclax ou les thérapies ciblées, offrent une variété d'associations prometteuses notamment avec les agents démethylants, et autant d'espoirs d'améliorer la prise en charge de ces patients.

### III) Références bibliographiques :

1. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine, 1989-2018, Leucémie aigües myéloïdes.pdf.
2. Greenberg, P. L. *et al.* Revised International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes. *Blood* **120**, 2454–2465 (2012).
3. Vardiman, J. W. *et al.* The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* **114**, 937–951 (2009).
4. Larson, R. A. *et al.* Midostaurin reduces relapse in FLT3-mutant acute myeloid leukemia: the Alliance CALGB 10603/RATIFY trial. *Leukemia* **35**, 2539–2551 (2021).
5. Perl, A. E. *et al.* Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3 -Mutated AML. *N. Engl. J. Med.* **381**, 1728–1740 (2019).
6. DiNardo, C. D. *et al.* Durable Remissions with Ivosidenib in IDH1 -Mutated Relapsed or Refractory AML. *N. Engl. J. Med.* **378**, 2386–2398 (2018).
7. Stein, E. M. *et al.* Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood* **130**, 722–731 (2017).
8. Arber, D. A. *et al.* The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* **127**, 2391–2405 (2016).
9. Döhner, H. *et al.* Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* **129**, 424–447 (2017).
10. Ley, T. J. *et al.* DNA sequencing of a cytogenetically normal acute myeloid leukaemia genome. *Nature* **456**, 66–72 (2008).
11. Fairley, G. H. THE TREATMENT OF ACUTE MYELOBLASTIC LEUKAEMIA. *Br. J. Haematol.* **20**, 567–570 (1971).
12. Döhner, H., Weisdorf, D. J. & Bloomfield, C. D. Acute Myeloid Leukemia. *N. Engl. J. Med.* **373**, 1136–1152 (2015).
13. Grimwade, D. & Freeman, S. D. Defining minimal residual disease in acute myeloid leukemia: which platforms are ready for “prime time”? *Blood* **124**, 3345–3355 (2014).

14. Feller, N. *et al.* Defining consensus leukemia-associated immunophenotypes for detection of minimal residual disease in acute myeloid leukemia in a multicenter setting. *Blood Cancer J.* **3**, e129–e129 (2013).
15. Activité nationale de greffe de CSH 2020, agence de la biomédecine.pdf.
16. Sorror, M. L. *et al.* Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* **106**, 2912–2919 (2005).
17. Nagler, A. & Shimoni, A. Conditioning. in *The EBMT Handbook* (eds. Carreras, E., Dufour, C., Mohty, M. & Kröger, N.) 99–107 (Springer International Publishing, 2019). doi:10.1007/978-3-030-02278-5\_13.
18. Gorin, N. C. Bone Marrow Harvesting for HSCT. in *The EBMT Handbook* (eds. Carreras, E., Dufour, C., Mohty, M. & Kröger, N.) 109–115 (Springer International Publishing, 2019). doi:10.1007/978-3-030-02278-5\_14.
19. Querol, S. & Rocha, V. Procurement and Management of Cord Blood. in *The EBMT Handbook* (eds. Carreras, E., Dufour, C., Mohty, M. & Kröger, N.) 131–136 (Springer International Publishing, 2019). doi:10.1007/978-3-030-02278-5\_18.
20. Ayuk, F. & Balduzzi, A. Donor Selection for Adults and Pediatrics. in *The EBMT Handbook* (eds. Carreras, E., Dufour, C., Mohty, M. & Kröger, N.) 87–97 (Springer International Publishing, 2019). doi:10.1007/978-3-030-02278-5\_12.
21. Chen, Y.-B. & Spitzer, T. R. Current status of reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation using alternative donors. *Leukemia* **22**, 31–41 (2008).
22. Blaise, D. & Castagna, L. Do different conditioning regimens really make a difference? *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program* **2012**, 237–245 (2012).
23. Blaise, D. *et al.* Randomized study of 2 reduced-intensity conditioning strategies for human leukocyte antigen-matched, related allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: Prospective clinical and socioeconomic evaluation. *Cancer* **119**, 602–611 (2013).
24. Michonneau, D. & Socié, G. GVHD Prophylaxis (Immunosuppression). in *The EBMT Handbook* (eds. Carreras, E., Dufour, C., Mohty, M. & Kröger, N.) 177–182 (Springer International Publishing, 2019). doi:10.1007/978-3-030-02278-5\_25.
25. Loke, J., Buka, R. & Craddock, C. Allogeneic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia: Who, When, and How? *Front. Immunol.* **12**, (2021).

26. de Jong, G. *et al.* Survival of early posthematopoietic stem cell transplantation relapse of myeloid malignancies. *Eur. J. Haematol.* **103**, 491–499 (2019).
27. Bejanyan, N. *et al.* Survival of Patients with Acute Myeloid Leukemia Relapsing after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Study. *Biol. Blood Marrow Transplant.* **21**, 454–459 (2015).
28. Webster, J. A., Luznik, L. & Gojo, I. Treatment of AML Relapse After Allo-HCT. *Front. Oncol.* **11**, (2021).
29. Ciotti, G., Marconi, G. & Martinelli, G. Hypomethylating Agent-Based Combination Therapies to Treat Post-Hematopoietic Stem Cell Transplant Relapse of Acute Myeloid Leukemia. *Front. Oncol.* **11**, (2022).
30. Zuanelli Brambilla, C. *et al.* Relapse after Allogeneic Stem Cell Transplantation of Acute Myelogenous Leukemia and Myelodysplastic Syndrome and the Importance of Second Cellular Therapy. *Transplant. Cell. Ther.* **27**, 771.e1-771.e10 (2021).
31. Kharfan-Dabaja, M. A. *et al.* Association of Second Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant vs Donor Lymphocyte Infusion With Overall Survival in Patients With Acute Myeloid Leukemia Relapse. *JAMA Oncol.* **4**, 1245 (2018).
32. Devillier, R. *et al.* Outcome of relapse after allogeneic stem cell transplant in patients with acute myeloid leukemia. *Leuk. Lymphoma* **54**, 1228–1234 (2013).
33. Sauer, T. *et al.* Treatment strategies in patients with AML or high-risk myelodysplastic syndrome relapsed after Allo-SCT. *Bone Marrow Transplant.* **50**, 485–492 (2015).
34. Rautenberg, C. *et al.* Prediction of Response and Survival Following Treatment with Azacitidine for Relapse of Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Cancers* **12**, 2255 (2020).
35. Oran, B. *et al.* A phase 3 randomized study of 5-azacitidine maintenance vs observation after transplant in high-risk AML and MDS patients. *Blood Adv.* **4**, 5580–5588 (2020).
36. Craddock, C. *et al.* Clinical activity of azacitidine in patients who relapse after allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Haematologica* **101**, 879–883 (2016).
37. DiNardo, C. D. *et al.* Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood* **133**, 7–17 (2019).



38. Schuler, E. *et al.* Treatment of myeloid malignancies relapsing after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with venetoclax and hypomethylating agents—a retrospective multicenter analysis on behalf of the German Cooperative Transplant Study Group. *Ann. Hematol.* **100**, 959–968 (2021).
39. Joshi, M. *et al.* Salvage use of venetoclax-based therapy for relapsed AML post allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood Cancer J.* **11**, (2021).
40. Aldoss, I. *et al.* Invasive fungal infections in acute myeloid leukemia treated with venetoclax and hypomethylating agents. *Blood Adv.* **3**, 4043–4049 (2019).
41. Sid, S. *et al.* Treatment of Post-transplant Relapse of FLT3-ITD Mutated AML Using 5-Azacytidine and Sorafenib Bitherapy. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* **17**, 241–242 (2017).
42. Ravandi, F. *et al.* Phase 2 study of azacytidine plus sorafenib in patients with acute myeloid leukemia and FLT-3 internal tandem duplication mutation. *Blood* **121**, 4655–4662 (2013).
43. Chan, S. M. *et al.* Isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations induce BCL-2 dependence in acute myeloid leukemia. *Nat. Med.* **21**, 178–184 (2015).
44. Schmalbrock, L. K. *et al.* Clonal evolution of acute myeloid leukemia with *FLT3* -ITD mutation under treatment with midostaurin. *Blood* **137**, 3093–3104 (2021).
45. Schmid, C. *et al.* Treatment, risk factors, and outcome of adults with relapsed AML after reduced intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. *Blood* **119**, 1599–1606 (2012).
46. Orti, G. *et al.* Outcome of Second Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation after Relapse of Myeloid Malignancies following Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Retrospective Cohort on Behalf of the Grupo Español de Trasplante Hematopoyetico. *Biol. Blood Marrow Transplant.* **22**, 584–588 (2016).
47. for the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) *et al.* Second allogeneic transplantation for relapse of malignant disease: retrospective analysis of outcome and predictive factors by the EBMT. *Bone Marrow Transplant.* **50**, 1542–1550 (2015).
48. Schneidawind, C. *et al.* Second allogeneic hematopoietic cell transplantation enables long-term disease-free survival in relapsed acute leukemia. *Ann. Hematol.* **97**, 2491–2500 (2018).
49. Pratap, S. & Zhao, Z. J. Finding new lanes: Chimeric antigen receptor (CAR) T-cells for myeloid leukemia. *CANCER Rep.* **3**, (2020).
50. Guy, D. G. & Uy, G. L. Bispecific Antibodies for the Treatment of Acute Myeloid Leukemia. *Curr. Hematol. Malig. Rep.* **13**, 417–425 (2018).

## SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans **aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions**. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas **usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité**.

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

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

**Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera**. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

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

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

**Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission**. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

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

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



Le risque de rechute de LAM après allogreffe de CSH est d'environ 30%, mais est extrêmement variable en fonction de l'état clinique du patient, et des caractéristiques cytogénétiques et moléculaires de sa pathologie. Le pronostic de ces rechutes est très sombre, avec une survie à 2 ans évaluée à moins de 20%. Il n'existe actuellement pas de standard de prise en charge. Pour les patients en bon état général, un traitement de rattrapage intensif doit être envisagé, suivi si possible d'une consolidation par immunothérapie, qu'il s'agisse de DLI ou d'une 2<sup>ème</sup> allogreffe. Pour les plus fragiles, le but est d'améliorer la survie, tout en préservant la qualité de vie.

Nous présentons ici une série de 118 LAM post-allogreffe, traitées à l'institut Paoli-Calmettes entre Janvier 2009 et Décembre 2019. L'objectif principal est l'étude de la survie globale (SG). L'âge médian était de 53 ans. La majorité (79%) des patients a reçu son allogreffe en RC. La chimiothérapie de conditionnement était à intensité réduite dans 61% des cas. Près de la moitié des greffons provenaient d'un donneur HLA-identique apparenté. 18 patients ont reçu au moins une DLI prophylactique. Les taux de GvHD aiguë (grade >1) et de GvHD chronique (tous grades confondus) étaient similaires, de 19%.

La rechute est survenue précocement, avec un délai médian de 4.7 mois. 28% des patients ont pu recevoir un traitement de rattrapage intensif, avec un taux de RC de 54% et une mortalité précoce de 18%. 64% des patients ont reçu un traitement non intensif (HMA, thérapies ciblées, DLI...), avec 18% de RC. 4 de ces patients sont toujours vivants, tous après avoir reçu une association Azacytidine-Sorafénib plus ou moins DLI.

Vingt patients ont bénéficié d'une 2<sup>ème</sup> allogreffe, dont 6 en situation de maladie active. 35% ont reçu un conditionnement de type MAC, et 65% de type RIC. Dans la grande majorité des cas (90%) le donneur était différent de celui de la première greffe. Il s'agissait d'un donneur haplo-identique dans 60% des cas, 20% geno-, 10% phéno-identique et 10% HLA mismatch non apparenté. Les taux de GvHD aiguë (grade >1) et de GvHD chronique étaient respectivement de 25% et 15%. La mortalité précoce après 2<sup>ème</sup> allogreffe était de 25%. Aux dernières nouvelles, 4 patients sont toujours en réponse, tous après un traitement de rattrapage intensif, et une 2<sup>ème</sup> allogreffe réalisée en RC.

La médiane de survie de la cohorte est de 5.1 mois, avec une survie globale (SG) à 1 an de 25%. La médiane de survie des patients ayant reçu une 2<sup>ème</sup> allo-SCT est de 13.4 mois, avec une SG à 1 an de 55%. Les facteurs influençant de façon défavorable la survie en analyse univariée sont un score de comorbidité de Sorror supérieur ou égal à 3 et un délai entre la greffe et la rechute inférieur à 6 mois, alors qu'un traitement de rattrapage intensif est associé avec une meilleure survie. En analyse multivariée, seul le performans status (PS) à la rechute est associé de façon indépendante à la survie. Le suivi médian est de 70.2 mois.

Ces données confirment le pronostic péjoratif des rechutes post-allogreffe. Le traitement de rattrapage intensif permet d'obtenir des taux de réponse corrects, mais il semble qu'une consolidation par thérapie cellulaire soit nécessaire pour permettre d'allonger la survie à long terme. L'association de l'Azacytidine et d'une thérapie ciblée paraît être une option pour obtenir la rémission complète chez les patients éligibles, et souligne la nécessité d'actualisation des caractéristiques moléculaires de la LAM à la rechute.

Mots-clés : Hématologie, Leucémie aiguë myéloïde, Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, Rechute, Thérapeutique.