



**HAL**  
open science

# Rechutes tardives de leucémies aiguës myéloblastiques après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez l'adulte

Chloé Antier

► **To cite this version:**

Chloé Antier. Rechutes tardives de leucémies aiguës myéloblastiques après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez l'adulte. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03853358

**HAL Id: dumas-03853358**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03853358>**

Submitted on 15 Nov 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.

#### IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

---

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

Année : 2022

N°

**THESE**

Pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Spécialité Hématologie Clinique

par

Chloé ANTIER

Née le 09/08/1991 à Angers

---

Présentée et soutenue publiquement le 29 Septembre 2022

---

Rechutes tardives de leucémies aiguës myéloblastiques après allogreffe de  
cellules souches hématopoïétiques chez l'adulte.

---

Président du Jury :

Monsieur le Professeur Patrice Chevallier

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Thierry Guillaume

Membres du jury :

Madame la Professeure Marion Eveillard

Madame la Docteure Alice Garnier

Monsieur le Professeur Cyrille Touzeau

# Remerciements

A Monsieur le Professeur Patrice Chevallier

Merci d'avoir accepté de présider mon jury de thèse. Merci de m'avoir grandement aidé pour la rédaction de ce travail.

A Monsieur le Professeur Cyrille Touzeau

Merci pour ton savoir, ta disponibilité et ton encadrement pendant mon internat. Merci pour ta gentillesse et ton humour sans faille.

A Madame la Professeure Marion Eveillard

Merci pour ton accueil au laboratoire et ta grande sympathie. Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

A Monsieur le Docteur Thierry Guillaume

Merci d'avoir dirigé ce travail. Merci pour votre bienveillance et vos précieux conseils.

A Madame la Docteure Alice Garnier

Merci de ton accompagnement au stérile et en hôpital de jour. Merci de ton sens clinique et de ton humanité.

Un grand merci à Jumax, pour ta disponibilité et ton aide (très) précieuse pour ce travail mais aussi pour le reste de mon internat, notamment mes premiers pas à l'UMAC3.

Un grand merci aux nombreuses personnes qui ont participé à ma formation ses nombreuses années :

Aux médecins du service d'hématologie du CHU de Nantes : Dr Nicolas Blin, Dr Viviane Dubruille, Dr Pierre Gallas, Dr Thomas Gastinne, Dr Amandine Le Bourgeois, Dr Anne Lok, Dr Béatrice Mahé, Dr Pierre Peterlin, Dr Benoit Tessoulin.

Ainsi qu'aux membres de son équipe (Nathalie, Mickaël, Julie, Carine, Catherine et bien d'autres...), aux patients et à leur famille.

Aux médecins et aux équipes du service d'oncologie pédiatrique, du laboratoire de cytologie, de néphrologie, de réanimation médicale, ainsi qu'aux membres de l'équipe 10 du CRCINA.

A mes co-internes d'hématologie : Dodo, Valentin, Mathilde et Bénédicte et à ceux devenus chefs Clara, Sophie, Louise et Antoine.

Aux nombreux internes rencontrés pendant cet internat, devenus des amis, notamment mes anciens colocataires, la bande des PC (Arthur, Romain, Cyrille, Tanguy, Adé, Margaux, Alexandre, Pauline...), les babster 2 (Victor, Thibaud, Marie, Clémence, Morgane, Adrien L, Gaston, Bérénice, Dorian, Adrien D, Simon...) mais aussi mes co-internes actuels, Elodie, Anne, Mathieu ainsi que mes cheffes actuelles, notamment Margaux et Alice. Merci Thomas pour ta bonne humeur et ton humour.

Un grand merci à tous ceux qui m'ont accompagné avant et pendant mon internat.

Un grand merci à Baptiste, j'ai hâte que tu reviennes à Nantes.

Un grand merci à Soraya, Giovanni, Carole et Julie.

Un grand merci à mes parents, merci pour votre soutien inconditionnel.

# Table des matières

<i>Remerciements</i> .....	3
<i>Liste des abréviations</i> .....	7
<i>Listes des tableaux</i> .....	8
<i>Liste des figures</i> .....	9
<i>Introduction</i> .....	10
<b>Partie I – Leucémies aiguës myéloblastiques (LAM)</b> .....	<b>10</b>
A) Définition et épidémiologie.....	10
B) Pathogénèse .....	10
C) Diagnostic.....	12
D) Classification .....	15
E) Pronostic .....	18
F) Évolution de la LAM et survie globale chez l’adulte.....	21
<b>Partie II - Traitements des LAM chez l’adulte</b> .....	<b>22</b>
A) Principe du traitement .....	22
B) Traitement d’induction standard et évolution récente .....	23
C) Traitement de consolidation standard et évolution récente .....	25
D) Traitement des patients non éligibles à un traitement intensif .....	26
<b>Partie III – Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques et LAM chez l’adulte ....</b>	<b>28</b>
A) Définition .....	28
B) Historique .....	28
C) Intensité du conditionnement .....	29
D) Type et source du donneur .....	30
E) La maladie du greffon contre l’hôte ou GVHD et autres complications de l’allogreffe .....	31
F) Prévention de la rechute .....	34
<b>Partie IV – Rechute post-allogreffe et LAM chez l’adulte .....</b>	<b>36</b>
A) Généralités.....	36
B) Rechutes tardives post-ACSH.....	37
C) Traitement de la rechute post-ACSH .....	37
<i>Objectifs de l’étude</i> .....	<b>39</b>
<i>Matériels et méthodes</i> .....	<b>40</b>
<b>Partie I - Population étudiée</b> .....	<b>40</b>
<b>Partie II – Données recueillies</b> .....	<b>40</b>
<b>Partie III – Analyses statistiques</b> .....	<b>41</b>
<i>Résultats</i> .....	<b>42</b>
<b>Partie I – Cohorte globale</b> .....	<b>42</b>
A) Caractéristiques des patients .....	42
B) Évolution du type de conditionnement.....	43
C) Évolution de la source du greffon .....	44
D) Évolution du type de donneur .....	44

<b>Partie II - Évolution de la cohorte globale .....</b>	<b>46</b>
A)    Survie globale, survie sans rechute, mortalité liée à la greffe (TRM) et incidence de rechute .....	46
B)    Analyses univariées et multivariées : détermination de facteurs prédictifs de la survie globale, de la survie sans rechute, de la TRM et de la rechute.....	48
<b>Partie III – Rechutes et rechutes tardives .....</b>	<b>52</b>
A)    Rechutes .....	52
B)    Caractéristiques des rechutes tardives.....	53
C)    Évolution des patients à partir de 2 ans post allogreffe.....	57
D)    Analyses univariées et multivariées : détermination de facteurs prédictifs de la survie globale et de la rechute chez les patients vivants en rémission complète après 2 ans post-ACSH.....	59
E)    Traitement de la LAM à la rechute chez les patients présentant une rechute tardive	61
F)    Comparaison des patients rechutant précocement (avant 2 ans post-greffe) et patients rechutant tardivement (après 2 ans post-greffe).....	62
<b><i>Discussion</i>.....</b>	<b>63</b>
<b><i>Conclusion</i>.....</b>	<b>68</b>
<b><i>Références</i>.....</b>	<b>69</b>

# Liste des abréviations

ACSH : allogreffe de cellules souches hématopoïétiques  
ANSM : agence nationale de sécurité du médicament  
CB : sang de cordon placentaire (cord blood)  
CBF : core-binding factor  
CIVD : coagulation intravasculaire disséminée  
CMF : cytométrie en flux  
EBMT : European Bone Marrow Transplantation  
ELN : European Leukemia Net  
FAB : French-American-British  
FDA : Food and Drug Administration  
FISH : fluorescence in situ après hybridation  
GVHD : maladie du greffon contre l'hôte (graft versus host disease)  
GVL : réaction du greffon contre la leucémie (graft versus leukemia)  
HDAC : cytarabine haut dose (high dose cytarabine)  
HLA : human leucocyte antigen  
LAM : leucémie aiguë myéloblastique  
MAC : conditionnement myéloablatif (myeloablative conditioning)  
MPO : myéloperoxydase  
MRD : maladie résiduelle minimale (minimal residual disease)  
MSD : matched sibling donor  
MUD : matched unrelated donor  
NGS : séquençage nouvelle génération (next generation sequencing)  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
PBSC : cellules souches du sang périphérique (peripheral blood stem cells)  
RIC : conditionnement d'intensité réduite (reduced-intensity conditioning)  
RT-qPCR : quantitative reverse transcription polymerase chain reaction  
SFGM-TC : Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire  
SMD : syndrome myélodysplasique  
SMP : syndrome myéloprolifératif  
TRM : mortalité liée à la greffe (transplant-related mortality)

# Listes des tableaux

Tableau 1. Catégories de gènes participant à la pathogénèse

Tableau 2. Classification FAB des LAM

Tableau 3. Principaux marqueurs myéloïdes

Tableau 4. Principales catégories de la classification de l'OMS de 2022

Tableau 5. Classification internationale de consensus des néoplasmes myéloïdes et des leucémies aiguës myéloblastiques

Tableau 6. Classification pronostique ELN 2022

Tableau 7. Critères de Glucksberg modifiés pour chaque organe

Tableau 8. Classification de Glucksberg

Tableau 9. Échelle de gravité du consensus NIH

Tableau 10. Grade global de la GVHD chronique

Tableau 11. Caractéristiques des patients porteurs de LAM

Tableau 12. Facteurs influençant la survie globale (analyse univariée et multivariée)

Tableau 13. Facteurs influençant la survie sans rechute (analyse univariée et multivariée)

Tableau 14. Facteurs influençant la mortalité liée à la toxicité (analyse univariée et multivariée)

Tableau 15. Facteurs influençant la rechute (analyse univariée et multivariée)

Tableau 16. Nombres bruts de rechutes dans les années suivant la greffe pour la cohorte totale

Tableau 17. Caractéristiques des patients vivants en rémission complète à 2 ans de l'ACSH présentant une rechute tardive et comparaison avec les patients sans rechute tardive

Tableau 18. Caractéristiques et évolution à la rechute des patients présentant une rechute tardive

Tableau 19. Facteurs influençant la survie globale après 2 ans (analyses univariée et multivariée)

Tableau 20. Facteurs influençant la rechute tardive (analyses univariée et multivariée)

# Liste des figures

Figure 1. Courbes de survie selon la classification ELN 2017 avec un traitement intensif. A) Patients de moins de 60 ans. B) Patients de plus de 60 ans

Figure 2. Impact du conditionnement RIC versus MAC : A) Survie globale. B) Survie sans rechute. C) Rechute. D) Mortalité liée à la toxicité

Figure 3. Survie ajustée en fonction du délai entre l'ACSH et la rechute

Figure 4. Évolution du conditionnement selon l'année

Figure 5. Évolution de la source du greffon selon l'année

Figure 6. Évolution du type de donneur selon l'année

Figure 7. Survie globale de la cohorte entière

Figure 8. Survie sans rechute de la cohorte entière

Figure 9. Mortalité liée à la toxicité et incidence de rechute de la cohorte entière

Figure 10. Survie globale des patients en vie et en rémission à 2 ans

Figure 11. Survie sans maladie des patients en vie et en rémission à 2 ans

Figure 12. Survenue de rechute chez les patients en vie et en rémission à 2 ans

Figure 13. Comparaison des survies globales après rechute précoce versus après rechute tardive

# Introduction

## Partie I – Leucémies aiguës myéloblastiques (LAM)

### A) Définition et épidémiologie

La leucémie aiguë myéloïde (LAM) est définie par une prolifération maligne et clonale de cellules hématopoïétiques myéloïdes, bloquées à un stade plus ou moins avancé de leur différenciation, infiltrant la moelle osseuse, le sang et éventuellement d'autres organes (1,2). Très hétérogène, ses caractéristiques cliniques, sa pathogénie sous-jacente et ses résultats thérapeutiques varient considérablement.

La LAM est responsable de 85 000 décès par an dans le monde (3). Avec une incidence en hausse et qui augmente avec l'âge, ce nombre devrait doubler en 2040 (3). L'âge médian au diagnostic est de 68 ans (4). Généralement de novo (sans cause retrouvée), la LAM peut parfois être secondaire à une chimiothérapie (notamment agents alkylants et inhibiteur de la topoisomérase II) ou une radiothérapie, compliquer un syndrome myélodysplasique (SMD) ou myéloprolifératif (SMP), ou encore, plus rarement, survenir dans un contexte de syndrome de prédisposition (5–7). Certains facteurs de risque environnementaux ont été décrits, comme l'exposition au benzène ou aux bombardements atomiques (8).

### B) Pathogénèse

Les LAM sont des maladies dynamiques et complexes. Ces dernières années, les progrès des analyses génomiques ont permis une meilleure compréhension de leurs mécanismes de développement (2). Les cellules leucémiques proviendraient de la ré-acquisition par des progéniteurs hématopoïétiques de la propriété d'auto-renouvellement propre aux cellules souches. Les cellules malignes issues de cet auto-renouvellement subissent d'autres mutations génétiques, expliquant la présence de plusieurs clones au diagnostic (9).

Différente selon les sous-types de LAM, leur pathogénèse n'est que partiellement comprise. En 2013, le réseau du Cancer Genome Atlas Research a séquencé 200 génomes de LAM au diagnostic (10). Ces génomes ont été comparés à ceux de la peau des patients. Il a été

montré que les génomes de la LAM présentent moins de mutations que la plupart des autres cancers de l'adulte, avec une moyenne de seulement 13 mutations retrouvées sur l'ensemble des gènes étudiés dont 5 de manière récurrente. Au total, 23 gènes étaient mutés de façon significative, et 237 autres étaient mutés dans au moins deux échantillons. Ces mutations ont été classées en 9 catégories selon leur fonction biologique. Ces catégories sont détaillées dans le Tableau 1.

Tableau 1. Catégories de gènes participant à la pathogénèse (10)

Catégories	Pourcentage de mutations dans la LAM
<b>Fusions de facteurs de transcription</b>	18%
<b>NPM1</b>	27%
<b>Gènes suppresseurs de tumeur (<i>TP53, WT1...</i>)</b>	16%
<b>Gènes impliqués dans la méthylation de l'ADN (<i>DNMT3A, TET2, IDH1, IDH2...</i>)</b>	44%
<b>Gènes impliqués dans les voies de signalisation (<i>FLT3, RAS, KIT...</i>)</b>	59%
<b>Gènes impliqués dans la modification de la chromatine (<i>ASXL1, EZH2, KMT2A...</i>)</b>	30%
<b>Gènes codant pour les facteurs de transcription (<i>RUNX1, CEBP<math>\alpha</math>, GATA2...</i>)</b>	22%
<b>Gènes codant pour les protéines du spliceosome (<i>SF3B1, SRSF2...</i>)</b>	14%
<b>Gènes codant pour des protéines du complexe de la cohésine</b>	13%

Certaines mutations surviennent des décennies avant le développement des LAM, notamment des mutations de *DNMT3A*, *TET2*, *ASXL1* (11), gènes impliqués dans les mécanismes d'expression variable des gènes en général (épigénétique). Ces dernières sont aussi retrouvées chez des patients présentant une hématopoïèse clonale à potentiel indéterminé (CHIP en anglais) (12). D'autres gènes sont mutés plus tardivement, comme *FLT3*, *KIT* et *RAS*, stimulant alors anormalement les voies de transduction du signal et la prolifération cellulaire

(13), ou comme *RUNX1*, *CEBPα* et *KMT2A*, avec des mutations qui affectent les facteurs de transcription et compromettent la différenciation normale.

## **C) Diagnostic**

### **1) Présentation clinique**

Variable et aspécifique, la présentation clinique au diagnostic est liée d'une part à l'insuffisance médullaire (syndromes anémique, hémorragique et infectieux) induite par l'envahissement de la moelle osseuse par les cellules leucémiques (ou dites encore blastiques) et d'autre part, au syndrome tumoral (2,14). Ce dernier est inconstant. Il peut se manifester par un syndrome de leucostase pulmonaire et/ou cérébral en cas d'hyperleucocytose marquée, notamment pour les LAM à prédominance monocyttaire (LAM de type 4 et 5 selon la classification FAB) (17). Les cellules blastiques obstruent les vaisseaux capillaires, entraînant signes respiratoires et neurologiques nécessitant parfois une prise en charge en service de réanimation. Un envahissement neuroméningé est aussi possible. L'analyse du liquide céphalo-rachidien après ponction lombaire montre alors un envahissement par les cellules leucémiques. Il existe aussi parfois une splénomégalie, une hypertrophie gingivale, des adénopathies, ou plus rares au diagnostic, des sarcomes myéloïdes (tumeur leucémique extra-médullaire) dont les leucémides (tumeur leucémique cutanée) sont une forme particulière. Par ailleurs, une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) peut compliquer la prise en charge initiale des LAM. Ce trouble de la coagulation majore le risque hémorragique, parfois fatal.

### **2) Cytologie**

Le diagnostic de LAM est établi par l'identification des blastes sur un frottis sanguin ou médullaire après coloration au May-Grünwald Giemsa. Un envahissement supérieur à 20% était auparavant nécessaire pour parler de LAM (15). Depuis 2022, la nouvelle classification internationale baisse ce seuil à 10% lorsque des anomalies cytogénétiques ou moléculaires pathognomoniques des LAM sont détectées (16). Pour l'estimation du pourcentage de blastes, il est recommandé de compter 200 cellules nucléées sur le frottis sanguin et 500 sur le frottis médullaire. En cas de frottis ininterprétable, une biopsie ostéomédullaire est réalisée.

L'analyse morphologique du frottis sanguin ou médullaire est primordiale. La présence de grains ou de corps d'Auer (aspect de petit bâtonnet) dans le cytoplasme des cellules leucémiques est caractéristique des LAM mais n'est pas obligatoire, tout comme la détection de l'enzyme myéloperoxydase (MPO) après coloration spécifique. D'autres réactions cytochimiques, comme celle visant à détecter la butyrate estérase, peuvent être réalisées sur le frottis et être une aide au diagnostic. Publiée en 1976, la classification FAB utilise les critères morphologiques et cytochimiques des blastes pour définir 8 groupes de LAM (17). Ces groupes sont définis dans le Tableau 2.

Tableau 2. Classification FAB des LAM (17)

Groupes	Pourcentage	Particularités
<b>LAM 0 ou indifférenciée</b>	2%	Pas de grain ni corps d'Auer, MPO négative
<b>LAM 1 ou myéloblastique sans différenciation</b>	20%	
<b>LAM 2 ou myéloblastique avec différenciation</b>	30%	Leucémides
<b>LAM 3 ou promyélocytaire</b>	10%	CIVD, corps d'Auer en fagots, t(15;17)
<b>LAM 4 ou myélomonocytaire</b>	15%	Leucostase CIVD atteinte neuroméningée Inv(16),
<b>LAM 5a monoblastique, 5b monocytaire</b>	15%	Leucostase, CIVD, hypertrophie gingivale, atteinte neuroméningée, MPO négative
<b>LAM 6 ou érythroblastique</b>	5%	
<b>LAM 7 ou mégacaryoblastique</b>	2%	

### 3) Immunophénotypage

Pour confirmer le caractère myéloblastique des cellules blastiques et mieux les catégoriser, l'immunophénotypage par cytométrie en flux (CMF) est réalisé. Les principaux marqueurs myéloïdes sont détaillés dans le Tableau 3 (15). L'immunophénotypage permet aussi de vérifier l'absence ou la faible expression de marqueurs lymphoïdes B ou T. Le cas contraire met en évidence les rares cas de leucémies aiguës de lignée ambiguë. Son autre rôle majeur est

l'identification des marqueurs aberrants des blastes pour le suivi de la maladie résiduelle ou minimal residual disease en anglais (MRD).

Tableau 3. Principaux marqueurs myéloïdes (15).

Précurseurs	CD34, CD117, CD33, CD13, HLA-DR
Marqueurs granulocytaires	CD65, MPO cytoplasmique
Marqueurs monocytaires	CD14, CD36, CD64
Marqueurs mégacaryocytaires	CD41, CD61
Marqueurs érythroïdes	CD235a, CD36

#### 4) Cytogénétique

L'analyse du caryotype ou des chromosomes des cellules leucémiques est obligatoire au diagnostic car elle participe au pronostic. L'étude d'au moins 20 mitoses est recommandée. La détection de certaines anomalies par fluorescence in situ après hybridation (FISH) est possible, notamment en cas d'échec du caryotype (18). De nombreuses sondes sont disponibles : *RUNX1-RUNX1T1*, *CBFB-MYH11*, *PML-RARA*, *KMT2A*, *MECOM*...

#### 5) Biologie moléculaire

L'analyse des gènes en biologie moléculaire est elle aussi incontournable car elle permet avec le caryotype de classer les LAM pour prévoir le pronostic et décider de la thérapeutique. La recherche d'un certain nombre d'anomalies génétiques sont recommandés au diagnostic (panel minimal), notamment celles impliquant *FLT3*, *NPM1*, *IDH1*, *IDH2*, *CEBP $\alpha$* , *TP53*... (18). Plus de 95% des patients atteints de LAM présentent des anomalies de gènes au diagnostic, indépendamment de la présence d'anomalies cytogénétiques (10,13). Des études avec des panels de gènes élargis sont possibles, notamment en cas de suspicion d'un syndrome de prédisposition germinale, caractérisé par la présence de mutations de gènes chez plusieurs individus au sein d'une même famille et prédisposant au développement de la LAM survenant après plusieurs années. La détection de certaines mutations (qualitatif), comme *NPM1*, doit s'associer à leur quantification pour suivre la décroissance ou déceler une remontée précoce de la MRD.

## D) Classification

Les LAM sont classées selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), dont la dernière mise à jour date de 2022 (19). Les principales catégories, définies dans le Tableau 4, sont : LAM avec anomalies génétiques récurrentes, LAM définies par la différenciation, sarcomes myéloïdes, néoplasies myéloïdes secondaires et leucémies aiguës de lignée ambiguë.

Une autre classification dite de consensus a été publiée en 2022 (16) abaissant le % minimal nécessaire de blastes médullaires à 10% pour définir la LAM à partir du moment où sont retrouvées des anomalies génétiques ou moléculaires caractéristiques des LAM (Tableau 5). Le choix entre cette classification et celle de l'OMS reste pour le moment à l'appréciation du clinicien.

Les LAM secondaires aux traitements et les néoplasies myéloïdes avec prédisposition germinale n'apparaissent plus dans cette nouvelle classification, alors que d'autres catégories sont individualisées comme les LAM avec mutations *TP53*. La catégorie des tumeurs myéloïdes liées au syndrome de Down est maintenue. Les néoplasies hématologiques avec prédisposition germinale font partie des troubles pédiatriques et/ou associés à des mutations germinales. Certaines catégories avec anomalies associées aux SMD sont dissociées entre LAM et SMD/LAM en fonction du pourcentage de blastes observé, soulignant leur ressemblance biologique et pronostique.

Tableau 4. Principales catégories de la classification de l'OMS de 2022 (19).

<b>LAM avec anomalies génétiques récurrentes</b>
LAM avec fusion <i>RUNX1-RUNX1T1</i>
LAM avec fusion <i>CBFB-MYH11</i>
LAP avec fusion <i>PML-RARA</i>
LAM avec réarrangement <i>KMT2A</i>
LAM avec fusion <i>DEK-NUP214</i>
LAM avec réarrangement <i>MECOM</i>
LAM avec fusion <i>RBM15-MKLA</i>
LAM avec fusion <i>BCR-ABL1</i>
LAM avec mutation <i>NPM1</i>
LAM avec mutation <i>CEBPa</i>
LAM avec réarrangement <i>NUP98</i>
LAM avec anomalies associées aux myélodysplasies
LAM avec anomalies génétiques autres
<b>LAM, définies par la différenciation</b>
LAM avec différenciation minimale
LAM sans maturation
LAM avec maturation
Leucémie aiguë myélomonocytaire
Leucémie aiguë monoblastique/monocytaire
Leucémie érythroïde pure
Leucémie aiguë mégacaryoblastique
Leucémie aiguë à composante basophile
<b>Sarcomes myéloïdes</b>
<b>Néoplasies myéloïdes secondaires</b>
Néoplasies myéloïdes post thérapie cytotoxique
Néoplasies myéloïdes avec prédisposition germinale
<b>Leucémies aiguës de lignée ambiguë</b>
Leucémie aiguë de lignée ambiguë avec anomalies génétiques récurrentes
Leucémie aiguë de lignée ambiguë définie par immunophénotypage

Tableau 5. Classification internationale de consensus des néoplasmes myéloïdes et des leucémies aiguës myéloblastiques (16).

<b>LAM définies par des anomalies génétiques/moléculaires récurrentes et ≥ 10% de blastes médullaires</b>
<b>LAM3 ou promyélocytaire avec t(15;17)(q24.1;q21.2)/PML::RARA</b>
<b>LAM3 avec d'autres réarrangements RARA</b>
<b>LAM avec t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1</b>
<b>LAM avec inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11</b>
<b>LAM avec t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3::KMT2A</b>
<b>LAM avec d'autres réarrangements KMT2A</b>
<b>LAM avec t(6;9)(p22.3;q34.1)/DEK::NUP214</b>
<b>LAM avec inv(3)(q21.3q26.2) ou t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2; MECOM(EV11)</b>
<b>LAM avec d'autres réarrangements MECOM</b>
<b>LAM avec translocations récurrentes rares :</b>
- t(1;3)(p36.3;q21.3)/PRDM16::RPN1
- t(3;5)(q25.3;q35.1)/NPM1::MLF1
- t(8;16)(p11.2;p13.3)/KAT6A::CREBBP
- Mégacaryoblastique : t(1;22)(p13.3;q13.1)/RBM15::MRTF1
- t(5;11)(q35.2;p15.4)/NUP98::NSD1
- t(11;12)(p15.4;p13.3)/NUP98::KMD5A
- NUP98 et autres partenaires
- t(7;12)(q36.3;p13.2)/ETV6::MNX1
- t(10;11)(p12.3;q14.2)/PICALM::MLLT10
- t(16;21)(p11.2;q22.2)/FUS::ERG
- t(16;21)(q24.3;q22.1)/RUNX1::CBFA2T3
- inv(16)(p13.3q24.3)/CBFA2T3::GLIS2
<b>LAM avec t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1 (≥ 20% de blastes médullaires)</b>
<b>LAM avec mutations NPM1</b>
<b>LAM avec mutations CEBPα in-frame bZIP</b>
<b>LAM (avec blastes ≥ 20%) ou SMD/LAM avec blastes ≥ 10%-19%) associées à des anomalies récurrentes associées aux SMD</b>
<b>Mutations TP53</b>

**Mutations des gènes associés aux SMD : ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1 ou ZRSR2**

**Anomalies cytogénétiques associées aux SMD : caryotype complexe soit  $\geq 3$  anomalies chromosomiques sans autre anomalie classante, del(5q)/t(5q)/add(5q), -7/del(7q), +8, del(12p)/t(12p)/add(12p), i(17q), -17/add(17p) or del(17p), del(20q) et/ou idic(X)(q13)**

**LAM sans autre spécification**

**Sarcome myéloïde**

**Tumeurs myéloïdes liées à la trisomie 21**

**Syndrome myéloprolifératif transitoire associé au syndrome de Down**

**Leucémies myéloïdes associées au syndrome de Down**

**Tumeur à cellules dendritiques plasmacytoïdes**

## **E) Pronostic**

### **1) Facteurs pronostiques**

Les facteurs pronostiques sont habituellement classés en deux groupes distincts, ceux dépendant du patient et ceux dépendant de la maladie. Les premiers prédisent un risque de mauvaise tolérance au traitement, les seconds un risque de résistance au traitement (20).

Le principal facteur lié au patient est l'âge. Plus l'âge de survenue de la LAM est avancé, plus le pronostic est péjoratif (20). En effet, l'âge avancé est associé à un performance status plus souvent altéré, lui aussi étant un facteur de mauvais pronostic, mais aussi à des comorbidités plus fréquentes (21). D'une manière générale, les modifications de pharmacocinétique et pharmacodynamie ainsi que la fragilité immunitaire liées à l'âge induisent une moindre tolérance aux traitements (22).

Les principaux facteurs dépendant de la leucémie sont liés aux anomalies cytogénétiques et moléculaires (18). Identifiées chez 90% des patients, elles ont un impact pronostique majeur (13). Certaines anomalies de mauvais pronostic sont plus fréquemment retrouvées dans les acutisations (transformation en LAM) des SMP et SMD ainsi que dans les LAM secondaires à une chimiothérapie ou radiothérapie, expliquant le caractère péjoratif habituellement décrit pour ces LAM. L'âge avancé est plus fréquemment associé à des formes secondaires et à des

anomalies de mauvais pronostic, accentuant l'importance pronostique de l'âge au diagnostic (20,22).

Parmi les facteurs classiquement liés à la leucémie, on retrouve aussi l'hyperleucocytose, dont les principales manifestations cliniques sont le syndrome de leucostase, la CIVD. L'hyperleucocytose peut aussi être responsable du syndrome de lyse tumorale, caractérisé par des troubles ioniques et une insuffisance rénale sévères (23). Elle est de mauvais pronostic car associée à un risque de décès précoce mais aussi un risque plus important de rechute et de décès à long terme (23–25).

## 2) Classification ELN

En 2010 et 2017, l'European Leukemia Net (ELN) a proposé une classification pronostique de ces anomalies cytogénétiques et moléculaires en trois catégories : pronostic favorable, intermédiaire et défavorable (15,26). Depuis la dernière édition, les nombreux progrès sur la connaissance de la pathogénèse, sur l'importance de la MRD ainsi que le développement de nouveaux agents thérapeutiques ont changé nos pratiques, rendant nécessaire la mise à jour de la classification ELN, publiée en 2022 et résumée dans le Tableau 6 (18).

Parmi les principaux changements, on note la perte du statut favorable de *NPM1* en cas d'association avec une mutation *FLT3* (quel que soit le ratio allélique) ou avec une anomalie cytogénétique de mauvais pronostic, catégorisant alors respectivement les LAM en pronostic intermédiaire et défavorable. De même, le caractère biallélique de la mutation de *CEBPα* n'est plus nécessaire, seules les mutations (mono ou biallélique) dans le cadre bZIP sont de pronostic favorable.

L'ELN 2022 précise également qu'une anomalie de pronostic favorable reste prioritaire pour classer un patient par rapport à une anomalie liée aux SMD, sauf si le taux de l'anomalie défavorable dépasse 10%. Ainsi les mutations de *TP53* doivent avoir une fréquence allélique supérieure à 10% pour avoir une valeur pronostique, quel que soit le statut mono ou bi allélique.

Tableau 6. Classification pronostique ELN 2022 (18)

Catégories	Anomalies
<b>Favorable</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• t(8;21)(q22;q22.1)/<i>RUNX1::RUNX1T1</i></li> <li>• inv(16)(p13.1q22) ou t(16;16)(p13.1;q22)/<i>CBFB::MYH11</i></li> <li>• <i>NPM1</i> muté sans <i>FLT3-ITD</i></li> <li>• <i>CEBPα</i> muté in-frame bZIP</li> </ul>
<b>Intermédiaire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>NPM1</i> muté avec <i>FLT3-ITD</i></li> <li>• <i>NPM1</i> non muté avec <i>FLT3-ITD</i></li> <li>• t(9;11)(p21.3;q23.3)/<i>MLLT3::KMT2A</i></li> <li>• Anomalies cytogénétiques ou moléculaires non classées comme favorables ou défavorables</li> </ul>
<b>Défavorable</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• t(6;9)(p23;q34.1)/<i>DEK::NUP214</i></li> <li>• t(v;11q23.3)/<i>KMT2A</i>-réarrangé</li> <li>• t(9;22)(q34.1;q11.2)/<i>BCR::ABL1</i></li> <li>• t(8;16)(p11;p13)/<i>KAT6A::CREBBP</i></li> <li>• inv(3)(q21.3q26.2) ou t(3;3)(q21.3;q26.2)/<i>GATA2, MECOM(EV11)</i></li> <li>• t(3q26.2;v)/<i>MECOM(EV11)</i>-réarrangé</li> <li>• -5 or del(5q); -7; -17/abn(17p)</li> <li>• Caryotype complexe, caryotype monosomal</li> <li>• Mutation <i>ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1</i> ou <i>ZRSR2</i></li> <li>• <i>TP53</i> muté</li> </ul>

### 3) Maladie résiduelle

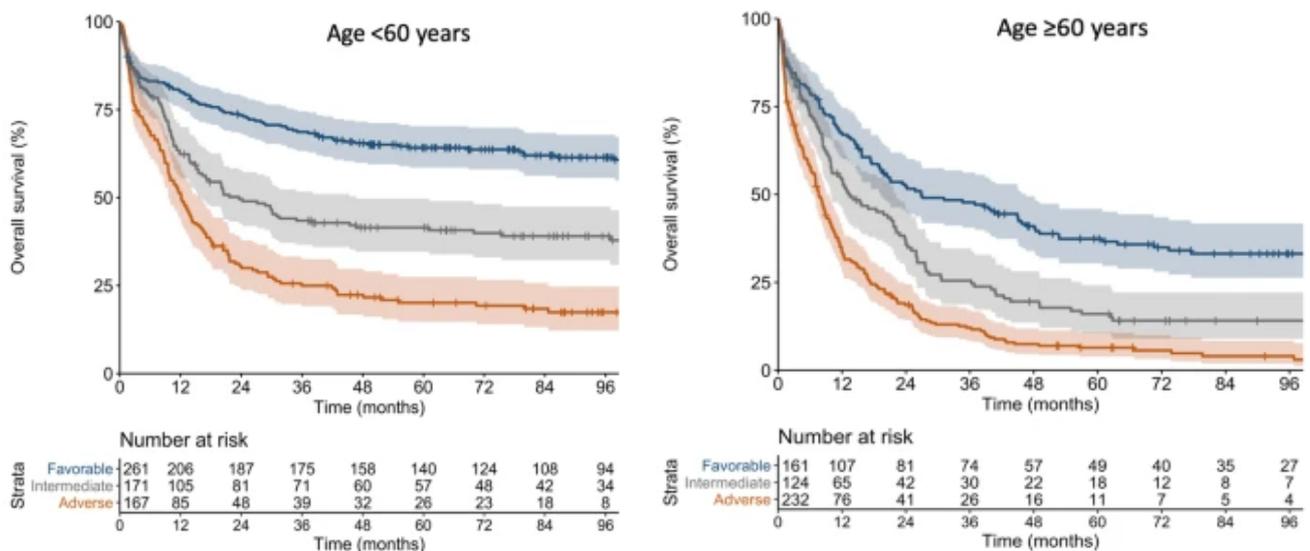
L'évaluation répétée de la MRD permet d'apprécier la profondeur et la cinétique de la réponse au traitement, avec une valeur pronostique significative sur le risque de rechute et la survie globale (18,27,28). En effet, la persistance d'une MRD élevée ou son augmentation après une réponse initiale prédit invariablement une rechute. Son suivi rapproché permet ainsi l'adaptation de la stratégie thérapeutique. Deux approches sont possibles pour détecter la MRD, à savoir la CMF et les techniques moléculaires, comprenant notamment la PCR quantitative en temps réel (RT-qPCR) et les technologies basées sur le séquençage de nouvelle génération (NGS). Les propriétés de ces techniques diffèrent mais permettent aujourd'hui une évaluation

de la MRD chez plus de 90% des patients (28,29). Leur utilisation combinée, notamment CMF et NGS, aurait une valeur pronostique additive (28).

## F) Évolution de la LAM et survie globale chez l'adulte

La survie à long terme n'est atteinte que chez 35 à 45 % des personnes âgées de moins de 60 ans et chez 10 à 15 % des personnes âgées de 60 ans et plus (1,2). Les principales causes de décès chez les patients atteints de LAM sont la rechute et les complications post allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH). Herold *et al.* ont démontré l'intérêt pronostique de la classification ELN 2017 pour les patients recevant un traitement intensif (30). Ainsi, pour les patients de moins de 60 ans, la survie globale à 5 ans est estimée à 64% pour la catégorie favorable, 42% pour la catégorie intermédiaire et 20% pour la catégorie défavorable. Alors que pour ceux de plus de 60 ans, elle est estimée à 37%, 16% et 6% pour les mêmes catégories. La Figure 1 représente les courbes de survie associées. Quant aux patients de plus de 70 ans, leur survie globale à 5 ans est de moins de 10% (31).

Figure 1. Courbes de survie selon la classification ELN 2017 avec un traitement intensif (30). A) Patients de moins de 60 ans. B) Patients de plus de 60 ans.



## Partie II - Traitements des LAM chez l'adulte

### A) Principe du traitement

Les possibilités thérapeutiques pour les LAM se sont améliorées ces dernières années. En effet, à côté de la classique chimiothérapie, de nouvelles molécules ont fait leur apparition, comme les thérapies ciblées (venetoclax (anti-BCL2), midostaurine (anti-FLT3), ivosidenib (anti-IDH1), enasidenib (anti-IDH2)), les anticorps monoclonaux (gemtuzumab ozogamicin ou Mylotarg, anti-CD33) ou des formes améliorées de la chimiothérapie moins toxiques (CPX-351, association liposomale de daunorubicine et de cytarabine). Ces dernières thérapeutiques complexifient l'algorithme utilisé jusqu'alors. La plupart ciblent spécifiquement certaines anomalies génétiques, voies biologiques ou antigènes de surface.

Le traitement des LAM comporte plusieurs parties. Classiquement, la première étape est représentée par une chimiothérapie intensive dite d'induction, dont le but est d'obtenir une rémission complète, définie par un pourcentage de blastes médullaires inférieurs à 5% sans signe de maladie extra-médullaire. On parle de rémission complète avec récupération incomplète de la numération formule sanguine en cas de thrombopénie inférieure à 100 G/L ou de neutropénie inférieure à 1G/L, avec un pronostic généralement moins bon qu'en cas de rémission complète (32). La deuxième étape est représentée par des chimiothérapies de consolidation suivie ou non d'une ACSH. Ces consolidations permettent d'approfondir la réponse en diminuant ou au maximum en éradiquant les cellules leucémiques résiduelles persistantes chez le patient.

La stratégie thérapeutique initiale dépend non seulement de l'éligibilité ou non du patient à une chimiothérapie intensive, éligibilité qui repose sur son âge, son indice de performance (ou « performance status ») et ses comorbidités (1), mais aussi de la présence ou non d'anomalies pouvant être ciblées par les nouvelles molécules, nécessitant un résultat rapide des analyses médullaires. Les patients présentant une LAM de pronostic favorable ne reçoivent que de la chimiothérapie en consolidation. Une ACSH est indiquée en cas de pronostic intermédiaire ou défavorable ou en cas de réponse insuffisante à la chimiothérapie (diminution insuffisante ou augmentation de la MRD) pour les LAM de pronostic favorable. Ceci représente la majorité des patients. La prise en charge des patients ne pouvant recevoir un traitement intensif est décrit

plus bas. La prise en charge de la LAM3 ou LAM promyélocytaire, spécifique, n'est pas détaillée ici.

## **B) Traitement d'induction standard et évolution récente**

Publié pour la première fois en 1973, le traitement d'induction associant cytarabine avec une anthracycline reste un traitement de référence pour la LAM (18,33). Les anthracyclines les plus utilisées sont la daunorubicine et l'idarubicine (1). Ces dernières décennies, de nombreuses études ont cherché à améliorer ce traitement, en modifiant les doses utilisées ou en l'associant à d'autres molécules. Ainsi, l'augmentation de la dose de daunorubicine de 45 mg/m<sup>2</sup> à 90 mg/m<sup>2</sup> par jour pendant 3 jours semble améliorer les taux de rémission et la survie globale mais n'aurait pas d'avantage par rapport à la dose de 60 mg/m<sup>2</sup> (34–37). Différents schéma de traitement comportant de l'idarubicine ou de la daunorubicine ont été comparées, sans différence significative (38–40). Pour la cytarabine, la dose à privilégier est habituellement considérée entre 100mg/m<sup>2</sup> et 200mg/m<sup>2</sup>, pour une durée de 7 jours (41). Son augmentation de dose n'a pas amélioré l'efficacité de l'induction (42). L'association anthracycline et cytarabine permet d'obtenir une réponse complète chez environ 70 à 85% des adultes âgés de 60 ans ou moins (34,36,43) avec une mortalité précoce d'environ 5%, majoritairement liée aux infections (34,37). Chez les patients de plus de 60 ans, les taux de réponse complète sont inférieurs, autour de 50%, avec une mortalité à 30 jours d'environ 10% (35). L'association du traitement standard avec d'autres chimiothérapies, comme l'étoposide ou la fludarabine, n'ont pas amélioré son efficacité (44,45).

Depuis peu, les nouvelles thérapies ont amélioré ce schéma d'induction. Par exemple, en cas de mutation *FLT3*, observée chez plus d'un tiers des patients (13), il est recommandé d'associer pendant l'induction et la consolidation un inhibiteur de tyrosine kinase anti-*FLT3* (18). Ainsi la midostaurine améliore la survie globale à 4 ans de 44% à 51% chez les patients de 18 à 59 ans (46). Des inhibiteurs de tyrosine kinase anti *FLT3* de nouvelle génération sont en cours d'évaluation en première ligne, notamment le quizartinib, dont l'ajout a permis de doubler la survie globale dans l'essai de phase III QuANTUM-First avec une OS médiane de 31.9 mois versus 15.1 mois (47).

L'association avec du gemtuzumab ozogamicin (GO), un anticorps monoclonal humanisé anti-CD33 conjugué à l'agent cytotoxique calichéamicine, a aussi été étudiée (1). Selon une

métabolisme de cinq essais randomisés, l'ajout de GO n'améliore pas le taux de rémission complète mais diminue de façon significative le risque de rechute et améliore la survie globale à 5 ans, à l'exception des LAM à pronostic défavorable (48). Autorisée en 2017 par la Food and Drug Administration (FDA) pour les LAM CD33+, le GO fait actuellement l'objet d'une prescription compassionnelle en France (49,50).

Une autre piste d'amélioration a été d'utiliser du CPX-351. Cette formulation liposomale de cytarabine et daunorubicine les protège de leur élimination par l'organisme. Elle est conditionnée selon un rapport molaire fixe de 5:1, permettant une meilleure synergie (51). Son utilisation chez les patients de 60 à 75 ans avec un diagnostic de LAM de pronostic défavorable ou secondaire, permet une augmentation significative du taux de rémission par rapport au traitement standard (47.7% vs 33.3%), ainsi qu'une amélioration significative de la survie globale à 5 ans (18% vs 8%) (52,53). Il n'y a pas de différence de mortalité précoce, malgré des durées de neutropénie et thrombopénie prolongées. Ces résultats ont permis son autorisation en 2017 par la FDA et en France en 2018 par l'ANSM.

Récemment, l'association daunorubicine, cytarabine et vénétoclax, un inhibiteur oral de la protéine anti-apoptotique BCL2 surexprimée par les cellules leucémiques, a montré un taux de rémission complète (avec ou sans récupération des cytopénies) de 91% après un cycle dont 97% avec une MRD indétectable en CMF dans une étude de phase 2 (54).

De même, les résultats prometteurs des inhibiteurs de IDH1 et IDH2, respectivement ivosidenib et enasidenib, ont motivé leur utilisation en combinaison avec de la chimiothérapie intensive. Une étude de phase 1 a montré un taux de rémission complète (avec ou sans récupération des cytopénies) en fin d'induction de 72% et 63% avec un profil de toxicité acceptable (55). Les effets secondaires spécifiques à ces thérapeutiques, comme le syndrome de différenciation (augmentation des globules blancs), l'allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme pour l'ivosidenib et l'augmentation de la bilirubinémie pour l'enasidenib étaient rares ou sans conséquence clinique majeure.

D'autres thérapeutiques sont en cours d'évaluation, notamment le dasatinib pour les LAM dites core binding factor (CBF), à savoir celles avec une t(8;21)(q22;q22), une inv(16)(p13q22) ou une t(16;16)(p13;q22). Malgré le pronostic favorable de ces LAM, la survie à long terme n'est que de 50 à 60% (56). Le risque de rechute semble être influencé par la

présence de mutations de *c-KIT*, codant pour un récepteur de tyrosine kinase, retrouvée chez 25% des patients. L'utilisation du dasatinib, un inhibiteur de tyrosine kinase anti *c-KIT*, en association en induction puis en consolidation, a permis un taux de rémission complète chez 90% des patients (avec ou sans mutation de *c-KIT*) avec un taux de survie globale à 3 ans de 77% (57). Une étude randomisée de phase 3 est en cours pour confirmer l'intérêt de cette association (58).

### **C) Traitement de consolidation standard et évolution récente**

Le choix du traitement de consolidation dépend du risque de rechute des LAM basé sur les anomalies génétiques et moléculaires au diagnostic et sur la réponse au traitement initial (18). Une ACSH doit être envisagée lorsque la probabilité de rechute est estimée supérieure à 35-40% (59). Ainsi, l'ACSH est recommandée d'emblée pour les patients atteints de LAM à risque défavorable et pour la majorité de ceux qui présentent une maladie à risque intermédiaire. A l'inverse, pour les LAM avec un pronostic favorable, la stratégie de consolidation privilégie l'administration de chimiothérapie conventionnelle (1,60,61). Cette stratégie s'accompagne de la surveillance de la MRD entre chaque cycle pour permettre un rattrapage par une ACSH en cas de décroissance insuffisante. La discussion chez les patients doit aussi prendre en compte des facteurs liés aux patients, notamment son âge, ses comorbidités et sa tolérance au traitement, et le type d'ACSH envisagé (conditionnement, donneur, source du greffon...). Plusieurs scores prédisant le risque de mortalité liée à l'ACSH peuvent aider à la sélection des patients (62–64).

Depuis les années 1980, le traitement de consolidation se base sur l'administration de cytarabine à haute dose (HDAC), allant jusqu'à 3000 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour pendant 3 jours, avec ou sans anthracycline (27,65). Comparée à des doses moindres (100mg/m<sup>2</sup> ou 400mg/m<sup>2</sup> pendant 5 jours), la cytarabine à forte dose améliore la survie globale à 46% à 4 ans, contre 31% et 35% (61). Les toxicités induites par cette forte dose (cytopénies, cérébellite, hépatite, kératite...) ont limité son utilisation chez les patients de plus de 60 ans. D'autres études ont depuis comparé cette forte dose à des doses intermédiaires, comme 1000mg/m<sup>2</sup>, sans différence significative de survie globale (66,67). De même, il semble que la réalisation de plusieurs cycles de HDAC n'apporte pas de bénéfice par rapport à un seul cycle (68,69). Cependant, la dose totale de cytarabine administrée est très variable (durée et nombre de consolidations différents)

et est parfois associée à d'autres thérapeutiques, comme de la daunorubicine, rendant difficile l'évaluation de la cytarabine à forte dose (70).

Le concept de consolidation évolue aussi avec les nouvelles thérapeutiques. Ainsi, il est recommandé d'associer de la midostaurine pour les LAM FLT3+ ou de remplacer les formulations standard de chimiothérapie par du CPX-351 si celui-ci a été réalisé en induction (18,46,52).

## **D) Traitement des patients non éligibles à un traitement intensif**

Chez le sujet non éligible à un traitement intensif (à cause de son âge, de ses comorbidités ou parfois en cas de refus), le traitement a aussi beaucoup évolué. Les options thérapeutiques comprennent classiquement de la cytarabine à faible dose ou des agents hypométhylants, dont l'azacitidine et la décitabine en monothérapie (1). Ces traitements ne permettent qu'un taux de réponse globale inférieur à 30% avec respectivement, une survie médiane de 5, 10 et 7.7 mois sans phase de plateau sur les courbes de survie (22,71,72).

Depuis peu, ces traitements sont associés à du venetoclax. Son ajout à la cytarabine à faible dose permet une amélioration du taux de réponse globale (48% versus 13%) sans amélioration significative de la survie globale (7.2 versus 4.1 mois) (73). De meilleurs résultats ont été obtenus avec l'association vénétoclax et azacitidine avec une augmentation de ces deux paramètres (66.4% versus 28.3% de taux de réponse globale et 14.7 mois versus 9.6 mois de survie globale) (74). De même, la combinaison vénétoclax et décitabine permet un taux de réponse globale supérieur à 70% et une survie médiane de 16.2 mois dans une étude de phase 2 (75,76).

De la même façon, l'association azacitidine et ivosidenib pour les LAM *IDH1* mutées améliore la survie globale par rapport à l'azacitidine et placebo (24 mois versus 7.9 mois) (77). L'étude de phase 1-2 AG221-AML-005, comparant l'association azacitidine et enasidenib contre azacitidine seul pour les LAM *IDH2* mutées montre une augmentation significative du taux de réponse globale (74% contre 36%) sans amélioration de la survie globale à 1 an (72% contre 70%) (78). Ces résultats ont encouragé la combinaison des inhibiteurs de *IDH1* et *IDH2* avec une chimiothérapie intensive pour les LAM *IDH1* et *IDH2* mutées en première ligne dans

une étude de phase 1, avec des taux de réponse globale de 77% pour l'ivosidenib et de 74% de l'enasidenib (55).

Une nouvelle molécule, l'éprenétapopt, induit la reconformation de la protéine p53 rétablissant ses fonctions pro-apoptotiques. Dernièrement testée dans une étude de phase 2 en association avec l'azacitidine, les résultats sont dissociés (79). En effet, aucun patient ayant plus de 30% de blastes n'a obtenu de rémission complète, avec une survie globale de 3 mois seulement alors que pour les LAM avec moins de 30% de blastes, 27% des patients ont obtenu une rémission complète avec une survie globale de 13.9 mois. Une étude de phase 3 est aussi en cours pour cette association.

## **Partie III – Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques et LAM chez l'adulte**

### **A) Définition**

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH) est une thérapie cellulaire définie par l'administration chez un patient d'un greffon de cellules souches hématopoïétiques issu d'un donneur sain, précédée d'un conditionnement, composé de chimiothérapies à forte dose et parfois de radiothérapie. L'ACSH est actuellement le seul traitement curateur de certaines hémopathies malignes, notamment pour certaines LAM, qui représentent l'indication la plus fréquente (15).

L'efficacité de l'ACSH est liée principalement à la destruction des cellules leucémiques résiduelles du receveur par le système immunitaire du donneur, activité antitumorale nommée réaction du greffon contre la leucémie ou effet GVL, et dans une moindre mesure à l'activité antitumorale propre du conditionnement. Ce dernier, essentiel, détruit la moelle osseuse du receveur ainsi que son système immunitaire, permettant l'implantation du greffon.

### **B) Historique**

Les premières traces de thérapie à base de moelle osseuse remontent au XIXe siècle. A cette époque, les patients la recevaient par voie orale pour traiter des anomalies hématologiques (80). La première publication d'une perfusion de moelle osseuse date de 1939 (81). Atteinte d'une aplasie médullaire probablement secondaire à une intoxication à l'or, la patiente a reçu la moelle osseuse de son frère du même groupe sanguin. La prise de greffe n'ayant pas lieu, la patiente est décédée quelques jours plus tard. D'autres cas ont été décrits dans les années 1950, avec des résultats décevants (82,83). La moelle osseuse, souvent collectée à partir de cadavres puis triée et stockée à froid, était administrée à des patients à un stade très avancé de leur pathologie et ne survivant pas suffisamment longtemps pour permettre une évaluation de la prise de greffe (84). Les rares prises de greffe réussies étaient associées à une réaction immunologique appelée réaction du greffon contre l'hôte (ou GVHD en anglais), léthale pour le patient, interrogeant sur l'intérêt d'un conditionnement et la compatibilité donneur/receveur (85). Après sa découverte par Jean Dausset dans les années 1950, une meilleure compréhension du système HLA (Human Leucocyte Antigen), système regroupant les antigènes du soi caractéristiques d'un individu, a progressivement permis une meilleure sélection des donneurs (86). C'est ainsi qu'en 1968, un enfant de 5 mois atteint d'un déficit immunitaire combiné sévère a été allogreffé

avec succès avec la moelle osseuse de son frère, compatible pour le système HLA (87). La même année, un enfant de 5 ans atteint du syndrome de Wiskott-Aldrich a été greffé avec la moelle osseuse de sa sœur, elle aussi compatible au niveau HLA, après un conditionnement comprenant quatre jours de cyclophosphamide (ou Endoxan) (88). Par la suite, de nombreuses publications sur l'ACSH se sont succédées. Son intérêt a été confirmé chez des patients atteints de LAM, d'abord à un stade avancé puis à un stade précoce de la maladie.

### **C) Intensité du conditionnement**

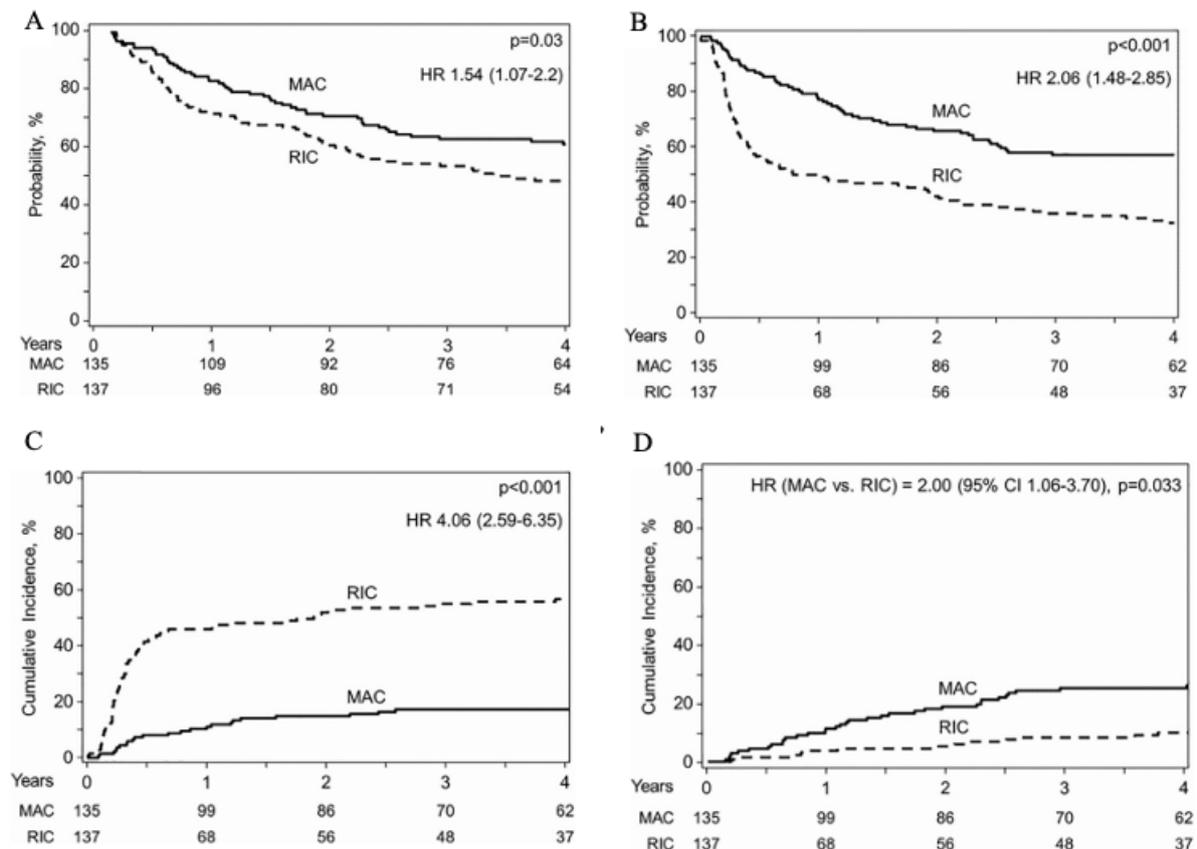
Les deux principaux types de conditionnement sont le conditionnement dit myéloablatif ou MAC et le conditionnement à intensité réduite ou RIC. Le conditionnement MAC, induisant une destruction complète de la moelle osseuse, nécessite de fortes doses de chimiothérapie et/ou de radiothérapie, entraînant de nombreuses toxicités. De ce fait, il est souvent réservé aux patients jeunes en bon général, limitant son accès à de nombreux patients (15). C'est en réponse à ce constat que le conditionnement RIC a été développé à la fin des années 1990 (89,90). Ce dernier comprend des plus faibles doses de chimiothérapies et/ou de radiothérapie, causant une destruction incomplète de la moelle osseuse, avec un effet anti leucémique moindre. Sa meilleure tolérance permet sa réalisation chez des patients plus âgés ou présentant des comorbidités (18).

Les combinaisons utilisées pour ces conditionnements sont multiples. Pour les MAC les associations les plus fréquentes sont cyclophosphamide/irradiation corporelle totale, busulfan/cyclophosphamide ou busulfan/fludarabine. Certaines études tendent à montrer une supériorité de l'association busulfan/cyclophosphamide par rapport à celle du cyclophosphamide/irradiation corporelle totale (91–93) et une supériorité du busulfan/fludarabine vs busulfan/cyclophosphamide pour les patients entre 40 et 65 ans (94). Les RIC associent traditionnellement du busulfan à de la fludarabine, avec une dose moindre que pour les MAC mais d'autres combinaisons sont possibles comme avec la clofarabine (95,96).

Même s'il existe peu d'études les comparant, il est communément admis que le conditionnement RIC est accompagné d'une moindre mortalité liée à la toxicité de la procédure de greffe (TRM) mais d'un taux augmenté de rechute par rapport au conditionnement MAC (18). Cela a récemment été confirmé chez des patients de 18 à 65 ans en première rémission d'une LAM (97). En effet, la TRM à 4 ans était plus élevée pour les MAC (25.1% versus 9.9%)

mais le risque de rechute était bien plus élevé pour les RIC (hazard ratio à 4.06) expliquant un bénéfice en survie pour le conditionnement MAC (hazard ratio à 1.54). La survie à 3 ans post-rechute était identique dans les deux groupes. Ces résultats sont présentés dans la Figure 2. Un conditionnement MAC doit ainsi être privilégié chez les patients pouvant le supporter, en pratique des sujets jeunes généralement de moins de 45-50 ans et sans comorbidités.

Figure 2. Impact du conditionnement RIC versus MAC (97) : A) Survie globale. B) Survie sans rechute. C) Rechute. D) Mortalité liée à la toxicité.



Le conditionnement séquentiel est parfois utilisé, notamment pour les patients ayant une LAM réfractaire (résistante à la chimiothérapie). Il enchaîne un traitement d'induction intensive à un conditionnement d'ACSH. Différentes associations sont possibles, avec des survies sans rechute à 2 ans entre 20 et 35% (98).

### D) Type et source du donneur

L'amélioration de la prophylaxie et du traitement de la maladie du greffon contre l'hôte a permis d'augmenter le nombre de donneurs potentiels (18). Les différents types de donneurs

sont les suivants : donneur géno-identique (donneur familial apparenté appartenant à la fratrie avec une compatibilité HLA 10/10<sup>e</sup>, appelé *matched sibling donor* en anglais, MSD), donneur phéno-identique (donneur non apparenté, dit du fichier, avec une compatibilité HLA 10/10<sup>e</sup>, appelé *matched unrelated donor* en anglais, MUD), donneur haplo-identique (donneur familial apparenté avec une compatibilité HLA seulement 5/10e), et donneur mis-match (donneur non apparenté, dit du fichier, avec une compatibilité HLA 9/10e. Une autre source de greffon est représentée par les unités de sang placentaire ou de cordon ombilical (*cord blood* en anglais, CB). Cette multiplicité des donneurs permet de trouver aujourd'hui un donneur pour quasiment tous les patients (15).

Un donneur géno-identique est traditionnellement privilégié (premier choix) mais l'utilisation d'un donneur phéno-identique (second choix) procure des résultats similaires (99). La comparaison rétrospective entre donneur phéno-identique et haplo-identique montre par contre des résultats discordants selon le type de conditionnement (100). Ainsi, il n'y aurait pas de différence de survie globale, de rechute ou de TRM en cas de conditionnement MAC, mais il existerait une différence en faveur des donneurs phéno-identiques en cas de conditionnement RIC. Ces résultats nécessitent d'être confirmés par des études prospectives.

Historiquement, le prélèvement direct de moelle osseuse, par ponction dans les os iliaques sous anesthésie générale, a constitué la première technique utilisée pour récupérer un greffon chez le donneur. Même si cette technique est toujours utilisée chez les enfants et pour le traitement de certaines hémopathies non malignes, elle a progressivement été remplacée par le prélèvement de cellules souches du sang périphérique (PBSC en anglais) après stimulation par des facteurs de croissance (1,101). Pour les donneurs géno- et phéno-identiques, cette source de greffon entraîne, comparée à la moelle, un meilleur taux de prise de greffe mais un risque plus élevé de GVHD, sans différence de survie (102–104).

### **E) La maladie du greffon contre l'hôte ou GVHD et autres complications de l'allogreffe**

Les complications liées à l'ACSH sont nombreuses. La principale est la GVHD, qui peut être aiguë ou chronique. Elle est causée par l'activation des cellules T immunocompétentes du greffon après reconnaissance de l'hôte comme « non-soi », entraînant la destruction des cellules présentatrices d'antigènes du receveur/patient (105).

Survenant chez 30 à 50% des patients, les trois principaux organes cibles de la GVHD aiguë sont la peau (éruption maculopapuleuse), le foie (cholestase ictérique) et le tube digestif (anorexie, nausées et vomissements, diarrhée aqueuse ou sanglante avec douleurs abdominales) (105). Différents facteurs de risque ont été identifiés, comme le degré de mésappariement HLA, l'âge avancé du donneur et du receveur, les donneurs féminins pour des receveurs masculins, les greffons de cellules souches périphériques et le conditionnement myéloablatif (105). Son pronostic est lié à sa gravité, évaluée cliniquement selon les critères et la classification de Glucksberg (106,107). Cette dernière a été complétée par la classification de Harris en 2016 (108). Les critères et la classification de Glucksberg sont détaillées dans les Tableaux 7 et 8. La survie à 5 ans est de 25% pour une GVHD grade III et de 5% pour une GVHD grade IV (109).

Tableau 7. Critères de Glucksberg modifiés pour chaque organe (106)

Stade	Peau	Foie/bilirubine	Tube digestif/diarrhée
0	Pas d'atteinte cutanée	< 34µmol/l	Pas de diarrhée
1	< 25% de la surface corporelle	Entre 34-50µmol/l	> 500ml/jour (ou anorexie, nausées ou vomissements avec GVHD confirmée par biopsie)
2	25% à 50% de la surface corporelle	Entre 51 et 102µmol/l	Entre 1000 à 1500ml/jour
3	> 50% de la surface corporelle	Entre 103 et 255µmol/l	> 1500ml/jour
4	Érythrodermie +/- bulles	> 255µmol/l	Douleurs abdominales +/- iléus ou hémorragie digestive

Tableau 8. Classification de Glucksberg (107)

Grade	Peau	Foie	Tube digestif
I	1-2	0	0
II	3	1	1
III	-	2-3	2-4
IV	4	4	-

La GVHD chronique, plus tardive, est aussi une cause de mortalité post ACSH. Le plus souvent, elle altère de manière significative la qualité de vie des patients sur le long terme (110,111). Elle touche les mêmes organes que la GVHD aiguë mais peut atteindre aussi les muqueuses, les phanères, l'appareil locomoteur, respiratoire, cardiovasculaire... (112,113). De nombreuses manifestations cliniques sont décrites, le plus souvent en lien avec une inflammation puis une fibrose des tissus entraînant leur dysfonction. L'association de signes de GVHD aiguë et chronique est possible, cette forme de chevauchement est appelée « overlap syndrome ». De manière semblable à la GVHD aiguë, la sévérité de la GVHD chronique est évaluée par un score de gravité qui prend en compte chaque organe de l'organisme pour aboutir à un grade global de sévérité comme détaillé dans les Tableaux 9 et 10 (112). Cette sévérité est prédictive de la survie. Ainsi, la GVHD chronique modérée est associée à un bon pronostic alors que la GVHD chronique sévère est associée à une TRM plus élevée et une survie diminuée (114,115). En effet, la GVHD chronique est accompagnée d'une diminution du risque de rechute, liée à l'effet GVL. Cet effet bénéfique est contrebalancé par l'excès de mortalité en cas de GVHD sévère.

Tableau 9. Échelle de gravité du consensus NIH (112)

<b>Score 0</b>	Pas de symptomatologie
<b>Score 1</b>	Symptômes légers
<b>Score 2</b>	Symptômes modérés
<b>Score 3</b>	Symptômes sévères

Tableau 10. Grade global de la GVHD chronique (112)

<b>GVHD chronique légère</b>	Pas plus de 2 organes ou sites atteints Score maximum de 1 dans les organes atteints Pas d'atteinte pulmonaire
<b>GVHD chronique modérée</b>	Ni légère ni sévère
<b>GVHD chronique sévère</b>	Score de 3 dans un des organes atteints Sauf score pulmonaire de 2

Plusieurs thérapeutiques ont prouvé leur efficacité dans la prévention de la GVHD, notamment les inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine et tacrolimus), les antimétabolites

(mycophenolate mofétil, méthotrexate) et le sérum anti-lymphocytaire (119). A l'exception de la GVHD aigüe de grade I et de la GVHD chronique légère, le traitement standard de première ligne repose sur la corticothérapie systémique à la dose de 1 à 2 mg/kg selon la sévérité de l'atteinte (119,120). De nombreuses thérapeutiques peuvent être proposées en cas de cortico-résistance ou de cortico-dépendance mais la seule qui a établi son efficacité est le ruxolitinib sur la base des essais randomisés REACH2 (GVHD aigüe) et REACH3 (GVHD chronique), ce qui a permis son autorisation en deuxième ligne en mai 2019 aux USA et en avril 2022 en France (121,122).

D'autres complications sont possibles, comme les infections (bactériennes, virales, fongiques et parasitaires), la maladie veino-occlusive, les toxicités hépatiques, rénales et pulmonaires du conditionnement ou des différents médicaments administrés pour l'ACSH, ... La mortalité liée à ces complications a diminué, notamment grâce au développement des conditionnements RIC, à l'utilisation des cellules souches périphériques qui permettent une sortie d'aplasie plus précoce et à l'amélioration des traitements de support (protection hépatique, prophylaxie antifongique, thérapies préemptives antivirales) (123).

## **F) Prévention de la rechute**

La rechute après obtention d'une rémission est un des problèmes majeurs dans la LAM. L'intérêt d'un traitement de maintenance ou d'entretien est de plus en plus étudié, soit après chimiothérapie, soit en post ACSH.

L'essai de phase 2 SORMAIN, comparant une maintenance post ACSH par sorafénib (anti-FLT3) contre placebo, a montré une amélioration de la survie sans rechute à 2 ans (85% contre 53%) pour les LAM *FLT3+* (124). Plus récemment, la midostaurine a été administrée en post chimiothérapie dans l'essai RATIFY (46). Même si l'absence de randomisation pour la maintenance ne permet pas de confirmer son efficacité, cette étude a montré sa faisabilité. Il est aussi possible de reprendre les inhibiteurs de FLT3 dès 30 jours après l'allogreffe, en l'absence de complication (125). Le protocole BMT CTN 1506 comparant une maintenance post ACSH par gilteritinib contre placebo est actuellement en cours (126).

Une étude de phase 2 a montré une diminution du risque de rechute à 2 ans grâce à l'association de décitabine et de facteurs de croissance en post ACSH (15,0 contre 38,3%,  $p < 0,01$ ) (127). A l'inverse, l'azacitidine à faible dose en maintenance post ACSH n'a pas montré

de bénéfice en termes de survie globale dans une étude de phase 3 mais les patients n'avaient reçu que 4 cycles d'azacitidine en moyenne (128). D'autres molécules ont été étudiées, notamment le CC-486, une formulation orale de l'azacitidine mais non bio-équivalente à la forme injectable. L'essai de phase 3 QUAZAR AML-001 a montré un avantage en survie globale d'une maintenance par CC-486 contre placebo (24.7 mois versus 14.8 mois) en post traitement intensif chez les patients non éligibles à une ACSH (129).

Les injections de lymphocytes du donneur (DLI en anglais) à titre prophylactique ou préemptif ont aussi été étudiées après ACSH. Dans une étude rétrospective, elles semblent améliorer la survie globale des patients atteints de LAM de pronostic défavorable ou recevant une ACSH en deuxième ligne (69,8% versus 40.2% à 5 ans) (130). Dans une étude de phase 2, l'association DLI et azacitidine a montré une survie globale à 2 ans de 65.5% chez les patients avec LAM ou SMD de haut risque (131). Les incidences cumulées de GVHD aigue et chronique à 2 ans étaient acceptables (31.5% et 53%).

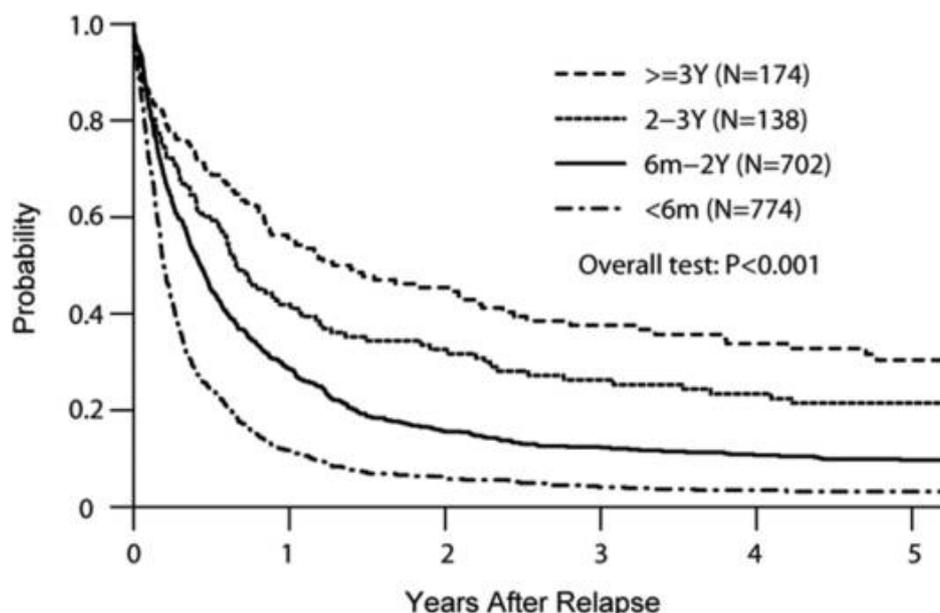
## Partie IV – Rechute post-allogreffe et LAM chez l’adulte

### A) Généralités

Le principal risque des patients atteints de LAM est la rechute de leur hémopathie, le plus souvent médullaire, parfois extra-médullaire mais aussi simplement moléculaire grâce à l’amélioration des techniques de détection biologique. Les facteurs influençant la survie après la rechute sont l’âge avancé, la durée de la rémission, un pronostic intermédiaire ou défavorable au diagnostic et un antécédent d’ACSH (15,132). Les patients avec une maladie réfractaire primaire ont un pronostic particulièrement mauvais.

Concernant les rechutes post-ACSH, 80 à 90% se produisent dans les 2 ans (18,133). Là aussi, la durée de rémission est pronostique. En effet, la survie globale à 3 ans est de 4%, 12%, 26% et 38% pour les rechutes survenant respectivement entre 1 et 6 mois, entre 6 mois et 2 ans, entre 2 et 3 ans et 3 ans après l’ACSH (Figure 3) (133). Les autres facteurs pronostiques défavorables sont l’âge supérieur à 40 ans, la présence d’une GVHD active, une cytogénétique défavorable, un donneur non apparenté non apparié et l’utilisation de sang de cordon en cas de première ACSH.

Figure 3. Survie ajustée en fonction du délai entre l’ACSH et la rechute (133)



## **B) Rechutes tardives post-ACSH**

La définition de la rechute tardive diffère selon les études, survenant à plus de 12 mois jusqu'à plus de 3 ans (134–139). Elles concernent majoritairement des patients n'ayant pas reçu d'ACSH en première ligne. Par exemple, l'étude de Watts *et al* choisit de définir la rechute tardive comme survenant après 3 ans. Ils rapportent 14 cas de rechutes tardives, soit 1.1% des patients de leur cohorte totale (138). La plupart avait un caryotype normal au diagnostic et à la rechute, aucun n'avait de caryotype de pronostic défavorable. Peu de données sur les anomalies moléculaires étaient disponibles. Ils rapportent une survie globale relativement bonne de 3.2 ans pour ces patients rechutant tardivement. Medeiros *et al.* décrivent des résultats concordants (139). En effet, ils rapportent 15 cas de rechutes survenant plus de 5 ans après la rémission, avec une majorité de risque cytogénétique intermédiaire et une survie globale à 5 ans de 51%.

Après recherche bibliographique, une seule étude conséquente (2028 patients) décrit les rechutes tardives après ACSH (140). Issue de l'EBMT (European Bone Marrow Transplantation, groupe européen des greffes de CSH), elle définit la rechute tardive comme survenant à partir de 1 an après ACSH. Dans cette étude de Craddock *et al*, le taux de rechute après un an est de 9.7% alors que presque 74% de l'ensemble des rechutes surviennent dans la première année post-ACSH. Certains facteurs prédictifs de rechute après 1 an post ACSH sont retrouvés : un intervalle plus long entre la rémission et la réalisation de l'ACSH, une cytogénétique défavorable, une déplétion des cellules T *in vivo* et l'absence de GVHD chronique.

## **C) Traitement de la rechute post-ACSH**

Il n'y a actuellement aucun traitement de référence pour une LAM en rechute ou réfractaire (15). Il est recommandé de privilégier une inclusion protocolaire à chaque fois que cela est possible. Comme en première ligne, la stratégie thérapeutique à la rechute se base sur la possibilité ou non de réaliser un traitement intensif. La rechute est cependant associée à une augmentation du nombre de mutations et de sous clones identifiés, induisant une plus grande résistance à la chimiothérapie cytotoxique

Une diminution rapide de l'immunosuppression ainsi que l'administration de DLI doivent être discutées et peuvent être suffisantes en cas de rechutes moléculaires isolées (141–143). En cas de rechute après 12 mois, un rattrapage à base de cytarabine, puis une deuxième

ACSH peuvent être considérés (2). Le traitement de rattrapage le plus utilisé est le FLAG-IDA, combinant fludarabine, cytarabine et idarubicine avec 56% de rémission complète et une survie globale de 15 mois (144). Ces options sont peu envisageables en cas de rechute précoce ou en cas de patients âgés ou comorbides. Les agents hypométhylants sont des alternatives possibles mais peu efficaces (15). Ainsi, seulement 15% des patients traités par azacitidine obtiennent une rémission complète (145).

Les inhibiteurs de FLT3 comme le quizartinib et le gilteritinib ont montré des résultats supérieurs à la chimiothérapie intensive pour les LAM *FLT3* mutées (146,147). De même, l'enasidenib est autorisée pour les LAM *IDH2* mutées, avec une survie médiane de 9.3 mois. Ces traitements peuvent donc être envisagés en cas de rechute post-greffe.

Récemment, nous avons observé de multiples cas de rechute tardive de LAM après ACSH. Nous nous sommes demandé si les changements thérapeutiques des deux dernières décennies avaient influencé ces rechutes, notamment le recours à un conditionnement RIC ou à des donneurs non géno-identiques.

# Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude était de déterminer les facteurs de risque de rechute tardive des leucémies aiguës myéloblastiques après consolidation par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Ainsi nous avons réalisé une étude rétrospective, monocentrique, incluant l'ensemble des patients adultes ayant reçu une première ACSH entre janvier 1990 et décembre 2016 au CHU de Nantes. Après une analyse globale de la cohorte entière, une comparaison a été faite entre les patients vivants en rémission à 2 ans post-greffe et présentant une rechute tardive (plus de 2 ans après l'ACSH) et ceux ne rechutant pas après cette date.

Nous avons fait le choix de définir les rechutes tardives par une rechute après 2 ans post-greffe pour d'une part être à distance de la première année et d'autre part conserver un nombre de patients suffisants (ici 28 rechutes après 2 ans vs 14 seulement après 3 ans) pour les analyses statistiques. Ce choix repose aussi sur le fait que 80% des patients qui rechutent présentent cette rechute dans les 2 premières années.

Les objectifs secondaires étaient :

- De rechercher l'impact de l'intensité du conditionnement (RIC versus MAC) sur la survenue d'une rechute tardive
- De décrire les caractéristiques et l'évolution des patients présentant une rechute tardive.
- De comparer les patients rechutant précocement (avant 2 ans post-greffe) et ceux rechutant tardivement (après 2 ans post-greffe).

# **Matériels et méthodes**

## **Partie I - Population étudiée**

Cette étude, rétrospective et monocentrique, a inclus tous les patients ayant reçu une première ACSH pour une LAM dans le service d'hématologie adulte du centre hospitalo-universitaire de Nantes entre le 1<sup>e</sup> janvier 1990 et le 12 décembre 2016. Cette période a été choisie afin d'avoir un nombre de patients suffisamment important et un suivi suffisamment long pour détecter des rechutes tardives. Les patients inclus dans cette étude étaient âgés de 18 ans ou plus. Les leucémies de lignée ambiguë ont été exclues. La liste des patients a été collectée à l'aide du registre ProMise de la société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). Les dossiers médicaux papiers et informatiques ont été directement examinés pour compléter certaines données manquantes et mettre à jour le suivi.

## **Partie II – Données recueillies**

De nombreuses informations ont été recueillies pour les patients, certaines concernant le patient (sexe et âge) la LAM (catégorie pronostique selon la classification ELN 2017, statut à l'ACSH), l'ACSH (type de conditionnement, le type de donneur et de greffon...), le suivi post ACSH (survenue de GVHD, infections...). Pour les patients présentant une rechute tardive, les caractéristiques de la rechute, le traitement de rattrapage utilisé et son efficacité ont été collectés.

## **Partie III – Analyses statistiques**

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R version 4.1.3. Les fonctions de survie ont été calculées à l'aide des estimations de Kaplan-Meier, et la comparaison entre les catégories a été effectuée à l'aide du test de log-rank. Les taux d'incidence cumulées de rechute et de TRM ont été estimées par le modèle de Fine et Gray. Les caractéristiques des populations ont été comparées en utilisant le test  $X^2$  pour les variables discrètes et le test t de Student pour les variables continues. Les analyses multivariées ont été réalisées à l'aide du modèle à risque proportionnel de Cox.

# Résultats

## Partie I – Cohorte globale

### A) Caractéristiques des patients

La cohorte est constituée de 376 patients porteurs de LAM, dont 51.6% d'hommes (Tableau 11). L'âge médian des patients à l'ACSH est de 48.8 ans. La classification ELN 2017 est favorable, intermédiaire et défavorable pour respectivement 10.9%, 42.3% et 27.7% des patients. Elle n'a pas pu être déterminée pour 19.1% d'entre eux (les plus anciens). La majorité est en rémission complète avant l'ACSH. Un conditionnement RIC est utilisé pour 55.6% des patients, un MAC pour 32.2% et un conditionnement séquentiel pour 12.2%. Les PBSC sont la principale source de greffon. Les types de donneurs les plus fréquents sont les donneurs génétiques et les donneurs phéno-identiques.

Tableau 11. Caractéristiques des patients porteurs de LAM

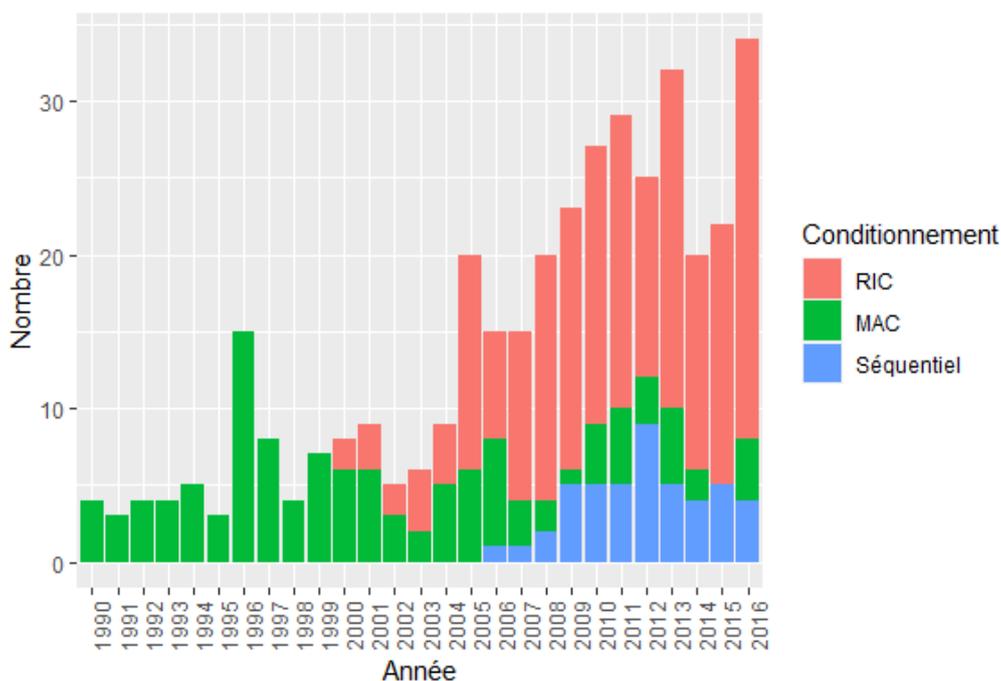
Caractéristiques des patients	N = 376
<b>Sexe</b>	
- Homme	194 (51.6%)
- Femme	182 (48.4%)
<b>Age médian à l'ACSH</b>	48.8 ans (18-70.5 ans)
<b>Catégorie ELN 2017</b>	
- Favorable	41 (10.9%)
- Intermédiaire	159 (42.3%)
- Défavorable	104 (27.7%)
- Inconnu	72 (19.1%)
<b>Statut à l'ACSH</b>	
- Rémission	304 (80.9%)
- Maladie active	72 (19.1%)
<b>Conditionnement</b>	
- RIC	209 (55.6%)
- MAC	72 (19.1%)
- Séquentiel	46 (12.2%)
<b>Source du greffon</b>	
- PBSC	243 (64.6%)
- BM	97 (25.8%)

- <b>CB</b>	36 (9.6%)
<b>Type de donneur</b>	
- <b>MSD</b>	177 (47.1%)
- <b>MUD</b>	124 (33%)
- <b>Haplo</b>	16 (4.3%)
- <b>9/10<sup>e</sup></b>	23 (6.1%)
- <b>CB</b>	36 (9.6%)
<b>Année de greffe</b>	
- <b>Avant 2005</b>	114 (30.3%)
- <b>Après 2005</b>	262 (69.7%)

## B) Évolution du type de conditionnement

Il existe une augmentation globale du nombre d'ACSH au fil du temps. Initialement, les conditionnements MAC étaient les seuls utilisés (Figure 4). Les premiers conditionnements RIC ont commencé du début des années 2000 et leur nombre a rapidement augmenté. Le conditionnement séquentiel est apparu au milieu des années 2000 et a été proposé aux patients jeunes en échec de traitement avant ACSH.

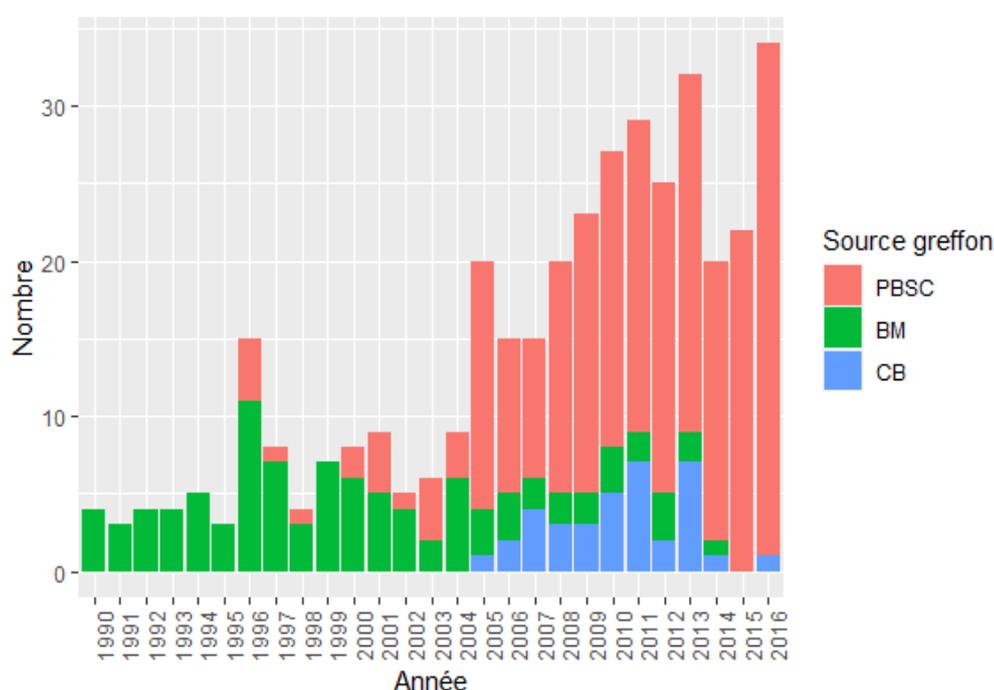
Figure 4. Évolution du conditionnement selon l'année



### C) Évolution de la source du greffon

De la même façon, la seule source de greffon initialement disponible était la moelle osseuse (Figure 5). Elle a été rapidement remplacée par les prélèvements de cellules souches du sang périphérique, et ensuite également par des cellules de sang placentaire. Le sang placentaire est moins utilisé depuis l'avènement des greffes haplo-identiques avec des cellules souches hématopoïétiques périphériques.

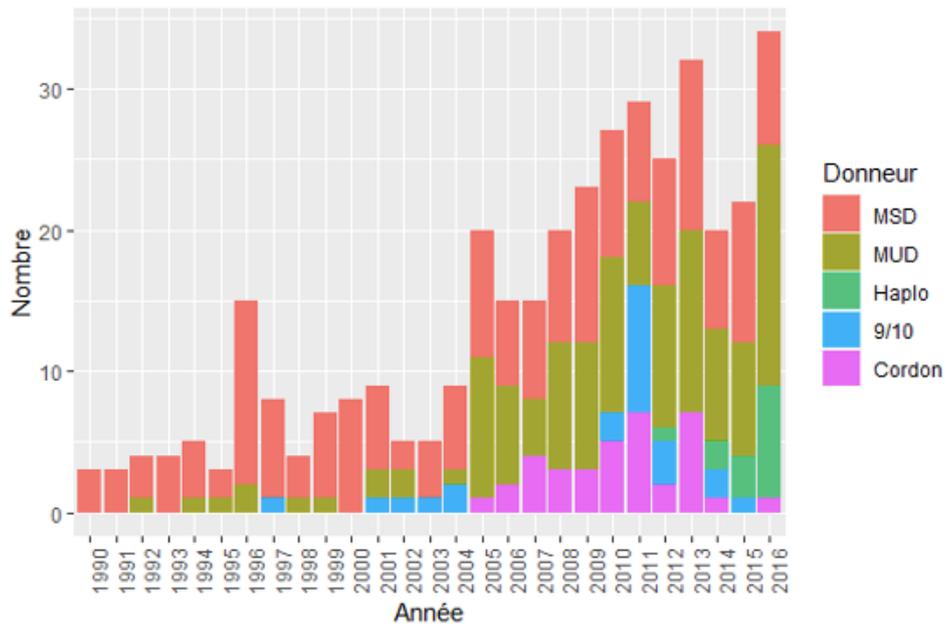
Figure 5. Évolution de la source du greffon selon l'année



### D) Évolution du type de donneur

Initialement, les donneurs géno-identiques étaient les donneurs les plus fréquemment utilisés (Figure 6). Le recours à des donneurs phéno-identiques s'est progressivement développé, tout comme celui à des donneurs avec mismatch, soit les donneurs haplo-identiques et 9/10<sup>e</sup>. Les sangs de cordon placentaire sont utilisés depuis l'année 2005 mais diminuent sur les dernières années.

Figure 6. Évolution du type de donneur selon l'année



## Partie II - Évolution de la cohorte globale

### A) Survie globale, survie sans rechute, mortalité liée à la greffe (TRM) et incidence de rechute

Le suivi médian pour les patients vivants est de 103.41 mois (8.5 ans) (IC 95% de 71.44 à 158.30). La survie globale à 5 ans pour l'ensemble de la cohorte est de 50.3% (IC 95% de 45.5 à 55.7%) (Figure 7). La survie sans rechute à 5 ans est de 47.0% (IC 95% de 42.2 à 52.4%) (Figure 8). Le taux de mortalité liée à la greffe à 5 ans est de 17% (IC 95% de 13 à 21%) (Figure 9). Les taux de rechute à 2 ans et à 5 ans sont respectivement de 31 et 36% (IC 95% de 26 à 36% et de 31 à 41%). La courbe de l'incidence de rechute ne montre pas de véritable plateau indiquant qu'une partie des patients rechute tardivement (Figure 9).

Figure 7. Survie globale de la cohorte entière

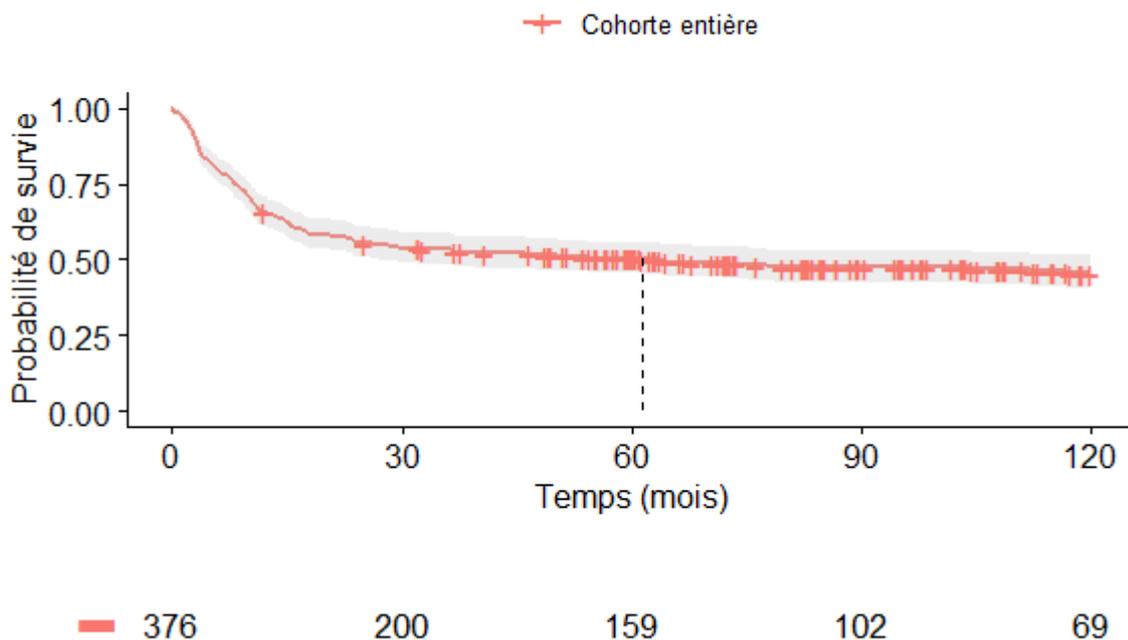


Figure 8. Survie sans rechute de la cohorte entière

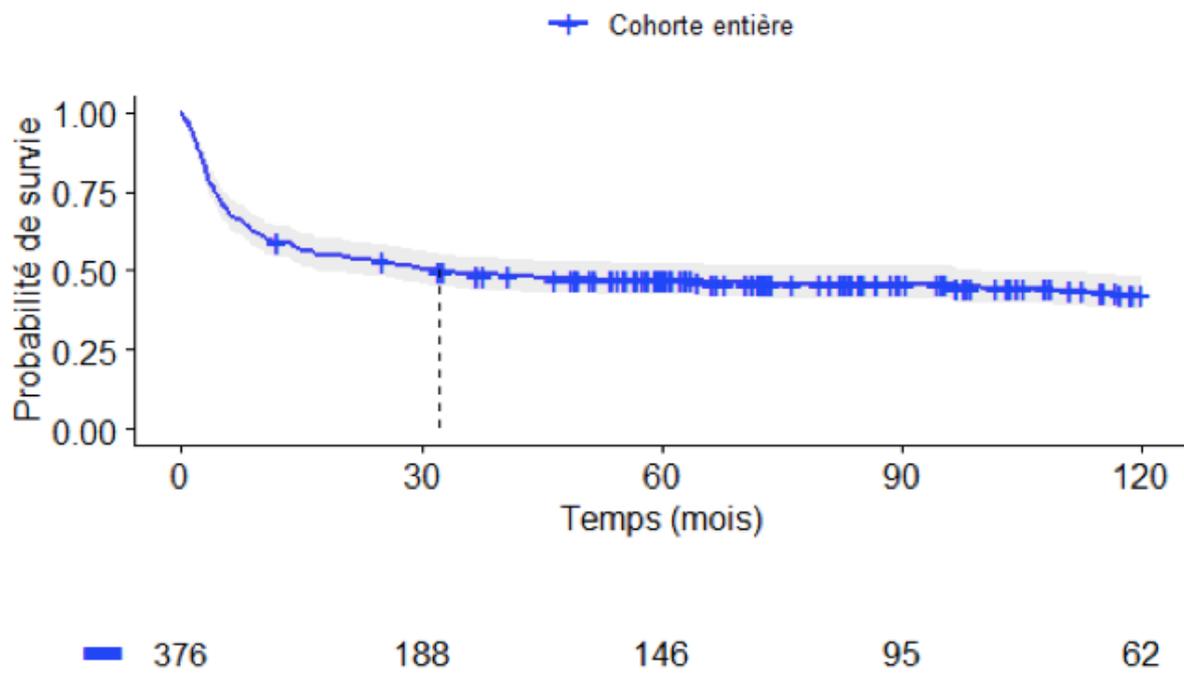
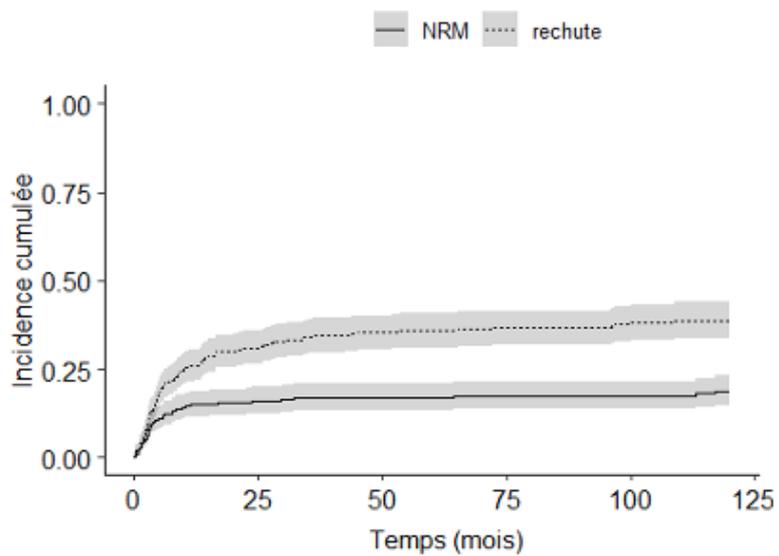


Figure 9. Mortalité liée à la toxicité et incidence de rechute de la cohorte entière



## B) Analyses univariées et multivariées : détermination de facteurs prédictifs de la survie globale, de la survie sans rechute, de la TRM et de la rechute

En analyse univariée, les facteurs influençant significativement la survie globale étaient, de manière favorable, le sexe féminin (HR à 0.68,  $p=0.007$ ), et de manière défavorable, la catégorie ELN 2017 défavorable (HR à 2.06,  $p=0.010$ ), la maladie active à l'ACSH (HR à 3.75,  $p<0.001$ ) et le conditionnement séquentiel (HR à 2.84,  $p<0.001$ ) (Tableau 12). Tous ces facteurs sont écrasés par la maladie active qui reste le seul facteur influençant défavorablement la survie globale lors de l'analyse multivariée (HR à 3.73,  $p<0.001$ ) . Les résultats sont similaires pour la survie sans rechute (Tableau 13).

Tableau 12. Facteurs influençant la survie globale (analyse univariée et multivariée).

Caractéristiques	N = 376	HR (univarié)	HR (multivarié)
<b>Age médian à l'ACSH</b>	48.8 ans (18-70.5)	1.01 (1.00-1.02, $p=0.277$ )	-
<b>Sexe</b>			
- Homme	194 (51.6%)	-	-
- Femme	182 (48.4%)	0.68 (0.51-0.90, $p=0.007$ )	0.88 (0.64-1.22, $p=0.448$ )
<b>Catégorie ELN 2017</b>			
- Favorable	41 (10.9%)	-	-
- Intermédiaire	159 (42.3%)	1.26 (0.73-2.16, $p=0.402$ )	1.13 (0.66-1.95, $p=0.650$ )
- Défavorable	104 (27.7%)	2.06 (1.19-3.55, $p=0.010$ )	1.51 (0.86-2.66, $p=0.152$ )
<b>Statut à l'ACSH</b>			
- Rémission	304 (80.9%)	-	-
- Maladie active	72 (19.1%)	3.75 (2.76-5.09, $p<0.001$ )	3.73 (1.94-7.18, $p<0.001$ )
<b>Conditionnement</b>			
- RIC	209 (55.6%)	-	-
- MAC	72 (19.1%)	1.01 (0.73-1.40, $p=0.935$ )	0.82 (0.53-1.26, $p=0.363$ )
- Séquentiel	46 (12.2%)	2.84 (1.95-4.13, $p<0.001$ )	0.75 (0.37-1.50, $p=0.413$ )
<b>Source du greffon</b>			
- PBSC	243 (64.6%)	-	-
- BM	97 (25.8%)	0.89 (0.64-1.24, $p=0.502$ )	-
- CB	36 (9.6%)	1.06 (0.67-1.68, $p=0.800$ )	-
<b>Type de donneur</b>			
- MSD	177 (47.1%)	-	-
- MUD	124 (33%)	1.14 (0.83-1.57, $p=0.412$ )	-
- Haplo	16 (4.3%)	1.48 (0.75-2.95, $p=0.261$ )	-

- 9/10 <sup>e</sup>	23 (6.1%)	1.26 (0.70-2.26, p=0.439)	-
- CB	36 (9.6%)	1.19 (0.74-1.92, p=0.472)	-

Tableau 13. Facteurs influençant la survie sans rechute (analyse univariée et multivariée).

Caractéristiques	N = 376	HR (univarié)	HR (multivarié)
<b>Age médian à l'ACSH</b>	48,8 ans (18-70.5)	1.01 (1.00-1.02, p=0.220)	-
<b>Sexe</b>			
- Homme	194 (51.6%)	-	-
- Femme	182 (48.4%)	0.70 (0.53-0.93, p=0.012)	0.90 (0.66-1.22, p=0.489)
<b>Catégorie ELN 2017</b>			
- Favorable	41 (10.9%)	-	-
- Intermédiaire	159 (42.3%)	1.29 (0.75-2.20, p=0.354)	1.16 (0.68-1.99, p=0.585)
- Défavorable	104 (27.7%)	2.23 (1.30-3.84, p=0.004)	1.67 (0.96-2.93, p=0.071)
<b>Statut à l'ACSH</b>			
- Rémission	304 (80.9%)	-	-
- Maladie active	72 (19.1%)	3.70 (2.73-5.01, p<0.001)	3.04 (1.58-5.85, p=0.001)
<b>Conditionnement</b>			
- RIC	209 (55.6%)	-	-
- MAC	72 (19.1%)	0.90 (0.65-1.23, p=0.510)	0.83 (0.54-1.26, p=0.376)
- Séquentiel	46 (12.2%)	3.00 (2.07-4.34, p<0.001)	0.92 (0.46-1.85, p=0.820)
<b>Source du greffon</b>			
- PBSC	243 (64.6%)	-	-
- BM	97 (25.8%)	0.80 (0.58-1.12, p=0.193)	-
- CB	36 (9.6%)	1.11 (0.71-1.75, p=0.639)	-
<b>Type de donneur</b>			
- MSD	177 (47.1%)	-	-
- MUD	124 (33%)	1.18 (0.86-1.61, p=0.302)	-
- Haplo	16 (4.3%)	1.35 (0.68-2.68, p=0.391)	-
- 9/10 <sup>e</sup>	23 (6.1%)	1.44 (0.83-2.49, p=0.193)	-
- CB	36 (9.6%)	1.31 (0.82-2.09, p=0.256)	-

Les mêmes analyses ont été faites pour la TRM et l'incidence de rechute (Tableaux 14 et 15). Pour la première, les facteurs significatifs persistants en analyse multivariée étaient le sexe féminin (favorable, HR à 0.53, p=0.016) et la maladie active à l'ACSH (défavorable, HR

à 2.60, p=0.012). Pour la rechute, seule la maladie active persistait de façon significative comme facteur défavorable (HR à 2.02, p=0.047).

Tableau 14. Facteurs influençant la mortalité liée à la greffe (TRM) (analyse univariée et multivariée).

Caractéristiques	N = 376	HR (univarié)	HR (multivarié)
<b>Age médian à l'ACSH</b>	48.8 ans (18-70.5)	1.00 (0.98-1.01, p=0.760)	-
<b>Sexe</b>			
- Homme	194 (51.6%)	-	-
- Femme	182 (48.4%)	0.53 (0.32-0.87, p=0.013)	0.53 (0.31-0.89, p=0.016)
<b>Catégorie ELN 2017</b>			
- Favorable	41 (10.9%)	-	-
- Intermédiaire	159 (42.3%)	2.38 (0.73-7.77, p=0.150)	1.84 (0.55-6.17, p=0.320)
- Défavorable	104 (27.7%)	2.01 (0.59-6.91, p=0.270)	1.46 (0.42-5.06, p=0.550)
<b>Statut à l'ACSH</b>			
- Rémission	304 (80.9%)	-	-
- Maladie active	72 (19.1%)	2.47 (1.47-4.15, p=0.001)	2.60 (1.23-5.52, p=0.012)
<b>Conditionnement</b>			
- RIC	209 (55.6%)	-	-
- MAC	72 (19.1%)	1.94 (1.16-3.27, p=0.012)	0.74 (0.28-1.98, p=0.550)
- Séquentiel	46 (12.2%)	1.80 (0.86-3.77, p=0.120)	0.87 (0.31-2.44, p=0.790)
<b>Source du greffon</b>			
- PBSC	243 (64.6%)	-	-
- BM	97 (25.8%)	2.09 (1.26-3.46, p=0.004)	1.72 (0.70-4.25, p=0.240)
- CB	36 (9.6%)	0.94 (0.38-2.37, p=0.900)	1.17 (0.46-2.99, p=0.740)
<b>Type de donneur</b>			
- MSD	177 (47.1%)	-	-
- MUD	124 (33%)	1.11 (0.64-1.91, p=0.710)	-
- Haplo	16 (4.3%)	1.65 (0.57-4.80, p=0.360)	-
- 9/10 <sup>e</sup>	23 (6.1%)	1.37 (0.52-3.56, p=0.530)	-
- CB	36 (9.6%)	0.80 (0.31-2.03, p=0.630)	-

Tableau 15. Facteurs influençant la rechute (analyse univariée et multivariée).

Caractéristiques	N = 376	HR (univarié)	HR (multivarié)
<b>Age médian à l'ACSH</b>	48.8 ans (18-70.5)	1.01 (1.00-1.02, p=0.074)	-
<b>Sexe</b>			
- Homme	194 (51.6%)	-	-
- Femme	182 (48.4%)	0.92 (0.66-1.28, p=0.630)	-
<b>Catégorie ELN 2017</b>			
- Favorable	41 (10.9%)	-	-
- Intermédiaire	159 (42.3%)	1.00 (0.53-1.86, p=0.990)	0.91 (0.48-1.72, p=0.780)
- Défavorable	104 (27.7%)	1.99 (1.06-3.73, p=0.031)	1.60 (0.83-3.08, p=0.160)
<b>Statut à l'ACSH</b>			
- Rémission	304 (80.9%)	-	-
- Maladie active	72 (19.1%)	2.26 (1.53-3.35, p<0.001)	2.02 (1.01-4.04, p=0.047)
<b>Conditionnement</b>			
- RIC	209 (55.6%)	-	-
- MAC	72 (19.1%)	0.55 (0.37-0.83, p=0.004)	0.84 (0.47-1.48, p=0.540)
- Séquentiel	46 (12.2%)	2.24 (1.39-3.61, p=0.001)	1.03 (0.45-2.36, p=0.940)
<b>Source du greffon</b>			
- PBSC	243 (64.6%)	-	-
- BM	97 (25.8%)	0.44 (0.28-0.69, p<0.001)	0.68 (0.34-1.34, p=0.270)
- CB	36 (9.6%)	1.19 (0.70-2.01, p=0.520)	1.34 (0.79-2.26, p=0.280)
<b>Type de donneur</b>			
- MSD	177 (47.1%)	-	-
- MUD	124 (33%)	1.16 (0.80-1.70, p=0.440)	-
- Haplo	16 (4.3%)	0.97 (0.38-2.45, p=0.950)	-
- 9/10 <sup>e</sup>	23 (6.1%)	1.31 (0.69-2.49, p=0.410)	-
- CB	36 (9.6%)	1.57 (0.91-2.71, p=0.110)	-

## Partie III – Rechutes et rechutes tardives

### A) Rechutes

Dans notre cohorte, la majorité des rechutes survient dans la première année (26%) puis le taux de rechutes chez les patients vivants en rémission diminue significativement dans la deuxième année (8.1%,  $p < 0.0001$ ) mais reste encore élevé. Ce taux reste stable dans la troisième année (7%) puis diminue à 2% dans la quatrième année suivant la greffe. Le nombre de rechutes est entre 0 et 3 dans les années suivantes, avec une rechute qui a pu être observée jusque dans la dixième année suivant la greffe (Tableau 16).

Considérant tous les patients en rechute (N=144, 38% de la cohorte entière), 68% présentent une rechute dans la première année, 80.5% dans les deux premières années et 90,2% dans les trois premières années. Le taux brut de rechute pour les patients vivants à un an et toujours en rémission est de 20.8% (46/221).

Tableau 16. Nombres bruts de rechutes dans les années suivant la greffe pour la cohorte totale.

Année suivant la greffe (mois)	Rechutes N=144 (38%)	Patients vivants sans rechute à la fin de l'année considérée post-greffe
Première année (0-12)	98/376 (26%)	221
Deuxième année (12-24)	18/221 (8.1%)	198
Troisième année (24-36)	14/198 (7%)	179
Quatrième année (36-48)	4/179 (2.2%)	
Cinquième année (48-60)	3 rechutes	146
Sixième année (60-72)	2 rechutes/146 (1.3%)	
Septième année (72-84)	1 rechute	
Huitième année (84-96)	0 rechute	
Neuvième année (96-108)	3 rechutes	
Dixième année (108-120)	1 rechute	

## **B) Caractéristiques des rechutes tardives**

Pour notre étude, nous avons considéré les patients vivants et en rémission complète persistante à 2 ans de la greffe (n=198) et nous avons comparés les patients qui ont rechuté (groupe rechute tardive) versus ceux qui n'ont pas rechuté (groupe sans rechute tardive) après cette date.

Une rechute tardive a été documentée chez 28 patients, soit 7.4% de la cohorte globale initiale. Pour les patients vivants à 2 ans, cela représente encore 14% des patients. La plupart de ces 28 patients a présenté une forme de rechute similaire au diagnostic, à la fois cliniquement et biologiquement (Tableau 18). Le groupe rechute tardive avait un âge médian de 54.7 ans et était composé d'une majorité de femmes (67.9%) (Tableau 17). Les catégories ELN 2017 favorable, intermédiaire et défavorable étaient retrouvées chez respectivement 7.1%, 35.7% et 28.6% des patients (inconnue chez 28.6%). La plupart des patients était en rémission avant l'ACSH (85.7%). Le conditionnement RIC représentait 53.6% des patients, devant le MAC (42.9%) et le séquentiel (3.6%). Les sources de greffon étaient par ordre de fréquence les PBSC (53.6%), la moelle osseuse (35.7%) et le CB (10.7%). Les principaux types de donneur étaient les donneurs géno-identiques et phéno-identiques (50% et 28.6%). Les survenues de GVHD aiguë de grade 1-2 et de grade 3-4 étaient de 46.4% et de 46.4%, respectivement. Aucun n'avait présenté une GVHD chronique extensive.

Parmi les 28 patients présentant une rechute tardive (Tableau 18), la plupart ont présenté une rechute médullaire isolée (n=19/28, 68%). Six ont présenté une rechute extra-médullaire (5 sarcomes myéloïdes dont un cutané et 1 envahissement neuroméningé), 2 ont rechuté sous forme de SMD et 1 a présenté une rechute moléculaire (LAM Phi+). La cytogénétique à la rechute tardive, lorsqu'elle est disponible, est majoritairement identique à la cytogénétique du diagnostic. Il existe de nombreuses données manquantes pour la biologie moléculaire mais là aussi on observe pour les patients renseignés une majorité de cas avec la même biologie moléculaire qu'au diagnostic.

Les caractéristiques des patients présentant une rechute tardive ont été comparées avec celles des patients sans rechute tardive. Seule l'incidence de GVHD chronique était significativement différente entre les deux groupes, avec un quart des patients ne rechutant pas

tardivement ayant présenté une GVHD chronique extensive post-ACSH versus 0% dans le groupe des rechutes tardives ( $p < 0.004$ ) (Tableau 17).

Tableau 17. Caractéristiques des patients vivants en rémission complète à 2 ans de l'ACSH présentant une rechute tardive et comparaison avec les patients sans rechute tardive.

Caractéristiques	Rechutes tardives N = 28 (IQR/%)	Pas de rechute tardive N = 170 (IQR/%)	P-value ( $\chi^2$ ou t-test)
<b>Age médian à l'ACSH</b>	54.7 (+/-21,9)	50.1 (+/-25,5)	0.228
<b>Sexe</b>			0.24
- Homme	9 (32.1%)	78 (45.8%)	
- Femme	19 (67.9%)	92 (54.2%)	
<b>Catégorie ELN 2017</b>			0.25
- Favorable	2 (7.1%)	25 (14.7%)	
- Intermédiaire	10 (35.7%)	81 (47.2%)	
- Défavorable	8 (28.6%)	32 (19%)	
- Inconnue	8 (28.6%)	32 (19%)	
<b>Statut à l'ACSH</b>			0.195
- Rémission	24 (85.7%)	161 (94.7%)	
- Maladie active	4 (14.3%)	9 (5.3%)	
<b>Conditionnement</b>			0.66
- RIC	15 (53.6%)	104 (61.1%)	
- MAC	12 (42.9%)	58 (34.1%)	
- Séquentiel	1 (3.6%)	8 (4.8%)	
<b>Source du greffon</b>			0.54
- PBSC	15 (53.6%)	109 (64.1%)	
- BM	10 (35.7%)	45 (26.5%)	
- CB	3 (10.7%)	16 (9.4%)	
<b>Type de donneur</b>			0.58
- MSD	14 (50%)	82 (48.2%)	
- MUD	8 (28.6%)	58 (34.1%)	
- Haplo	0 (0%)	6 (3.5%)	
- 9/10 <sup>e</sup>	3 (17.9%)	8 (4.7%)	
- CB	3 (3.6%)	16 (9.4%)	
<b>GVHD aiguë</b>			0.72
- Non	13 (46.4%)	83 (48.8%)	
- Grade 1-2	13 (46.4%)	68 (40%)	

- <b>Grade 3-4</b>	2 (7.1%)	19 (11.1%)	
<b>GVHD chronique</b>			0.004
- <b>Non</b>	28 (100%)	126 (74.1%)	
- <b>Extensive</b>	0 (0%)	44 (25.9%)	

Tableau 18. Caractéristiques et évolution à la rechute des patients présentant une rechute tardive.

Patients	Délai avant rechute (années)	Durée suivi (années)	Forme extramédullaire	Cytologie	Anomalies cytogénétique à la rechute	Anomalies moléculaires à la rechute	Rattrapage	DLI	2 <sup>e</sup> ACSH	Autres traitements	Réponse	Statut	Cause décès
1	3.68	6.01	-	Identique	Identique	Identique	Intensif	-	Oui		RC	Décédé	Rechute
2	4.63	6.25	-	Identique	Identique	-	Intensif	-	Oui		RC	Décédé	Rechute
3	2.14	2.37	-	Identique	-	-	-	Oui	-		Échec	Décédé	Rechute
4	5.60	9.93	-	AREB2	Monosomie 7	-	Azacidine	-	Oui		RC	Décédé	ADV
5	8.10	13.79	-	AREB1	Monosomie 7	-	Azacidine	Oui	Oui		RC	Vivant	-
6	2.32	9.56	-	Identique	Identique	-	Intensif	-	Oui		RC	Décédé	Rechute
7	2.40	6.29	-	Identique	Identique	Identique	Intensif	Oui	-		RC	Décédé	Rechute
8	3.02	3.19	Oui (isolée)	-	-	-	-	-	-	RT	Échec	Décédé	Rechute
9	3.55	6.59	-	Identique	Identique	-	Protocole	Oui	-		RC	Décédé	Rechute
10	2.22	13.31	-	Identique	Identique	-	Azacidine	Oui	-		RC	Vivant	-
11	2.86	3.87	-	Identique	Complexe	Identique	Intensif	-	Oui		RC	Décédé	EBV/SAM
12	2.86	30.93	-	Identique	Identique	-	Intensif	-	Oui		RC	Vivant	-
13	5.46	6.50	Oui (isolée)	-	-	-	Azacidine	-	-	RT + orchidectomie	RC	Décédé	Rechute
14	8.05	8.74	Oui	Identique	Identique	FLT3+	Azacidine	-	-		Échec	Décédé	Rechute
15	2.18	3.98	-	Identique	Évolution clonale	-	Intensif	-	Oui		RC	Décédé	Rechute
16	2.58	4.53	-	Identique	Identique	-	Azacidine	-	-		RC	Décédé	Rechute
17	4.34	4.41	-	Identique	Identique	-	Azacidine	-	-		Échec	Décédé	Rechute
18	8.36	10.19	-	Identique	Identique	-	Azacidine	-	-		RC	Décédé	Choc septique
19	2.00	3.68	Oui (isolée)	-	-	-	Azacidine	-	-	RT	RC	Décédé	Rechute
20	4.49	11.67	-	Rechute moléculaire	Identique	Identique	-	-	-	Glivec	RC	Vivant	-
21	3.79	6.91	-	Identique	Identique	Identique	Intensif	-	Oui		RC	Vivant	-
22	2.16	2.18	-	-	-	-	-	-	-		Échec	Décédé	Rechute
23	2.57	4.55	-	Identique	Identique	Identique	Azacidine	Oui	-	Sorafenib	RC	Décédé	Rechute
24	6.04	9.38	-	-	-	-	-	-	-		RC	Décédé	Rechute
25	2.99	3.46	-	-	-	-	-	-	-		-	Décédé	Inconnue
26	2.31	5.13	Oui	Identique	Identique	-	Intensif	-	Oui		RC	Décédé	Rechute
27	2.93	5.34	Oui (isolée)	-	-	-	-	Oui	-	RT	Échec	Décédé	Rechute
28	9.11	11.84	-	Identique	t(X;20)	FLT3-	Intensif	-	Oui		RC	Décédé	Rechute

### C) Évolution des patients à partir de 2 ans post allogreffe

A partir de 2 ans post-ACSH, la survie globale à 1 an, 2 ans et 5 ans est de 97.5% (IC 95% de 95.3 à 99.7%), 95.4% (IC 95% de 92.4 à 98.4%) et 89% (IC 95% de 84.3 à 93.8%), respectivement (Figure 10). La survie sans maladie à 1 an, 2 ans et 5 ans est de 92.4% (IC 95% de 88.7 à 96.1%), 89.7% (IC 95% de 85.6 à 94.1%) et 86.6% (IC 95% de 81.9 à 91.7%), respectivement (Figure 11). Le taux de rechute à 1 an, 2 ans et 5 ans est de 7,4% (IC 95% de 3.2 à 11%), 9.1% (IC 95% de 5.6 à 13.3%) et de 12.1% (IC 95% de 8.4 à 15.9%) (Figure 12). On peut observer sur la Figure 12 l'absence de plateau avec au fil du temps des patients qui continuent à rechuter très tardivement (même après 7 ans) après la greffe. Parmi les patients rechutant après 2 ans, 23/28 (82%) sont décédés. Par comparaison, parmi les patients sans rechute après 2 ans, seulement 7/170 (4%) sont décédés à la date des analyses.

Figure 10. Survie globale des patients en vie et en rémission à 2 ans.

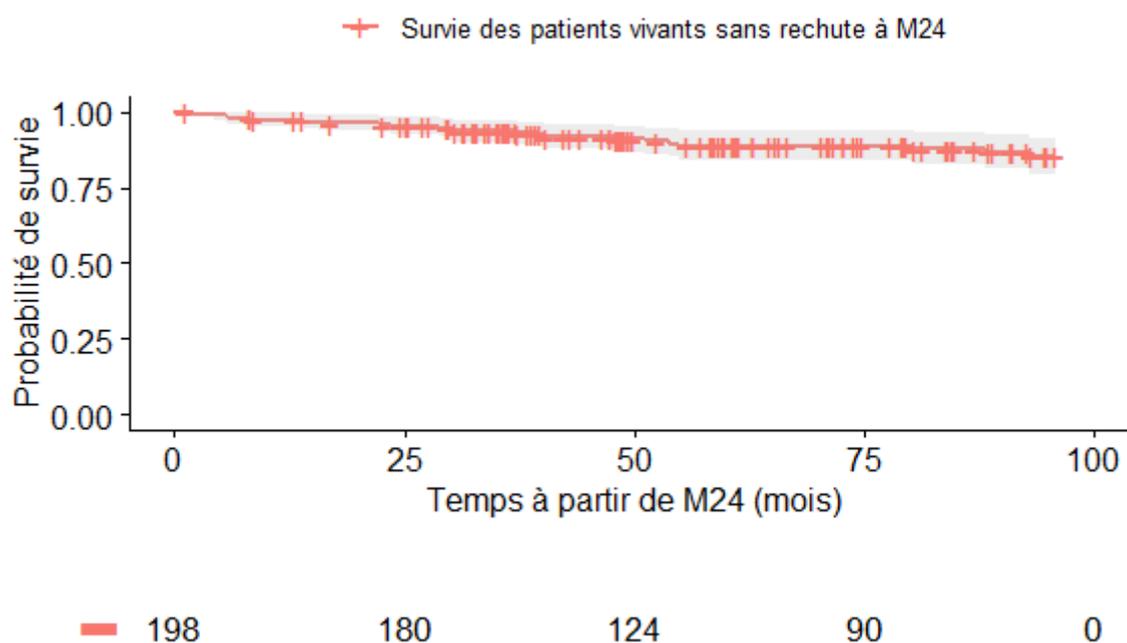


Figure 11. Survie sans maladie des patients en vie et en rémission à 2 ans.

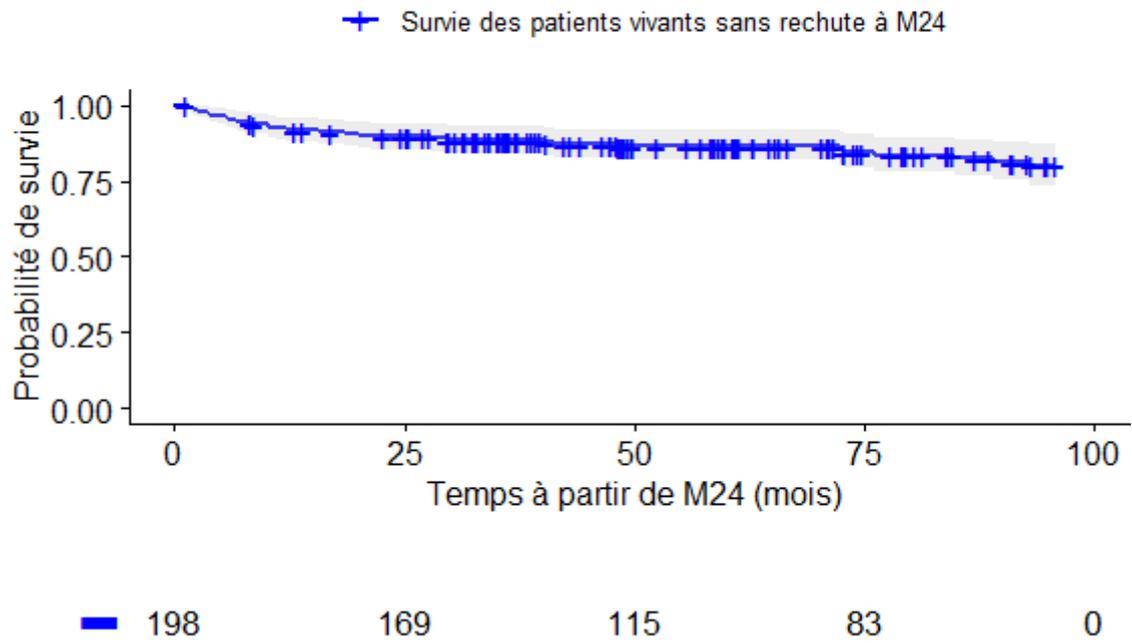
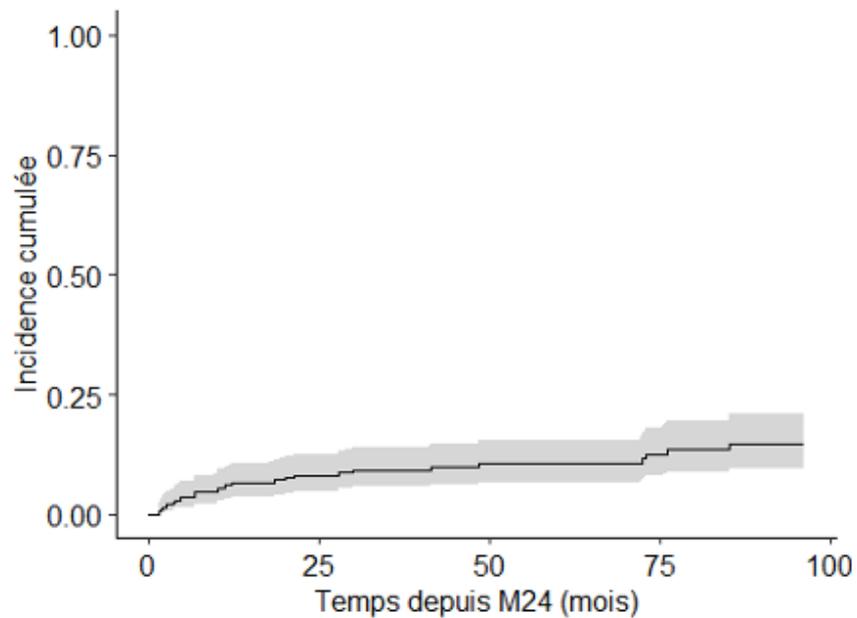


Figure 12. Survenue de rechute chez les patients en vie et en rémission à 2 ans



## D) Analyses univariées et multivariées : détermination de facteurs prédictifs de la survie globale et de la rechute chez les patients vivants en rémission complète après 2 ans post-ACSH

Les analyses ne mettent pas en évidence de facteurs influençant significativement la survie globale (Tableau 19). Par contre, on retrouve des facteurs prédictifs de l'absence de rechute après 2 ans en analyse multivariée que sont un âge plus jeune au diagnostic de la LAM (< médian 48.5 ans) (HR à 1.04, IC 95% de 1.00 à 1.07, p=0.027) et le fait d'avoir développé une GVHD chronique extensive sans calcul possible d'un HR devant l'absence d'évènement pour ces patients (p<0,001) (Tableau 20). En effet, aucun des patients vivants et en rémission complète à 2 ans post-greffe et ayant développé une GVHD chronique extensive n'a présenté une rechute tardive. Aucun des patients ayant bénéficié d'une greffe haplo-identique et vivant en rémission à 2 ans n'a également rechuté mais ceci ne représente que 6 patients.

Tableau 19. Facteurs influençant la survie globale après 2 ans (analyses univariée et multivariée)

Caractéristiques	N = 198 (IQR/%)	HR (univarié)	HR (multivarié)
<b>Age médian à l'ACSH</b>	48.5 ans (14.9)	1.03 (1.00-1.06, p=0.098)	1.03 (0.99-1.06, p=0.112)
<b>Sexe</b>			
- Homme	87 (43.9%)	-	-
- Femme	111 (56.1%)	1.31 (0.55-3.13, p=0.538)	-
<b>Catégorie ELN 2017</b>			
- Favorable	27 (17.1%)	-	-
- Intermédiaire	91 (57.6%)	0.70 (0.19-2.56, p=0.588)	-
- Défavorable	40 (25.3%)	1.04 (0.26-4.19, p=0.954)	-
<b>Statut à l'ACSH</b>			
- Rémission	185 (93.4%)	-	-
- Maladie active	13 (6.6%)	2.67 (0.79-9.01, p=0.115)	2.50 (0.74-8.47, p=0.141)
<b>Conditionnement</b>			
- RIC	119 (60.1%)	-	-
- MAC	70 (35.4%)	0.94 (0.39-2.26, p=0.888)	-
- Séquentiel	9 (4.5%)	1.15 (0.15-8.85, p=0.893)	-
<b>Source du greffon</b>			
- PBSC	124 (62.6%)	-	-
- BM	55 (27.8%)	1.01 (0.39-2.64, p=0.986)	-

- <b>CB</b>	19 (9.6%)	2.22 (0.71-7.00, p=0.171)	-
<b>Type de donneur</b>			
- <b>MSD</b>	96 (48.5%)	-	-
- <b>MUD</b>	66 (33.3%)	2.47 (0.92-6.69, p=0.074)	-
- <b>Haplo</b>	6 (3.0%)	0.00 (0.00-Inf, p=0.997)	-
- <b>9/10<sup>e</sup></b>	11 (5.6%)	3.02 (0.62-14.72, p=0.172)	-
- <b>CB</b>	19 (9.6%)	3.46 (1.01-11.88, p=0.48)	-
<b>GVHD aiguë</b>			
- <b>Non</b>	96 (48.5%)	-	-
- <b>Grade 1-2</b>	81 (40.9%)	1.24 (0.49-3.12, p=0.650)	-
- <b>Grade 3-4</b>	21 (10.6%)	2.27 (0.70-7.37, p=0.174)	-
<b>GVHD chronique</b>			
- <b>Non</b>	154 (77.8%)	-	-
- <b>Extensive</b>	44 (22.2%)	0.53 (0.16-1.78, p=0.303)	-

Tableau 20. Facteurs influençant la rechute tardive (analyses univariée et multivariée)

Caractéristiques	N = 198 (IQR/%)	HR (univarié)	HR (multivarié)
<b>Age médian à l'ACSH</b>	48.5 ans (14.9)	1.03 (1.00-1.07, p=0.042)	1.04 (1.00-1.07, p=0.027)
<b>Sexe</b>			
- <b>Homme</b>	87 (43.9%)	-	-
- <b>Femme</b>	111 (56.1%)	1.51 (0.65-3.51, p=0.340)	-
<b>Catégorie ELN 2017</b>			
- <b>Favorable</b>	27 (17.1%)	-	-
- <b>Intermédiaire</b>	91 (57.6%)	1.22 (0.27-5.48, p=0.790)	-
- <b>Défavorable</b>	40 (25.3%)	2.52 (0.53-11.96, p=0.240)	-
<b>Statut à l'ACSH</b>			
- <b>Rémission</b>	185 (93.4%)	-	-
- <b>Maladie active</b>	13 (6.6%)	2.47 (0.72-8.41, p=0.150)	3.01 (0.74-12.16, p=0.120)
<b>Conditionnement</b>			
- <b>RIC</b>	119 (60.1%)	-	-
- <b>MAC</b>	70 (35.4%)	0.74 (0.29-1.91, p=0.540)	-
- <b>Séquentiel</b>	9 (4.5%)	0.95 (0.12-7.50, p=0.960)	-
<b>Source du greffon</b>			
- <b>PBSC</b>	124 (62.6%)	-	-
- <b>BM</b>	55 (27.8%)	0.70 (0.25-1.93, p=0.490)	-

- <b>CB</b>	19 (9.6%)	1.21 (0.37-3.97, p=0.750)	-
<b>Type de donneur</b>			
- <b>MSD</b>	96 (48.5%)	-	-
- <b>MUD</b>	66 (33.3%)	1.40 (0.55-3.58, p=0.480)	0.89 (0.32-2.52, p=0.830)
- <b>Haplo</b>	6 (3.0%)	0.00 (0.00-0.00, p<0.001)	0.00 (0.00-0.00, p<0.001)
- <b>9/10<sup>e</sup></b>	11 (5.6%)	3.27 (0.92-11.64,	1.91 (0.52-6.95, p=0.330)
- <b>CB</b>	19 (9.6%)	p=0.067) 1.67 (0.47-5.94, p=0.430)	1.10 (0.31-3.97, p=0.880)
<b>GVHD aigue</b>			
- <b>Non</b>	96 (48.5%)	-	-
- <b>Grade 1-2</b>	81 (40.9%)	1.24 (0.54-2.86, p=0.610)	-
- <b>Grade 3-4</b>	21 (10.6%)	0.83 (0.18-3.68, p=0.800)	-
<b>GVHD chronique</b>			
- <b>Non</b>	154 (77.8%)	-	-
- <b>Extensive</b>	44 (22.2%)	0.00 (0.00-0.00, p<0.001)	0.00 (0.00-0.00, p<0.001)

### E) Traitement de la LAM à la rechute chez les patients présentant une rechute tardive

Sur les 28 patients rechutant tardivement, 25 (89%) ont été retraités (Tableau 18). La majorité de ces patients (19 sur 25, 76%) a obtenu une nouvelle rémission complète après rattrapage. Dix patients ont reçu une chimiothérapie intensive, permettant une deuxième rémission complète pour chacun d'entre eux. Neuf de ces patients (90%) ont ensuite été consolidés par une deuxième ACSH. Six ont rechuté après celle-ci et sont décédés de rechute. Deux patients sont décédés de TRM et seulement 2 patients sont encore vivants en deuxième rémission au moment des analyses.

Dix patients ont reçu un traitement non intensif avec de l'azacitidine, permettant une deuxième rémission complète chez 8 d'entre eux. L'azacitidine a été suivi d'une deuxième ACSH seulement chez 2 patients dont un est encore vivant et l'autre est décédé de TRM. L'azacitidine a été associé à des DLI chez 2 patients, dont un est vivant et l'autre est décédé de rechute. L'azacitidine a été associé à une radiothérapie chez 2 patients avec sarcome myéloïde. Malheureusement ces 2 patients ont rechuté et sont décédés de rechute. Finalement 4 patients ont reçu l'azacitidine seul et tous sont décédés dont 3 de rechute.

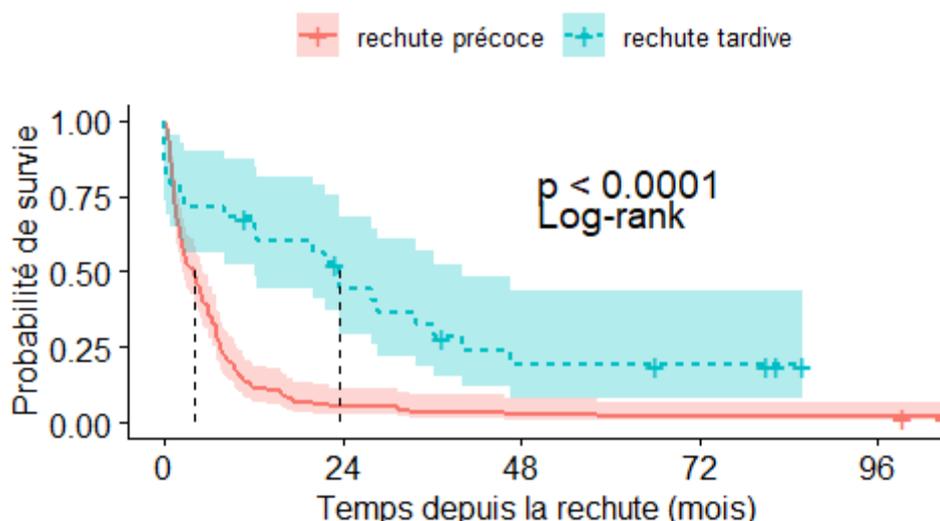
Pour les 5 derniers patients, un premier a reçu des DLI seules sans efficacité, un deuxième de la radiothérapie seule sans efficacité, un troisième des DLI et radiothérapie sans efficacité, un quatrième a participé à un protocole thérapeutique permettant une rémission. Ces 4 derniers patients sont tous décédés de rechute. Le cinquième patient en rechute moléculaire de sa LAM Ph+ est toujours vivant sous Imatinib.

Parmi les 28 patients, seuls 5 patients (17.8%) sont encore en rémission et en vie au moment des analyses de l'étude, incluant 3 ayant reçu une deuxième allogreffe, 1 de l'azacitidine avec DLI et un dernier de l'imatinib pour une rechute moléculaire. La cause de décès pour les autres 23 patients est majoritairement la rechute (n=19/23, 83%).

#### **F) Comparaison des patients rechutant précocement (avant 2 ans post-greffe) et patients rechutant tardivement (après 2 ans post-greffe)**

Dans les 2 ans post-greffe 116/376 patients ont rechuté (30.8%) vs 28 patients/198 (14%) après 2 ans. Après la rechute, la survie globale à 1 an et 2 ans chez les patients présentant une rechute précoce est de 11.2% (IC 95% de 6.7 à 18.7%) et 5.1% (IC 95% de 2.3% à 11.2%) respectivement. Celle des patients présentant une rechute tardive est de 67.9% (IC 95% de 52.5 à 87.6%) et 44.7% (IC 95% de 29.2% à 68.2%), respectivement. La différence entre leur survie globale est significative ( $p < 0.0001$ ) (Figure 13).

Figure 13. Comparaison des survies globales après rechute précoce versus après rechute tardive



# Discussion

L'objectif de cette étude rétrospective monocentrique était de s'intéresser aux rechutes survenant chez des patients adultes porteurs de LAM, vivants et en rémission complète plus de 2 ans après une première ACSH. En effet, après avoir observé un certain nombre de rechutes tardives dans notre centre, nous avons voulu mieux décrire ce phénomène et voir si des facteurs prédictifs pouvaient être identifiés.

La première question qui se pose est de définir la rechute tardive dans les LAM. L'absence de standardisation en ce qui concerne cette définition rend déjà difficile les interprétations des résultats dans les diverses études disponibles sans greffe (134–139). Ceci est encore plus marquant pour la rechute tardive post-ACSH, avec une seule étude conséquente publiée, utilisant un délai de plus d'un an pour définir la rechute tardive (140). Ici, notre choix de définir la rechute tardive après 2 ans a reposé principalement, comme déjà mentionné, sur le fait que 80% des rechutes (c'est-à-dire la majorité) surviennent dans les deux premières années mais aussi afin d'avoir un nombre suffisant de patients avec rechute tardive pour permettre des comparaisons et des analyses assez robustes et mettre en évidence des facteurs prédictifs.

Dans notre étude, 38% des patients de notre cohorte totale ont rechuté, la plupart dans la première année (n=98). Dix-huit rechutes surviennent encore la 2ème année, 14 la troisième année, 4 la quatrième année puis elles deviennent plutôt rares (de 0 à 3 par an) les années suivantes. Il faut noter néanmoins l'absence de plateau et des rechutes extrêmement tardive (jusque dans la 10ème année).

Globalement, 90% des rechutes sont documentées dans les 3 premières années. Ce dernier taux est quasi similaire à l'étude de Watts où 97.4% des patients (essentiellement non allogreffés) rechutent dans les 3 ans post-rémission (138). Néanmoins, notre taux de rechute tardive n'est pas négligeable. Notre étude montre en effet que si 30.8% de patients de la cohorte totale rechutent dans les 2 ans post-greffe, il y a encore 14.1% des patients vivants en rémission à 2 ans post-greffe qui rechutent tardivement, voire très tardivement après la greffe. Dans l'étude de Craddock *et al*, le taux de rechute est de 9.7% à partir de 1 an post-greffe (140). Dans notre cohorte, ce taux est de 20.8%, suggérant des populations avec des caractéristiques différentes et probablement une population plus à risque en ce qui nous concerne.

Les rechutes tardives ont donc concerné 28 patients ce qui représente 7.4% de la cohorte totale. Les patients semblent présenter majoritairement les mêmes caractéristiques qu'au diagnostic. En effet, la majorité a eu une présentation clinique et cytologique identique. Cependant, six de nos patients avaient une atteinte extra-médullaire lors de la rechute tardive. Harris et al rapportent une incidence cumulée à 5 ans de rechute extra-médullaire (hors greffe) de 9% avec une survenue plus tardive qu'en cas de rechute médullaire (148). Ils mettent en évidence plusieurs facteurs prédictifs de cette forme particulière de rechute dont la présence antérieure d'une forme extra-médullaire, une LAM4 ou LAM5, une cytogénétique défavorable et une maladie avancée au moment de l'ACSH. Dans leur étude, la GVHD chronique ne protégeait pas contre la rechute extra-médullaire, contrairement à la rechute médullaire. Sur le plan cytogénétique, là encore notre étude montre que majoritairement les patients avec rechute tardive semblent présenter les mêmes caractéristiques qu'au diagnostic. Ceci semble corroboré les données de l'étude de Watts et al (138). En effet, parmi les 14 patients avec rechute tardive (incluant un seul préalablement allogreffé), 7 patients ont été testés pour le caryotype au moment du diagnostic et à la rechute. Tous les patients ont été documentés avec le même caryotype normal aux 2 temps considérés. Medeiros et al rapportent aussi, malgré des données manquantes, des cytogénétiques inchangées entre le diagnostic et la rechute après 5 ans (139). De telles données ne sont pas disponibles dans l'étude consacrée spécifiquement aux rechutes tardives post-allogreffé de l'EBMT (139). Concernant la biologie moléculaire, 6 sur 8 patients dans notre étude ont présenté eux aussi les mêmes anomalies. Globalement on observe donc une stabilité des caractéristiques de la maladie au cours de l'évolution. Ces données doivent néanmoins être prises avec précaution car de nombreuses données biologiques sont manquantes et nos résultats ne concernent que peu de patients. Nous n'avons malheureusement pas pu également collecter les caractéristiques des rechutes précoces pour comparaison.

Ce qui pose aussi une deuxième question, à savoir quelle est la véritable cause et le mécanisme de cette rechute tardive post-allogreffé. Compte-tenu de cette stabilité entre le diagnostic et la rechute, on pourrait évoquer une simple récurrence de la même maladie à partir du même clone initial. La littérature évoque en fait deux pistes: une évolution clonale du clone initial ou une deuxième leucémie liée aux traitements reçus par le patient (10). Ding et al ont décrit deux modèles d'évolution clonale (149). Dans le premier cas, le clone majoritaire au diagnostic, dit fondateur, a acquis des nouvelles mutations et évolué vers le clone de la rechute. Dans le deuxième cas, un sous-clone a survécu au traitement et s'est développé lors de la

rechute. La première situation semble la plus fréquente au vu des résultats de Yilmaz et al (151). La récurrence de la maladie pourrait être favorisée par une sénescence de la surveillance immunitaire, qui devenue défectueuse, entraînerait une tolérance immunitaire vis-à-vis des cellules leucémiques résiduelles, notamment sur les sites périphériques (150). Il est aussi décrit une diminution voire une perte des molécules du CMH par les cellules leucémiques, qui ne sont alors plus reconnues par le système immunitaire du donneur (148). Le rôle d'un environnement immunosuppresseur a été rapporté, avec notamment avec la présence de cellules T régulatrices ou de cellules myéloïdes suppressives (149). La survenue d'une nouvelle LAM, quant à elle, secondaire au traitement, serait plutôt rare, et exceptionnelle une rechute à partir du greffon lui-même (151). Nous n'avons malheureusement pas pu étudier par un panel complet de mutations les cellules leucémiques chez nos patients faute de matériel mais il semble probable aussi (du fait de la stabilité cytogénétique et moléculaire) que le clone initial soit responsable de la rechute chez nos patients.

Compte-tenu d'un nombre assez important de rechutes tardives, nous avons pu effectuer des analyses comparatives pour mettre en évidence des facteurs favorisant cet événement. Nos résultats montrent que les sujets plus âgés au diagnostic (>48.5 ans) et les patients n'ayant pas développé de GVHD chronique extensive après la greffe sont plus susceptibles de développer une rechute tardive, confirmant les données de l'étude de l'EBMT (139). Ceci suggère un possible impact positif d'un environnement médullaire plus jeune et donc peut être plus immunocompétent pour détruire les cellules leucémiques résiduelles ainsi que d'un effet GVL lié à la GVHD chronique. Nous avons également suspecté un impact possible du conditionnement sur les rechutes tardives mais le bénéfice a utilisé un conditionnement complètement myéloablatif n'a pas été retrouvé ici, à nouveau comme dans l'étude de l'EBMT (139). Il faut donc envisager que d'autres facteurs, peut-être lié à l'environnement tumoral, avec par exemple le déficit de l'immunosurveillance, sont en partie responsable de ces rechutes tardives. Au final, malgré tout, il semble difficile de prédire une rechute tardive chez nos patients.

Nous nous sommes intéressés aussi à la survie des patients rechutant tardivement. Nos résultats montrent que presque la moitié des cas sont encore vivants à 2 ans. Cette survie est aussi meilleure que celle des patients avec rechute précoce (44.7% contre 5.1% à 2 ans,  $p < 0.0001$ ), confirmant des données de la littérature hors greffe (133,140). Ceci suggère une sensibilité conservée aux traitements de rattrapage et une moindre agressivité de la maladie en

cas de récurrence tardive, en rapport avec la stabilité relative du clone initial évoquée plus haut. Cela pose une troisième question, celle du meilleur traitement à proposer à ces patients dont la mortalité brute dans notre étude est de 82% avec pour principale cause de décès la rechute. Il n'y a évidemment aucun standard répertorié. Dans notre étude, 21 patients sur 28 ont obtenu une deuxième rémission complète, après une chimiothérapie intensive ou non intensive (azacitidine), avec ou sans DLI. Pour 11 d'entre eux, le traitement a été consolidé avec une deuxième ACSH. Parmi les 5 patients en vie au moment de l'étude, tous ont reçu une deuxième ACSH ou une association DLI et chimiothérapie, suggérant l'importance de déclencher un effet GVL au-delà de la simple chimiothérapie. De la même façon, Bejanyan *et al.* rapportent avec ces traitements une survie à 1 an chez plus de 50% des patients (133). Ils proposent ainsi que tous les patients présentant une rechute tardive soient considérés pour une deuxième ACSH ou une association chimiothérapie et DLI. L'alloréactivité semble probablement donc aujourd'hui la meilleure option mais le développement de nouvelles drogues dans la LAM (thérapies ciblées, CAR-T cells, anticorps bispécifiques, radioimmunothérapie) pourrait permettre d'améliorer à l'avenir le pronostic de ces patients en rechute tardive (150–154).

Le mieux reste cependant de prévenir la rechute. Les traitements d'entretien prophylactique sont désormais de plus en plus utilisés en post-allogreffe en vue de réduire l'incidence de la rechute. L'azacitidine seule ne semble pas apporter un avantage (155). Des combinaisons de type azacitidine et DLI ou décitabine et vénétoclax semblent prometteuses mais méritent d'être comparées en phase 3 pour en confirmer leur supériorité (156,157). Habituellement administrées pour un an post greffe, ces maintenances pourraient être prolongées pour passer le cap des 2 ou 3 ans sans rechute mais des essais prospectifs sont nécessaires. Enfin, un suivi plus rapproché de la MRD et/ou du chimérisme en post ACSH pourrait permettre d'opérer un tri parmi les patients nécessitant ou non ce traitement d'entretien (152,153).

La quatrième question qui se pose est celle du suivi à long terme des patients LAM allogreffés. Compte tenu des progrès thérapeutiques et donc de meilleures survies, les cliniciens sont confrontés à une augmentation de la file active des patients. Dans notre centre, le passage de relai au médecin traitant est réalisé entre 5 et 10 ans post-allogreffe en l'absence de complications persistantes. En sachant que la survie des patients vivants en rémission à 2 ans de la greffe est proche de celle de la population générale (158) (89% de survivants à 5 ans dans

notre étude pour les patients vivants en rémission à 2 ans post-greffe), et compte-tenu de la rareté des rechutes après 5 ans, il semble licite de poursuivre notre manière de faire.

Pour terminer, dans notre fichier de greffes LAM nantaises, nous avons 54 patients pédiatriques que nous n'avons pas analysé pour le moment. Quelques publications dans la littérature se sont intéressées au sujet des rechutes tardives dans ce contexte. Là aussi, la plupart des rechutes chez les enfants surviennent dans les 3 ans et les rechutes tardives (après 3/5 ans) ne concernent que 1 à 3% du total des rechutes (159–161). Nous prévoyons dans un deuxième temps d'analyser nos patients pédiatriques pour une comparaison avec les adultes.

# Conclusion

En conclusion, notre étude est l'une des premières à décrire dans le détail les rechutes tardives post-allogreffe (après 2 ans) pour des patients adultes atteints de LAM. L'incidence reste rare après 3 ans et la maladie conserve majoritairement les mêmes caractéristiques qu'au diagnostic. Le meilleur traitement semble être une stimulation de l'alloréactivité par une nouvelle allogreffe ou des DLI en combinaison avec la chimiothérapie. Néanmoins si la survie est meilleure qu'en cas de rechute précoce, la plupart des malades meurt de rechute. De nouvelles approches thérapeutiques sont donc nécessaires pour d'abord éviter la rechute (maintenance) et pour ensuite traiter du mieux possible ces rechutes tardives (rattrapage) quand elles surviennent.

# Références

1. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2015 Sep 17;373(12):1136–52.
2. Short NJ, Rytting ME, Cortes JE. Acute myeloid leukaemia. *The Lancet*. 2018 Aug 18;392(10147):593–606.
3. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, Fukutaki K, Fullman N, McGaughey M, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories. *Lancet Lond Engl*. 2018 Nov 10;392(10159):2052–90.
4. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2009 - Previous Version - SEER Cancer Statistics Review [Internet]. SEER. [cited 2022 Jul 15]. Available from: [https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975\\_2009\\_pops09/index.html](https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2009_pops09/index.html)
5. Adès L, Itzykson R, Fenaux P. Myelodysplastic syndromes. *Lancet Lond Engl*. 2014 Jun 28;383(9936):2239–52.
6. Shallis RM, Wang R, Davidoff A, Ma X, Zeidan AM. Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges. *Blood Rev*. 2019 Jul 1;36:70–87.
7. Tsai FD, Lindsley RC. Clonal hematopoiesis in the inherited bone marrow failure syndromes. *Blood*. 2020 Oct 1;136(14):1615–22.
8. Estey E, Döhner H. Acute myeloid leukaemia. *The Lancet*. 2006 Nov 25;368(9550):1894–907.
9. Shlush LI, Mitchell A, Heisler L, Abelson S, Ng SWK, Trotman-Grant A, et al. Tracing the origins of relapse in acute myeloid leukaemia to stem cells. *Nature*. 2017 Jul 6;547(7661):104–8.
10. Cancer Genome Atlas Research Network, Ley TJ, Miller C, Ding L, Raphael BJ, Mungall AJ, et al. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2013 May 30;368(22):2059–74.
11. Shlush LI, Zandi S, Mitchell A, Chen WC, Brandwein JM, Gupta V, et al. Identification of pre-leukaemic haematopoietic stem cells in acute leukaemia. *Nature*. 2014 Feb;506(7488):328–33.
12. Steensma DP, Bejar R, Jaiswal S, Lindsley RC, Sekeres MA, Hasserjian RP, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2015 Jul 2;126(1):9–16.
13. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, Gaidzik VI, Paschka P, Roberts ND, et al. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2016 Jun 9;374(23):2209–21.
14. Lowenberg B, Downing JR, Burnett A. Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 1999 Sep 30;341(14):1051–62.

15. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017 Jan 26;129(4):424–47.
16. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemia: Integrating Morphological, Clinical, and Genomic Data. *Blood*. 2022 Jun 29;blood.2022015850.
17. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol*. 1976 Aug;33(4):451–8.
18. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, et al. Diagnosis and Management of AML in Adults: 2022 ELN Recommendations from an International Expert Panel. *Blood*. 2022 Jul 7;blood.2022016867.
19. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022 Jul;36(7):1703–19.
20. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, Slovak ML, Willman CL, Godwin JE, et al. Age and acute myeloid leukemia. *Blood*. 2006 May 1;107(9):3481–5.
21. Østgård LSG, Nørgaard JM, Sengeløv H, Severinsen M, Friis LS, Marcher CW, et al. Comorbidity and performance status in acute myeloid leukemia patients: a nation-wide population-based cohort study. *Leukemia*. 2015 Mar;29(3):548–55.
22. Ossenkoppele G, Löwenberg B. How I treat the older patient with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2015 Jan 29;125(5):767–74.
23. Röllig C, Ehninger G. How I treat hyperleukocytosis in acute myeloid leukemia. *Blood*. 2015 May 21;125(21):3246–52.
24. Pastore F, Pastore A, Wittmann G, Hiddemann W, Spiekermann K. The role of therapeutic leukapheresis in hyperleukocytotic AML. *PloS One*. 2014;9(4):e95062.
25. Stahl M, Shallis RM, Wei W, Montesinos P, Lengline E, Neukirchen J, et al. Management of hyperleukocytosis and impact of leukapheresis among patients with acute myeloid leukemia (AML) on short- and long-term clinical outcomes: a large, retrospective, multi-center, international study. *Leukemia*. 2020 Dec;34(12):3149–60.
26. Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2010 Jan 21;115(3):453–74.
27. Heuser M, Freeman SD, Ossenkoppele GJ, Buccisano F, Hourigan CS, Ngai LL, et al. 2021 Update on MRD in acute myeloid leukemia: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood*. 2021 Dec 30;138(26):2753–67.
28. Jongen-Lavrencic M, Grob T, Hanekamp D, Kavelaars FG, Al Hinai A, Zeilemaker A,

et al. Molecular Minimal Residual Disease in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2018 Mar 29;378(13):1189–99.

29. Ravandi F, Walter RB, Freeman SD. Evaluating measurable residual disease in acute myeloid leukemia. *Blood Adv*. 2018 Jun 12;2(11):1356–66.
30. Herold T, Rothenberg-Thurley M, Grunwald VV, Janke H, Goerlich D, Sauerland MC, et al. Validation and refinement of the revised 2017 European LeukemiaNet genetic risk stratification of acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020 Dec;34(12):3161–72.
31. Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, Lehmann S, Möllgård L, Stockelberg D, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood*. 2009 Apr 30;113(18):4179–87.
32. Walter RB, Kantarjian HM, Huang X, Pierce SA, Sun Z, Gundacker HM, et al. Effect of complete remission and responses less than complete remission on survival in acute myeloid leukemia: a combined Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and M. D. Anderson Cancer Center Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010 Apr 1;28(10):1766–71.
33. Yates JW, Wallace HJ, Ellison RR, Holland JF. Cytosine arabinoside (NSC-63878) and daunorubicin (NSC-83142) therapy in acute nonlymphocytic leukemia. *Cancer Chemother Rep*. 1973 Dec;57(4):485–8.
34. Fernandez HF, Sun Z, Yao X, Litzow MR, Luger SM, Paietta EM, et al. Anthracycline Dose Intensification in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2009 Sep 24;361(13):1249–59.
35. Löwenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, Schouten HC, Graux C, Ferrant A, et al. High-Dose Daunorubicin in Older Patients with Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2009 Sep 24;361(13):1235–48.
36. Mandelli F, Vignetti M, Suci S, Stasi R, Petti MC, Meloni G, et al. Daunorubicin Versus Mitoxantrone Versus Idarubicin As Induction and Consolidation Chemotherapy for Adults With Acute Myeloid Leukemia: The EORTC and GIMEMA Groups Study AML-10. *J Clin Oncol*. 2009 Nov 10;27(32):5397–403.
37. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Kell J, Cavenagh J, Kjeldsen L, et al. A randomized comparison of daunorubicin 90 mg/m<sup>2</sup> vs 60 mg/m<sup>2</sup> in AML induction: results from the UK NCRI AML17 trial in 1206 patients. *Blood*. 2015 Jun 18;125(25):3878–85.
38. Rowe JM, Neuberg D, Friedenber W, Bennett JM, Paietta E, Makary AZ, et al. A phase 3 study of three induction regimens and of priming with GM-CSF in older adults with acute myeloid leukemia: a trial by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Blood*. 2004 Jan 15;103(2):479–85.
39. Ohtake S, Miyawaki S, Fujita H, Kiyoi H, Shinagawa K, Usui N, et al. Randomized study of induction therapy comparing standard-dose idarubicin with high-dose daunorubicin in adult patients with previously untreated acute myeloid leukemia: the JALSG AML201 Study. *Blood*. 2011 Feb 24;117(8):2358–65.
40. Pautas C, Merabet F, Thomas X, Raffoux E, Gardin C, Corm S, et al. Randomized

study of intensified anthracycline doses for induction and recombinant interleukin-2 for maintenance in patients with acute myeloid leukemia age 50 to 70 years: results of the ALFA-9801 study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010 Feb 10;28(5):808–14.

41. Rai KR, Holland JF, Glidewell OJ, Weinberg V, Brunner K, Obrecht JP, et al. Treatment of Acute Myelocytic Leukemia: A Study by Cancer and Leukemia Group B. *Blood*. 1981 Dec 1;58(6):1203–12.
42. Burnett AK, Milligan D, Goldstone A, Prentice A, McMullin MF, Dennis M, et al. The impact of dose escalation and resistance modulation in older patients with acute myeloid leukaemia and high risk myelodysplastic syndrome: the results of the LRF AML14 trial. *Br J Haematol*. 2009;145(3):318–32.
43. Castaigne S, Pautas C, Terré C, Raffoux E, Bordessoule D, Bastie JN, et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Lond Engl*. 2012 Apr 21;379(9825):1508–16.
44. Bishop JF, Lowenthal RM, Joshua D, Matthews JP, Todd D, Cobcroft R, et al. Etoposide in acute nonlymphocytic leukemia. Australian Leukemia Study Group. *Blood*. 1990 Jan 1;75(1):27–32.
45. Russo D, Malagola M, de Vivo A, Fiacchini M, Martinelli G, Piccaluga PP, et al. Multicentre phase III trial on fludarabine, cytarabine (Ara-C), and idarubicin versus idarubicin, Ara-C and etoposide for induction treatment of younger, newly diagnosed acute myeloid leukaemia patients. *Br J Haematol*. 2005 Oct;131(2):172–9.
46. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med*. 2017 Aug 3;377(5):454–64.
47. Phase III Trial Reports Quizartinib Doubles Overall Survival in FLT3-ITD–Positive AML - The ASCO Post [Internet]. [cited 2022 Aug 9]. Available from: <https://ascopost.com/issues/july-25-2022/phase-iii-trial-reports-quizartinib-doubles-overall-survival-in-flt3-itd-positive-aml/>
48. Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR, Delaunay J, Petersdorf S, Othus M, et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. 2014 Aug;15(9):986–96.
49. Commissioner O of the. FDA approves Mylotarg for treatment of acute myeloid leukemia [Internet]. FDA. FDA; 2020 [cited 2022 Aug 15]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-mylotarg-treatment-acute-myeloid-leukemia>
50. Référentiel des spécialités en accès dérogatoire - ANSM [Internet]. [cited 2022 Aug 15]. Available from: <https://ansm.sante.fr/documents/referencereferentiel-des-specialites-en-acces-derogatoire>
51. Alfayez M, Kantarjian H, Kadia T, Ravandi-Kashani F, Daver N. CPX-351 (vyxeos) in AML. *Leuk Lymphoma*. 2020 Feb;61(2):288–97.

52. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, Newell LF, Lin TL, Ritchie EK, et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2018 Sep 10;36(26):2684–92.
53. Lancet JE, Uy GL, Newell LF, Lin TL, Ritchie EK, Stuart RK, et al. CPX-351 versus 7+3 cytarabine and daunorubicin chemotherapy in older adults with newly diagnosed high-risk or secondary acute myeloid leukaemia: 5-year results of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2021 Jul;8(7):e481–91.
54. Wang H, Mao L, Yang M, Qian P, Lu H, Tong H, et al. Venetoclax plus 3 + 7 daunorubicin and cytarabine chemotherapy as first-line treatment for adults with acute myeloid leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2022 Jun 1;9(6):e415–24.
55. Stein EM, DiNardo CD, Fathi AT, Mims AS, Pratz KW, Savona MR, et al. Ivosidenib or enasidenib combined with intensive chemotherapy in patients with newly diagnosed AML: a phase 1 study. *Blood*. 2021 Apr 1;137(13):1792–803.
56. Paschka P, Schlenk RF, Weber D, Benner A, Bullinger L, Heuser M, et al. Adding dasatinib to intensive treatment in core-binding factor acute myeloid leukemia-results of the AMLSG 11-08 trial. *Leukemia*. 2018 Jul;32(7):1621–30.
57. Marcucci G, Geyer S, Laumann K, Zhao W, Bucci D, Uy GL, et al. Combination of dasatinib with chemotherapy in previously untreated core binding factor acute myeloid leukemia: CALGB 10801. *Blood Adv*. 2020 Feb 25;4(4):696–705.
58. Doehner PDH. Randomized Phase III Study of Intensive Chemotherapy With or Without Dasatinib (Sprycel™) in Adult Patients With Newly Diagnosed Core-Binding Factor Acute Myeloid Leukemia (CBF-AML) [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 Sep [cited 2022 Aug 24]. Report No.: NCT02013648. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02013648>
59. Cornelissen JJ, Blaise D. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with AML in first complete remission. *Blood*. 2016 Jan 7;127(1):62–70.
60. Byrd JC, Mrózek K, Dodge RK, Carroll AJ, Edwards CG, Arthur DC, et al. Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). *Blood*. 2002 Dec 15;100(13):4325–36.
61. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, Berg DT, Powell BL, Schulman P, et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. Cancer and Leukemia Group B. *N Engl J Med*. 1994 Oct 6;331(14):896–903.
62. Sorror ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. 2005 Oct 15;106(8):2912–9.
63. Armand P, Gibson CJ, Cutler C, Ho VT, Koreth J, Alyea EP, et al. A disease risk index for patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2012 Jul

26;120(4):905–13.

64. Sorror ML, Storb RF, Sandmaier BM, Maziarz RT, Pulsipher MA, Maris MB, et al. Comorbidity-age index: a clinical measure of biologic age before allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014 Oct 10;32(29):3249–56.
65. Wolff SN, Marion J, Stein RS, Flexner JM, Lazarus HM, Spitzer TR, et al. High-dose cytosine arabinoside and daunorubicin as consolidation therapy for acute nonlymphocytic leukemia in first remission: a pilot study. *Blood*. 1985 Jun;65(6):1407–11.
66. Löwenberg B, Pabst T, Vellenga E, van Putten W, Schouten HC, Graux C, et al. Cytarabine Dose for Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2011 Mar 17;364(11):1027–36.
67. Schaich M, Röllig C, Soucek S, Kramer M, Thiede C, Mohr B, et al. Cytarabine dose of 36 g/m<sup>2</sup> compared with 12 g/m<sup>2</sup> within first consolidation in acute myeloid leukemia: results of patients enrolled onto the prospective randomized AML96 study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011 Jul 1;29(19):2696–702.
68. Bradstock KF, Matthews JP, Lowenthal RM, Baxter H, Catalano J, Brighton T, et al. A randomized trial of high-versus conventional-dose cytarabine in consolidation chemotherapy for adult de novo acute myeloid leukemia in first remission after induction therapy containing high-dose cytarabine. *Blood*. 2005 Jan 15;105(2):481–8.
69. Büchner T, Berdel WE, Schoch C, Haferlach T, Serve HL, Kienast J, et al. Double induction containing either two courses or one course of high-dose cytarabine plus mitoxantrone and postremission therapy by either autologous stem-cell transplantation or by prolonged maintenance for acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2006 Jun 1;24(16):2480–9.
70. Löwenberg B. Sense and nonsense of high-dose cytarabine for acute myeloid leukemia. *Blood*. 2013 Jan 3;121(1):26–8.
71. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, Wierzbowska A, Selleslag D, Jang JH, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood*. 2015 Jul 16;126(3):291–9.
72. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, Wierzbowska A, Mazur G, Mayer J, et al. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2012 Jul 20;30(21):2670–7.
73. Wei AH, Montesinos P, Ivanov V, DiNardo CD, Novak J, Laribi K, et al. Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial. *Blood*. 2020 Jun 11;135(24):2137–45.
74. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2020 Aug 13;383(7):617–29.
75. DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, Jonas BA, Arellano M, Becker PS, et al.

- Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2019 Jan 3;133(1):7–17.
76. Pollyea DA, Pratz K, Letai A, Jonas BA, Wei AH, Pullarkat V, et al. Venetoclax with azacitidine or decitabine in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: Long term follow-up from a phase 1b study. *Am J Hematol*. 2021 Feb 1;96(2):208–17.
77. Montesinos P, Recher C, Vives S, Zarzycka E, Wang J, Bertani G, et al. Ivosidenib and Azacitidine in IDH1-Mutated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2022 Apr 21;386(16):1519–31.
78. DiNardo CD, Schuh AC, Stein EM, Montesinos P, Wei AH, de Botton S, et al. Enasidenib plus azacitidine versus azacitidine alone in patients with newly diagnosed, mutant-IDH2 acute myeloid leukaemia (AG221-AML-005): a single-arm, phase 1b and randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Nov;22(11):1597–608.
79. Cluzeau T, Sebert M, Rahmé R, Cuzzubbo S, Lehmann-Che J, Madelaine I, et al. Eprenetapopt Plus Azacitidine in TP53-Mutated Myelodysplastic Syndromes and Acute Myeloid Leukemia: A Phase II Study by the Groupe Francophone des Myélodysplasies (GFM). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2021 May 10;39(14):1575–83.
80. Armitage JO. Bone marrow transplantation. *N Engl J Med*. 1994 Mar 24;330(12):827–38.
81. Osgood EE, Riddle MC, Mathews TJ. Aplastic anemia treated with daily transfusions and intravenous marrow; case report. *Ann Intern Med*. 1939 Aug;13(2):357–67.
82. Thomas ED, Lochte HL, Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med*. 1957 Sep 12;257(11):491–6.
83. Dameshek W. Bone marrow transplantation; a present-day challenge. *Blood*. 1957 Apr;12(4):321–3.
84. Thomas E, Storb R, Clift RA, Fefer A, Johnson FL, Neiman PE, et al. Bone-marrow transplantation (first of two parts). *N Engl J Med*. 1975 Apr 17;292(16):832–43.
85. Thomas ED, Storb R, Clift RA, Fefer A, Johnson L, Neiman PE, et al. Bone-marrow transplantation (second of two parts). *N Engl J Med*. 1975 Apr 24;292(17):895–902.
86. Marx JL. 1980 Nobel Prize in Physiology or Medicine. *Science*. 1980 Nov 7;210(4470):621–3.
87. Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD, Hong R, Good RA. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet Lond Engl*. 1968 Dec 28;2(7583):1366–9.
88. Bach FH, Albertini RJ, Joo P, Anderson JL, Bortin MM. Bone-marrow transplantation in a patient with the Wiskott-Aldrich syndrome. *Lancet Lond Engl*. 1968 Dec 28;2(7583):1364–6.
89. Giralt S, Estey E, Albitar M, van Besien K, Rondón G, Anderlini P, et al. Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog-containing chemotherapy:

harnessing graft-versus-leukemia without myeloablative therapy. *Blood*. 1997 Jun 15;89(12):4531–6.

90. McSweeney PA, Niederwieser D, Shizuru JA, Sandmaier BM, Molina AJ, Maloney DG, et al. Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies: replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effects. *Blood*. 2001 Jun 1;97(11):3390–400.

91. Nagler A, Rocha V, Labopin M, Unal A, Ben Othman T, Campos A, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for acute myeloid leukemia in remission: comparison of intravenous busulfan plus cyclophosphamide (Cy) versus total-body irradiation plus Cy as conditioning regimen--a report from the acute leukemia working party of the European group for blood and marrow transplantation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013 Oct 1;31(28):3549–56.

92. Bredeson C, LeRademacher J, Kato K, Dipersio JF, Agura E, Devine SM, et al. Prospective cohort study comparing intravenous busulfan to total body irradiation in hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2013 Dec 5;122(24):3871–8.

93. Copelan EA, Hamilton BK, Avalos B, Ahn KW, Bolwell BJ, Zhu X, et al. Better leukemia-free and overall survival in AML in first remission following cyclophosphamide in combination with busulfan compared with TBI. *Blood*. 2013 Dec 5;122(24):3863–70.

94. Rambaldi A, Grassi A, Masciulli A, Boschini C, Micò MC, Busca A, et al. Busulfan plus cyclophosphamide versus busulfan plus fludarabine as a preparative regimen for allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Nov;16(15):1525–36.

95. Chevallier P, Labopin M, de La Tour RP, Lioure B, Bulabois C, Huynh A, et al. Clofarabine versus fludarabine-based reduced-intensity conditioning regimen prior to allogeneic transplantation in adults with AML/MDS. *Cancer Med*. 2016 Oct 17;5(11):3068–76.

96. Le Bourgeois A, Labopin M, Leclerc M, de Latour RP, Bourhis JH, Ceballos P, et al. Clofarabine/busulfan-based reduced intensity conditioning regimens provides very good survivals in acute myeloid leukemia patients in complete remission at transplant: a retrospective study on behalf of the SFGM-TC. *Oncotarget*. 2018 Nov 27;9(93):36603–12.

97. Scott BL, Pasquini MC, Fei M, Fraser R, Wu J, Devine SM, et al. Myeloablative versus Reduced-Intensity Conditioning for Hematopoietic Cell Transplantation in Acute Myelogenous Leukemia and Myelodysplastic Syndromes-Long-Term Follow-Up of the BMT CTN 0901 Clinical Trial. *Transplant Cell Ther*. 2021 Jun;27(6):483.e1-483.e6.

98. Heinicke T, Labopin M, Polge E, Stelljes M, Ganser A, Tischer J, et al. Evaluation of six different types of sequential conditioning regimens for allogeneic stem cell transplantation in relapsed/refractory acute myelogenous leukemia - a study of the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Leuk Lymphoma*. 2021 Feb;62(2):399–409.

99. Woolfrey A, Lee SJ, Gooley TA, Malkki M, Martin PJ, Pagel JM, et al. HLA-allele matched unrelated donors compared to HLA-matched sibling donors: role of cell source and disease risk category. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*.

2010 Oct;16(10):1382–7.

100. Gooptu M, Romee R, St Martin A, Arora M, Al Malki M, Antin JH, et al. HLA-haploidentical vs matched unrelated donor transplants with posttransplant cyclophosphamide-based prophylaxis. *Blood*. 2021 Jul 22;138(3):273–82.

101. Kröger N, Zander AR. Dose and schedule effect of G-CSF for stem cell mobilization in healthy donors for allogeneic transplantation. *Leuk Lymphoma*. 2002 Jul;43(7):1391–4.

102. Bensinger WI, Martin PJ, Storer B, Clift R, Forman SJ, Negrin R, et al. Transplantation of bone marrow as compared with peripheral-blood cells from HLA-identical relatives in patients with hematologic cancers. *N Engl J Med*. 2001 Jan 18;344(3):175–81.

103. Anasetti C, Logan BR, Lee SJ, Waller EK, Weisdorf DJ, Wingard JR, et al. Peripheral-blood stem cells versus bone marrow from unrelated donors. *N Engl J Med*. 2012 Oct 18;367(16):1487–96.

104. Savani BN, Labopin M, Blaise D, Niederwieser D, Ciceri F, Ganser A, et al. Peripheral blood stem cell graft compared to bone marrow after reduced intensity conditioning regimens for acute leukemia: a report from the ALWP of the EBMT. *Haematologica*. 2016 Feb;101(2):256–62.

105. Zeiser R, Blazar BR. Acute Graft-versus-Host Disease - Biologic Process, Prevention, and Therapy. *N Engl J Med*. 2017 Nov 30;377(22):2167–79.

106. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE, Clift RA, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation*. 1974 Oct;18(4):295–304.

107. Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, Klingemann HG, Beatty P, Hows J, et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone Marrow Transplant*. 1995 Jun;15(6):825–8.

108. Harris AC, Young R, Devine S, Hogan WJ, Ayuk F, Bunworasate U, et al. International, multi-center standardization of acute graft-versus-host disease clinical data collection: a report from the MAGIC consortium. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2016 Jan;22(1):4–10.

109. Cahn JY, Klein JP, Lee SJ, Milpied N, Blaise D, Antin JH, et al. Prospective evaluation of 2 acute graft-versus-host (GVHD) grading systems: a joint Société Française de Greffe de Moëlle et Thérapie Cellulaire (SFGM-TC), Dana Farber Cancer Institute (DFCI), and International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) prospective study. *Blood*. 2005 Aug 15;106(4):1495–500.

110. Socié G, Stone JV, Wingard JR, Weisdorf D, Henslee-Downey PJ, Bredeson C, et al. Long-term survival and late deaths after allogeneic bone marrow transplantation. Late Effects Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. *N Engl J Med*. 1999 Jul 1;341(1):14–21.

111. Lee SJ. Classification systems for chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2017 Jan 5;129(1):30–7.

112. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2015 Mar;21(3):389-401.e1.
113. Zeiser R, Blazar BR. Pathophysiology of Chronic Graft-versus-Host Disease and Therapeutic Targets. *N Engl J Med*. 2017 Dec 28;377(26):2565–79.
114. Arai S, Jagasia M, Storer B, Chai X, Pidala J, Cutler C, et al. Global and organ-specific chronic graft-versus-host disease severity according to the 2005 NIH Consensus Criteria. *Blood*. 2011 Oct 13;118(15):4242–9.
115. Baron F, Labopin M, Niederwieser D, Vigouroux S, Cornelissen JJ, Malm C, et al. Impact of graft-versus-host disease after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia: a report from the Acute Leukemia Working Party of the European group for blood and marrow transplantation. *Leukemia*. 2012 Dec;26(12):2462–8.
116. Storb R, Deeg HJ, Whitehead J, Appelbaum F, Beatty P, Bensinger W, et al. Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. *N Engl J Med*. 1986 Mar 20;314(12):729–35.
117. Finke J, Bethge WA, Schmoor C, Ottinger HD, Stelljes M, Zander AR, et al. Standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin in haematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a randomised, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2009 Sep;10(9):855–64.
118. Kröger N, Solano C, Wolschke C, Bandini G, Patriarca F, Pini M, et al. Antilymphocyte Globulin for Prevention of Chronic Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med*. 2016 Jan 7;374(1):43–53.
119. Penack O, Marchetti M, Ruutu T, Aljurf M, Bacigalupo A, Bonifazi F, et al. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet Haematol*. 2020 Feb;7(2):e157–67.
120. Flowers MED, Martin PJ. How we treat chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2015 Jan 22;125(4):606–15.
121. Zeiser R, von Bubnoff N, Butler J, Mohty M, Niederwieser D, Or R, et al. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med*. 2020 May 7;382(19):1800–10.
122. Zeiser R, Polverelli N, Ram R, Hashmi SK, Chakraverty R, Middeke JM, et al. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med*. 2021 Jul 15;385(3):228–38.
123. Gooley TA, Chien JW, Pergam SA, Hingorani S, Sorrow ML, Boeckh M, et al. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2010 Nov 25;363(22):2091–101.

124. Burchert A, Bug G, Fritz LV, Finke J, Stelljes M, Röllig C, et al. Sorafenib Maintenance After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia With FLT3-Internal Tandem Duplication Mutation (SORMAIN). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2020 Sep 10;38(26):2993–3002.
125. DiNardo CD, Wei AH. How I treat acute myeloid leukemia in the era of new drugs. *Blood*. 2020 Jan 9;135(2):85–96.
126. Levis MJ, Hamadani M, Logan BR, Rosales M, Delgado D, Bahceci E, et al. BMT CTN Protocol 1506: A Phase 3 Trial of Gilteritinib As Maintenance Therapy after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with FLT3-ITD+ AML. *Blood*. 2019 Nov 13;134(Supplement\_1):4602.
127. Gao L, Zhang Y, Wang S, Kong P, Su Y, Hu J, et al. Effect of rhG-CSF Combined With Decitabine Prophylaxis on Relapse of Patients With High-Risk MRD-Negative AML After HSCT: An Open-Label, Multicenter, Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2020 Dec 20;38(36):4249–59.
128. Oran B, de Lima M, Garcia-Manero G, Thall PF, Lin R, Popat U, et al. A phase 3 randomized study of 5-azacitidine maintenance vs observation after transplant in high-risk AML and MDS patients. *Blood Adv*. 2020 Nov 10;4(21):5580–8.
129. Wei AH, Döhner H, Pocock C, Montesinos P, Afanasyev B, Dombret H, et al. Oral Azacitidine Maintenance Therapy for Acute Myeloid Leukemia in First Remission. *N Engl J Med*. 2020 Dec 24;383(26):2526–37.
130. Schmid C, Labopin M, Schaap N, Veelken H, Schleuning M, Stadler M, et al. Prophylactic donor lymphocyte infusion after allogeneic stem cell transplantation in acute leukaemia - a matched pair analysis by the Acute Leukaemia Working Party of EBMT. *Br J Haematol*. 2019 Mar;184(5):782–7.
131. Guillaume T, Malard F, Magro L, Labopin M, Tabrizi R, Borel C, et al. Prospective phase II study of prophylactic low-dose azacitidine and donor lymphocyte infusions following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Bone Marrow Transplant*. 2019 Nov;54(11):1815–26.
132. Ferrara F, Schiffer CA. Acute myeloid leukaemia in adults. *Lancet Lond Engl*. 2013 Feb 9;381(9865):484–95.
133. Bejanyan N, Weisdorf DJ, Logan BR, Wang HL, Devine SM, de Lima M, et al. Survival of AML patients relapsing after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a CIBMTR study. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2015 Mar;21(3):454–9.
134. Kantarjian HM, Keating MJ, Walters RS, McCredie KB, Freireich EJ. The characteristics and outcome of patients with late relapse acute myelogenous leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1988 Feb;6(2):232–8.
135. Estey EH. Treatment of relapsed and refractory acute myelogenous leukemia. *Leukemia*. 2000 Mar;14(3):476–9.
136. Verma D, Kantarjian H, Faderl S, O'Brien S, Pierce S, Vu K, et al. Late relapses in

acute myeloid leukemia: analysis of characteristics and outcome. *Leuk Lymphoma*. 2010 May;51(5):778–82.

137. Patel A, Agha M, Raptis A, Hou JZ, Farah R, Redner RL, et al. Outcomes of Patients With Acute Myeloid Leukemia Who Relapse After 5 Years of Complete Remission. *Oncol Res*. 2021 Sep 7;28(7–8):811–4.

138. Watts JM, Wang XV, Litzow MR, Luger SM, Lazarus HM, Cassileth PA, et al. Younger adults with acute myeloid leukemia in remission for  $\geq 3$  years have a high likelihood of cure: The ECOG experience in over 1200 patients. *Leuk Res*. 2014 Aug;38(8):901–6.

139. Medeiros BC, Minden MD, Schuh AC, Schimmer AD, Yee K, Lipton JH, et al. Characteristics and outcomes of acute myelogenous leukemia patients with very late relapse ( $>5$  years). *Leuk Lymphoma*. 2007 Jan;48(1):65–71.

140. Craddock C, Versluis J, Labopin M, Socie G, Huynh A, Deconinck E, et al. Distinct factors determine the kinetics of disease relapse in adults transplanted for acute myeloid leukaemia. *J Intern Med*. 2018 Apr;283(4):371–9.

141. Kekre N, Kim HT, Thanarajasingam G, Armand P, Antin JH, Cutler C, et al. Efficacy of immune suppression tapering in treating relapse after reduced intensity allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2015 Sep;100(9):1222–7.

142. Schmid C, Labopin M, Nagler A, Bornhäuser M, Finke J, Fassas A, et al. Donor lymphocyte infusion in the treatment of first hematological relapse after allogeneic stem-cell transplantation in adults with acute myeloid leukemia: a retrospective risk factors analysis and comparison with other strategies by the EBMT Acute Leukemia Working Party. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007 Nov 1;25(31):4938–45.

143. Schmid C, Labopin M, Schaap N, Veelken H, Brecht A, Stadler M, et al. Long-term results and GvHD after prophylactic and preemptive donor lymphocyte infusion after allogeneic stem cell transplantation for acute leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2022 Feb;57(2):215–23.

144. Westhus J, Noppeney R, Dührsen U, Hanoun M. FLAG salvage therapy combined with idarubicin in relapsed/refractory acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2019 Apr;60(4):1014–22.

145. Craddock C, Labopin M, Robin M, Finke J, Chevallier P, Yakoub-Agha I, et al. Clinical activity of azacitidine in patients who relapse after allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2016 Jul;101(7):879–83.

146. Cortes JE, Khaled S, Martinelli G, Perl AE, Ganguly S, Russell N, et al. Quizartinib versus salvage chemotherapy in relapsed or refractory FLT3-ITD acute myeloid leukaemia (QuANTUM-R): a multicentre, randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 Jul;20(7):984–97.

147. Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, Neubauer A, Berman E, Paolini S, et al. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. *N Engl J Med*. 2019 Oct 31;381(18):1728–40.

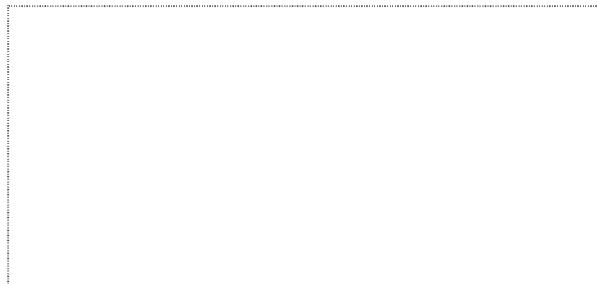
148. Christopher MJ, Petti AA, Rettig MP, Miller CA, Chendamarai E, Duncavage EJ, et

- al. Immune Escape of Relapsed AML Cells after Allogeneic Transplantation. *N Engl J Med*. 2018 Dec 13;379(24):2330–41.
149. Karantanou C, Godavarthy PS, Krause DS. Targeting the bone marrow microenvironment in acute leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2018 Nov;59(11):2535–45.
150. Uy GL, Aldoss I, Foster MC, Sayre PH, Wieduwilt MJ, Advani AS, et al. Flotetuzumab as salvage immunotherapy for refractory acute myeloid leukemia. *Blood*. 2021 Feb 11;137(6):751–62.
151. Jetani H, Navarro-Bailón A, Maucher M, Frenz S, Verbruggen C, Yeguas A, et al. Siglec-6 is a novel target for CAR T-cell therapy in acute myeloid leukemia. *Blood*. 2021 Nov 11;138(19):1830–42.
152. Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, Fathi AT, Roboz GJ, Altman JK, et al. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood*. 2017 Aug 10;130(6):722–31.
153. DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, Roboz GJ, Altman JK, Mims AS, et al. Durable Remissions with Ivosidenib in IDH1-Mutated Relapsed or Refractory AML. *N Engl J Med*. 2018 Jun 21;378(25):2386–98.
154. Bodet-Milin C, Kraeber-Bodéré F, Eugène T, Guérard F, Gaschet J, Bailly C, et al. Radioimmunotherapy for Treatment of Acute Leukemia. *Semin Nucl Med*. 2016 Mar;46(2):135–46.
155. Wattedled KJ, Drumez E, Coiteux V, Magro L, Srour M, Chauvet P, et al. Single-agent 5-azacytidine as post-transplant maintenance in high-risk myeloid malignancies undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Ann Hematol*. 2022 Jun;101(6):1321–31.
156. Guillaume T, Thépot S, Peterlin P, Ceballos P, Bourgeois AL, Garnier A, et al. Prophylactic or Preemptive Low-Dose Azacitidine and Donor Lymphocyte Infusion to Prevent Disease Relapse following Allogeneic Transplantation in Patients with High-Risk Acute Myelogenous Leukemia or Myelodysplastic Syndrome. *Transplant Cell Ther*. 2021 Oct;27(10):839.e1-839.e6.
157. Wei Y, Xiong X, Li X, Lu W, He X, Jin X, et al. Low-dose decitabine plus venetoclax is safe and effective as post-transplant maintenance therapy for high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Cancer Sci*. 2021 Sep;112(9):3636–44.
158. Kliman D, Nivison-Smith I, Gottlieb D, Hamad N, Kerridge I, Purtill D, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients Surviving at Least 2 Years from Transplant Have Survival Rates Approaching Population Levels in the Modern Era of Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2020 Sep;26(9):1711–8.
159. Molina B, Lassaletta A, Gonzalez-Vicent M, Andi6n M, Diaz MA, Madero L. Very late isolated CNS relapse of acute myeloid leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2013 Mar;35(2):e57-59.
160. Unis GD, VanderVeen N, Fletcher M, Vasquez RJ. Very Late Relapse in Pediatric Acute Myeloid Leukemia: A Case Report and Brief Literature Review. *J Pediatr Hematol*

Oncol. 2021 Aug 1;43(6):236–9.

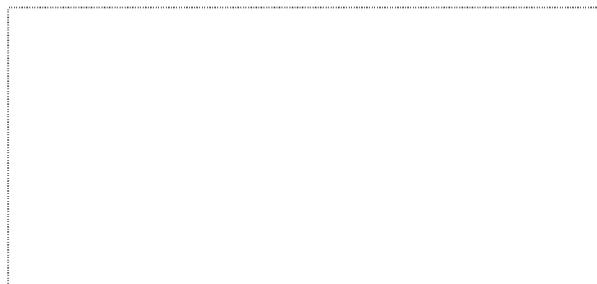
161. Cho C, Hsu M, Barba P, Maloy MA, Avecilla ST, Barker JN, et al. Long-term prognosis for 1-year relapse-free survivors of CD34+ cell-selected allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a landmark analysis. *Bone Marrow Transplant.* 2017 Dec;52(12):1629–36.

**Vu, le Président du Jury,**



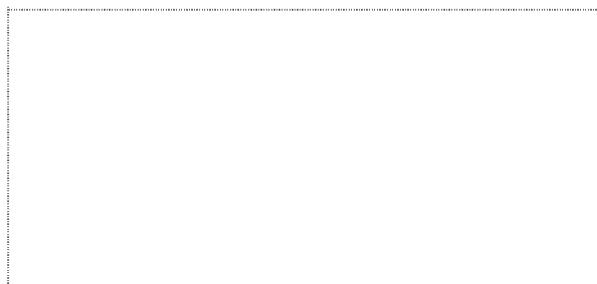
Professeur Patrice Chevallier

**Vu, le Directeur de Thèse,**



Docteur Thierry Guillaume

**Vu, le Doyen de la Faculté,**



Professeur Pascale JOLLIET

**Titre de thèse :**

Rechutes tardives post allogreffe de cellules souches des leucémies aiguës myéloblastiques.

---

**RESUME**

La principale cause de décès des leucémies aiguës myéloblastiques est la rechute et ce malgré un traitement par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Si la majorité des rechutes survient précocement, une partie non négligeable de patients rechute au-delà de 2 ans. Ces rechutes tardives sont peu étudiées. Nous avons mené une étude rétrospective, monocentrique, pour déterminer les facteurs de risque de rechute tardive. Parmi les 376 patients allogreffés entre janvier 1990 et décembre 2016, 28 (7.4%) ont présenté une rechute tardive, avec des caractéristiques majoritairement similaires à celles présentes au diagnostic. L'analyse multivariée des caractéristiques des patients en vie et sans rechute à 2 ans a mis en évidence la GVHD chronique extensive comme facteur protecteur de la rechute ( $p < 0.001$ ). En effet, aucun patient ayant présenté une GVHD chronique extensive n'a rechuté après 2 ans. Le meilleur traitement semble être une stimulation de l'alloréactivité par une nouvelle allogreffe ou des DLI en combinaison avec la chimiothérapie. Néanmoins si la survie est meilleure qu'en cas de rechute précoce (44.7% contre 5.1% à 2 ans,  $p < 0.0001$ ), la plupart des malades meurt de rechute. De nouvelles approches thérapeutiques sont donc nécessaires pour d'abord éviter la rechute (maintenance) et pour ensuite traiter du mieux possible ces rechutes tardives (rattrapage) quand elles surviennent.

---

Mots-clés : leucémie aiguë myéloblastique, allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, rechute tardive