



HAL
open science

Efficacité d'un traitement de rattrapage par Venetoclax-Azacitidine en comparaison à l'Azacitidine en monothérapie pour les patients atteints d'une leucémie aigüe myéloïde en rechute ou en échec de chimiothérapie intensive

Cassandre Petit

► To cite this version:

Cassandre Petit. Efficacité d'un traitement de rattrapage par Venetoclax-Azacitidine en comparaison à l'Azacitidine en monothérapie pour les patients atteints d'une leucémie aigüe myéloïde en rechute ou en échec de chimiothérapie intensive. Sciences du Vivant [q-bio]. 2023. dumas-04027938

HAL Id: dumas-04027938

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04027938>

Submitted on 14 Mar 2023

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.

Efficacité d'un traitement de rattrapage par Venetoclax-Azacitidine en comparaison à l'Azacitidine en monothérapie pour les patients atteints d'une leucémie aigüe myéloïde en rechute ou en échec de chimiothérapie intensive

T H E S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES
DE MARSEILLE**

Le 10 Mars 2023

Par Madame Cassandra PETIT

Née le 25 octobre 1993 à Ollioules (83)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d' HEMATOLOGIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur VEY Norbert

Président

Monsieur le Docteur GARCIAZ Sylvain

Directeur

Monsieur le Docteur (MCU-PH) SAULTIER Paul

Assesseur

Madame le Docteur HOSPITAL Marie anne

Assesseur

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

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

Asseseurs :

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

Chargés de mission :

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

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	:	Pr. Jean-Michel VITON
------------------	---	------------------------------

Chargés de mission

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

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1^{er} cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2^{ème} cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso- kinésithérapie 1^{er} cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2^{ème} cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

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

PROFESSEURS HONORAIRES

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

PROFESSEURS HONORAIRES

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

EMERITAT

2008

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

2009

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

2010

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

2011

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

2012

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

2013

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

2014

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

2015

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

EMERITAT

2016

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

2017

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

2018

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

2019

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

2020

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

EMERITAT

2020

M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2021

2021

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

2020

2022

Mme le Professeur	FIGARELLA-BRANGER Dominique	31/08/2025
M. le Professeur	HARLE Jean-Robert	31/08/2025
M. le Professeur	PANUEL Michel	31/08/2025
M. le Professeur	BOUBLI Léon	31/08/2024
M. le Professeur	LEGRE Régis	31/08/2024
M. le Professeur	RAOULT Didier	31/08/2024
M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2023
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2023
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2023
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2023
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2023
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2023
M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2023
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2023

DOCTEURS HONORIS CAUSA

1967

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

1974

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

1975

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

1976

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

1977

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

1978

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

1980

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

1981

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

1982

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

1985

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

1986

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

1987

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

1988

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

1989

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

1990		DOCTEURS HONORIS CAUSA
MM. les Professeurs		J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
1991		
MM. les Professeurs		J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
1992		
MM. les Professeurs		H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
1994		
MM. les Professeurs		G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
1995		
MM. les Professeurs		D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
1997		
MM. les Professeurs		C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
1998		
MM. les Professeurs		O. JARDETSKY (U.S.A.)
1999		
MM. les Professeurs		J. BOTELLA LLUSIA (Espagne) D. COLLEN (Belgique) S. DIMAURO (U. S. A.)
2000		
MM. les Professeurs		D. SPIEGEL (U. S. A.) C. R. CONTI (U.S.A.)
2001		
MM. les Professeurs		P-B. BENNET (U. S. A.) G. HUGUES (Grande Bretagne) J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
2002		
MM. les Professeurs		M. ABEDI (Canada) K. DAI (Chine)
2003		
M. le Professeur Sir		T. MARRIE (Canada) G.K. RADDI (Grande Bretagne)
2004		
M. le Professeur		M. DAKE (U.S.A.)
2005		
M. le Professeur		L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
2006		
M. le Professeur		A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
2007		
M. le Professeur		S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert
ALIMI Yves
AMABILE Philippe
AMBROSI Pierre Surnombre
ANDRE Nicolas
ARGENSON Jean-Noël
ASTOUL Philippe
ATTARIAN Shahram
AUDOUIN Bertrand
AUQUIER Pascal
AVIERINOS Jean-François
AZULAY Jean-Philippe
BAILLY Daniel Retraite au 2/11/2022
BARLIER-SETTI Anne
BARLOGIS Vincent
BARTHET Marc
BARTOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel
BARTOLI Michel
BARTOLOMEI Fabrice
BASTIDE Cyrille
BELIARD-LASSERRE Sophie
BENSOUSSAN Laurent
BERBIS Philippe
BERBIS Julie
BERDAH Stéphane
BEROUD Christophe
BERTRAND Baptiste
BERTUCCI François
BEYER-BERJOT Laura
BLAISE Didier
BLIN Olivier
BLONDEL Benjamin
BOISSIER Romain
BONIN/GUILLAUME Sylvie
BONELLO Laurent
BONNET Jean-Louis
BOUFI Mourad
BOYER Laurent
BREGEON Fabienne
BRETTELE Florence
BROUQUI Philippe
BRUDER Nicolas
BRUE Thierry
BRUNET Philippe
BURTEY Stéphane
CARCOPINO-TUSOLI Xavier
CASANOVA Dominique
CASTINETTI Frédéric
CECCALDI Mathieu
CERMOLACCE Michel
CHAGNAUD Christophe
CHAMBOST Hervé
CHAMPSAUR Pierre
CHANEZ Pascal
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle
CHARREL Rémi
CHAUMOITRE Kathia
CHIARONI Jacques
CHINOT Olivier
CHOSSEGROS Cyrille
COLLART Frédéric

COSTELLO Régis
COURBIERE Blandine
CRAVELLO Ludovic
CUISSET Thomas
DA FONSECA David
DAHAN-ALCARAZ Laetitia
DANIEL Laurent
DARMON Patrice
DAUMAS Aurélie
DAVID Thierry
D'ERCOLE Claude
D'JOURNO Xavier
DEHARO Jean-Claude
DELAPORTE Emmanuel
DENIS Danièle Surnombre
DEVILLIER Raynier
DISDIER Patrick
DODDOLI Christophe
DRANCOURT Michel
DUBUS Jean-Christophe
DUFFAUD Florence
DUFOUR Henry
DUSSOL Bertrand
EBBO Mikaël
EUSEBIO Alexandre
FABRE Alexandre
FAKHRY Nicolas
FAURE Alice
FELICIAN Olivier
FENOLLAR Florence
FLECHER Xavier
FOUILLOUX Virginie
FOURNIER Pierre-Edouard
FRANCESCHI Frédéric
FUENTES Stéphane
GABERT Jean
GABORIT Bénédicte
GAINNIER Marc
GARCIA Stéphane disponibilité
GARIBOLDI Vlad
GAUDART Jean
GAUDY-MARQUESTE Caroline
GENTILE Stéphanie
GERBEAUX Patrick
GEROLAMI/SANTANDREA René
GILBERT/ALESSI Marie-Christine
GIORGI Roch
GIOVANNI Antoine
GIRARD Nadine
GIRAUD/CHABROL Brigitte
GONCALVES Anthony
GONZALEZ Jean- Michel
GRAILLON Thomas
GRANEL/REY Brigitte
GRANDVAL Philippe
GREILLIER Laurent
GROB Jean-Jacques Retraite au 1/10/2022
GUEDJ Eric
GUIEU Régis
GUIS Sandrine
GUYE Maxime
GUYOT Laurent

HABIB Gilbert
HARDWIGSEN Jean
HOUVENAEGHEL Gilles
HRAIECH Sami
JACQUIER Alexis
JOURDE-CHICHE Noémie
JOUVE Jean-Luc
KAPLANSKI Gilles
KARSENTY Gilles
KERBAUL François détachement
KRAHN Martin
LAFFORGUE Pierre
LAGIER Jean-Christophe
LAMBAUDIE Eric
LANCON Christophe
LA SCOLA Bernard
LAUNAY Franck
LAVIELLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LECHEVALLIER Eric
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas disponibilité
LOOSVELD Marie
MACE Loïc
MAGNAN Pierre-Edouard
MANCINI Julien
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice
MICHEL Gérard
MICHEL Justin
MICHELET Pierre disponibilité
MILH Mathieu
MILLION Matthieu
MOAL Valérie
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard
NGUYEN Karine
OLIVE Daniel
OLLIVIER Matthieu
OUAFIK L'Houcine
OVAERT-REGGIO Caroline
PADOVANI Laetitia
PAGANELLI Franck
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PERRIN Jeanne
PESENTI Sébastien
PETIT Philippe
PHAM Thao

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

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

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

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

PROFESSEUR CERTIFIE

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES à MI-TEMPS MEDECINE GENERALE

BARGIER Jacques
JANCZEWSKI Aurélie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à TEMPS PLEIN DES DISCIPLINES MEDICALES

BOUSSUGES Alain

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

BOURVIS Nadège

Secrétariat Général - RH

MAJ 01.09.2022

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

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

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	POGGI Marjorie
BARBACARU/PERLES T. A.	MARANINCHI Marie	RUEL Jérôme
BERLAND Caroline	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THOLLON Lionel
BOYER Sylvie	MEZOUAR Soraya	THIRION Sylvie
DEGIOANNI/SALLE Anna	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte retraite au 1/10/2022	VERNA Emeline

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic
JEGO SABLIER Maëva

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BERNAL Alexis	ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
FIERLING Thomas	THERY Didier
FORTE Jenny	
MITILIAN Eva	

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline
LAZZAROTTO Sébastien
LUCAS Guillaume
MATHIEU Marion
MAYENS-RODRIGUES Sandrine
MELLINAS Marie
MORIN-GALFOUT Sara
ROMAN Christophe

TRINQUET Laure
VILLA Milène

CDI LRU TEMPS PLEIN ECOLE DES SCIENCES ET DE LA READAPTION

FORMATION ERGOTHERAPIE

BLANC Catheline
DESPRES Géraldine
GIRAUDIER Anaïs
PAVE Julien

FORMATION PODOLOGIE

GRIFFON Patricia
PETITJEAN Aurélie

FORMATION ORTHOPTIE

MONTICOLO Chloé

FORMATION MASSO-KINESITHERAPIE

AUTHIER Guillaume
CAORS Béatrice
CHAULLET Karine
ERCOLANO Bruno
HENRY Joannie
HOUDANT Benjamin
MIRAPEIX Sébastien
MULLER Philippe
ROSTAGNO Stéphan

CDD LRU TEMPS PLEIN ECOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

CHAYS-AMANIA Audrey

CDD LRU TEMPS PLEIN ANGLAIS

GILSINN Amanda

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

SACHAU-CARCEL Géraldine

CDI LRU ECOLE DE MAÏEUTIQUE

CLADY Emilie
FREMONDIERE Pierre
MATTEO Caroline
MONLEAU Sophie
MUSSARD-HASSLER Pascale
RIQUET Sébastien
ZAKARIAN Carole

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

ANATOMIE 4201

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

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

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

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

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

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

BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)
ZIELESKIEWICZ Laurent (PU-PH)

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

ANGLAIS 11

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

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

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

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)
DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

SACHAU-CARCEL Géraldine (ATER)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

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

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

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

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

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

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

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

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

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

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

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

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

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

**BIostatistiques, Informatique Médicale
 ET Technologies de Communication 4604**

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

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

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

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

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

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

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

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

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

DEHARO Pierre (MCU PH)

CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202

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

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

CHIRURGIE INFANTILE 5402

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

DARIEL Anne (MCU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

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

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

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

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

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

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

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

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

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

GAUDRY Marine (MCU PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

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

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH) Retraite au 1/10/2022
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

MALISSEN Nausicaa (MCU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH) Disponibilité
NGYUEN Karine (PU-PH)

ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

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

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

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

CUNY Thomas (MCU PH)

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

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

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF) Retraite au 1/10/2022

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

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

IMMUNOLOGIE 4703

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

FERON François (PR) (69ème section)

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

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

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

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

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

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

ELDIN Carole (MCU-PH)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

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

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

MEDECINE D'URGENCE 4805

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

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

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

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
 DISDIER Patrick (PU-PH)
 EBBO Mikael (PU-PH)
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
 ROSSI Pascal (PU-PH)
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

MEDECINE GENERALE 5303

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

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

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

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

JEGO SABLIER Maëva (MCF Méd. Gén. Temps plein)

BERNAL Alexis (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

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

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

MITILIAN Eva (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/10/2019)

NUTRITION 4404

BELIARD Sophie (PU-PH)

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

MEZOUAR Soraya (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DAVID Thierry (PU-PH)

*DENIS Danièle (PU-PH) Surnombre***OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501**

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

RADULESCO Thomas (PU-PH)

NEPHROLOGIE 5203

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanie (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

MOAL Valérie (PU-PH)

BOBOT Mickael (MCU-PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

GRAILLON Thomas (PU PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

TROUDE Lucas (MCU-PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

SUISSA Laurent (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

BOURVIS Nadège (PR associée)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

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

BLIN Olivier (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

RANQUE Stéphane (PU-PH)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

PHILOSOPHIE 17

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (PU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)

MORAND-HUGGET Aurélie (MCU-PH)

SAULTIER Paul (MCU-PH)

PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BOUSSUGES Alain (PR associé à temps plein)

BONINI Francesca (MCU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

LAMBERT Isabelle (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

BAILLY Daniel (PU-PH) Retraite au 2/11/2022

CERMOLACCE Michel (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

RICHIERI Raphaëlle (PU-PH)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

ASTOUL Philippe (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

RHUMATOLOGIE 5001**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

HABERT Paul (MCU PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804AMBROSI Pierre (PU-PH) *Sumombre*

DAUMAS Aurélie (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

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

UROLOGIE 5204

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

SCIENCES DE LA REEDUCATION ET READAPTATION 91

REVIS Joana (PAST)

AUTHIER Guillaume
 BLANC Catheline
 CAORS Béatrice
 CHAULLET Karine
 ERCOLANO Bruno
 GRIFFON Patricia
 GIRAUDIER Anaïs
 GRIFFON Patricia
 HENRY Joannie
 HOUDANT Benjamin
 MIRAPEIX Sébastien
 MONTICOLO Chloé
 MULLER Philippe
 PAVE Julien
 PETITJEAN Aurélie
 ROSTAGNO Stéphane

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)
 TRINQUET Laure (MAST)

MAÏEUTIQUE 90

CLADY Emilie
 FREMONDIERE Pierre
 MATTEO Caroline
 MONLEAU Sophie
 MUSSARD-HASSLER Pascale
 REPELLIN David
 RIQUET Sébastien
 ZAKARIAN Carole

SCIENCES INFIRMIERES 92

COLSON Sébastien (PR)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
 LUCAS Guillaume (MAST)
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
 MELLINAS Marie (MAST)
 ROMAN Christophe (MAST)
 VILLA Milène (MAST)

ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE ET ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE 56-01

CAMOIN Ariane (MCU-PH)
 GAUBERT Jacques (MCU-PH)

BLANCHET Isabelle (MCF ASS)

CHIRURGIE ORALE; PARODONTOLOGIE; BIOLOGIE ORALE 57-01

MONNET-CORTI Virginie (PU-PH)

CAMPANA Fabrice (MCU-PH)
 CATHERINE Jean-Hugues (MCU-PH)

ANTEZACK Angéline (MCU-PH)

PREVENTION, EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE, ODONTOLOGIE LEGALE 56-02

FOTI Bruno (PU-PH)
 LE GALL Michel (PU-PH)

LAN Romain (MCU-PH)

DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE, PROTHESES, FONCTION-DYSFONCTION, IMAGERIE, BIOMATERIAUX 58-01

TERRER Elodie (PU-PH)

ABOUDHARAM Gérard (MCU-PH)
 GIRAUD Thomas (MCU-PH)
 GIRAudeau Anne (MCU-PH)
 GUIVARC'H Maud (MCU-PH)
 JACQUOT Bruno (MCU-PH)
 LABORDE Gilles (MCU-PH)
 LAURENT Michel (MCU-PH)
 MAILLE Gérald (MCU-PH)

MENSE Chloé (MCU-PH)
 SILVESTRI Frédéric (MCU-PH)

BALLESTER Benoît (MCF ASS)
 CASAZZA Estelle (MCF ASS)

Table des matières

INTRODUCTION :	2
GENERALITES ET PROBLEMATIQUES	4
I. <i>Leucémie aigüe myéloïde</i>	4
a. <i>Epidémiologie</i> :	4
b. <i>Physiopathologie</i>	4
c. <i>Classification des LAM</i> :	6
d. <i>Facteurs pronostiques</i> :	8
e. <i>Evaluation de la réponse</i> :	12
II. <i>Traitement de première ligne</i>	14
a. <i>Principes généraux</i> :	14
b. <i>Traitement des patients « fit »</i>	15
c. <i>Traitement des patients « unfit »</i>	18
III. <i>Prise en charge des LAM en rechute ou réfractaires au traitement de 1ere ligne</i> :	20
a. <i>Définition</i>	20
b. <i>Epidémiologie</i> :	20
c. <i>Prise en charge thérapeutique</i> :	21
OBJECTIFS DE L'ETUDE	30
MATERIELS ET METHODES :	30
I. <i>Données et critères d'inclusions</i> :	30
II. <i>Critères d'évaluation de la réponse et survie</i> :	30
III. <i>Analyses statistiques</i> :	31
RESULTATS :	32
I. <i>Caractéristiques des patients</i>	32
II. <i>Réponse aux traitements</i>	35
III. <i>Survie</i>	36
IV. <i>Toxicités et reconstitution hématologique</i> :	37
V. <i>Facteurs pronostiques associées à une meilleure efficacité du VEN/AZA</i>	38
VI. <i>Facteurs influençant la survie en analyse multivariée</i>	43
DISCUSSION :	45
CONCLUSION :	52
BIBLIOGRAPHIE :	53
ABREVIATIONS :	59

INTRODUCTION :

Les leucémies aiguës représentent un groupe hétérogène de pathologies malignes. Elles sont rencontrées principalement chez les sujets âgés avec une médiane d'âge aux alentours de 65 ans. La leucémie aiguë myéloïde (LAM) est la forme la plus fréquente chez l'adulte¹.

La prise en charge initiale de ces patients est codifiée et dépend à la fois des caractéristiques de la LAM et du patient lui-même. Celle-ci permet dans la majorité des cas d'obtenir une réponse. Cependant, la principale difficulté dans la prise en charge de cette pathologie est la proportion importante de rechutes malgré une réponse initiale au traitement. D'une façon générale, la survie à 5 ans est d'environ inférieure à 30%, ce qui en fait un l'un des cancers les plus mortels².

Les patients avec une LAM réfractaire ou en première rechute (LAM R/R) après une chimiothérapie intensive (CI) ont un pronostic qui demeure défavorable malgré les avancées thérapeutiques de ces dernières années³. Leur prise en charge thérapeutique n'est actuellement pas codifiée et il n'existe pas de recommandations précises sur la stratégie à adopter.

Le traitement par Azacitidine (AZA) apparaît comme un traitement standard largement utilisé. Le taux de réponse chez ces patients est de l'ordre de 15-20% et la survie globale de 7-8 mois⁴⁻⁷.

Aussi, de nouvelles stratégies thérapeutiques sont nécessaires pour ces patients. Le Venetoclax (VEN) est un inhibiteur de BCL-2, une protéine jouant un rôle d'inhibition de l'apoptose cellulaire. L'inhibition de cette protéine permet de restaurer l'apoptose au niveau des blastes et ainsi possède une activité anti-leucémique. Les études précliniques et cliniques ont montré une synergie importante entre le VEN et l'AZA.

Le VEN/AZA a récemment été approuvé pour la prise en charge des patients non éligibles à une CI en 1ère ligne du traitement d'une LAM. Dans l'étude de phase III VIALE-A, ayant permis l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication, approximativement 65% des patients ont pu être mis en rémission complète (RC) ou rémission complète avec une reconstitution hématologique incomplète (RCi) après traitement par VEN/AZA avec une survie globale chez ces patients de plus d'un an⁸. En comparaison, chez les

patients traités par Azacitidine seule, qui constituait alors le traitement de référence, le taux de réponse était aux alentours de 30% et la survie globale de 10 mois⁹.

Il n'existe que peu de données dans la littérature sur l'utilisation du VEN/AZA pour le traitement des LAM R/R. Des études rétrospectives retrouvaient un taux de réponse variable entre 20 et 40%, et une survie d'environ 6 mois¹⁰⁻¹⁴. Ces études incluaient des patients très hétérogènes quant à leurs précédentes lignes de traitement, leur âge ou encore leur état général.

C'est dans ce contexte que nous avons voulu évaluer, dans notre étude, l'apport de l'association du Venetoclax et de l'Azacitidine par rapport à l'Azacitidine seule sur la réponse et la survie globale chez ces patients avec une LAM R/R.

Ce travail comporte quatre parties :

- La première partie introduit des généralités sur les LAM ainsi que les différentes prises en charge thérapeutique actuelles pouvant être proposées selon les patients. Nous parlerons également des récentes avancées thérapeutiques et des perspectives de traitements.
- La seconde partie présente les objectifs de notre travail.
- La troisième partie expose les résultats de notre étude incluant la description de notre population et la comparaison de nos objectifs dans les différents groupes de traitements.
- La dernière partie permet de discuter nos résultats et de proposer des pistes de réflexion pour les futures études.

GENERALITES ET PROBLEMATIQUES

1. Leucémie aigüe myéloïde

a. Epidémiologie :

Les leucémies aiguës sont des pathologies rares, représentant 10 à 15% des hémopathies maligne. Chez l'adulte, la majorité des leucémies aiguës sont représentées par les LAM. L'incidence des LAM, dans les pays occidentaux, est stable dans le temps aux alentours de 3/100 000 habitants/an. L'incidence augmente nettement à partir de 60 ans. En France en 2018 on comptait 3428 nouveaux cas avec un âge médian de survenue de 70 ans et un sex-ratio de 1,4. ²

Le pronostic des LAM demeure sombre avec une médiane de survie estimée à 8,5 mois et une survie globale à 2 ans et 5 ans de 32% et 24% respectivement. Il existe néanmoins des différences importantes en fonction de l'âge avec une survie globale à 5 ans avant l'âge de 40 ans estimée à 58.2%. Celle-ci diminue d'environ 10% à chaque décennie ¹⁵.

b. Physiopathologie

La LAM est une pathologie maligne agressive de la moelle osseuse caractérisée par un blocage de la différenciation des progéniteurs myéloïdes (qui sont normalement responsables de la génération de cellules sanguines matures dérivant de la cellule souche hématopoïétique) et d'une prolifération non contrôlée de ces progéniteurs myéloïdes anormaux qui finissent par s'accumuler dans la moelle osseuse ^{1,16}.

Dans certains cas, une LAM se développe à la suite d'une autre pathologie hématologique (type syndrome myélodysplasique (SMD) ou syndrome myéloprolifératif (SMP)) ou à la suite d'un traitement par chimiothérapie pour un autre cancer. Cependant, la plupart des cas apparaissent sans antécédents particuliers (LAM de novo).

Le développement d'un clone leucémique est un processus biologique complexe conduisant à l'acquisition de réarrangements chromosomiques et/ou de mutations génétiques multiples.

Pendant longtemps, la leucémogénèse reposait sur un modèle « double hit » qui se basait sur l'apparition d'un dommage génétique de niveau 1 (« first hit ») ayant pour conséquence une prolifération accrue secondaire à une activation de l'hématopoïèse puis d'un dommage

génétique de niveau 2 (« second hit) responsable d'un blocage de la différenciation ¹⁷. L'apparition des techniques de séquençage du génome entier (« Next Generation Sequencing », NGS) ont fait apparaître la complexité génomique de la LAM dépassant ce modèle « double hit ». Une étude a montré qu'un clone leucémique comprend en moyenne 17 mutations ¹⁶. Dans cette étude, les auteurs classent les mutations récurrentes des LAM en neuf catégories fonctionnelles comprenant :

1. Des gènes de fusion induisant un blocage de la différenciation, tels que PML-RARa ou MYH11-CBFb et RUNX1-RUNX1T1, que l'on retrouve dans les leucémies aigues promyélocytaire ou les LAM Core binding Factor.
2. Des facteurs de transcription myéloïdes
3. Des gènes suppresseurs de tumeurs
4. Des gènes impliqués dans l'épissage de l'ARN
5. Des gènes modifiant l'ADN (méthylation de l'ADN, etc.).
6. Le gène de la phosphoprotéine nucléolaire (NPM1), codant pour une protéine chaperon nucléolaire impliquée dans la synthèse ribosomique et la prolifération
7. Des gènes modificateurs de chromatine
8. Des gènes de la cohésine, codant pour un complexe protéique qui maintient les deux chromatides assemblés pendant la mitose.
9. Des gènes de transduction du signal impliqués dans la prolifération

Ces mutations conduisent à des processus divers faisant de la LAM une maladie génétique complexe et hétérogène. Chaque LAM résultant d'une combinaison de différentes mutations somatiques.

La complexité de la LAM est accentuée par le fait qu'il s'agit d'une maladie polyclonale avec plusieurs sous-clones génétiquement distincts coexistant au sein du même patient au moment du diagnostic ¹⁸. L'évolution dynamique de ces clones pourrait être responsable des rechutes par deux mécanismes principaux : soit l'apparition de nouvelles mutations après le traitement

du clone initial conduisant à l'émergence d'un nouveau sous-clone principal, soit un des sous-clones déjà présent au diagnostic et sélectionné par le traitement devenant ainsi majoritaire à la rechute ¹⁹.

La LAM est ainsi une maladie complexe où coexistent différents clones en constante évolution dans le temps. Ainsi à l'hétérogénéité inter-individus s'ajoute une hétérogénéité intra-individus au sein de laquelle co-existe une hétérogénéité fonctionnelle et génétique.

c. Classification des LAM :

La classification FAB était la classification utilisée de façon historique. Elle classait les LAM en fonction des caractéristiques morphologiques et cytologiques des blastes (cellule myéloïde immature).

À la suite de la découverte des anomalies cytogénétiques et de biologie moléculaire de nouvelles classifications ont remplacé cette première version.

Actuellement, c'est la 4^{ème} révision de la classification OMS qui est utilisée²⁰. Les LAM sont ainsi réparties en 6 catégories : (Tableau 1)

- LAM avec anomalies cytogénétiques récurrentes
- LAM à caractéristiques myélodysplasiques
- LAM secondaire à un traitement
- LAM sans spécificité
- Les sarcomes myéloïdes
- Les néoplasie myéloïdes associées au syndrome de Down.

<p>LAM avec anomalies cytogénétiques récurrentes</p> <p>LAM avec t(8;21) (q22;q22) ; RUNX1 - RUNX1T1</p> <p>LA promyélocytaire avec PML - RARA</p> <p>LAM avec inv(16) (p13.1q22) ou t(16 ;16) (p13.1q22) ; CBFβ - MYH11</p> <p>LAM avec t(9;11) (p22;q23) ; MLLT3 - KMT2A (MLL)</p> <p>LAM avec t(6;9) (p23;q34) ; DEK - NUP214</p> <p>LAM avec inv(3) (q21q26.2) ou t(3;3) (q21;q26.2) ; GATA2, MECOM</p> <p>LAM (mégacaryoblastique) avec t(1;22) (p13;q13) ; RBM15 - MKL1</p> <p>LAM avec mutation NPM1</p> <p>LAM avec mutation bi allélique CEBPA</p> <p>Entité provisoire : LAM avec BCR-ABL1</p> <p>Entité provisoire : LAM avec mutation RUNX1</p>
<p>LAM à caractéristiques myélodysplasique</p>
<p>LAM secondaire à un traitement</p>
<p>LAM sans spécificité (NOS)</p> <p>LAM avec différenciation minime</p> <p>LAM sans maturation</p> <p>LAM avec maturation</p> <p>LAM myélomonocytaire</p> <p>LAM monoblastique / monocytaire</p> <p>LAM érythroïde pure</p> <p>LAM mégacaryoblastique</p> <p>LAM à composante basophile</p> <p>LAM avec myélofibrose (panmyélose aiguë)</p>
<p>Sarcome myéloïde</p>
<p>Néoplasies myéloïdes associé au syndrome de Down</p> <p>Myélopoïèse anormale transitoire</p> <p>LAM associée au syndrome de Down</p>

Tableau 1 : Classification OMS des leucémies aigues myéloïdes.

d. Facteurs pronostiques :

Le pronostic des patients repose sur de nombreux critères. Il existe un grand nombre de facteurs influençant la survie des patients atteints de LAM. ²¹

On distingue les facteurs pré-thérapeutiques et post-thérapeutiques.

Les facteurs pronostiques pré-thérapeutiques comprennent les caractéristiques du patient avec en premier lieu l'âge, en effet ce dernier demeure un facteur pronostic majeur et indépendant. Dans une méta-analyse réalisée en 2022 sur 90 études incluant des patients de plus de 55 ans avec un diagnostic de LAM traité par n'importe quel type de traitement, l'âge était retrouvé comme un facteur indépendant du pronostic. La méta-analyse a montré qu'une augmentation de l'âge par tranches de 5 ans était associée à une augmentation de la mortalité à long terme²².

L'état général et les comorbidités du patient peuvent moduler l'effet de l'âge sur le pronostic et la tolérance aux traitements. L'antécédent de pathologie hématologique (SMD ou SMP) ou d'exposition à un traitement cytotoxique a également un effet péjoratif sur le pronostic²³.

Certains facteurs pronostiques sont relatifs à la LAM elle-même, avec en premier lieu les mutations génétiques, décelables en cytogénétique conventionnel, séquençage à haut débit (NGS) ou biologie moléculaire. Certaines mutations sont prédictives d'une meilleure réponse au traitement tandis que d'autres prédisent plutôt une résistance à ces derniers. De plus, l'impact d'un marqueur génétique peut être influencé par la présence ou l'absence d'un autre, un exemple étant la mutation NPM1 qui n'est de bon pronostic qu'en l'absence d'une mutation de FLT3-ITD²⁴.

Les facteurs pronostiques pré-thérapeutiques reposent donc sur une association entre des facteurs liés à l'hôte et des facteurs liés à la maladie et sa sensibilité à un traitement donné. Une étude rétrospective de 2017 a proposé un score composite d'évaluation du pronostic des LAM en se basant à la fois sur les facteurs intrinsèques aux patients et sur les caractéristiques de la LAM. Cette évaluation reprend le score de Sorror ou HCT-CI (Hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index) permettant de comptabiliser les différentes comorbidités du patient dans l'évaluation de la faisabilité de l'allogreffe de cellules souche hématopoïétique (CSH). Ce score était implémenté avec l'âge, le risque cytogénétique selon l'ELN (European Leukemia Net), la présence d'une hypoalbuminémie, d'une thrombopénie et

d'une élévation des LDH. Ce modèle composite permet l'identification de 4 groupes de patients avec une survie globale à 1 an de 84%, 65%, 52%, and 21%²⁵.

Les facteurs pronostiques post-thérapeutiques sont représentés par la réponse au traitement. Cette réponse étant monitorée par la maladie résiduelle minimale (MRD). Celle-ci pouvant être mesurée par des techniques moléculaire ou de cytométrie de flux (CMF) (cf chapitre « évaluation de la réponse »). La MRD peut être mesurée à différents temps du traitement²⁶.

Dans un effort d'harmoniser la prise en charge des LAM et d'adapter la thérapeutique au risque de rechute, des classifications internationales ont été élaborées. Ces classifications sont évolutives et font l'objet d'actualisation au fur et à mesure de l'acquisition de nouvelles connaissances dans la pathogenèse moléculaire et génique des LAM. La principale classification utilisée en Europe est la classification de l'ELN.

La classification de l'ELN 2010²⁷ distingue trois groupes de risque : groupe favorable, intermédiaire ou défavorable selon la cytogénétique de la LAM basés sur la classification MRC²⁸ auxquelles s'ajoutent les mutations géniques avec l'intégration des mutations NPM1, FLT3-ITD et CEBPA.

En 2017, ont été également intégré dans cette classification les mutations RUNX1, ASXL1 et TP53 obtenus grâce au NGS dans la catégorie de pronostic défavorable²¹ conduisant à la classification révisée de l'ELN 2017. De plus, l'effet de la mutation FLT3-ITD est modulé dans cette classification par son ratio allélique (rapport du nombre d'allèle mutée sur le nombre d'allèle non mutée). Sa présence avec un ratio allélique supérieur à 0,5 classe la LAM de risque défavorable en l'absence de mutation NPM1 ou de risque intermédiaire si le gène NPM1 était également muté.

Enfin, une nouvelle actualisation de cette classification a été réalisée en 2022²⁹. Les modifications majeures de celle-ci concernent tout d'abord la mutation FLT3-ITD. Son effet a été simplifié et ne dépend plus du ratio allélique. Sa présence classe en pronostic intermédiaire qu'il y ait ou non une mutation de NPM1, cet effet sur le pronostic a été amélioré grâce à l'utilisation des inhibiteurs de FLT3 (midostaurine) en plus des traitements standards. Une autre modification importante de cette classification est l'élargissement des gènes mutés classant la LAM en pronostic défavorable (Tableau 2).

Il est important de noter que cette classification de l'ELN a été validée pour évaluer le pronostic de la LAM en cas de traitement par chimiothérapie intensive. Ainsi, elle n'est pas applicable pour les traitements non intensifs. Notamment, il a été récemment montré qu'elle n'était pas prédictive de la survie en cas de traitement par VEN/AZA en 1^{ere} ligne. Dans une étude rétrospective incluant les patients des études de phase Ib et de phase III ayant permis de valider le VEN/AZA en 1^{ere} ligne, la survie globale était similaire dans les groupes de risque favorable et intermédiaire selon l'ELN. De plus, au sein du groupe de risque défavorable, des différences importantes sur la survie globale étaient observées avec une médiane de 5,4 mois en cas de LAM mutée TP53 et de 22,9 mois en cas de LAM mutée RUNX1³⁰.

Pronostic	Anomalies génétiques
Favorable	t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1 inv(16)(p13.1q22) ou t(16;16)(p13.1;q22); CFBF-MYH11 Mutation NPM1 sans FLT3-ITD Mutation « in-frame » CEBPA-bZIP
Intermédiaire	Mutation NPM1 et FLT3-ITD NPM1 non muté avec mutation FLT3-ITD (sans lésion génétique de haut risque) t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A Anomalies cytogénétiques non favorables ou défavorables
Défavorable	t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214 t(v;11q23.3); réarrangement KMT2A t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1 t(8 ;16)(p11.2;p13.3)/KAT6A ::CREBBP inv(3)(q21.3q26.2) ou t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2,MECOM(EVI1) t(3q26.2;v)/ réarrangement MECOM(EVI1) -5 ou del(5q); -7; -17/abn(17p) Caryotype complexe * Caryotype monosomique ** Mutation RUNX1, ASXL1, BCOR, EZH2, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1 et/ou ZRSR2 Mutation TP53

Tableau 1 : Classification ELN 2022

* ≥ 3 anomalies chromosomiques

** Définie par la présence d'au moins une monosomie (à l'exception du X et du Y)

e. Evaluation de la réponse :

La réponse est évaluée au cours du traitement de plusieurs façons. La réponse complète (RC) cytologique définie par la présence de moins de 5% de blastes dans la moelle accompagnée d'une reconstitution hématologique (taux de plaquettes >100 G/L et taux de PNN >1G/L) est le premier objectif du traitement. Grâce à des techniques de biologie moléculaire, la mesure de la maladie résiduelle minimale (« minimal residual disease », MRD) permet d'avoir une évaluation plus précise de la réponse.

La MRD permet d'évaluer de manière quantitative, une fois le traitement débuté, le nombre de cellules malignes persistantes dans l'organisme et qui ne sont pas détectables par les techniques morphologiques de cytologie. Le suivi régulier de la MRD permet de détecter de façon précoce une réascension de celle-ci, signant la rechute moléculaire qui précède la rechute cytologique.

La quantification des marqueurs moléculaires de suivi par PCR (Polymerase Chain Reaction) quantitative en temps réel (RT-qPCR) constitue la méthode de choix pour le suivi de la MRD. L'intérêt de cette technique repose sur sa grande sensibilité, avec une limite de détection pouvant atteindre 10^{-6} . Toutefois, moins de la moitié des patients présentent un transcrite qu'il est possible de suivre en RT-qPCR³¹. Ainsi, l'étude de la MRD par immunophénotypage en cytométrie en flux (CMF) s'est développée. Il s'agit d'une méthode fondée sur l'expression par les blastes sur leur surface membranaire de marqueurs aberrants de type lymphoïde (CD7, CD56, CD19), définissant un leukemia-associated immunophenotype (LAIP)³². Ce LAIP permet de différencier, après traitement, les blastes physiologiques de régénération d'éventuels blastes résiduels pathologiques portant alors ces marqueurs aberrants. Cette méthode constitue une bonne alternative à la RT-qPCR dans les cas où aucun transcrite ne peut être suivi, même si sa sensibilité est généralement inférieure, de l'ordre de 10^{-4} .

Le groupe de l'ELN en 2022 a défini les critères de réponses au traitement des LAM en incluant l'évaluation de la MRD. (Tableau 3)

Catégories de réponse	Définition
Réponse	
RC	Blastes médullaires < 5 % ; absence de blaste circulant ; absence de maladie extramédullaire ; GB ≥ 1 G/L ; numération plaquettaire ≥ 100 G/L.
RCh	GB ≥ 0,5 G/L ; numération plaquettaire ≥ 50 G/L ; tous les autres critères de RC sont remplis.
RCi	Tous les critères RC sauf une neutropénie résiduelle < 1 G/L ou une thrombocytopenie < 100G/L
MLFS (clairance blastique)	Blastes médullaires < 5 % ; absence de blaste circulant ; absence de maladie extramédullaire ; pas de récupération hématologique requise.
RP	Tous les critères hématologiques de RC ; pourcentage de blastes médullaire entre 5 et 25 % ; et diminution d'au moins 50 % du pourcentage de blastes médullaire avant le traitement.
Pas de réponse	Patients évaluable pour la réponse mais ne répondant pas aux critères de RC, RCh, RCi, MLFS ou PR (avant le point d'évaluation défini)
Réponse non évaluable	Patients pour lesquels l'évaluation de la réponse de la moelle osseuse n'est pas adéquate. Cette catégorie comprendra les patients décédés prématurément, ceux qui se sont retirés avant l'évaluation de la réponse ou ceux dont l'échantillon de moelle osseuse est techniquement sous-optimal, ce qui empêche l'évaluation.
Réponse en incluant l'évaluation de la MRD	
RC, RCh ou RCi avec MRD négative	RC, RCh ou RCi avec une MRD inférieure à un seuil défini pour un marqueur génétique par qPCR, ou par CMF. La réponse sans MRD doit être confirmée par une évaluation ultérieure à au moins 4 semaines d'intervalle. La réponse avec détection de la MRD à un faible niveau (CRM RD-LL) est incluse dans cette catégorie de CR, CRh ou CRi avec MRD négative.
Echec	
Maladie réfractaire	Pas de RC, RCh ou RCi au moment de l'évaluation de réponse, c'est-à-dire après 2 cures de traitement d'induction intensif ou à un repère défini.
Rechute après RC, RCh ou RCi	Blastes médullaire ≥ 5 % ; ou réapparition de blastes dans le sang dans au moins 2 échantillons de sang périphérique à au moins une semaine d'intervalle ; ou développement d'une maladie extramédullaire.

Echec en incluant l'évaluation de la MRD

Rechute de MRD après RC, RCh ou RCi avec MRD négative

1. Conversion de la négativité de la DRM en positivité de la DRM, indépendamment de la méthode, ou
2. Augmentation du nombre de copies de MRD $\geq 1 \log_{10}$ entre deux échantillons positifs chez les patients atteints de CRM RD-LL, CRhMRD-LL ou CRiMRD-LL par qPCR.

Tableau 3 : Critères de réponse des LAM selon l'ELN 2022

II. Traitement de première ligne

a. Principes généraux :

Le traitement de la LAM est une urgence thérapeutique qui repose sur une combinaison de chimiothérapies pour obtenir un contrôle de la maladie au niveau de la moelle osseuse et au niveau systémique. Le choix du traitement va dépendre principalement de l'état général du patient et de sa capacité à supporter une chimiothérapie intensive.

L'évaluation de l'état général est donc importante au diagnostic d'une LAM cependant nous ne disposons pas de définition consensuelle pour caractériser un patient « fit » ou « unfit ». Plusieurs outils d'évaluation basés sur des critères objectifs ont été proposés. Ainsi, il est possible d'utiliser le modèle composite de LAM proposé par Sorrow en 2017 dont nous avons parlé plus haut²⁵. Le groupe italien GIMEMA a également proposé un score, plus simple, pour définir des patients « unfit » : âge > 75 ans, mauvais PS et sévère comorbidité cardiaque, rénale ou pulmonaire³³.

La prise en charge thérapeutique initiale comporte classiquement deux phases :

- L'induction, dont l'objectif est l'obtention de la rémission complète.
- La consolidation, qui fait suite à l'obtention de la rémission complète dont le but est de maintenir cette rémission dans le temps.

b. Traitement des patients « fit »

i. Induction

La première phase du traitement, l'induction, repose sur une association de chimiothérapies comprenant de la cytarabine pendant 7 jours et une anthracycline pendant 3 ou 5 jours. C'est le schéma d'induction 3+7 ou 5+7.

La cytarabine est un agent antimétabolite spécifique de la phase S du cycle cellulaire, il est utilisé en injection continue pendant 7 jours à la dose de 200 mg/m²/j. Les anthracyclines sont des agents intercalants, inhibiteurs de la topoisomérase II. Le choix de l'anthracycline dépend principalement des habitudes du centre, 3 sont disponibles : la daunorubicine de 60 à 90 mg/m² pendant 3 jours, l'idarubicine à 12 mg/m² pendant 5 jours ou la mitoxantrone à 12 mg/m² pendant 3 jours.

De nouveaux traitements ont complété l'arsenal thérapeutique des LAM. C'est le cas des thérapies ciblant FLT3. En cas de mutation du gène FLT3 (FLT3-TKD ou FLT3-ITD), il est recommandé d'ajouter un inhibiteur de FLT3, la midaustorine. Ceci depuis l'essai RATIFY qui a évalué l'adjonction de midostaurine versus placebo à la chimiothérapie d'induction et de consolidation chez 717 patients avec une LAM mutée FLT3. Dans le groupe midostaurine, le taux de RC était significativement augmenté par rapport au placebo (68% vs 59% ; p=0,04). La survie globale était également significativement augmentée (p=0.009) indépendamment d'une intensification thérapeutique par allogreffe³⁴. Ceci a conduit à l'obtention d'une AMM de la midostaurine dans cette indication en association avec la chimiothérapie pendant la phase d'induction, la phase de consolidation et en maintenance.

Une alternative à la CI standard est l'utilisation du Vyxeos (CPX-351), une forme liposomale de cytarabine et de daunorubicine, dans le sous-groupe des LAM secondaires à un traitement ou des LAM à caractéristiques myélodysplasiques. Ceci sur la base d'une étude de phase III positive³⁵. L'encapsulation dans un liposome augmente la demi-vie plasmatique des drogues entraînant une accumulation au sein de la moelle osseuse. Le Vyxeos a montré un allongement de la médiane de survie de plus de 4 mois par rapport à une induction standard. Cet agent a ainsi obtenu son AMM en première ligne chez ces patients avec une LAM secondaire.

Afin d'harmoniser et d'améliorer la prise en charge des LAM, des essais cliniques de phase III randomisés internationaux sont proposés aux patients. Ils intègrent des stratégies thérapeutiques innovantes et incluent des nouvelles drogues aux schémas thérapeutiques classiques. Trois essais principaux sont en cours de recrutement au niveau national. Le protocole BIG-1 cherchant notamment à comparer l'idarubicine à forte dose à la daunorubicine pendant la phase d'induction puis la cytarabine à haute dose ou à dose intermédiaire durant la phase de consolidation.

L'essai HOVON-156 inclut les patients avec une LAM mutée sur le gène FLT3. L'objectif est de comparer un inhibiteur de FLT3 de nouvelle génération, le gilteritinib, à la midostaurine en association avec le traitement d'induction et de consolidation puis en maintenance. L'essai HOVON-150 inclut les patients avec une LAM mutée sur les gènes IDH1 ou IDH2. Des thérapies ciblant ces mutations ont été élaborées. C'est le cas de l'ivosidénib (en cas de mutation IDH1) ou de l'énasidénib (mutation IDH2). Cet essai randomise l'ajout de ces thérapies ciblées ou du placebo à une chimiothérapie d'induction et de consolidation puis en maintenance. A noter que dans les essais HOVON, les patients reçoivent une double induction, c'est-à-dire qu'une deuxième cure incluant une association entre la cytarabine et une anthracycline est réalisée.

En cas d'échec, un traitement de rattrapage par chimiothérapie peut être administré, et varie selon les protocoles et les centres.

ii. Consolidation :

À la suite de l'induction, 70 à 80% des patients sont mis en rémission complète. Malgré ce fort taux de réponse à ce stade, si la prise en charge n'est pas consolidée la plupart des patients finiront par rechuter. La principale difficulté tient donc dans le maintien de cette rémission complète.

Le choix du traitement de consolidation se fait en fonction du groupe pronostic du patient, établit grâce à la classification ELN 2022. Une consolidation par chimiothérapie est indiquée chez tous les patients pouvant la supporter. En plus de ce traitement, une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques se pose comme un traitement de consolidation potentiellement curatif³⁶ chez les patients au pronostic plus défavorable.

La chimiothérapie de consolidation correspond à un schéma de 2 à 4 cycles de cytarabine en monothérapie à des doses de 1 000 à 1 500 mg/m². En effet, il n'existe aucune preuve que des schémas thérapeutiques à base de cytarabine à plus forte dose soient plus efficaces que l'utilisation des doses intermédiaires³⁷. Il n'y a pas non plus d'argument pour ajouter une anthracycline à cette chimiothérapie³⁸.

La question du nombre de cycle à réaliser n'est pas complètement résolue, actuellement la plupart des études utilisent 2 à 4 cycles après la première rémission complète.

iii. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques :

L'indication de réaliser une allogreffe dépend à la fois du risque de la LAM mais aussi de l'état général du patient et de la disponibilité d'un donneur de CSH. En effet, c'est une procédure intensive dont la balance bénéfice risque doit être soigneusement évaluée. Cependant, l'utilisation des conditionnements atténués et des donneurs intrafamiliaux haplo-identiques ont permis d'élargir les indications d'allogreffe.

L'indice de comorbidité de l'HCT (HCT-CI ou score de Sorrow), qui a été récemment modifié pour inclure l'âge, additionne les comorbidités d'un patient en un seul score qui prédit la probabilité de mortalité liée à la procédure de greffe, indépendamment de la maladie traitée^{25,39}. Un indice de risque de maladie basé sur le stade de la maladie et la cytogénétique prédit la probabilité de récurrence de la maladie après la transplantation, indépendamment des comorbidités du patient⁴⁰. Le score de risque modifié de l'EBMT combine les facteurs de risque du patient et de la maladie, prédisant ainsi la survie globale plutôt que la mortalité liée à la procédure de greffe ou le risque de rechute⁴¹.

L'allogreffe est recommandée quand le risque de rechute est supérieur à 35%⁴². Plus le risque de rechute est important, plus la mortalité acceptable liée à la procédure augmente. Les LAM de risque favorable selon l'ELN 2022 ne nécessitent pas d'allogreffe de CSH en première ligne. Cependant, cette indication basée sur les caractéristiques cytogénétiques ou moléculaires recueillies au diagnostic sont adaptées en fonction de la réponse à la chimiothérapie avec l'évaluation de la MRD. Ainsi une LAM du groupe favorable avec une diminution insuffisante de la MRD en RC1 nécessitera une allogreffe. Dans le groupe de risque défavorable et pour la majorité des cas dans le groupe intermédiaire, une allogreffe doit être

réalisée, et ceci dès que la réponse complète est atteinte en raison du risque important de rechute.

c. Traitement des patients « unfit »

Les patients âgés (> 75 ans) et/ou avec d'importantes comorbidités ne peuvent bénéficier de cette prise en charge par chimiothérapie intensive.

Dans la plupart des essais thérapeutiques les comorbidités indiquant un traitement non-intensif sont : l'antécédent d'insuffisance cardiaque congestive justifiant un traitement, une FEVG ≤ 50 %, un angor stable, un DLCO ≤ 65 %, un VEMS ≤ 65 %, score de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) à 2 ou 3.

i. Azacitidine

Un traitement standard possible utilisé jusqu'à récemment était l'Azacitidine (Aza). L'Aza exerce ses effets antinéoplasiques par des mécanismes multiples comprenant une cytotoxicité directe à l'encontre des cellules leucémiques et une hypométhylation de l'ADN. Les cellules non prolifératives sont relativement insensibles à l'Aza du fait de son action sur la synthèse de l'ADN. L'incorporation de l'Aza dans l'ADN entraîne l'inactivation des ADN méthyltransférases, ce qui engendre une hypométhylation de l'ADN. Par ailleurs, les gènes impliqués dans la régulation du cycle cellulaire normal, dans la différenciation et dans les voies de l'apoptose présentent une méthylation aberrante dans les cellules leucémiques engendrant une perte de leur expression. Ainsi, l'hypométhylation de ces gènes par l'Aza peut entraîner une réexpression de gènes suppresseurs de tumeurs et une restauration de leurs fonctions⁴³. L'Aza est le traitement de référence des SMD de haut risque non éligible à une allogreffe de CSH⁴⁴.

Dans une étude de phase III évaluant son efficacité par rapport aux traitements conventionnels disponibles au moment de l'étude (chimiothérapie intensive, faible dose d'aracytine, soins palliatifs) chez des patients « unfit » avec un nouveau diagnostic de LAM et un taux de blastes médullaires supérieur à 30%, le taux de réponse globale était de 28% avec une médiane de survie globale de 10,4 mois⁹. Une autre étude de phase III incluant des patients avec une LAM et un taux de blastes médullaires < 30% retrouvait un taux de RC de 18% avec une médiane de survie globale de 24,5 mois. Dans cette dernière étude,

l'augmentation de survie globale pouvait être en partie expliquée par une sélection plus stricte des patients (ECOG entre 0 et 2 et une espérance de vie attendue de plus de 3 mois) et le taux de blastes <30% sélectionnant les patients avec des LAM se rapprochant des SMD avec excès de blastes⁴⁵.

La stratégie de ce traitement par Aza diffère du schéma classique d'induction et consolidation. Ici, le but du traitement sera d'obtenir une réponse et de maintenir cette réponse dans le temps en répétant le traitement par cycle de 28 jours. L'Aza s'administre par voie sous-cutanée à la dose de 75 mg/m²/j pendant 7 jours suivies d'une période de repos de 21 jours. La durée de traitement n'est pas fixe, l'Aza doit être poursuivi tant qu'il apporte des bénéfices au patient ou jusqu'à progression de la maladie en fonction de la tolérance.

Les effets secondaires les plus fréquemment décrits dans ces études sont les neutropénies fébriles, anémies, thrombopénies et des réactions d'hypersensibilités.

ii. Venetoclax et Azacitidine

Le Venetoclax est un inhibiteur de BCL-2. Cette dernière est une protéine anti-apoptotique régulant la survie cellulaire en inhibant des protéines pro-apoptotiques telles que BAX et BAK, cette protéine joue donc un rôle dans la survie cellulaire. Il a été montré que les blastes de LAM sur-exprimaient les protéines de la famille de BCL-2. De plus, une forte expression de BCL2 est associée à une moins bonne sensibilité à la chimiothérapie et ainsi une survie plus courte des patients atteints de LAM⁴⁶.

L'inhibition de BCL-2 par le Venetoclax entraîne une libération de BAX et BAK conduisant au relargage du cytochrome C par la mitochondrie activant ainsi la voie des caspases qui conduira finalement à l'apoptose de la cellule.

L'essai de phase III VIALE-A a évalué l'efficacité d'une combinaison de traitements associant le Venetoclax à l'Azacitidine (VEN/AZA)⁸. L'Aza est administré de la même façon qu'en monothérapie, à savoir en sous-cutané à la dose de 75 mg/m² pendant 7 jours par cycle de 28 jours. Le Venetoclax est administré *per os* tous les jours à la dose cible de 400mg en continu. Les cycles sont répétés tous les 28 jours jusqu'à progression ou apparition d'une toxicité inacceptable.

L'étude était positive pour son critère principal (la survie globale), l'ajout du Ven à l'Aza ayant permis d'accroître la survie avec une médiane de survie globale de 14,7 mois contre 9,6 mois

avec l'Aza en monothérapie. Le taux de réponse complète a été également amélioré avec 36.7% dans le groupe VEN/AZA contre 17.9% dans le groupe Aza seule. Le taux de réponse globale composite était de 66.4% vs. 28.3%.

La combinaison du Venetoclax avec l'Azacitidine a ainsi obtenu son AMM suite aux résultats de la phase Ib⁴⁷ et de la phase III et est devenu le traitement de 1ere ligne standard des LAM des sujets « unfit ».

III. Prise en charge des LAM en rechute ou réfractaires au traitement de 1ere ligne :

a. Définition

On définit, selon l'ELN 2022²⁹, trois types d'évolution défavorable des LAM :

- les rechutes cytologiques avec, après l'obtention d'une rémission complète, la réapparition de plus de 5% de blastes dans la moelle ou de blastes circulants dans le sang ou encore l'apparition ou l'évolution de localisations blastiques extra médullaires.
- les rechutes moléculaires survenant après une RC à MRD négative, la MRD étant recherchée par une technique de biologie moléculaire (RT-qPCR) ou en cytométrie en flux (CMF).
- les patients réfractaires primaires n'obtenant pas de RC ou de RCi (RC avec reconstitution hématologique incomplète) après 2 cures d'induction intensive.

b. Epidémiologie :

La rechute demeure une problématique majeure dans la prise en charge des LAM car elle est fréquente et que son pronostic est défavorable. En effet, dans une étude rétrospective de 2008 à grande échelle, il était retrouvé un taux de rechute après une première rémission complète allant jusqu'à presque 60%. Dans cette étude, la médiane de survie après la rechute était de 6 mois et la survie globale à 5 ans de 10%. Uniquement 40 à 50% des patients rechutant obtiennent une deuxième rémission complète (RC2) et parmi eux uniquement 50-70% bénéficient d'une allogreffe de CSH qui reste le seul traitement curatif dans ce contexte⁴⁸. Ces données ont été confirmées dans des études plus récentes^{49,50}.

Dans une étude rétrospective de grande ampleur incluant 4601 patients traités dans un essai clinique entre 1988 et 2013 et ayant reçu par un régime intensif de chimiothérapie de type

3+7 ou plus intense, le taux de patients réfractaires primaires était de 21%. 57% des patients étaient soit réfractaires primaires soit en situation de rechute dans la première année.

Dans cette étude, les facteurs pronostiques retrouvés comme étant associés de façon indépendante au risque d'être réfractaire primaire étaient l'âge, l'état général (performance status), le taux de globules blancs au diagnostic, le caractère secondaire de la LAM, le risque cytogénétique et la présence d'une mutation FLT3-ITD.⁵¹

c. Prise en charge thérapeutique :

La prise en charge des LAM en rechute ou réfractaires est donc un enjeu thérapeutique important car il n'y a actuellement pas de standard de traitement. Jusqu'à récemment, il n'y avait pas eu de nouvelles molécules ou nouveau schéma thérapeutique apportant un avantage de survie chez ces patients malgré de nombreuses études et essais cliniques⁵²⁻⁵⁴.

Les possibilités thérapeutiques reposaient ainsi sur une CI, un traitement par Aza ou par faible dose d'aracytine, une prise en charge palliative ou la participation à des études de phase précoce.

i. Chimiothérapie intensive

Une chimiothérapie intensive peut être proposée lorsque l'état général du patient le permet, et en cas de chimiosensibilité présumée (durée de la première réponse >1 an). Plusieurs types de chimiothérapie ou combinaison de chimiothérapie peuvent être proposés à ces patients⁵⁵ :

- La combinaison MEC comprenant de la mitoxantrone (10mg/m²/jour pendant 4 jours), de la cytarabine (2mg/m²/j pendant 4 jours) et de l'etoposide (100mg/m²/j pendant 3 jours). Le taux de RC est aux alentours de 60%⁵⁶.
- Le schéma FLAG-IDA comprenant de la fludarabine (30 mg/m²/j) et de la cytarabine (2g/m²/j) pendant 5 jours et de l'idarubicine (10mg/m²/jour) pendant 3 jours. Ceci en association à du G-CSF. Le taux de RC est alors d'environ 50%⁵⁷.
- La cytarabine à forte dose (3g/m²/12h) pendant 6 jours permettant d'obtenir environ 40% de RC⁵⁸.

ii. Azacitidine

L'Aza peut être utilisé en 1^{ere} ligne de traitement chez les patients atteints d'une LAM et ne pouvant supporter un traitement par chimiothérapie intensif (cf supra). Il peut être également utilisé chez les patients en rechute ou réfractaires après un traitement de 1^{ere} ligne chez qui l'initiation ou la poursuite d'une chimiothérapie paraît déraisonnable^{5,7}.

Le traitement par agent hypométhylant dans ce contexte permet d'obtenir un taux de réponse (RC et RCi) de l'ordre de 15-20% dans les études rétrospectives. 10% des patients n'obtiennent pas de réponse complète mais ont une réponse sur les cytopénies ce qui améliore la qualité de vie. La médiane de survie globale est de 7-8 mois selon les études. Le taux de réponse est amélioré en cas de présence de moins de 5% de blastes circulants. Les facteurs associés à une meilleure survie sont la présence de moins de 5% de blastes circulants ainsi qu'une infiltration médullaire par moins de 20% de blastes⁴⁻⁷.

iii. Thérapies ciblées :

Depuis quelques années, la meilleure compréhension des mécanismes biologiques et moléculaires associées à la résistance des cellules leucémiques aux traitements ont donné naissance à de nouvelles thérapies ciblant des marqueurs de surfaces, des mutations, des processus épigénétiques ou des voies de signalisations impliquées dans ces mécanismes de résistances. Ces nouvelles thérapies offrent, au prix d'une toxicité réduite par rapport à de la chimiothérapie, de nouveaux moyens thérapeutiques potentiellement efficaces chez ces patients.

Certaines ont montré leur efficacité dans un contexte de rechute ou de résistance au traitement de 1^{ere} ligne.

✓ Les anti-FLT3 :

La FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3) appartient à la famille des récepteurs tyrosine kinases de classe III. Une mutation de cette kinase entraîne son activation constitutive engendrant une croissance et une prolifération cellulaire indépendante du ligand. La mutation FLT3 est la mutation la plus fréquemment retrouvée dans les LAM de l'adulte. Elle est associée à un pronostic sombre et un haut risque de rechute^{59 60}. En 2017, la Midostaurine a été approuvée

dans le traitement des LAM FLT3 mutées nouvellement diagnostiquées en association avec une induction 3+7 et une consolidation par cytarabine, sur la base de l'amélioration de la survie globale rapportée dans l'étude de phase III RATIFY³⁴. Malheureusement, il est possible que se développent des mécanismes de résistance nécessitant de nouvelles molécules ciblant FLT3 à la rechute. Trois molécules ont été évaluées dans ce contexte.

Le Giltéritinib : Dans l'essai de phase III (ADMIRAL) ayant permis l'obtention de son AMM en octobre 2019 la survie globale était significativement plus élevée dans le groupe giltéritinib que dans le groupe témoin (option thérapeutiques standards) (9,3 mois contre 5,6 mois ; $p = 0,0007$). Le taux de RC/RCi était de 34% contre 15,3% dans le groupe de chimiothérapie de rattrapage ($p = 0,0001$)⁶¹.

Le Quizartinib : Dans l'étude de phase III (QUANTUM-R) la survie médiane globale médiane était de 6,2 mois avec le quizartinib contre 4,7 mois pour la chimiothérapie de rattrapage. 32% des patients du bras quizartinib ont pu recevoir une allogreffe de CSH contre 12% dans le groupe chimiothérapie de rattrapage⁶². Ce traitement n'est cependant pas approuvé en France.

Le Sorafenib : Il a montré une efficacité unique dans le cadre de la rechute après allogreffe de CSH avec une amélioration de la survie globale en cas de traitement par sorafenib ^{63,64}. C'est l'étude de phase II SORMAIN qui a permis de montrer l'intérêt de ce traitement dans cette indication. Il s'agissait d'une étude multicentrique, prospective et randomisée évaluant un traitement d'entretien post-allogreffe par sorafenib (de 2 × 200 mg à 2 × 400 mg) contre un placebo pendant 2 ans, en double aveugle, chez des patients mutés FLT3 ITD. 83 patients ont été inclus, la survie sans évènement à 2 ans était de 53,3 % (IC95 : 36,5-67,5) dans le groupe placebo et de 85 % (IC95 : 69,5-93) dans le groupe sorafenib (HR = 0,39 ; IC95 : 0,18-0,85 ; $p = 0,0135$). La SG à 30 mois était significativement plus élevée dans le groupe sorafenib (HR = 0,447 ; IC95 : 0,2-0,97 ; $p = 0,03$)

✓ Les anti-IDH :

Les mutations des isocitrates déshydrogénases, IDH1 et IDH2, sont retrouvées dans environ 20% des LAM (8% pour IDH1, 12% pour IDH2) et semblent avoir un impact négatif sur le pronostic. Ces mutations somatiques confèrent un gain de fonction aux cellules leucémiques entraînant la production anormale d'un oncométabolite, le 2-hydroxyglutarate (2-HG). Ceci

aura pour conséquence finale une hyperméthylation des histones et de l'ADN réprimant ainsi des gènes impliqués dans la différenciation cellulaire ce qui entrainera un blocage de maturation.

Des thérapies ciblées contre IDH1 (Ivosidenib) et IDH2 (Enasidenib) ont été développées dans le traitement des LAM IDH mutées. Une étude de phase III, IDHENTIFY, comparant l'Enasidenib en monothérapie aux soins conventionnels non intensifs a montré une amélioration significative du taux de RC, d'amélioration hématologique, d'indépendance transfusionnelle et de survie en faveur de l'Enasidenib⁶⁵. Ce traitement n'a cependant pas d'AMM en Europe.

Un essai évaluant l'efficacité de Ivosidenib a montré un taux de réponse global de 36 % avec 18 % de RC et une durée médiane de réponse de 5,6 mois⁶⁶.

Un nouvel inhibiteur d'IDH, le LY3410738, est en cours d'étude de phase I (LOXO-IDH-20001) chez les patients avec une LAM R/R IDH 1 ou 2 mutée. Ce traitement est évalué en monothérapie ou en association avec le VEN/AZA et chez des patients ayant déjà reçu ou non un inhibiteur d'IDH⁶⁷.

✓ Les anti-BCL2 : le Venetoclax

Comme mentionné plus haut, le Venetoclax a prouvé son efficacité en association à l'Azacitidine chez les patients contre-indiqués à la chimiothérapie intensive en première ligne de traitement d'une LAM⁸.

Cette association a également été testée chez des patients réfractaires ou en rechute. Les études rétrospectives retrouvent un taux de réponse variable entre 20 et 40%, et une survie d'environ 6 mois. Ces études incluaient des patients très hétérogènes quant à leurs précédentes lignes de traitement, leur âge et leur état général. Tout d'abord, dans une étude rétrospective de 2017, les données de 43 patients avec un âge médian de 68 ans ayant reçu une combinaison de traitement à base de Venetoclax ont été analysées. Les patients avaient tous une pathologie myéloïde en rechute ou réfractaire et 91% une LAM. Ils avaient tous reçu au moins une ligne de traitement et 84% en avait déjà reçu au moins 2. Le Venetoclax était combiné à un agent hypométylant dans 72% des cas et à de faible dose d'aracytine dans 19% des cas. 21% des patients ont obtenu une réponse (RC, RCi ou MLFS). La médiane de survie globale était de 3 mois. 72% des patients ont présentés une infection de grade 3 durant le traitement¹⁰.

Une autre étude en 2018 a inclus de façon rétrospective 33 patients avec une LAM en rechute ou réfractaire et traités avec du Venetoclax combiné soit à de l'Azacitidine soit à de la Décitabine. Il s'agissait d'une LAM de novo dans 69,7% des cas. La médiane d'âge des patients était de 62 ans. Ils avaient reçu entre 1 et 8 lignes de traitement précédemment incluant principalement des agents hypométhylants, de la chimiothérapie intensive ou une allogreffe. Dans cette étude le taux de réponse composite (RC, RCi et MLFS) était de 64% avec une médiane de survie globale de 6,5 mois. 54% des patients ont présentés un effets secondaire sévère durant le 1^{er} cycle de traitement, la majorité n'était pas imputable au traitement ¹¹ .

Notre équipe a publié les données des 39 patients traités à l'Institut Paoli Calmette par VEN/AZA pour une LAM en rechute ou réfractaire. Le taux de réponse composite incluant la RC, la RCi, la RP et la MLFS était de 37%. La survie globale était de 6 mois. Les principaux facteurs prédictifs d'échecs du traitement était la présence d'une cytogénétique défavorable ou une mutation TP53 et/ou RAS¹³ .

De nombreuses autres thérapies ciblées sont évaluées dans des études de phase précoce. Parmi elles, certaines semblent particulièrement prometteuses :

✓ Inhibiteur de MCL-1

Le MCL-1 est une protéine anti-apoptotique faisant partie de la famille BCL-2. Son activation est reconnue comme la principale cause de résistance au traitement par Venetoclax. Cependant, il n'existe actuellement aucun inhibiteur de MCL-1 approuvé pour un usage clinique. Plusieurs études pré-cliniques sont en cours. Des premières études ont montré que le traitement combiné d'un anti-MCL1 avec le Venetoclax présentait des effets anticancéreux synergiques dans les cellules de LAM in vitro, dans le modèle de souris xénogreffé et dans les échantillons de patients atteints de LAM. Ce traitement pourrait être prometteur en cas de résistance au venetoclax⁶⁸. Un inhibiteur de MCL1 est actuellement en cours d'étude de phase I en monothérapie ou en association avec du VEN ou de l'AZA pour des LAM R/R⁶⁹.

✓ Inhibiteur de MELIN/MLL1

L'interaction protéine-protéine entre MELIN et MLL1 joue un rôle critique dans les LAM présentant des translocations du gène MLL1 ou des mutations de NPM1. L'inhibition de cette interaction induit une différenciation blastique et inhibe la prolifération des cellules de la LAM. Le Ziftomenib est un inhibiteur de cette interaction. Il est en cours d'évaluation dans un essai

de phase 1/2. Des premiers résultats ont été publiés lors du congrès de la société américaine d'hématologie en 2022. 12 patients avec une LAM R/R ont reçu le traitement à la dose de 600mg, semblant la plus efficace avec un taux de réponse globale de 41,7%. Parmi eux, 60% avait une MRD négative⁷⁰. Une étude de phase Ib, ALE-1002, est en cours et cherche à évaluer un inhibiteur de l'interaction MELIN/MLL-1 en association avec le VEN, l'AZA ou le VEN/AZA pour des patients avec une LAM R/R mutée NPM1 ou MLL-1⁷¹.

iv. Les Immunothérapies :

Les immunothérapies sont des traitements dont le but est de stimuler le système immunitaire de façon à améliorer la lutte de celui-ci contre les cellules tumorales. Elles se sont beaucoup développées sur les 20 dernières années. Elles sont représentées notamment par les anticorps monoclonaux, les anticorps bispécifiques, les inhibiteurs du check point et nouvellement les CAR-T cells. En ciblant un marqueur de la cellule tumorale, en général transmembranaire, elles vont permettre au système immunitaire et notamment aux lymphocytes T de reconnaître la cellule tumorale et ainsi de favoriser leur rencontre permettant l'élimination de la cellule tumorale par les cellules effectrices du système immunitaire. Ces traitements ont révolutionné la prise en charge de nombreuses hémopathies (lymphome B, Lymphome de Hodgkin, myélome...) et cancers solides. Dans la LAM, leur place est en cours d'évaluation. La principale difficulté est le manque de marqueur spécifique et reproductible à cibler à la surface des blastes. Cependant, de plus en plus de molécules font leur apparition dans l'arsenal thérapeutique de ces patients, la plupart sont encore à l'étape des essais thérapeutiques (Figure 1)

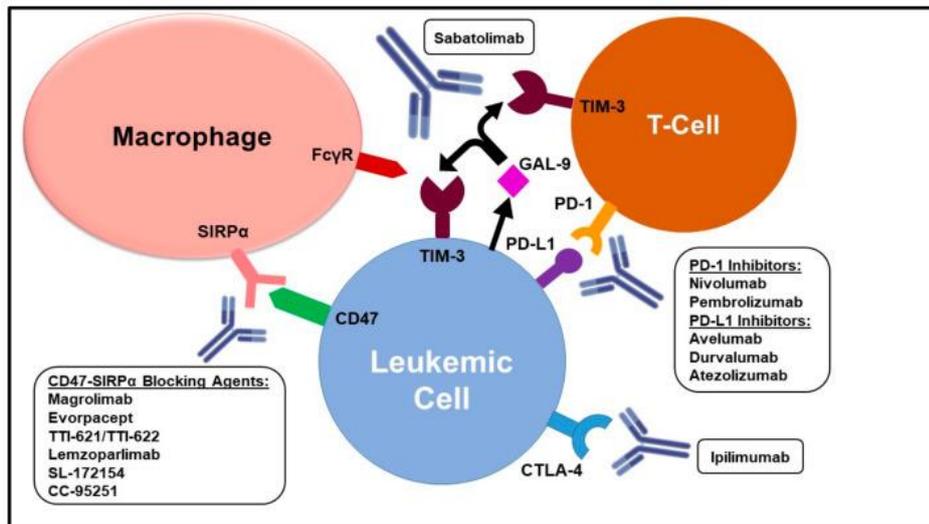


Figure 1 : Principaux mécanismes d'évasion immunitaire dans la LAM

✓ Magrolimab : un anticorps monoclonal anti-CD47

Le CD47 joue un rôle de point de contrôle immunitaire au niveau des macrophages, il interagit avec SIRPα situé sur la membrane des macrophages et inhibe la phagocytose. Il est exprimé par les blastes myéloïdes et inhibe ainsi la phagocytose des cellules tumorale par le macrophage. Ainsi, l'inhibition du CD47 permettrait de restaurer la phagocytose des cellules de LAM par les macrophages. Un essai de phase 1b incluant 6 patients avec une LAM R/R et 15 LAM en 1ere ligne rapporte un taux de réponse globale de 50% chez les patients en 1ere ligne en combinaison à l'Aza et de 10% chez les patients R/R. Aucun des patients répondeurs n'ont rechuté mais la médiane de follow-up est encore courte (3,4 mois)⁷². Ces résultats prometteurs ont fait naitre de nombreux essais de phase III randomisés majoritairement en association à l'Aza. Un essai ouvert au recrutement évalue l'apport du Magrolimab sur la combinaison VEN/AZA (essai ENHANCE-3).

✓ Sabatolimab : un anticorps anti-TIM-3

Le domaine TIM-3, un autre point de contrôle immunitaire des cellules T, est également étudié en tant que cibles thérapeutiques dans les LAM. Son expression sélective à la surface des cellules souches leucémiques (CSL) et son association avec un phénotype immunosuppressif par l'inhibition des LT effecteurs en font des cibles prometteuses dans les tumeurs malignes myéloïdes. Plusieurs essais cliniques sont en cours dans les SMD de haut risque et les LAM.

Dans les LAM l'essai STIMULUS-AML1 évalue son efficacité en association avec le VEN/AZA chez des patients « unfit » pour une CI.

✓ Gemtuzumab ozogamicin (GO) : anticorps monoclonal conjugué anti-CD33 :

Le CD33, est une glycoprotéine de surface transmembranaire qui est exprimée par plus de 90% des blastes de LAM. Le GO combine une action de chimiothérapie grâce à l'action cytotoxique de la calichéamicine et une action d'immunothérapie par l'anticorps monoclonal anti-CD33. Il a obtenu une AMM en première ligne dans les suites de l'étude ALPHA 0701. Il peut, cependant, être un traitement intéressant à la rechute pour les patients n'ayant pas pu en bénéficier lors de la première ligne avec un taux de réponse globale de 33% et une survie sans progression de 11 mois⁷³.

✓ Flotetuzumab : anticorps bispécifique CD123 / CD3e

Les BiTE (bispecific T cell engagers) sont des anticorps ciblant simultanément un antigène associé à la tumeur et le complexe récepteur des lymphocytes T (ou TCR) via la chaîne CD3e, redirigeant ainsi la cytotoxicité des lymphocytes T vers les cellules malignes. Le CD123 est exprimé sur les progéniteurs myéloïdes, les cellules dendritiques plasmacytoïdes, les monocytes et les basophiles. Il a été décrit comme un marqueur des cellules souches leucémiques. Le Flotetuzumab, a permis d'obtenir un taux de réponse globale de 30% chez des patients avec une LAM en rechute précoce (< 6 mois) ou réfractaire primaire. Chez les patients répondeurs, la médiane de survie globale était de 10,2 mois⁷⁴. Le développement du Flotetuzumab est actuellement interrompu mais le développement de molécule similaire est en cours.

✓ Les CAR-T cells

Les CAR-T cells (cellules T porteuses d'un récepteur chimérique) sont des thérapies géniques autologues fabriquées à partir des lymphocytes T du patient. Ces lymphocytes T sont modifiés génétiquement de façon à exprimer à leur surface une protéine chimérique spécifique de la tumeur permettant à ces lymphocytes de reconnaître les cellules tumorales de façon plus spécifique et plus rapide et ainsi de les éliminer. Les CAR-T cells ont acquis une place importante dans le panel thérapeutique des LAL et des lymphomes notamment. Contrairement aux tumeurs malignes lymphoïdes B qui expriment plusieurs antigènes exclusifs à la lignée des cellules B tels que CD19, CD20, CD22, la plupart des antigènes

tumoraux pouvant être ciblés dans les tumeurs malignes myéloïdes sont fréquemment partagés avec les cellules souches hématopoïétiques. Les effets secondaires à la myélosuppression induite par ces CAR-T cells ciblant à la fois la cellule tumorale et la CSH demeurent préoccupants. Il existe plusieurs essais cliniques étudiant les CAR T-cells dans le traitement des LAM, ciblant principalement le CLL-1, CD33 ou CD123. Dans des modèles précliniques les CAR T Cells anti-CD33 ou CD123 ont montré une importante activité anti tumorale⁷⁵. Plusieurs études cliniques « first-in-human » ou « case report » ont rapporté que l'utilisation de CAR-T cells dans la LAM en rechute ou réfractaire permettait l'obtention de rémission complète à des taux satisfaisants et parfois permettait la réalisation d'une allogreffe de CSH dans les suites⁷⁶⁻⁷⁸.

OBJECTIFS DE L'ETUDE

Nous nous sommes intéressés dans notre étude à la prise en charge et aux devenir des patients avec une LAM en rechute ou réfractaire à une chimiothérapie intensive. Nous avons donc réalisé une étude monocentrique, à l'Institut Paoli Calmette de Marseille, comparant un traitement de rattrapage par VEN/AZA à un traitement par AZA en monothérapie. Nous avons étudié l'efficacité et la toxicité de ces deux traitements de rattrapage ainsi que les facteurs prédictifs de réponse à ces traitements.

MATERIELS ET METHODES :

I. Données et critères d'inclusions :

Nous avons collecté les données rétrospectivement, à partir de la base de données LAM de l'Institut Paoli Calmette, de l'ensemble des patients traités par VEN/AZA ou par AZA en monothérapie en situation de 1ère rechute ou réfractaires primaires à une CI.

L'étude a été approuvée par le GSPC le 26/07/2021 sous le nom VEN-RR IPC 2022-046. Le recueil et les analyses étaient conformes aux normes éthiques du comité de recherche institutionnel et à la déclaration d'Helsinki de 1964.

Les patients étaient inclus dans notre étude s'ils :

- Avaient un diagnostic de LAM,
- Étaient âgés de plus de 18 ans,
- Avaient reçu un traitement initial par une chimiothérapie d'induction consistant en une combinaison de cytarabine avec une anthracycline (schéma 5+7 ou 3+7), de l'étoposide ou du topotecan, ou le CPX-351,
- Étaient en première rechute cytologique ou moléculaire, ou réfractaire primaire

II. Critères d'évaluation de la réponse et survie :

La réponse au traitement de rattrapage par VEN/AZA ou AZA seule était déterminée en utilisant les critères de réponses de l'ELN 2017 ²¹. La RC correspond à la présence de moins de 5% de blastes dans la moelle accompagnée d'une reconstitution hématologique (taux de plaquettes >100 G/L et taux de PNN >1G/L). La RCi correspond à la présence de moins 5% de blastes médullaires mais la persistance d'une neutropénie résiduelle < 1 G/L ou une

thrombocytopénie < 100G/L. La réponse partielle (RP) est définie par un pourcentage de blastes médullaires entre 5 et 25 % et une diminution d'au moins 50 % du pourcentage de blastes médullaires avant le traitement. La clairance blastique (« Morphologic Leukemia Free State, MLFS) correspond à un pourcentage de blastes médullaires < 5% sans blastes circulants mais une absence de récupération hématologique périphérique. La réponse globale correspond à l'association de la RC et de la RCi. La réponse composite est définie par la combinaison de la RC, de la RCi et MLFS. La maladie résiduelle minimale (MRD), quand elle était disponible, était mesurée par cytométrie de flux ou par biologie moléculaire. La survie globale était calculée à partir du premier jour du traitement de rattrapage par VEN/AZA ou AZA et jusqu'au décès. La survie sans évènement était calculée à partir du premier jour du traitement de rattrapage et jusqu'au décès ou à la rechute ou la progression.

La toxicité a été évaluée sur le nombre de décès précoces suivant l'initiation du traitement de rattrapage, le délai de reconstitution hématologique et les effets secondaires des traitements gradés selon le CTCAE version 5.0.

III. Analyses statistiques :

La distribution et la fréquence des caractéristiques des patients ont été analysées en utilisant des statistiques descriptives (moyenne, médiane et intervalle interquartile). Les différences entre les 2 groupes de traitements ont été comparées grâce à l'utilisation du test chi-square ou le test Fisher pour les variables qualitatives et du t-test pour les variables quantitatives. La survie globale et la survie sans évènement ont été estimées grâce à la méthode du Kaplan-Meier et comparées par un test du log-rank.

Des analyses univariées et multivariées ont été réalisées pour évaluer les facteurs influençant la réponse au traitement et la survie. Une régression logistique ou modèle de Cox a été utilisée pour calculer les risques relatifs de réponse, de survie sans évènement et de survie globale associés aux différents facteurs pronostiques (âge, cytogénétique, statut de la LAM, réalisation d'une allogreffe en 1ere ligne, statut mutationnel et traitement de rattrapage reçu).

RESULTATS :

I. Caractéristiques des patients

Entre 2010 et février 2022, 35 (20%) patients ont été traités par VEN/AZA et 140 (80%) patients ont été traités par AZA pour une LAM en 1ère rechute ou réfractaire primaire à l'IPC. Les caractéristiques des patients au diagnostic de la LAM ainsi qu'à l'initiation du traitement par VEN/AZA ou AZA sont présentées dans le tableau 4.

La médiane d'âge au diagnostic de l'ensemble de la cohorte était de 66 ans (55-71,5 ; minimum 20 ans et maximum 80 ans). Il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes en termes d'âge ou du type de LAM (de novo dans 52,6% des cas et secondaire dans 47,3% des cas).

Nous n'observons également pas de différence sur le nombre de LAM avec une cytogénétique défavorable selon la classification MRC 2010²⁸ (n= 60, 34,3%) ou avec une mutation NPM1 (n=32, 18,3%). Cependant, nous retrouvons plus de patients de pronostics défavorables selon la classification ELN 2022³⁰ dans le groupe traité par Azacitidine (n=68, 48,6% pour le groupe AZA contre n= 9, 25,7% pour le groupe VEN/AZA ; p<0.007). Ceci en raison d'une proportion plus importante de LAM mutées FLT3-ITD dans le groupe AZA (n=24, 25,5% versus n=3, 8,8% ; p=0,049).

Les données de NGS étaient disponibles pour 17 des 35 patients traités par VEN/AZA. Parmi eux, 8 (22,3%) patients avaient une mutation IDH, et 3 (8,6%) une mutation de TP53. Le NGS n'était disponible que pour un unique patient du groupe AZA.

Tous les patients ont bénéficié d'une chimiothérapie intensive (5+7 dans 94,3% des cas, CPX-351 (1,7%), etoposide + aracytine (0,7%) ou topotecan + aracytine (3,6%)) et 26,3% des patients ont bénéficié d'une allogreffe de cellules souche hématopoïétique en première ligne sans différence significative de répartition entre les 2 groupes de traitement. Il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes sur le caractère réfractaire ou en rechute après le traitement de première ligne : 122 patients étaient en rechute cytologique (69,7%), 9 en rechute moléculaire (5,1%) et 44 réfractaire primaire (25,1%). La durée médiane de RC1 pour les patients en première rechute était de 6,1 mois (3,6 – 12,8 mois) sans différence entre les deux groupes.

A l'initiation du traitement par VEN/AZA ou AZA, il n'y avait pas de différence sur l'état général des patients. Le PS était de 0 ou 1 dans 77,1% des cas, et ≥ 2 dans 22,9% des cas. Il n'y avait pas non plus de différence sur le taux de globules blancs (médiane 3,3 G/L ; 1,9 – 6,09 G/L), le pourcentage de blastes circulants (médiane 2,3% ; 0 – 20,25%) ou de polynucléaires neutrophiles (médiane 1 G/L ; 0,39 – 2,6 G/L). Il y avait plus de patients thrombopéniques dans le groupe AZA avec un taux de plaquettes médian de 50 G/L (20 – 108 G/L) contre 125 G/L dans le groupe VEN/AZA (44 – 171 G/L) ($p=0,0084$). Nous n'observons pas de différence sur la fonction rénale à l'initiation du traitement, celle-ci était normale dans 60% des cas.

	Tous les patients (n = 175)	AZA (n = 140)	VEN/AZA (n = 35)	p
Age	66 (55 - 71,5)	66 (56-71)	64 (50 - 73,5)	0,5896
Sexe				0,0861
Homme	99 (56,6%)	84 (60%)	15 (42,9%)	
Femme	76 (43,4%)	56 (40%)	20 (57,1%)	
Cytogénétique*				0,2365
Favorable	1 (0,6%)	1 (0,7%)	0 (0%)	
Intermédiaire	114 (65,1%)	87 (62,1%)	27 (77,1%)	
Haut risque	60 (34,3%)	52 (37,1%)	8 (22,9%)	
ELN 2022 (sans NGS)				0,0077
Favorable	25 (14,3%)	15 (10,7%)	10 (28,6%)	
Intermédiaire	73 (41,7%)	57 (40,7%)	16 (45,7%)	
Haut risque	77 (44 %)	68 (48,6%)	9 (25,7%)	
Allogreffe en 1ere ligne				0,202
Oui	46 (26,3%)	40 (28,6%)	6 (17,1%)	
Non	129 (73,7%)	100 (71,4%)	29 (82,9%)	
Type de LAM				1
De novo	92 (52,6%)	74 (52,9%)	18 (51,4%)	
Secondaire	83 (47,3%)	66 (47,1%)	17 (48,6%)	
Mutations				0,0497
FLT3-ITD (n=129)	27 (20,9%)	24 (25,5%)	3 (8,8%)	0,3556
NPM1 (n=128)	32 (25%)	21 (22,6%)	11 (32,3%)	0,2934
CEBPA (n=90)	4 (4,4%)	4 (6,9%)	0 (0%)	1
TP53 (n=18)	4 (22,2%)	1 (25%)	3 (21,4%)	1
IDH1 R132 (n=73)	7 (9,6%)	4 (10%)	3 (9%)	0,6527
IDH1 R140 (n=73)	5 (6,8%)	2 (5%)	3 (9%)	1
IDH2 (n=73)	5 (6,8%)	3 (7,5%)	2 (6%)	
Statut de la LAM				0,8296
Réfractaire primaire	44 (25,1%)	36 (25,7%)	8 (22,9%)	
Rechute cytologique	122 (69,7%)	100 (71,4%)	22 (62,9 %)	
Rechute moléculaire	9 (5,1%)	4 (2,9%)	5 (14,3%)	
PS à J1C1				0,0954
0	35 (20%)	24 (17,1%)	11 (31,4%)	0,2595
1	100 (57,1%)	83 (59,3%)	17 (48,6%)	0,8225
≥2	40 (22,9%)	33 (23,6%)	7 (20%)	
Fonction rénale				0,0726
Normale	105 (60%)	85 (60,7%)	20 (57,1%)	
IR (DFG < 90 mL/min)	38 (21,7%)	25 (17,9%)	13 (37,1%)	
Donnée non disponible	32 (18,3%)	30 (21,4%)	2 (5,7%)	
Temps sans rechute (RC1/rechute) (en mois)	6,1 (3.6-12.8)	6,1 (3.5-12.8)	6,1 (3.9 - 13)	1

* Selon la classification MRC 2010

Tableau 4 : caractéristiques des patients au diagnostic de la LAM et à l'initiation du VEN/AZA ou AZA

II. Réponse aux traitements

Un traitement par VEN/AZA permet d'obtenir un taux de RC de 48,6% versus 15% avec AZA. Cette différence était statistiquement significative ($p < 0,001$).

Le taux de réponse composite (CRc) apparaît comme étant supérieur dans le groupe VEN/AZA (65,7%) par rapport au groupe AZA (23,6%) ($p < 0,0001$) (Tableau 5). De plus, le délai médian d'obtention d'une réponse (RC, RCi, MLFS) est plus court avec le VEN/AZA avec une médiane de 30 jours (extrêmes : 19 – 191 jours) contre 88 jours (extrêmes : 27 – 437 jours ; $p < 0,0001$)

Le taux de décès précoce à 30, 60 ou 90 jours de l'instauration du traitement de 2ème ligne était de 8,6%, 13,6% et 20,7% respectivement dans le groupe AZA et de 2,9%, 11,4% et 17,1% respectivement dans le groupe VEN/AZA sans différence significative entre les deux groupes.

15,4% des patients de l'ensemble de la cohorte ont été consolidés par une allogreffe en 2^{ème} ligne. Celle-ci était plus fréquente dans le groupe VEN/AZA avec 37,1% des patients ayant pu être allogreffés contre 10% des patients dans le groupe AZA ($p = 0,0003$). Quand nous comparons le délai entre l'initiation du traitement par AZA ou VEN/AZA et la réalisation de l'allogreffe, le délai médian est plus court dans le groupe traité par VEN/AZA (86 jours ; extrêmes 58 et 279 jours) que dans le groupe AZA (146,5 jours ; extrêmes 61 et 111 jours ; $p = 0,0009$)

	Tous les patients (n = 175)	AZA (n = 140)	VEN/AZA (n = 35)	P
Réponse				
RC	38 (21,7 %)	21 (15%)	17 (48,6%)	< 0,0001
RCi	9 (5,1%)	7 (5%)	2 (5,7%)	1
MLFS	9 (5,1%)	5 (3,6%)	4 (11,4%)	0,0802
RP	17 (9,7%)	14 (10%)	3 (8,6%)	1
Réponse globale				
RC + RCi	47 (26,9%)	28 (20%)	19 (54,3%)	0,0002
RC + RCi + MLFS	56 (32%)	33 (23,6%)	23 (65,7%)	< 0,0001
Décès précoce				
dans les 30 jours	13 (7,4%)	12 (8,6%)	1 (2,9%)	0,4696
dans les 60 jours	23 (13,1%)	19 (13,6%)	4 (11,4%)	1
dans les 90 jours	35 (20%)	29 (20,7%)	6 (17,1%)	0,814
Allogreffe après AZA ou VEN/AZA				0,0003
oui	27 (15,4%)	14 (10%)	13 (37,1%)	
non	148 (83,4%)	126 (90%)	22 (62,9%)	

Tableau 4 : réponse aux traitements

Légende : RC : réponse complète ; RCi : réponse complète avec reconstitution hématologique incomplète ; MLFS : clairance blastique ; RP : réponse partielle

III. Survie

La survie globale était plus longue dans le groupe VEN/AZA avec une médiane de 12,8 mois contre 7,3 mois dans le groupe AZA seule. Ce résultat est à la limite de la significativité statistique (p=0.059) (figure 2A)

Le temps médian de survie sans évènement était de 5,6 mois dans le groupe VEN/AZA et de 4,5 mois dans le groupe AZA (p = 0,3044) (figure 2B)

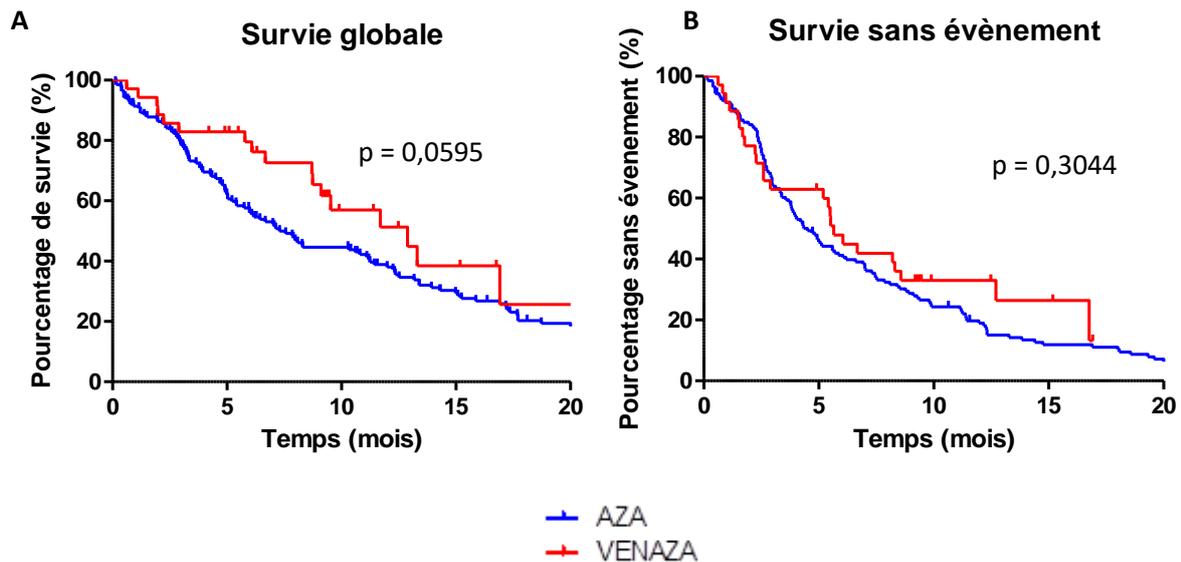


Figure 2 : comparaison de la survie globale et de la survie sans évènements chez les patients traités par AZA ou VEN/AZA

IV. Toxicités et reconstitution hématologique :

Nous avons comparé la toxicité sur le premier cycle de VEN/AZA ou d’AZA. Il n’y a pas de différence significative sur la toxicité mise à part le taux de toxicité rénale (de tout grade) qui était plus fréquent dans le groupe VEN/AZA que dans le groupe AZA avec 11,4% de toxicité contre 2,1% (p=0,0304, tableau 6).

Le délai médian de reconstitution hématologique (PNN > 1G/L) après l’initiation du traitement était de 31 jours pour les patients traités par VEN/AZA contre 47,5 jours dans le groupe AZA. Cette différence est à la limite de la significativité statistique (p=0,0509). Le délai de reconstitution plaquettaire (> 100 G/L) était significativement plus court chez les patients traités par VEN/AZA (27,5 jours) que chez ceux traités par AZA (57,5 jours ; p=0,0054)

Les causes de décès étaient une évolution de la LAM dans 56,8% des cas, secondaire à une infection dans 25% des cas et du à une hémorragie dans 8,3% des cas.

	Tous les patients (n = 175)	AZA (n = 140)	VEN/AZA (n = 35)	p
Toxicités au 1er cycle				
Syndrome de lyse tumorale	12 (6,9%)	9 (6,4%)	3 (8,6%)	0,7086
Toxicité digestive de grade 3-4	2 (1,1%)	1 (0,7%)	1 (2,9%)	0,3609
Infection de grade 3-4	66 (37,7%)	48 (34,3%)	18 (51,4%)	0,0791
Dysfonction cardiaque de tout grade	12 (6,9%)	10 (7,1%)	2 (5,7%)	1
Dysfonction hépatique de tout grade	12 (6,9%)	10 (7,1%)	2 (5,7%)	1
Dysfonction rénale de tout grade	7 (4%)	3 (2,1%)	4 (11,4%)	0,0304
Passage en réanimation	6 (3,4%)	6 (4,3%)	0 (0%)	0,6011
Reconstitution hématologique				
Délai entre J1 et PNN > 1G/L	47,5 (28-75,75)	50,5 (27,75-97)	39 (23,5-70)	0,6594
Délai entre J1 et Plq > 100 G/L	43 (27,75-77)	57,5 (30,7-84,2)	27,5 (20,75-52,5)	0,0054

Tableau 6 : Comparaison des toxicités et des délais de reconstitution hématologique après AZA ou VEN/AZA

V. Facteurs pronostiques associées à une meilleure efficacité du VEN/AZA

Nous avons voulu étudier les facteurs prédictifs d'une meilleure réponse au VEN/AZA. Aucun des facteurs suivants n'avaient d'impact sur le taux de réponse composite : le statut réfractaire primaire ou en rechute (CRc de 63% *versus* 75%), la cytogénétique défavorable ou non (CRc de 37,5% *versus* 75%), la présence ou l'absence d'une mutation NPM1 (CRc de 72,7 *versus* 47,8%), la présence ou l'absence d'une mutation IDH (CRc de 75% *versus* 58,3%) et la présence ou l'absence d'une mutation FLT3-ITD (CRc de 100% *versus* 64,5%). A l'inverse, l'antécédent d'allogreffe en 1ere ligne (n=6, 17,1%) avait un impact péjoratif sur le taux de réponse (CRc =16,7% *versus* 75,9%, p=0,011).

Nous avons ensuite étudié les facteurs prédictifs d'une meilleure survie après un traitement par VEN/AZA (Tableau 7). Le statut réfractaire primaire ou en rechute, la présence d'une mutation IDH et la présence d'une mutation FLT3-ITD n'avaient pas d'impact sur la survie globale. La cytogénétique défavorable avait un impact significatif péjoratif sur la survie globale (médiane de 16,9 mois *versus* 8,7 mois ; p=0,025, figure 3A). La présence d'une mutation NPM1 avait un impact favorable sur la survie (11,8 mois *versus* 9,1 mois ; p=0,0019 ; figure 3B). L'antécédent d'allogreffe en 1ere ligne avait un impact péjoratif sur la survie globale (2,1 mois *versus* 13 mois, p=0,0001, figure 3C). Les causes de décès des patients allogreffés en 1ere ligne étaient majoritairement reliées à une évolution de la LAM.

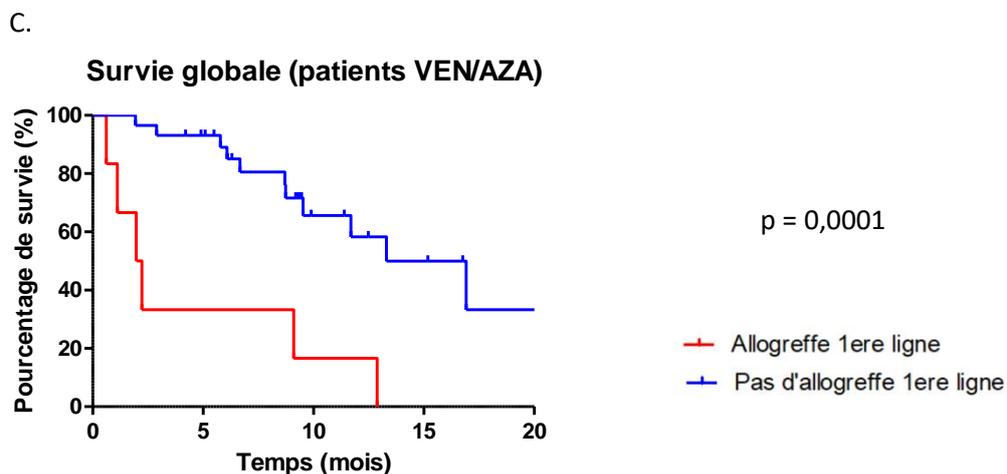
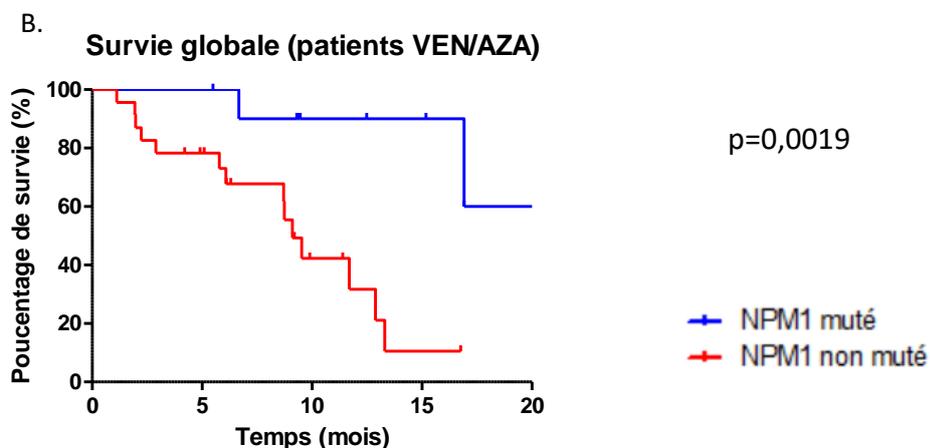
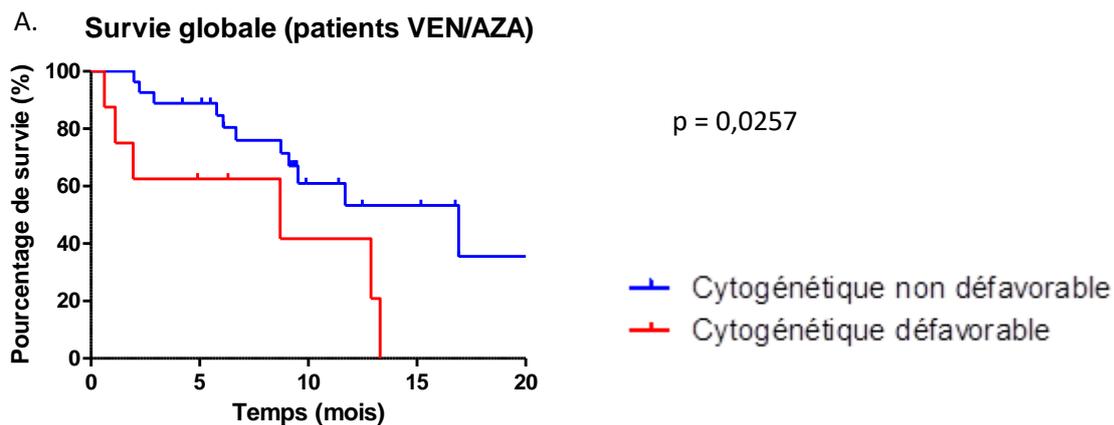


Figure 3 : comparaison de la survie globale dans le groupe VEN/AZA entre les patients avec une cytogénétique défavorable ou non défavorable (A), entre les patients avec une LAM NPM1 mutée ou une LAM NPM1 non mutée (B) et entre les patients ayant reçu une allogreffe ou n'ayant pas reçu d'allogreffe préalablement (C)

Facteurs prédictifs	Médiane de survie globale (mois)	HR (IC95%)
Statut de la LAM		0,51 (0,1504 - 1,735)
Rechute	12,9	
Réfractaire	9,5	
Cytogénétique		0,22 (0,05970 - 0,8335)
Non défavorable	16,92	
Défavorable	8,71	
Traitement de 1ère ligne		21,97 (4,247 - 113,6)
CI et allogreffe	2,1	
CI seule	13,31	
Mutation NPM1		0,19 (0,06755 - 0,5435)
Absente	9,1	
Présente	12,4	
Mutation FLT3		0,60 (0,1218 - 3,018)
Absente	12,9	
Présente	13,9	
Mutation IDH1/2		0,63 (0,2024 - 1,979)
Absente	12,9	
Présente	11,7	

Tableau 7: Survie globale sous VEN/AZA selon différents sous-groupes. NB, un hazard ratio (HR) >1 correspond à une diminution de la probabilité de décès alors qu'un HR <1 correspond à un facteur protecteur.

Nous avons ensuite voulu déterminer les sous-groupes pour lesquels un traitement par VEN/AZA en situation de 1ère rechute ou réfractaire était associé à un meilleur bénéfice clinique (réponse et taux de survie) par rapport à l'AZA en monothérapie.

Ainsi, le traitement par VEN/AZA était associé à un bénéfice en terme de réponse composite dans la plupart des sous-groupes à l'exception des patients ayant bénéficié d'une allogreffe en première ligne (Risque relatif [RR] 1,4 et IC 95% 0,13-14,6 et taux de CRc de 16,7% vs 12,5% sous AZA ; p= 0,71), des patients réfractaires primaires (RR 0,87 et IC 95% 0,15-5,03 et taux de CRc de 25% vs 27,8% ; p=1,15), ceux avec une cytogénétique défavorable (RR 2 et IC95% 0,41-9,62 et taux de CRc de 37,5% vs 23,1% ; p=0,5) et ceux ayant une LAM FLT3 mutée (RR 11,42 et IC 95% 0,53-246,5 et taux de CRc de 100% vs 37,5% ; p=0,09). Dans ces 4 sous-groupes, il n'y avait pas de bénéfice significatif à un traitement par VEN/AZA en comparaison à l'AZA en monothérapie (Figure 4A).

Concernant la survie globale, il n'y avait aucune différence significative mais il existe une tendance pour la plupart des sous-groupes en faveur d'un bénéfice du traitement par VEN/AZA à l'exception des patients avec une cytogénétique défavorable, ceux ayant reçu une allogreffe en première ligne et ceux ayant une LAM NPM1 non mutée. Les patients avec une LAM mutée pour le gène NPM1 tirent un bénéfice en survie globale à être traités par VEN/AZA par rapport à l'AZA (RR 3,17 et IC 95% 1,18-8,52 et médiane de 11,8 mois vs 5,4 mois ; $p = 0,01$) (Figure 4B).

La plupart des sous-groupes tiraient un bénéfice d'un traitement par VEN/AZA en comparaison à l'AZA en monothérapie en ce qui concerne la survie sans événement. Les patients avec une LAM NPM1 mutée bénéficiaient significativement d'un traitement par VEN/AZA (RR 2,64 ; IC95% 1,11-6,31 et médiane de 6,6 mois sous VEN/AZA vs 3,8 mois ; $p = 0,02$). Au contraire les patients avec une allogreffe en première ligne semblent tirer un bénéfice d'un traitement par AZA seule sans que cela soit statistiquement significatif (RR 0,3042 ; IC95% 0,09 - 1,023 et médiane de 2,9 mois sous AZA vs 1,03 mois ; $p = 0,054$). (Figure 4C)

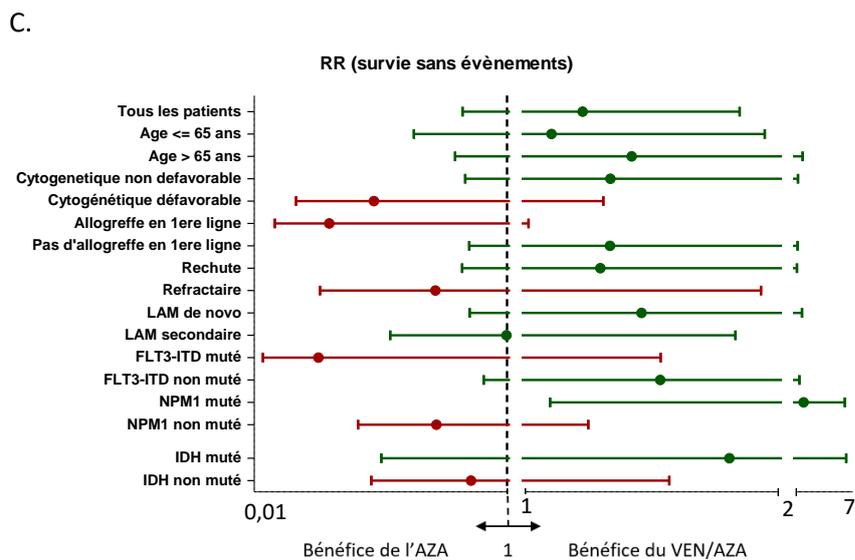
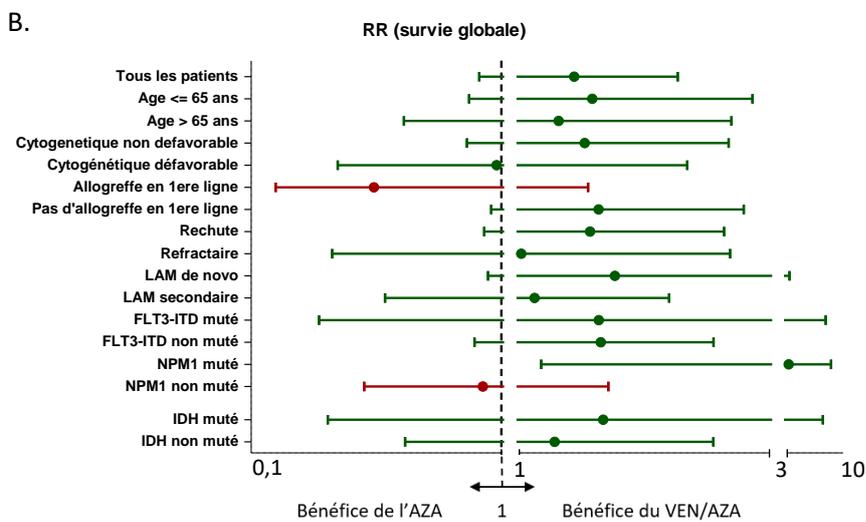
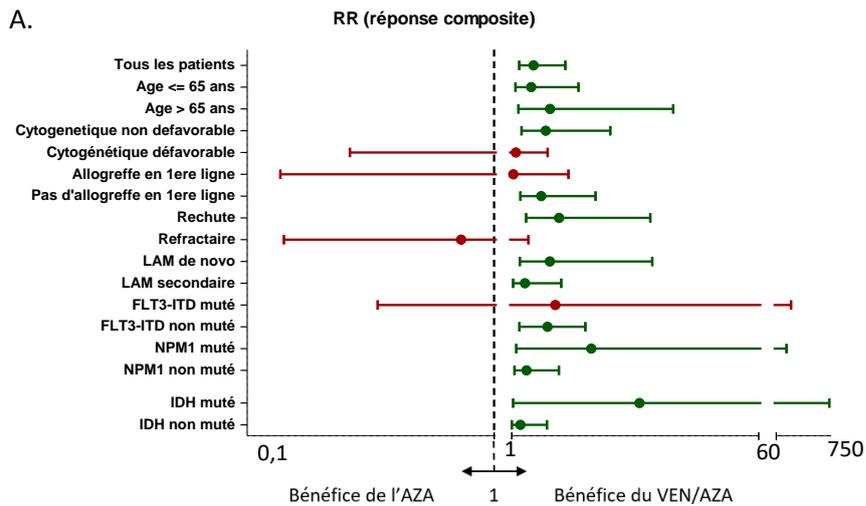


Figure 4 : Analyse de sous-groupes sur la réponse composite (A), la survie globale (B) et la survie sans évènements (C)

NB, un RR > 1 est en faveur d'un traitement par VEN/AZA dans le sous-groupe étudié tandis qu'un RR < 1 est en faveur d'un traitement par AZA en monothérapie.

VI. Facteurs influençant la survie en analyse multivariée

Afin de déterminer les facteurs pronostiques associés à une meilleure survie dans l'ensemble de la cohorte, nous avons réalisé des analyses multivariées. Le traitement par VEN/AZA, une cytogénétique défavorable et l'antécédent d'allogreffe en 1^{ere} ligne étaient des facteurs indépendants en analyse multivariée exerçant une influence sur la survie globale. Seules une cytogénétique défavorable et une rechute post allogreffe étaient significativement associées à une moins bonne survie sans événements en analyse multivariée (Tableau 8)

	Survie globale			Survie sans événement				
	Analyse univariée HR (95% IC)	p	Analyse multivariée HR (95% IC)	p	Analyse univariée HR (95% IC)	p	Analyse multivariée HR (95% IC)	p
Age	0,75 (0,531-1,057)	0,101	-	-	0,858 (0,624-1,18)	0,347	-	-
Cytogénétique (non défavorable vs défavorable)	0,615 (0,432-0,877)	0,007	0,334 (0,191-0,583)	0,001	0,634 (0,456-0,883)	0,007	0,358 (0,179-0,717)	0,004
Réponse à la 1ère ligne (rechute vs réfractaire)	1,094 (0,742-1,613)	0,649	-	-	1,141 (0,798-1,631)	0,47	-	-
Traitement de 1ère ligne (allogreffe + CI vs CI seul)	0,517 (0,355-0,752)	0,001	0,59 (0,361-0,966)	0,036	0,589 (0,41-0,848)	0,004	0,339 (0,153-0,753)	0,008
Traitement de 2ème ligne (AZA vs VEN/AZA)	1,726 (0,969-3,075)	0,064	2,189 (1,151-4,163)	0,017	1,276 (0,803-2,027)	0,303	0,810 (0,446-1,469)	0,487
Statut mutationnel :								
FLT3-ITD	1,466 (0,883-2,433)	0,139	1,633 (0,943-2,827)	0,08	1,407 (0,888-2,228)	0,146	1,486 (0,674-3,277)	0,326
NPM1	1,489 (0,906-2,447)	0,116	0,903 (0,52-1,568)	0,717	1,693 (1,08-2,653)	0,022	1,629 (0,772-3,438)	0,2
IDH 1/2	1,427 (0,660-3,084)	0,366	-	-	1,57 (0,810-3,043)	0,182	1,645 (0,818-3,306)	0,163

Tableau 8 : facteurs pronostiques influençant la survie globale et la survie sans événements

DISCUSSION :

Le VEN/AZA est un nouveau standard de traitement de première ligne des LAM du sujet âgé ou ayant des comorbidités contre-indiquant l'administration d'une chimiothérapie intensive. En effet ce traitement a permis d'obtenir un taux de rémission composite de 66,7% et une médiane de survie globale à 14,7 mois en comparaison avec un traitement par AZA associé à un taux de réponse composite de 28,3% et une médiane de survie globale de 9,6 mois (essai VIALE-A)⁴⁷. Du fait des résultats obtenus en première ligne, cette combinaison est utilisée pour les patients en rechute ou réfractaires à un traitement de première ligne malgré l'absence d'AMM dans cette indication. Nous avons voulu étudier les résultats du VEN/AZA et de l'AZA en monothérapie dans ce contexte dans une étude rétrospective monocentrique. Cette étude est à notre connaissance, la première à faire une comparaison directe entre le VEN/AZA et l'AZA. Nous avons observé que le VEN/AZA était associé de façon significative à un meilleur taux de rémission complète (48,6% vs 15%, $p < 0,0001$), de réponse globale (54,3% vs 20%, $p = 0,0002$) et de réponse composite (65,7% vs 23,6%, $p < 0,0001$), que le bras comparatif de patients avec une LAM traitée par AZA en monothérapie. Nous avons également observé une tendance vers un allongement de la survie globale dans le bras VEN/AZA avec une médiane de 12,8 mois contre 7,3 mois ($p = 0,059$). Ces données sont comparables aux études rétrospectives ayant évalué l'effet du VEN/AZA dans cette population de patients avec un taux de réponse globale de 30-40% et une survie globale de 9 mois^{10,11,13,14,79-83}. Nos résultats sont également cohérents avec ceux des précédentes études ayant étudié l'AZA en monothérapie⁴⁻⁷. Dans une cohorte historique de 655 patients avec une LAM R/R traités par un agent hypométhylant en monothérapie le taux de RC/RCi était de 16% et la survie globale de 6,7 mois⁴. Dans une autre étude rétrospective du registre Français DATAML, incluant 97 patients traités par AZA en monothérapie pour une LAM en première rechute ou réfractaire primaire à Toulouse et à Bordeaux entre 2007 et 2016, le taux de RC était de 19% et la survie globale de 9,6 mois⁷.

Afin de conserver une homogénéité dans la population étudiée, nous avons choisi d'inclure uniquement des patients en première rechute ou réfractaires primaires contrairement à la plupart des études qui ont analysé tous les types de rechutes quel que soit le nombre de lignes de traitements antérieurs. De plus, nous avons inclus uniquement les patients chez qui le

Venetoclax était utilisé en combinaison avec l'Azacitidine étant donné notre bras de comparaison reposant sur l'AZA. En effet, dans d'autres études le Venetoclax peut être utilisé avec d'autres agents hypométhylants, tel que la Décitabine, ou alors plus rarement avec de faible dose d'Aracytine^{47,79}. Une étude du MD Anderson publiée en 2018 a retrouvé un taux de réponse globale de 21% et une survie médiane de 3 mois chez des patients ayant reçu au moins deux lignes de traitement de rattrapage¹⁰. Une autre étude américaine incluant 33 patients (14 en première rechute, 14 traités par >2 lignes antérieurement et 11 réfractaires primaires), a montré un taux de réponse globale de 64% avec une médiane de survie globale de 6,5 mois¹¹. Un point important est l'absence d'excès de mortalité précoce après l'initiation d'un traitement par VEN/AZA par rapport au traitement par AZA dans cette population de patients déjà fragilisés par un 1ère ligne intensive. Ce résultat est inattendu car le traitement par VEN/AZA, bien que moins toxique qu'une CI, reste un traitement plus intensif que l'AZA seul. Nous n'avons pas observé un allongement de la durée de neutropénie sous VEN/AZA par rapport à l'AZA. Nous avons observé une reconstitution plaquettaire plus précoce sous VEN/AZA avec une médiane de 27,5 jours contre 57,5 ($p=0,0054$) en lien avec une meilleure efficacité et l'obtention d'une réponse plus rapide (30 *versus* 88 jours). Le traitement par VEN/AZA présentait cependant plus de toxicité rénale que le traitement par AZA. Ainsi, un traitement de rattrapage par VEN/AZA est plus efficace qu'un traitement par AZA en monothérapie et globalement bien toléré.

Nous avons ensuite cherché à savoir quels étaient les sous-groupes de patients chez qui le VEN/AZA était le plus efficace et au contraire, ceux pour qui le VEN/AZA ne présente pas d'efficacité supérieure à l'AZA en monothérapie. Les principaux facteurs pronostiques associés à une moins bonne réponse et une moins longue survie sont une cytogénétique défavorable et un antécédent d'allogreffe. En effet, le taux de réponse n'était pas amélioré de façon significative chez ceux ayant une cytogénétique défavorable (37,5% vs 23,1% ; $p=0,5$), un antécédent d'allogreffe en première ligne (16,7% vs 12,5% ; $p=0,71$), une LAM FLT3-ITD mutée (100% vs 37,5% ; $p=0,09$) et une LAM réfractaire (25% vs 27,8% ; $p=1,15$). De plus, l'avantage de survie globale n'était pas observé chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe en première ligne (médiane de 2,1 mois vs 4,2 mois ; $p=0,22$) ou ayant une LAM NPM1 non mutée (médiane de 9,1 mois vs 7,9 mois ; $p=0,76$). Aussi, dans ces sous-groupes, l'utilisation du VEN/AZA par rapport à l'AZA en monothérapie est associée à un risque relatif <1 en faveur

de l'AZA. Par conséquent, le traitement par VEN/AZA doit être discuté au cas par cas pour les patients appartenant à ces sous-groupes en raison de la durée d'hospitalisation plus longue et du risque de toxicité hématologique et extra-hématologique. Au contraire, la mutation NPM1 est associée à une meilleure survie globale et sans évènement (respectivement, médiane de 11,8 mois vs 5,4 mois ; $p = 0,01$ et médiane de 6,6 mois vs 3,8 mois ; $p = 0,02$). Ce résultat est cohérent avec les études publiées décrivant les facteurs moléculaires associés à une bonne efficacité du VEN/AZA en première ligne. Il est de plus en plus admis que les patients avec une LAM NPM1 ou IDH mutée tiraient un bénéfice plus important de l'utilisation du VEN/AZA en première ligne^{8,79}. En ce qui concerne l'utilisation du VEN/AZA en rechute, il existe moins de données sur les facteurs prédictifs mais la plus importante étude rétrospective publiée concernant 86 patients retrouve que les mutations de NPM1 sont associées à des taux de réponse plus élevés, tandis que la cytogénétique défavorable et les mutations de TP53, KRAS/NRAS et SF3B1 sont associées à une moins bonne survie⁷⁹.

Notre étude présente plusieurs limitations en particulier le caractère rétrospectif de l'étude avec la perte d'informations variable selon l'exhaustivité des dossiers médicaux. La période d'inclusion étendue dans le temps a pour conséquence un manque d'informations concernant certaines données de génétique et biologie moléculaire dans la cohorte contrôle traitée antérieurement. Du fait de l'apparition plus récente dans l'arsenal thérapeutique du VEN/AZA par rapport à l'AZA, le temps médian de suivi était plus court chez les patients du groupe VEN/AZA par rapport au groupe AZA. Ceci pouvant engendrer une sous-estimation du bénéfice à long terme du VEN/AZA ou au contraire empêcher la détection d'effets secondaires tardifs⁸⁴ empêchant une comparaison précise du bénéfice de survie entre les deux groupes de traitement. Ensuite, du fait d'un manque d'informations sur la MRD pour un trop grand nombre de patients du groupe AZA nous n'avons pas réalisé de comparaison sur ce point. Ceci entraînant une limite à notre étude du fait de son utilisation fréquente en pratique clinique.

Une autre limite repose sur le choix de notre groupe contrôle : l'AZA en monothérapie. Ce choix découle de notre volonté de restreindre nos indications à des patients contre-indiqués à une chimiothérapie intensive en 2ème ligne de façon à avoir des groupes de patients le plus homogène possible au moment de l'inclusion. Cependant, le VEN/AZA peut être utilisé en 2ème ligne chez des patients chez qui la poursuite d'une chimiothérapie intensive pourrait également être envisagée. Ceci concerne notamment les patients en bon état général après

une ligne de chimiothérapie intensive et une durée de RC1 supérieure à un an. Cependant, il est intéressant de noter que dans notre étude, la durée de RC1 est inférieure à 1 an (6,1 mois, extrêmes 3-13 mois) et comparable entre les deux groupes (6,1 mois dans les 2 groupes). Ceci exclut de l'analyse les patients en rechute tardive (>1 an), qui seraient éligibles à un rattrapage par CI. Certaines études ont comparé le traitement par VEN/AZA et par CI en 2ème ligne. Dans une étude rétrospective de 2022, il était retrouvé un taux de réponse composite similaire avec le VEN/AZA ou la CI (44.0% pour la CI vs. 59.3% pour VEN/AZA, $p = 0.081$) ainsi qu'une survie globale équivalente à 8,9 et 12,4 mois respectivement pour la CI et le VEN/AZA ($p = 0.724$). De plus, dans cette étude le taux d'allogreffe en 2eme ligne était également similaire à 68,5%⁸⁵. Dans une autre étude rétrospective, réalisée en 2021, la combinaison du Venetoclax avec la Décitabine permettait d'obtenir un taux de réponse composite supérieur par rapport au traitement par CI (60% vs 36% ; $p < 0,001$) et une augmentation de la survie globale (6,8 vs 4,7 mois ; $p = 0,008$) chez des patients avec une LAM R/R⁸⁶. Aussi, afin de compléter cette analyse, nous prévoyons de collecter les données monocentrique et multicentrique d'une cohorte historique de patients traités par CI en première rechute.

Quelles sont les perspectives pour les patients avec une LAM en R/R ? En premier lieu, l'objectif est de diminuer le nombre de rechutes ou d'échecs de traitements en améliorant le traitement de première ligne. Etant donné l'efficacité du VEN chez les patients « unfit », plusieurs études évaluent l'apport du VEN en association avec une CI. L'étude de phase Ib, CAVEAT, a évalué la combinaison du Venetoclax avec une chimiothérapie intensive adaptée à l'âge (cytarabine 100 mg/m² pendant 5 jours et idarubicine 12 mg/m² à J2 et J3) en première ligne chez des patients de plus de 65 ans. Les résultats étaient satisfaisants sur la sécurité. Concernant l'efficacité, qui n'était pas l'objectif de l'essai, le taux de RC/RCi était également de 72%⁸⁷. Une autre étude évaluant la combinaison du Venetoclax avec une chimiothérapie par FLAG-IDA en 1ere ligne chez des patients avec un âge médian de 44 ans, permettait d'obtenir 89% de réponse composite avec 93% des patients mis en réponse ayant une MRD négative. La survie globale à 2 ans était de 76%⁸⁸. L'essai de phase II, CLIAL, évaluait une combinaison du Venetoclax avec une CI par cladribine, idarubicine et cytarabine chez des patients de moins de 65 ans en première ligne de traitement d'une LAM. 94% des 50 patients inclus ont obtenu une réponse composite. La survie globale à 1 an était de 85%⁸⁹. Une autre étude de phase II a combiné une CI de type 3+7 au Venetoclax chez des patients de moins de

60 ans avec une LAM non précédemment traitée. Le taux de réponse composite était de 91%. De plus, les combinaisons à base de VEN pourraient remplacer la CI en première ligne pour les patients « fits ». Dans une étude de phase II internationale et randomisée, la chimiothérapie intensive est comparée à l'association du VEN avec des faibles doses d'aracytine. Cette étude est en cours et son objectif principal est la comparaison de la survie sans évènement dans les deux bras de traitement⁹⁰. Ainsi l'ensemble de ces études présentent des résultats très prometteurs sur l'ajout de Venetoclax à la chimiothérapie en première ligne. Nous pouvons nous questionner sur l'efficacité d'un traitement de rattrapage par VEN/AZA chez des patients ayant reçu du Venetoclax en première ligne en association avec de la chimiothérapie.

Le deuxième objectif pour les patients avec une LAM R/R est d'améliorer le traitement de rattrapage en prenant comme base le VEN en y apportant une modification. Plusieurs études ont été réalisées dans un objectif d'améliorer le traitement de rattrapage à base de VEN avec de nouvelles combinaisons pouvant être plus efficaces. En premier lieu, sa combinaison avec un traitement plus intensif a montré d'excellents résultats dans différentes études au prix d'une toxicité acceptable chez des patients avec une LAM R/R^{88,91}. Dans une de ces études, le VEN était combiné avec de la chimiothérapie par fludarabine, idarubicine et cytarabine (FLAG-IDA) en 1ere ou 2eme ligne de traitement. Lorsque les patients recevaient FLAG-IDA+VEN pour une LAM R/R le taux de réponse était important avec un taux de CRc de 76% et une médiane de survie globale de 14 mois⁸⁸. Si nous comparons ces résultats avec notre cohorte de patients traités par VEN/AZA, la survie globale semble relativement similaire (12,1 mois contre 14 mois), le taux de réponse semble lui moins bon avec le VEN/AZA (54% contre 76%). Ceci pourrait suggérer une supériorité de la combinaison du VEN avec une CI plutôt qu'un traitement moins intensif chez les patients pouvant supporter une telle association. Cependant, dans cette étude, l'âge médian des patients était inférieur et les patients éligibles à une chimiothérapie intensif donc en meilleur état général que notre cohorte. Il est donc difficile de conclure à une supériorité de ce schéma thérapeutique, la population traitée semblant peu comparable.

En second lieu, le VEN est étudié en combinaison avec un ou plusieurs thérapies ciblées. Nous pouvons citer l'étude de phase Ib ALE-1002 (NCT05453903) évaluant le JNJ-75276617, un inhibiteur de l'interaction MELIN/MLL-1 en association avec le VEN, l'AZA ou le VEN/AZA pour

des patients avec une LAM R/R mutée NPM1 ou MLL-1⁷¹. Cette interaction joue en effet un rôle dans la leucémogénèse de ces LAM.

Nous pouvons également citer l'étude de phase 1 LOXO-IDH-20001 (NCT04603001) évaluant un nouvel inhibiteur de IDH 1 et 2. Celui-ci est étudié en monothérapie ou en association avec le VEN/AZA dans des LAM R/R avec mutation d'IDH1 et/ou IDH2⁶⁷. Une autre drogue intéressante est le CC90009, celui-ci induit la dégradation de GSPT1 conduisant à l'apoptose cellulaire. Cette drogue est à l'étude dans une phase Ib (NCT04336982) chez des patients avec une LAM R/R en association avec le VEN/AZA⁹². Le Gilteritinib, un inhibiteur de FLT-3 a également montré son action en combinaison avec le Venetoclax, des études pré-cliniques ayant montré que son ajout permettait de restaurer la sensibilité des cellules de LAM au VEN/AZA⁹³. Le Gilteritinib en association avec le VEN ou le VEN/AZA est ainsi en cours d'étude clinique^{94,95}. Enfin, un inhibiteur de MCL1 est actuellement en cours d'étude de phase I en monothérapie ou en association avec du VEN ou de l'AZA pour des LAM R/R⁶⁹.

Des combinaison avec des anticorps (Ac) monoclonaux sont également à l'étude avec notamment l'étude de phase I/IIb évaluant un Ac anti-CD123 en association avec le VEN/AZA, le VEN ou l'AZA chez des patients avec une LAM R/R CD123+⁹⁶. Il est probable que dans le futur, de nombreuses études reposent sur une « tripléte » associant VEN/AZA et une nouvelle molécule. Nos résultats issus des patients traités par VEN/AZA constituent une cohorte en vie réelle qui pourra servir de contrôle pour ces études.

Aussi, étant donné l'utilisation du VEN de plus en plus large, le véritable enjeu pour les années à venir est de mieux comprendre les mécanismes de résistance au VEN rendant un traitement de première ligne ou un traitement de rattrapage par VEN inefficace⁹⁷. Les principaux mécanismes de résistance sont génétiques, métaboliques et liés à la mécanistique mitochondriale. Les principaux mécanismes génétiques de résistance sont secondaires à la présence d'une mutation TP53⁹⁸ ou l'acquisition d'une mutation de BAX (une protéine essentielle dans l'exécution de l'apoptose intrinsèque)⁹⁹. Une étude a montré qu'une reprogrammation métabolique, concomitante d'une différenciation monocyttaire des blastes était associée à une résistance intrinsèque au VEN¹⁰⁰. D'autres études ont mis en évidence le rôle du métabolisme lipidique ou de la respiration oxydative dans la résistance primaire au VEN^{101,102}. La mitochondrie est une organelle centrale dans la régulation de la respiration

cellulaire mais aussi de la mort cellulaire par apoptose. Aussi la machinerie mitochondriale, notamment la chaîne respiratoire mitochondriale est une cible prometteuse pour cibler les résistances^{103,104}.

Lors de mon stage de Master 2 au CRCM dans le laboratoire d'Yves Collette, j'ai utilisé une méthode non supervisée de criblage pharmacologique sur des cellules de LAM rendu résistantes au VEN par modification du métabolisme mitochondrial^{105,106}. J'ai utilisé une bibliothèque de plus de 10000 molécules avec des capacités d'inhibition protéine/protéine pouvant avoir une action potentielle sur des cellules de LAM. Cette chimiothèque, utilisée dans le laboratoire de Xavier Morelli et d'Yves Collette, s'appelle la FR-PPIChem¹⁰⁷. Les lignées de LAM choisies sont des cellules ayant déjà été exposées au Venetoclax mais y étant devenu résistantes. Ces cellules sont mises en culture avec le Venetoclax et une drogue de la bibliothèque de façon à évaluer le potentiel des drogues à restaurer une sensibilité des cellules de LAM au Venetoclax. L'objectif étant la découverte de nouvelles drogues pouvant améliorer les résultats du VEN en rechute par une action de synergie et par une restauration de la sensibilité au VEN. De plus, l'analyse des cibles au niveau cellulaire des drogues ayant une efficacité permettrait de mieux comprendre les mécanismes intra-cellulaires responsables de cette résistance. Les premiers résultats ont permis d'identifier des molécules d'intérêts mais nécessitent plusieurs étapes de validation. Nous espérons découvrir de nouvelles possibilités de cibler les résistances au VEN.

CONCLUSION :

Le Venetoclax est un traitement dont l'efficacité est démontrée pour la prise en charge des LAM en 1ere ligne. Il est probable que, dans les prochaines années, les combinaisons de traitements à base de Venetoclax prennent une place de plus en plus importante dans les stratégies thérapeutiques pouvant être proposés aux patients à la fois en première ligne et en rechute.

A notre connaissance, c'est la première étude comparant le VEN/AZA à l'AZA en monothérapie en traitement de 2eme ligne de LAM R/R. Les résultats de notre étude sont cohérents avec celles de précédentes études s'intéressant au VEN/AZA pour une LAM R/R et reflètent la réalité de la pratique clinique. Nous n'avons pas observé de différence de mortalité précoce entre les 2 traitements. Le VEN/AZA est associé à un meilleur taux de réponse que l'AZA en monothérapie chez les patients avec une LAM en 1ère rechute ou réfractaire. Enfin, il existe une tendance pour une survie plus longue qui doit être confirmée sur un plus grand nombre de patients dans une étude multicentrique. Cette étude étant en cours avec les centres de Toulouse et de Bordeaux.

BIBLIOGRAPHIE :

1. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2015;373(12):1136–1152.
2. S. Le Guyader-Peyrou ; G. Defossez ; E. Dantony ; M. Mounier ; E. Cornet ; Z. Uhry ; A. Cowppli-Bony ; M. Maynadié ; X. Troussard ; P. Delafosse ; P. Grosclaude ; M. Colonna ; A.-S. Woronoff ; L. Remontet ; N. Bossard ; A. Monnereau. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 2 - Hémopathies malignes : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. santé publique france; 2019.
3. Estey EH. Acute myeloid leukemia: 2021 update on risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 2020;95(11):1368–1398.
4. Stahl M, DeVeaux M, Montesinos P, et al. Hypomethylating agents in relapsed and refractory AML: outcomes and their predictors in a large international patient cohort. *Blood Adv*. 2018;2(8):923–932.
5. Itzykson R, Thépot S, Berthon C, et al. Azacitidine for the treatment of relapsed and refractory AML in older patients. *Leuk Res*. 2015;39(2):124–130.
6. Gemuenden C, Benz R, Senn O, et al. Efficacy of Azacitidine in De Novo and Relapsed Acute Myeloid Leukemia: A Retrospective Comparative Study. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015;15(12):811–815.
7. Gadaud N, Leroy H, Bérard E, et al. Azacitidine, intensive chemotherapy or best supportive care in relapsed or refractory acute myeloid leukemia, a DATAML registry study. *Leuk Lymphoma*. 2022;63(6):1398–1406.
8. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2020;383(7):617–629.
9. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood*. 2015;126(3):291–299.
10. DiNardo CD, Rausch CR, Benton C, et al. Clinical experience with the BCL2-inhibitor venetoclax in combination therapy for relapsed and refractory acute myeloid leukemia and related myeloid malignancies. *Am J Hematol*. 2018;93(3):401–407.
11. Aldoss I, Yang D, Aribi A, et al. Efficacy of the combination of venetoclax and hypomethylating agents in relapsed/refractory acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2018;103(9):e404–e407.
12. Graveno ME, Carulli A, Freyer CW, et al. Venetoclax in combination with hypomethylating agents or low dose cytarabine for relapsed and refractory acute myeloid leukemia. *Leukemia & Lymphoma*. 2022;63(7):1645–1650.
13. Garciaz S, Hospital M-A, Alary A-S, et al. Azacitidine Plus Venetoclax for the Treatment of Relapsed and Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Patients. *Cancers*. 2022;14(8):2025.
14. Feld J, Tremblay D, Dougherty M, et al. Safety and Efficacy: Clinical Experience of Venetoclax in Combination With Hypomethylating Agents in Both Newly Diagnosed and Relapsed/Refractory Advanced Myeloid Malignancies. *Hemasphere*. 2021;5(4):e549.
15. Shallis RM, Wang R, Davidoff A, Ma X, Zeidan AM. Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges. *Blood Rev*. 2019;36:70–87.
16. Grove CS, Vassiliou GS. Acute myeloid leukaemia: a paradigm for the clonal evolution of cancer? *Dis Model Mech*. 2014;7(8):941–951.
17. Gilliland DG, Griffin JD. The roles of FLT3 in hematopoiesis and leukemia. *Blood*. 2002;100(5):1532–1542.
18. Miles LA, Bowman RL, Merlinsky TR, et al. Single-cell mutation analysis of clonal evolution in myeloid malignancies. *Nature*. 2020;587(7834):477–482.
19. Ding L, Ley TJ, Larson DE, et al. Clonal evolution in relapsed acute myeloid leukaemia revealed by whole-genome sequencing. *Nature*. 2012;481(7382):506–510.
20. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391–2405.

21. Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(4):424–447.
22. Hao Q, Foroutan F, Han MA, et al. Prognosis of older patients with newly diagnosed AML undergoing antileukemic therapy: A systematic review. *PLoS One*. 2022;17(12):e0278578.
23. Martínez-Cuadrón D, Megías-Vericat JE, Serrano J, et al. Treatment patterns and outcomes of 2310 patients with secondary acute myeloid leukemia: a PETHEMA registry study. *Blood Adv*. 2022;6(4):1278–1295.
24. Gale RE, Green C, Allen C, et al. The impact of FLT3 internal tandem duplication mutant level, number, size, and interaction with NPM1 mutations in a large cohort of young adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2008;111(5):2776–2784.
25. Sorror ML, Maris MB, Storb R, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. 2005;106(8):2912–2919.
26. Heuser M, Freeman SD, Ossenkoppele GJ, et al. 2021 Update on MRD in acute myeloid leukemia: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood*. 2021;138(26):2753–2767.
27. Döhner H, Estey EH, Amadori S, 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;115(3):453–474.
28. Grimwade D, Walker H, Oliver F, et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. *Blood*. 1998;92(7):2322–2333.
29. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*. 2022;140(12):1345–1377.
30. Döhner H, Pratz KW, DiNardo CD, et al. ELN Risk Stratification Is Not Predictive of Outcomes for Treatment-Naïve Patients with Acute Myeloid Leukemia Treated with Venetoclax and Azacitidine. *Blood*. 2022;140(Supplement 1):1441–1444.
31. Grimwade D, Freeman SD. Defining minimal residual disease in acute myeloid leukemia: which platforms are ready for “prime time”? *Blood*. 2014;124(23):3345–3355.
32. Feller N, van der Velden VHJ, Brooimans RA, et al. Defining consensus leukemia-associated immunophenotypes for detection of minimal residual disease in acute myeloid leukemia in a multicenter setting. *Blood Cancer J*. 2013;3(8):e129.
33. Ferrara F, Barosi G, Venditti A, et al. Consensus-based definition of unfit to intensive and non-intensive chemotherapy in acute myeloid leukemia: a project of SIE, SIES and GITMO group on a new tool for therapy decision making. *Leukemia*. 2013;27(5):997–999.
34. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med*. 2017;377(5):454–464.
35. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2018;36(26):2684–2692.
36. Kassim AA, Savani BN. Hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia: A review. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2017;10(4):245–251.
37. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, et al. Optimization of Chemotherapy for Younger Patients With Acute Myeloid Leukemia: Results of the Medical Research Council AML15 Trial. *JCO*. 2013;31(27):3360–3368.
38. Miyawaki S, Ohtake S, Fujisawa S, et al. A randomized comparison of 4 courses of standard-dose multiagent chemotherapy versus 3 courses of high-dose cytarabine alone in postremission therapy for acute myeloid leukemia in adults: the JALSG AML201 Study. *Blood*. 2011;117(8):2366–2372.

39. Sorror ML, Storb RF, Sandmaier BM, et al. Comorbidity-age index: a clinical measure of biologic age before allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2014;32(29):3249–3256.
40. Armand P, Gibson CJ, Cutler C, et al. A disease risk index for patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2012;120(4):905–913.
41. Shouval R, Bondi O, Mishan H, et al. Application of machine learning algorithms for clinical predictive modeling: a data-mining approach in SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49(3):332–337.
42. Cornelissen JJ, Blaise D. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with AML in first complete remission. *Blood*. 2016;127(1):62–70.
43. Stresemann C, Lyko F. Modes of action of the DNA methyltransferase inhibitors azacitidine and decitabine. *Int J Cancer*. 2008;123(1):8–13.
44. Fenaux P, Platzbecker U, Ades L. How we manage adults with myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol*. 2020;189(6):1016–1027.
45. Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E, et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28(4):562–569.
46. Campos L, Rouault JP, Sabido O, et al. High expression of bcl-2 protein in acute myeloid leukemia cells is associated with poor response to chemotherapy. *Blood*. 1993;81(11):3091–3096.
47. DiNardo CD, Pratz KW, Letai A, et al. Safety and preliminary efficacy of venetoclax with decitabine or azacitidine in elderly patients with previously untreated acute myeloid leukaemia: a non-randomised, open-label, phase 1b study. *Lancet Oncol*. 2018;19(2):216–228.
48. Ganzel C, Sun Z, Cripe LD, et al. Very poor long-term survival in past and more recent studies for relapsed AML patients: The ECOG-ACRIN experience. *Am J Hematol*. 2018;93(8):1074–1081.
49. Araki D, Othus M, Walter RB, et al. Effect of allogeneic hematopoietic cell transplantation in first complete remission on post-relapse complete remission rate and survival in acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2015;100(7):e254-256.
50. Breems DA, Van Putten WLJ, Huijgens PC, et al. Prognostic index for adult patients with acute myeloid leukemia in first relapse. *J Clin Oncol*. 2005;23(9):1969–1978.
51. Walter RB, Othus M, Burnett AK, et al. Resistance prediction in AML: analysis of 4601 patients from MRC/NCRI, HOVON/SAKK, SWOG and MD Anderson Cancer Center. *Leukemia*. 2015;29(2):312–320.
52. Roboz GJ, Rosenblat T, Arellano M, et al. International randomized phase III study of elacytarabine versus investigator choice in patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2014;32(18):1919–1926.
53. Faderl S, Wetzler M, Rizzieri D, et al. Clofarabine plus cytarabine compared with cytarabine alone in older patients with relapsed or refractory acute myelogenous leukemia: results from the CLASSIC I Trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(20):2492–2499.
54. Giles F, Vey N, DeAngelo D, et al. Phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind study of high-dose continuous infusion cytarabine alone or with laromustine (VNP40101M) in patients with acute myeloid leukemia in first relapse. *Blood*. 2009;114(19):4027–4033.
55. Ramos NR, Mo CC, Karp JE, Hourigan CS. Current Approaches in the Treatment of Relapsed and Refractory Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Med*. 2015;4(4):665–695.
56. Amadori S, Arcese W, Isacchi G, et al. Mitoxantrone, etoposide, and intermediate-dose cytarabine: an effective and tolerable regimen for the treatment of refractory acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 1991;9(7):1210–1214.
57. Virchis A, Koh M, Rankin P, et al. Fludarabine, cytosine arabinoside, granulocyte-colony stimulating factor with or without idarubicin in the treatment of high risk acute leukaemia or myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 2004;124(1):26–32.
58. Karanes C, Kopecky KJ, Head DR, et al. A phase III comparison of high dose ARA-C (HIDAC) versus HIDAC plus mitoxantrone in the treatment of first relapsed or refractory acute myeloid leukemia Southwest Oncology Group Study. *Leuk Res*. 1999;23(9):787–794.

59. Kindler T, Lipka DB, Fischer T. FLT3 as a therapeutic target in AML: still challenging after all these years. *Blood*. 2010;116(24):5089–5102.
60. Yanada M, Matsuo K, Suzuki T, Kiyoi H, Naoe T. Prognostic significance of FLT3 internal tandem duplication and tyrosine kinase domain mutations for acute myeloid leukemia: a meta-analysis. *Leukemia*. 2005;19(8):1345–1349.
61. Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, et al. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. *N Engl J Med*. 2019;381(18):1728–1740.
62. Cortes JE, Khaled S, Martinelli G, 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;20(7):984–997.
63. Bazarbachi A, Labopin M, Battipaglia G, et al. Sorafenib improves survival of FLT3-mutated acute myeloid leukemia in relapse after allogeneic stem cell transplantation: a report of the EBMT Acute Leukemia Working Party. *Haematologica*. 2019;104(9):e398–e401.
64. Mathew NR, Baumgartner F, Braun L, et al. Sorafenib promotes graft-versus-leukemia activity in mice and humans through IL-15 production in FLT3-ITD-mutant leukemia cells. *Nat Med*. 2018;24(3):282–291.
65. DiNardo CD, Montesinos P, Schuh AC, et al. Outcomes for Patients with Late-Stage Mutant-*IDH2* (m *IDH2*) Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia (R/R AML) Treated with Enasidenib Vs Other Lower-Intensity Therapies in the Randomized, Phase 3 IDHentify Trial. *Blood*. 2021;138(Supplement 1):1243–1243.
66. DiNardo C, de Botton S, Pollyea DA, et al. Molecular Profiling and Relationship with Clinical Response in Patients with IDH1 Mutation-Positive Hematologic Malignancies Receiving AG-120, a First-in-Class Potent Inhibitor of Mutant IDH1, in Addition to Data from the Completed Dose Escalation Portion of the Phase 1 Study. *Blood*. 2015;126(23):1306–1306.
67. Study of Oral LY3410738 in Patients With Advanced Hematologic Malignancies With IDH1 or IDH2 Mutations. 2020;
68. Zhao T, He Q, Xie S, et al. A novel Mcl-1 inhibitor synergizes with venetoclax to induce apoptosis in cancer cells. *Mol Med*. 2023;29(1):10.
69. PRT1419 as Monotherapy or in Combination With Azacitidine or Venetoclax in R/R Myeloid or B-cell Malignancies. 2021;
70. Harry P. Erba, MD, PhD1, Amir T. Fathi, MD2,3, Ghayas C. Issa, MD4, Jessica K. Altman, MD5, Pau Montesinos, MD, PhD6*, Mrinal M. M. Patnaik, MD7, James M. Foran, MD8, Stephane De Botton, MD, PhD9*, Maria R. Baer, MD10, Gary J. Schiller, MD11, Roland B. Walter, MD, PhD, MS12, Marina Kremyanskaya, MD, PhD13, Kristen M. Pettit14, Stephen A Strickland, MD, MSCI15, Blake Tomkinson, PhD, MBA16*, Marilyn Tabachri, RN, BSN16*, Mollie Leoni, MD16*, Stephen Dale, MD16* and Eunice S. Wang, MD17. Update on a Phase 1/2 First-in-Human Study of the Menin-KMT2A (MLL) Inhibitor Ziftomenib (KO-539) in Patients with Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia.
71. A Study of JNJ-75276617 in Combination With Acute Myeloid Leukemia (AML) Directed Therapies. 2022;
72. Sallman D, Donnellan W, Asch A, et al. S878 THE FIRST-IN-CLASS ANTI-CD47 ANTIBODY HU5F9-G4 IS ACTIVE AND WELL TOLERATED ALONE OR IN COMBINATION WITH AZACITIDINE IN AML AND MDS PATIENTS: INITIAL PHASE 1B RESULTS. *HemaSphere*. 2019;3(S1):394.
73. Taksin A-L, Legrand O, Raffoux E, et al. High efficacy and safety profile of fractionated doses of Mylotarg as induction therapy in patients with relapsed acute myeloblastic leukemia: a prospective study of the alfa group. *Leukemia*. 2007;21(1):66–71.
74. Uy GL, Aldoss I, Foster MC, et al. Flotetuzumab as salvage immunotherapy for refractory acute myeloid leukemia. *Blood*. 2021;137(6):751–762.
75. Gill S, Tasian SK, Ruella M, et al. Preclinical targeting of human acute myeloid leukemia and myeloablation using chimeric antigen receptor-modified T cells. *Blood*. 2014;123(15):2343–2354.

76. Budde L, Song JY, Kim Y, et al. Remissions of Acute Myeloid Leukemia and Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm Following Treatment with CD123-Specific CAR T Cells: A First-in-Human Clinical Trial. *Blood*. 2017;130(Suppl_1):811–811.
77. Liu F, Cao Y, Pinz K, et al. First-in-Human CLL1-CD33 Compound CAR T Cell Therapy Induces Complete Remission in Patients with Refractory Acute Myeloid Leukemia: Update on Phase 1 Clinical Trial. *Blood*. 2018;132(Supplement 1):901–901.
78. Wang Q, Wang Y, Lv H, et al. Treatment of CD33-directed chimeric antigen receptor-modified T cells in one patient with relapsed and refractory acute myeloid leukemia. *Mol Ther*. 2015;23(1):184–191.
79. Stahl M, Menghrajani K, Derkach A, et al. Clinical and molecular predictors of response and survival following venetoclax therapy in relapsed/refractory AML. *Blood Adv*. 2021;5(5):1552–1564.
80. Ram R, Amit O, Zuckerman T, et al. Venetoclax in patients with acute myeloid leukemia refractory to hypomethylating agents-a multicenter historical prospective study. *Ann Hematol*. 2019;98(8):1927–1932.
81. Aldoss I, Yang D, Pillai R, et al. Association of leukemia genetics with response to venetoclax and hypomethylating agents in relapsed/refractory acute myeloid leukemia. *Am J Hematol*. 2019;94(10):E253–E255.
82. Ganzel C, Ram R, Gural A, et al. Venetoclax is safe and efficacious in relapsed/refractory AML. *Leuk Lymphoma*. 2020;61(9):2221–2225.
83. Wang Y-W, Tsai C-H, Lin C-C, et al. Cytogenetics and mutations could predict outcome in relapsed and refractory acute myeloid leukemia patients receiving BCL-2 inhibitor venetoclax. *Ann Hematol*. 2020;99(3):501–511.
84. Llewellyn-Bennett R, Bowman L, Bulbulia R. Post-trial follow-up methodology in large randomized controlled trials: a systematic review protocol. *Syst Rev*. 2016;5(1):214.
85. Park S, Kwag D, Kim TY, et al. A retrospective comparison of salvage intensive chemotherapy versus venetoclax-combined regimen in patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia (AML). *Therapeutic Advances in Hematology*. 2022;13:204062072210816.
86. Maiti A, DiNardo CD, Qiao W, et al. Ten-day decitabine with venetoclax versus intensive chemotherapy in relapsed or refractory acute myeloid leukemia: A propensity score-matched analysis. *Cancer*. 2021;127(22):4213–4220.
87. Chua CC, Roberts AW, Reynolds J, et al. Chemotherapy and Venetoclax in Elderly Acute Myeloid Leukemia Trial (CAVEAT): A Phase Ib Dose-Escalation Study of Venetoclax Combined With Modified Intensive Chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2020;38(30):3506–3517.
88. DiNardo CD, Lachowicz CA, Takahashi K, et al. Venetoclax combined with FLAG-IDA induction and consolidation in newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Am J Hematol*. 2022;97(8):1035–1043.
89. Kadia TM, Reville PK, Borthakur G, et al. Venetoclax plus intensive chemotherapy with cladribine, idarubicin, and cytarabine in patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia or high-risk myelodysplastic syndrome: a cohort from a single-centre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2021;8(8):e552–e561.
90. Dillon R, Maycock S, Jackson A, et al. Venetoclax combined with low dose cytarabine compared to standard of care intensive chemotherapy for the treatment of favourable risk adult acute myeloid leukaemia (VICTOR): Study protocol for an international, open-label, multicentre, molecularly-guided randomised, phase II trial. *BMC Cancer*. 2022;22(1):1174.
91. Shahswar R, Beutel G, Klement P, et al. FLA-IDA salvage chemotherapy combined with a seven-day course of venetoclax (FLAVIDA) in patients with relapsed/refractory acute leukaemia. *Br J Haematol*. 2020;188(3):e11–e15.
92. A Safety and Efficacy Study of CC-90009 Combinations in Subjects With Acute Myeloid Leukemia. 2020;
93. Janssen M, Schmidt C, Bruch P-M, et al. Venetoclax synergizes with gilteritinib in FLT3 wild-type high-risk acute myeloid leukemia by suppressing MCL-1. *Blood*. 2022;140(24):2594–2610.

94. Daver N, Perl AE, Maly J, et al. Venetoclax Plus Gilteritinib for FLT3-Mutated Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2022;40(35):4048–4059.
95. Short NJ, DiNardo CD, Daver N, et al. A Triplet Combination of Azacitidine, Venetoclax and Gilteritinib for Patients with *FLT3* -Mutated Acute Myeloid Leukemia: Results from a Phase I/II Study. *Blood*. 2021;138(Supplement 1):696–696.
96. IMGN632 as Monotherapy or With Venetoclax and/or Azacitidine for Patients With CD123-Positive Acute Myeloid Leukemia. 2019;
97. Sullivan GP, Flanagan L, Rodrigues DA, Ní Chonghaile T. The path to venetoclax resistance is paved with mutations, metabolism, and more. *Sci Transl Med*. 2022;14(674):eabo6891.
98. Thijssen R, Diepstraten ST, Moujalled D, et al. Intact TP-53 function is essential for sustaining durable responses to BH3-mimetic drugs in leukemias. *Blood*. 2021;137(20):2721–2735.
99. Moujalled DM, Brown FC, Chua CC, et al. Acquired mutations in BAX confer resistance to BH3-mimetic therapy in acute myeloid leukemia. *Blood*. 2023;141(6):634–644.
100. Pei S, Pollyea DA, Gustafson A, et al. Monocytic Subclones Confer Resistance to Venetoclax-Based Therapy in Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Cancer Discov*. 2020;10(4):536–551.
101. Stevens BM, Jones CL, Pollyea DA, et al. Fatty acid metabolism underlies venetoclax resistance in acute myeloid leukemia stem cells. *Nat Cancer*. 2020;1(12):1176–1187.
102. Jones CL, Stevens BM, Pollyea DA, et al. Nicotinamide Metabolism Mediates Resistance to Venetoclax in Relapsed Acute Myeloid Leukemia Stem Cells. *Cell Stem Cell*. 2020;27(5):748–764.e4.
103. Bosc C, Saland E, Bousard A, et al. Mitochondrial inhibitors circumvent adaptive resistance to venetoclax and cytarabine combination therapy in acute myeloid leukemia. *Nat Cancer*. 2021;2(11):1204–1223.
104. Garciaz S, Guirguis AA, Müller S, et al. Pharmacologic Reduction of Mitochondrial Iron Triggers a Noncanonical BAX/BAK-Dependent Cell Death. *Cancer Discov*. 2022;12(3):774–791.
105. Samudio I, Harmancey R, Fiegl M, et al. Pharmacologic inhibition of fatty acid oxidation sensitizes human leukemia cells to apoptosis induction. *J. Clin. Invest*. 2010;120(1):142–156.
106. Jacque N, Ronchetti AM, Larrue C, et al. Targeting glutaminolysis has antileukemic activity in acute myeloid leukemia and synergizes with BCL-2 inhibition. *Blood*. 2015;126(11):1346–1356.
107. Bosc N, Muller C, Hoffer L, et al. Fr-PPIChem: An Academic Compound Library Dedicated to Protein–Protein Interactions. *ACS Chem. Biol*. 2020;15(6):1566–1574.

ABREVIATIONS :

ADN : Acide désoxyribonucléique

ARN : acide ribonucléique

AMM : autorisation de mise sur le marché

AZA : azacitidine

BCL2 : protéine B-cell lymphoma 2

CAR : chimeric antigen receptor

CD : cluster de différenciation

CMF : cytométrie de flux

CSH : cellules souches hématopoïétiques

CEBPA : CCAAT/enhancer-binding protein alpha

EBMT : European Society for Blood and Marrow Transplantation

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

ELN: European Leukemia Net

FAB : Franco Americano Britanique

FLT3: FMS-like tyrosine kinase 3

G-CSF : Facteur de stimulation des colonies de granulocytes

GO : gemtuzumab-ozogamicine

HCT-CI : Hematopoietic Cell Transplantation-Comorbidity Index

HR: Hazard Ratio

IDH : isocitrates déhydrogénases

ITD : internal tandem duplication

ITK : inhibiteurs de tyrosine kinase

LAL : leucémie aigüe lymphoïde

LAM : leucémie aigüe myéloïde

MRD: Minimal Residual Disease

NGS: Next generation sequencing

NPM1 : Nucléophosmin 1

NRM : non relapse mortality

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odds Ratio

OS : Overall Survival pour survie globale

PCR : polymerase chain reaction

PS : Performans Status

R/R : réfractaire ou en rechute

RC : rémission complète

RC1 : première rémission complète

RC2 : deuxième rémission complète

SMD : syndrome myélodysplasique

SMP : syndrome myéloprolifératif

TIM-3 : T-cell immunoglobulin and mucin containing protein-3

TKD : domaine tyrosine kinase

VEN : venetoclax

VEN/AZA : venetoclax / azacitidine

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.