



HAL
open science

Leucémie aiguë myéloïde à caryotype défavorable du sujet âgé éligible à une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : chimiothérapie intensive vs traitement non-intensif reposant sur le Vénétoclax

Amel Soua

► To cite this version:

Amel Soua. Leucémie aiguë myéloïde à caryotype défavorable du sujet âgé éligible à une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : chimiothérapie intensive vs traitement non-intensif reposant sur le Vénétoclax. Sciences du Vivant [q-bio]. 2024. dumas-04565672

HAL Id: dumas-04565672

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04565672>

Submitted on 2 May 2024

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

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



Faculté des sciences
médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

Leucémie aiguë myéloïde à caryotype défavorable du sujet âgé éligible à une allogreffe de cellules souches hématopoïétique : chimiothérapie intensive vs traitement non-intensif reposant sur le Vénétoclax

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 11 Avril 2024

Par Madame Amel SOUA

Née le 30 mai 1995 à Paris 13eme (75)

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 Professeur agrégé du Val-de-Grâce GISSEROT Olivier

Assesseur

Monsieur le Docteur (MCU-PH) GARCIAZ Sylvain

Directeur

Madame le Docteur HOSPITAL Marie anne

Assesseur

Faculté des sciences médicales et paramédicales

Doyen

Vice-Doyen aux affaires générales
Vice-Doyen aux professions paramédicales
Conseiller

Pr. Georges LEONETTI

Pr. Patrick DESSI
Pr. Philippe BERBIS
Pr. Patrick VILLANI

Assesseurs :

- Aux études
- À la recherche
- À l'unité mixte de formation continue en santé
- Pour le secteur NORD
- Groupements Hospitaliers de territoire
- Aux masters

Pr. Kathia CHAUMOITRE
Pr. Jean-Louis MEGE
Pr. Justin MICHEL
Pr. Stéphane BERDAH
Pr. Jean-Noël ARGENSON
Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

- Sciences humaines et sociales
- Relations internationales
- DU/DIU
- DPC
- Développement DPC

Pr. Pierre LE COZ
Pr. Stéphane RANQUE
Pr. Véronique VITTON
Pr. Gabrielle SARLON
Pr. Frédéric CASTINETTI
Pr. Thomas GRAILLON

Ecole de médecine

Directeur

Pr. Jean-Michel VITON

Chargés de mission

- PASS - LAS
- DFGSM
- DFASM
- DFASM
- Préparation aux ECN
- DES spécialités
- DES stages hospitaliers
- DES MG
- Démographie médicale
- Etudiant

Pr. Régis GUIEU
Pr. Anne-Laure PELISSIER
Pr. Marie-Aleth RICHARD
Pr. Marc BARTHET
Pr. Aurélie DAUMAS
Pr. Patrick DESSI
Pr. Benjamin BLONDEL
Pr. Christophe BARTOLI
Dr. Noémie RESSEGUIER
Lily BLANC-PACCHIONI

Ecole de médecine dentaire

Directeur

Directeurs adjoints

Chargés de mission

- Formation initiale
- Recherche
- Formation continue
- Relations internationales
- Internat et diplômes d'études spécialisées
- Affaires générales

Pr. Bruno FOTI

Pr. Michel RUQUET

Pr. Anne RASKIN

Pr. Michel RUQUET

Pr. Anne RASKIN

Pr. Frédéric BUKIET

Pr. Hervé TASSERY

Pr. Virginie MONNET-CORTI

Dr. Alain TOSELLO

Ecole de maïeutique

Directrice

Madame Carole ZAKARIAN

Chargés de mission :

- 1er cycle
- 2e cycle

Madame Estelle BOISSIER

Madame Cécile NINA

Ecole des sciences de la réadaptation

Directeur

Directrice adjointe

Pr. Laurent BENSOUSSAN

Pr. Valérie AGHABABIAN

Ecole des sciences infirmières

Directeur

Pr. Sebastien COLSON

Professeurs honoraires

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

Professeurs honoraires

MONGIN Maurice
MOULIN Guy
MUNDLER Olivier
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLIVE Daniel
OLMER Michel
OREHEK Jean
ORTHLIEB Jean-Daniel
PANUEL Michel
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RAOULT Didier
REBOUL Maurice
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUDIER Jean
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SALVADORI André
SAMBUC Roland
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SARLES - PHILIP Nicole
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SEBAHOUN Gérard
SEITZ Jean-François
SERMENT Gérard
SIMEONI Horace
SIMON Jean
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
VIALETES Bernard
WEILLER Pierre-Jean
ZATTARA Henri

Emeritat

2023

Pr AMBROSI Pierre	31/08/2026
Pr OLIVE Daniel	31/08/2026
Pr ROUDIER Jean	31/08/2026
Pr FIGARELLA-BRANGER Dominique	31/08/2025
Pr HARLE Jean-Robert	31/08/2025
Pr PANUEL Michel	31/08/2025
Pr BOUBLI Léon	31/08/2024
Pr LEGRE Régis	31/08/2024
Pr RAOULT Didier	31/08/2024
Pr BERLAND Yvon	31/08/2024
Pr CHARPIN Denis	31/08/2024
Pr CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2024
Pr BONGRAND Pierre	31/08/2024
Pr COZZONE Patrick	31/08/2024
Pr MARANINCHI Dominique	31/08/2024
Pr NAZARIAN Serge	31/08/2024

2022

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

2021

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

2020

Pr DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
Pr GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
Pr SAMBUC Roland	31/08/2023
Pr SEITZ Jean-François	31/08/2023
Pr BERLAND Yvon	31/08/2022
Pr CHARPIN Denis	31/08/2022
Pr CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
Pr FRANCES Yves	31/08/2022
Pr BONGRAND Pierre	31/08/2021
Pr COZZONE Patrick	31/08/2021
Pr FAVRE Roger	31/08/2021
Pr FONTES Michel	31/08/2021
Pr NAZARIAN Serge	31/08/2021
Pr WEILLER Pierre-Jean	31/08/2021

2019

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

2018

Pr	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
Pr	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
Pr	COZZONE Pierre	31/08/2019
Pr	DELMONT Jean	31/08/2019
Pr	FAVRE Roger	31/08/2019
Pr	OLIVER Charles	31/08/2019
Pr	RIDINGS Bernard	31/08/2021

2017

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

2016

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

2015

Pr	COULANGE Christian	31/08/2018
Pr	COURAND François	31/08/2018
Pr	FAVRE Roger	31/08/2016
Pr	MATTEI Jean-François	31/08/2016
Pr	OLIVER Charles	31/08/2016
Pr	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2014

Pr	FUENTES Pierre	31/08/2017
Pr	GAMERRE Marc	31/08/2017
Pr	MAGALON Guy	31/08/2017
Pr	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
Pr	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2013

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

2012

Pr AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
Pr BOUVENOT Gilles	31/08/2015
Pr CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
Pr FAVRE Roger	31/08/2015
Pr MATTEI Jean-François	31/08/2015
Pr OLIVER Charles	31/08/2015
Pr VERVLOET Daniel	31/08/2015

2011

Pr DI MARINO Vincent	31/08/2015
Pr MARTIN Pierre	31/08/2015
Pr METRAS Dominique	31/08/2015

2010

Pr MAGNAN Jacques	31/12/2014
-------------------	------------

2009

Pr DJIANE Pierre	31/08/2011
Pr VERVLOET Daniel	31/08/2012

2008

Pr LEVY Samuel	31/08/2011
Pr JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
Pr PONCET Michel	31/08/2011
Pr KASBARIAN Michel	31/08/2011
Pr ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

Docteurs Honoris Causa

1967

Pr DADI (Italie)
Pr CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

Pr MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
Pr T.A. LAMBO (Suisse)

1975

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

1976

Pr P. FRANCHIMONT (Belgique)
Pr Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

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

1978

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

1980

Pr A. MARGULIS (U.S.A.)
Pr R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

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

1982

Pr W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

Pr S. MASSRY (U.S.A.)
Pr KLINSMANN (R.D.A.)

1986

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

1987

Pr P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

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

1989

Pr P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990

Pr J.G. MC LEOD (Australie)
Pr J. PORTER (U.S.A.)

1991

Pr J. Edward MC DADE (U.S.A.)
Pr W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

Pr H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
Pr D. CARSON (U.S.A.)
Pr T. YAMAMURO (Japon)

1994

Pr G. KARPATI (Canada)
Pr W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

Pr D. WALKER (U.S.A.)
Pr M. MULLER (Suisse)
Pr V. BONOMINI (Italie)

1997

Pr C. DINARELLO (U.S.A.)
Pr D. STULBERG (U.S.A.)
Pr A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
Pr P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

Pr O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

Pr J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)
Pr D. COLLEN (Belgique)
Pr S. DIMAURO (U. S. A.)

Docteurs Honoris Causa

2000

D. SPIEGEL (U. S. A.)

C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

P-B. BENNET (U. S. A.)

G. HUGUES (Grande Bretagne)

J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

M. ABEDI (Canada)

K. DAI (Chine)

2003

T. MARRIE (Canada)

G.K. RADDI (Grande Bretagne)

2004

M. DAKE (U.S.A.)

2005

L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

S. KAUFMANN (Allemagne)

Professeurs des Universités - Praticiens hospitaliers

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CASTINETTI Frédéric	FLECHER Xavier
ALIMI Yves	CECCALDI Mathieu	FOUILLOUX Virginie
AMABILE Philippe	CERMOLACCE Michel	FOTI Bruno
ANDRE Nicolas	CHAGNAUD Christophe	FOURNIER Pierre-Edouard
ARGENSON Jean-Noël	CHAMBOST Hervé	FRANCESCHI Frédéric
ASTOUL Philippe	CHAMPSAUR Pierre	FUENTES Stéphane
ATTARIAN Shahram	CHANEZ Pascal	GABERT Jean
AUDOIN Bertrand	CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GABORIT Bénédicte
AUQUIER Pascal	CHARREL Rémi	GAINNIER Marc
AVIERINOS Jean-François	CHAUMOITRE Kathia	<i>GARCIA Stéphane (disponibilité)</i>
AZULAY Jean-Philippe	CHIARONI Jacques	GARIBOLDI Vlad
BARLIER-SETTI Anne	CHINOT Olivier	GAUDART Jean
BARLOGIS Vincent	CHOSSEGROS Cyrille	GAUDY-MARQUESTE Caroline
BARTHET Marc	COLLART Frédéric	GENTILE Stéphanie
BARTOLI Christophe	COSTELLO Régis	GERBEAUX Patrick
BARTOLI Jean-Michel	COUDERC Anne-Laure	GEROLAMI/SANTANDREA René
BARTOLI Michel	COURBIERE Blandine	GILBERT/ALESSI Marie-Christine
BARTOLOMEI Fabrice	CRAVELLO Ludovic	GIORGI Roch
BASTIDE Cyrille	CUISSET Thomas	GIOVANNI Antoine
BAT Flora	CUNY Thomas	GIRARD Nadine
BELIARD-LASSERRE Sophie	DA FONSECA David	GIRAUD/CHABROL Brigitte
BENSOUSSAN Laurent	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	GONCALVES Anthony
BERBIS Philippe	DANIEL Laurent	GONZALEZ Jean- Michel
BERBIS Julie	DARMON Patrice	GRAILLON Thomas
BERDAH Stéphane	DAUMAS Aurélie	GRANEL/REY Brigitte
BEROUD Christophe	DAVID Thierry	GRANDVAL Philippe
BERTRAND Baptiste	D'ERCOLE Claude	GREILLIER Laurent
BERTUCCI François	D'JOURNO Xavier	GUEDJ Eric
BEYER-BERJOT Laura	DEHARO Jean-Claude	GUIEU Régis
BLAISE Didier	DELAPORTE Emmanuel	GUIS Sandrine
BLANC Julie	<i>DESSI Patrick (Surnombre)</i>	GUYOT-CECCALDI Laurent
BLIN Olivier	DEVILLIER Raynier	GUYE Maxime
BLONDEL Benjamin	DISDIER Patrick	HABIB Gilbert
BOISSIER Romain	DODDOLI Christophe	HARDWIGSEN Jean
BONIN/GUILLAUME Sylvie	DRANCOURT Michel	HOUVENAEGHEL Gilles
BONELLO Laurent	DUBOURG Grégory	HRAIECH Sami
BOULATE David	DUBUS Jean-Christophe	JACQUIER Alexis
BOYER Laurent	DUFFAUD Florence	JOURDE-CHICHE Noémie
BREGEON Fabienne	DUFOUR Henry	JOUVE Jean-Luc
BRETELLE Florence	DUSSOL Bertrand	KAPLANSKI Gilles
BROUQUI Philippe	EBBO Mikaël	KARSENTY Gilles
BRUDER Nicolas	ESCLASSAN Rémi	KERBAUL François (détachement)
BRUE Thierry	EUSEBIO Alexandre	KRAHN Martin
BRUNET Philippe	FABRE Alexandre	LAFFORGUE Pierre
BUKIET Frédéric	FAKHRY Nicolas	LAGIER Jean-Christophe
BURTEY Stéphane	FAURE Alice	LAMBAUDIE Eric
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	FELICIAN Olivier	LANCON Christophe
CASANOVA Dominique	FENOLLAR Florence	LA SCOLA Bernard

Professeurs des Universités - Praticiens hospitaliers

LAUNAY Franck
LAVIEILLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LE GALL Michel
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
MILH Mathieu
MILLION Matthieu
MOAL Valérie
MONNET-CORTI Virginie
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOUTARDIER Vincent
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard
NGUYEN Karine
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
PHILIP-ALLIEZ Camille
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique
PIQUET Philippe

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

◆ **Professeurs des Universités**

ABOUT Imad
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 certifié**

FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

◆ **Professeur des Universités associé à mi-temps**

REVIS Joana

◆ **Professeur des Universités médecine générale**

GENTILE Gaëtan

◆ **Professeur associé des Universités à mi-temps médecine générale**

BARGIER Jacques
JANCZEWSKI Aurélie

◆ **Professeur des Universités associé à temps plein des disciplines médicales**

BOUSSUGES Alain

◆ **Professeur des Universités associé à mi-temps des disciplines médicales**

BOURVIS Nadège

Maître de conférences des Universités - Praticiens hospitaliers

ABOUDHARAM Gérard	GIRAUD Thomas	RESSEGUIER Noémie
AHERFI Sarah	GIRAudeau Anne	ROBERT Philippe
ANGELAKIS Emmanouil (<i>disponibilité</i>)	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	ROBERT Thomas
ANTEZACK Angéline	GOURIET Frédérique	ROCHE-POGGI Philippe
APPAY Romain	GRIMALDI Stéphane	ROCHIGNEUX Philippe
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	GUERIN Carole	ROMANET Pauline
BALLESTER Benoit	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	SABATIER Renaud
BARON Sophie	GUIDON Catherine	SARI-MINODIER Irène
BEGE Thierry	GUIBVARC'H Maud	SAULTIER Paul
BELLONI Didier	GUIVARCH Jokthan	SAVEANU Alexandru
BENYAMINE Audrey	HABERT Paul	SILVESTRI Frédéric
BIRNBAUM David	HAK Jean-François	STELLMANN Jan-Patrick
BLANCHET Isabelle	HAUTIER Aurélie	STEPHAN Grégory
BOBOT Mickael	HEIM Xavier	SUCHON Pierre
BOHAR Jacques	IBRAHIM KOSTA Manal	<i>TOGA Isabelle Retraite au 20/09/2023</i>
BONINI Francesca	JACQUOT Bruno	TOSELLO Alain
BOUCRAUT Joseph	JALOUX Charlotte	TROUDE Lucas
BOULAMERY Audrey	JARROT Pierre-André	TROUSSE Delphine
BOULLU/CIOCCA Sandrine	KASPI-PEZZOLI Elise	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
BOUSSEN Salah Michel	L'OLLIVIER Coralie	VELY Frédéric
BUFFAT Christophe	LABORDE Gilles	VENTON Geoffroy
CAMILLERI Serge	LABIT-BOUVIER Corinne	ZATTARA/CANNONI Hélène
CAMOIN Ariane	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	
CAMPANA Fabrice	LAGARDE Stanislas	
CARRON Romain	<i>LAGIER Aude (disponibilité)</i>	
CASAZZA Estelle	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
CASSAGNE Carole	LAMBERT Isabelle	
CATHERINE Jean-Hugues	LAURENT Michel	
CHAUDET Hervé	LENOIR Marien	
CHOPINET Sophie	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
CHRETIEN Anne-Sophie	MAAROUF Adil	
COZE Carole	MACAGNO Nicolas	
<i>DADOUN Frédéric (disponibilité)</i>	MALISSEN Nausicaa	
DALES Jean-Philippe	<i>MAUES DE PAULA André (disponibilité)</i>	
DARIEL Anne	MEGE Diane	
DEHARO Pierre	MENSE Chloé	
DELLIAUX Stéphane	MENU Estelle	
DELTEIL Clémence	MORAND-HUGUET Aurélie	
DESPLAT/JEGO Sophie	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUCONSEIL Pauline	NETTER Antoine	
DUFOUR Jean-Charles	NINOVE Laetitia	
ELDIN Carole	NOIRRIE-ESCLASSAN Emmanuelle	
FOLETTI Jean- Marc	NOUGAIREDE Antoine	
FRANKEL Diane	PAULMYER/LACROIX Odile	
FROMNOT Julien	PIZZO Francesca	
GARCIAZ Sylvain	POMMEL Ludovic	
GASTALDI Marguerite	PRECKEL Bernard-Eric	
GAUDRY Marine	PROST Solène	
GELSI/BOYER Véronique	RE Jean-Philippe	

◆ Maître de conférences des Universités (mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad
BARBACARU/PERLES T. A.
BERLAND Caroline
BOYER Sylvie
DEGIOANNI/SALLE Anna

DESNUES Benoît
MARANINCHI Marie
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky
MEZOUAR Soraya
POGGI Marjorie

RUEL Jérôme
THOLLON Lionel
THIRION Sylvie
VERNA Emeline

◆ Maître de conférence des Universités de médecine générale

CASANOVA Ludovic
JEGO SABLIER Maëva

◆ Maître de conférences associés de médecine générale à mi-temps

BERNAL Alexis
FIERLING Thomas
FORTE Jenny
GUERCIA Olivier
GUILLOT Laure
MIGLIARDI Jonathan
MITILIAN Eva
THERY Didier

◆ Maître de conférences associés 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 de la réadaptation**

Formation Ergothérapie

BLANC Catheline
DESPRES Géraldine
GIRAUDIER Anaïs
PAVE Julien

Formation Pédicurie-Podologie

GRIFFON Patricia
PETITJEAN Aurélie

Formation Orthoptie

MONTICOLO Chloé

Formation Masso-Kinésithérapie

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

◆ **CDD LRU temps plein Ecole des Sciences infirmières**

CHAYS-AMANIA Audrey

◆ **CDD LRU temps plein Anglais**

GILSINN Amanda

◆ **Attaché 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 Universités - Praticiens hospitaliers Maîtres de conférences des Universités - Praticiens hospitaliers Enseignants mono-appartenants Enseignants médecine générale Enseignants associés

◆ 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)
GARCIA Stéphane (PU-PH) (disponibilité)
XERRI Luc (PU-PH)
APPAY Romain (MCU-PH)
DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH) (disponibilité)

◆ 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)

◆ 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)
DUBOURG Grégory (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)
BARON Sophie (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 ET MEDECINE DU
DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ;
GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

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

◆ **BIOPHYSIQUE ET MEDECINE
NUCLEAIRE 4301**

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
TAIEB David (PU-PH)
BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)
CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF)
(69ème section)

◆ **BIostatISTIQUES,
INFORMATIQUE MEDICALE
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)
TROPANO Patrick (PU-PH)
PROST Solène (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)

◆ **CARDIOLOGIE 5102**

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONELLO Laurent (PU PH)
CUISSSET 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)
CHOPINET Sophie (MCU-PH)
DUCONSEIL 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)
MERRROT Thierry (PU-PH)
PESENTI Sébastien (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) (détachement)
DARIEL Anne (MCU-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)
TABOURET Emeline (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)
ROCHIGNEUX Philippe (MCU-PH)
SABATIER Renaud (MCU-PH)

◆ **CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)
SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU-PH)
GAUDRY Marine (MCU-PH)

◆ **HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

LEPIDI Hubert (PU-PH)
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

◆ **DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)
DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)
MALISSEN Nausicaa (MCU-PH)

◆ **CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503**

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT-CECCALDI Laurent (PU-PH)
FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

◆ **CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

BOULATE David (PU-PH)
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 ; BRÛOLOGIE 5004**

BERTRAND Baptiste (PU-PH)
CASANOVA Dominique (PU-PH)
HAUTIER Aurélie (MCU-PH)
JALOUX Charlotte (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)

◆ **GENETIQUE 4704**

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

◆ ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404

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

◆ EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BERBIS Julie (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

◆ 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)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
HEIM Xavier (MCU-PH)
JARROT Pierre-André (MCU PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

◆ MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

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

◆ GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

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

◆ HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

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)
GARCIAZ Sylvain (MCU-PH)
GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
IBRAHIM KOSTA Manal (MCU PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
SUCHON Pierre (MCU-PH)
VENTON (MCU-PH)
POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

◆ MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

BARTOLI Christophe (PU-PH)
LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)
DELTEIL Clémence (MCU PH)
TUCHANT-TORRENTS Lucile (MCU-PH)
BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

◆ MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

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

◆ **MEDECINE D'URGENCE 4805**

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

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

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
COUDERC Anne-Laure (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)

◆ **NEPHROLOGIE 5203**

BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stéphanne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
MOAL Valérie (PU-PH)
BOBOT Mickael (MCU-PH)
ROBERT Thomas (MCU-PH)

◆ **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)

◆ **MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602**

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)
VILLA Antoine (PU-PH)
SARI/MINODIER Irène (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)
GUERCIA Olivier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
GUILLOT Laure (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
MIGLIARDI Jonathan (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
MITILIAN Eva (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

◆ **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)
GRIMALDI Stéphan (MCU-PH)
MAAROUF Adil (MCU-PH)

◆ OPHTALMOLOGIE 5502

DAVID Thierry (PU-PH)

◆ OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH) (surnombre)

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)

◆ PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

RANQUE Stéphane (PU-PH)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

MENU Estelle (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH) Retraite le 20/09/2023

◆ 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)

◆ PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

CERMOLACCE Michel (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

RICHIERI Raphaëlle (PU-PH)

◆ PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE 4904

BAT Flora (PU-PH)

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)

◆ PHILOSOPHIE 17

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

◆ PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

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)

PIZZO Francesca (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

◆ **PSYCHOLOGIE -
PSYCHOLOGIE CLINIQUE,
PCYCHOLOGIE SOCIALE 16**

AGHABABIAN Valérie (PR)

◆ **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)
PETIT Philippe (PU-PH)
VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)
HABERT Paul (MCU PH)
HAK Jean-François (MCU PH)
STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

◆ **REANIMATION MEDICALE ;
MEDECINE URGENCE 4802**

GAINNIER Marc (PU-PH)
HRAIECH Sami (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (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 Stéphan
LAZZAROTTO Sébastien (MAST)
TRINQUET Laure (MAST)

◆ **PNEUMOLOGIE ;
ADDICTOLOGIE 5101**

ASTOUL Philippe (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)
GREILLIER Laurent (PU PH)
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)
TOMASINI Pascale (PU-PH)

◆ **RHUMATOLOGIE 5001**

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

◆ **THERAPEUTIQUE ;
MEDECINE D'URGENCE ;
ADDICTOLOGIE 4804**

DAUMAS Aurélie (PU-PH)
VILLANI Patrick (PU-PH)

◆ **UROLOGIE 5204**

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

◆ **MAÏËTIQUE 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**

LE GALL Michel (PU-PH)
PHILIP-ALLIEZ Camille (PU-PH)
TARDIEU Corinne (PU-PH)
BLANCHET Isabelle (MCU-PH)
BOHAR Jacques (MCU-PH)
CAMOIN Ariane (MCU-PH)
GAUBERT Jacques (MCU-PH)
NOIRRIT-ESCLASSAN Emmanuelle (MCU-PH)

◆ **DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE, PROTHESES, FONCTION-DYSFONTION, IMAGERIE, BIOMATERIAUX 58-01**

BUKIET Frédéric (PU-PH)
ESCLASSAN Rémi (PU-PH)
TASSERY Hervé (PU-PH)
TERRER Elodie (PU-PH)
ABOUDHARAM Gérard (MCU-PH)
BALLESTER Benoît (MCU-PH)
CASAZZA Estelle (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)
MENSE Chloé (MCU-PH)
POMMEL Ludovic (MCU-PH)
PRECKEL Bernard-Eric (MCU-PH)
RE Jean-Philippe (MCU-PH)
SILVESTRI Frédéric (MCU-PH)
STEPHAN Grégory (MCU-PH)
TOSELLO Alain (MCU-PH)

◆ **CHIRURGIE ORALE ; PARODONTOLOGIE ; BIOLOGIE ORALE 57-01**

MONNET-CORTI Virginie (PU-PH)
ANTEZACK Angéline (MCU-PH)
BELLONI Didier (MCU-PH)
CAMPANA Fabrice (MCU-PH)
CATHERINE Jean-Hugues (MCU-PH)
ROCHE-POGGI Philippe (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)

◆ **BIOLOGIE CELLULAIRE 65**

ABOUT Imad (PR)

REMERCIEMENTS

Aux membres de mon jury,

Monsieur le Professeur Norbert VEY, merci de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Je voulais vous remercier pour votre encadrement depuis le début de mon internat. En effet malgré votre rang élevé, vous avez toujours été accessible et disponible pour les internes. Je vous remercie pour votre bienveillance et votre encouragement tout au long de mon internat. Je me souviendrais longtemps du jour où vous avez présenté un de mes résultats (issu de cette thèse d'ailleurs) lors d'une de vos interventions au congrès français d'hématologie, ce fut un honneur pour moi.

Monsieur le Docteur Sylvain Garciaz, je te remercie pour l'excellent encadrement dont j'ai pu bénéficier tout au long de l'écriture de ce travail. Ce fut très rassurant de t'avoir comme directeur de thèse, autant par ta disponibilité, ton investissement, ton expertise et ta patience. J'ai énormément appris à tes côtés. J'ai beaucoup apprécié nos réunions pour discuter de l'avancement de la thèse mais aussi de nos vies et loisirs. Je suis également ravie de l'évolution de notre relation professionnelle depuis notre rencontre lors de mon premier stage d'internat.

Monsieur le Docteur Olivier Gisserot, je suis ravie de vous compter parmi les membres de mon jury. Je vous remercie pour tout ce que vous m'avez apporté lors de mon stage à Toulon. Votre soutien a été un élément clé de ce stage. J'ai beaucoup apprécié travailler avec vous, la rigueur mais aussi la bienveillance que vous dégagez. J'ai hâte de la suite de mon parcours au sein de votre équipe.

Madame le Docteur Marie Anne Hospital, je te remercie de faire partie de mon jury de thèse. Je ne pouvais pas imaginer ce jury sans toi car tu as été à l'origine de ce travail. Merci de m'avoir fait confiance lors de mes débuts en tant qu'interne en me proposant ce travail, en m'initiant aux éléments essentiels à l'élaboration d'un tel travail et enfin en me faisant présenter mon premier poster en tant qu'hématologue. Merci également d'avoir été la présence rassurante que tu as pu être pour moi lors de mes débuts mais aussi par la suite.

A ma famille, mes piliers

A mes parents, merci pour votre soutien en toutes circonstances, vous avez toujours été à mes côtés et m'avez encouragé malgré le fait que ce monde de la médecine ne vous est pas familier.

Maman, merci pour tout ce que tu as apporté à ma vie, à ces années de dévouement pour que ma vie soit meilleure. Ces dernières années loin de vous n'ont pas toujours été faciles, mais tu as toujours fait en sorte que je me sente bien et aimée quand je rentrais à la maison. Merci de prendre soin de moi, merci pour les heures d'appels, merci pour les milliers de repas délicieux et tupperwares, pour les conseils indispensables lors des étapes de ma vie.

Papa, merci pour nos discussions en tout genre et encore plus ces dernières années où nous avons clairement renoué, j'adore ces moments quand on refait le monde. Merci de partager tes passions avec moi, de me pousser à me dépasser et réaliser des exploits (comme courir le Marseille Cassis avec toi). Merci d'avoir su reconnaître quand ça n'allait pas et que moi-même je ne m'en rendais pas compte, et de m'avoir guidée.

A mes frères,

Marwan, malgré nos multiples désaccords et disputes, je ne pourrais pas imaginer ma vie sans toi comme frère. Merci pour tous ces souvenirs que l'on partage, nos délires, nos fous rires. J'ai foi en toi et je sais que si tu le souhaites tu peux accomplir de belles choses dans ta vie.

Rayan, mon semblable, merci d'être fidèle à qui tu es, un garçon qui se fiche de ce que les autres peuvent penser de lui, qui est rigolo et surtout très attentionné. Tu fais le bien autour de toi sans t'en rendre compte ! J'admire la personne que tu es et que tu deviens.

A ma famille en Tunisie et à tous les étés partagés depuis que je suis petite. Même si une mer nous sépare et qu'on ne peut pas se voir quand on le souhaite, ce fut incroyable de grandir dans une famille si grande et conviviale.

A ma Mamie, une force de la nature, qui a dévoué sa vie aux autres. Merci d'avoir été la mamie dynamique et bienveillance que tu as été.

A **Thibaut**, tu connais ma pudeur légendaire mais je voulais te remercier pour la personne que tu es et le bonheur indescriptible que tu apportes à ma vie. Je suis tellement reconnaissante de t'avoir à mes côtés et j'ai hâte de toutes les belles étapes à venir dans notre vie.

A mes amis d'Antony,

Roxane, petit palto, merci d'être dans ma vie depuis tant années, d'être l'amie fidèle que tu es, merci de me suivre dans mes délires en tout genre, les canoe trip, les nuits en refuge, les Noisy le grand pour voir les acteurs de hunger games, les trip vélo sur le canal du midi et tant d'autres ! Merci pour nos heures de confidences, pour notre complicité qui j'espère continuera encore des années et des années !

Nadia, ma jumelle, merci de me donner le smile à chaque fois que l'on se voit, d'être une amie sincère et généreuse, mais aussi très drôle et sans prise de tête ! Hiii on en a passi di mouments iinoubliales ensemble !

Julie et Anaïs, les zoulettes, merci d'être présentes même à distance et de ne jamais rompre le lien. **Julie**, j'ai l'impression de te connaître depuis toujours ! A tous les moments partagés ensemble à travers les années, des comptes de la dame blanche à Kerjuanno, aux cours de maths avec Mme Poupard la sorcière, à nos histoires de cœur, je suis fière des jeunes femmes qu'on est devenues ! **Anaïs**, ma force tranquille, merci d'être la personne apaisante et passionnante que tu es. Hate de tous nos futurs week-end retrouvailles Nantais, Parisiens ou Marseillais !

Franck et **Finda**, je suis super reconnaissante de vous compter parmi mes amis et mon club de soutien aujourd'hui, vous êtes des petits soleils !

A toutes les personnes rencontrées à Marseille, à l'hôpital ou en dehors,

A mes premières rencontres à l'internat,

Tess, mon coup de cœur amical à mon arrivée à Marseille, merci d'avoir été là en toutes circonstances, d'avoir pris soin de moi et notre amitié pendant cette année d'internat puis par la suite, pour nos moments de partage et de confiance, pour nos expériences insolites (tmtc les Mad Jacques, diners dans le noir et compagnie).

Fanny, la tendresse incarnée, merci pour ta générosité et tes petites attentions. Et merci pour les supers diners et soirées rue Sylvabelle !

La team coco : Marilou, Marine et Amandine, pour nos diners dans les couloirs de l'internat !

A mes premiers co internes de l'IPC, merci d'avoir été un vrai socle pour moi,

Alex, merci d'avoir été un super premier co interne, d'avoir supporté mes états d'âme, de m'avoir orienté lors de mes premiers pas d'interne, et d'avoir rendu mon quotidien fun !

Cécile et **Charlotte**, vous avez été de vrais piliers pour moi, merci d'avoir été présentes pour moi sans réserve et de m'avoir ouvert les portes de cette belle hématologie.

Merci également à l'équipe paramédicale d'H2,

Marion pour m'avoir guidée et intégrée dans cette équipe,

Fatima, pour les moments de pause thé dans ton bureau, indispensables à mon bon équilibre, mais aussi pour l'initiation à l'aviron !

A la team Hématologie de la Conception, vous êtes passés de co internes à de réels amis pour moi,

Louison, tu es devenue au fur et à mesure, un repère pour moi à Marseille. Merci d'être présente au quotidien, d'être l'élément moteur à nos sorties, d'être toujours disponible pour écouter et donner des conseils. Et surtout au Bingo et au presque jambonneau !

Lucie, il y a tellement de traits chez toi dans lesquels je me reconnais et j'adore à la fois nos discussions profondes et nos déconnades de folles.

Ludo, même si tu m'en as fait voir de toutes les couleurs et que beaucoup de choses nous opposent, tu es pour moi un ami sur qui je sais que je peux compter et j'espère que tu sais que c'est réciproque !

Flora, malgré nos débuts difficiles, tu es quelqu'un dont j'ai toujours admiré la rigueur et l'investissement. J'espère que notre lien continuera d'évoluer dans cette bonne direction !

Petit clin d'œil à **Monique**, une secrétaire au top qui a égayé mes journées d'hôpital de jour !

Merci au service de réanimation d'Aix en Provence, je ne suis clairement pas une réanimatrice mais j'ai beaucoup apprécié la bienveillance de la part de toute l'équipe médicale et paramédicale. Merci à mes co internes pour m'avoir dévoilé les secrets de la réanimation et pour avoir été patients avec moi !

Aux copains de l'internat d'Aix,

Katayoune, je suis fière de l'évolution de notre relation, de co internes en néphro, à voisines à l'internat, à amies ! J'ai toujours été impressionnée par ta liberté, au fait que

tu restes toujours fidèle à qui tu es, et au peu d'intérêt que tu portes à ce que les gens pensent de toi !

Louise, je te remercie pour tous nos moments de complicité à l'internat, d'avoir été présente dans les moments difficiles, et pour nos sorties spa !

Max, merci de m'avoir fait bien marrer pendant ces mois passés ensemble et pour les tournois de babyfoot sous haute tension !

Et à tous les autres, merci pour les aprem au soleil, les diners et les soirées, j'ai vraiment adoré ce temps passé en votre compagnie !

Au service d'Hématologie 4,

Pierre, J'espère thésés à 1h d'intervalle ! Merci d'avoir incarné la tranquillité et la zen attitude quand j'étais plutôt la tempête !

Aux IPA, une rencontre avec un métier que je ne connaissais pas encore, et après une petite période d'ajustement, j'ai adoré bosser avec vous,

Katrin ma maman belette, **Marie** la gentillesse et bienveillance incarnée, **Marie Laure** et **Laura** !

Aux médecins d'H4, et tout particulièrement à **Aude**, avec qui j'ai adoré travailler en binôme et **Gabriel** pour ton humour H24 qui fait oublier les difficultés de la salle.

Au service d'Onco-Hématologie de Toulon,

Probablement le stage le plus difficile de mon internat, où j'ai flirté avec mes limites. Mais j'ai pu compter sur son personnel bienveillant !

Merci aux trois drôles de dames,

Sabine, merci pour nos visites du jeudi avec toujours la petite pause indispensable pour relâcher la pression,

Madame **Claudine**, merci de m'avoir transmis tes connaissances à travers les consultations faites ensemble et de m'avoir laissé les diriger,

Bachra, merci pour les déjeuners passés ensemble à papoter de tout et de rien.

Merci aux cadres, Béatrice et Sarah pour votre soutien.

A mon équipe de master 2 au CRCM, une belle parenthèse scientifique,

Merci à **Michel Aurrand Lions** de m'avoir accueilli dans ton équipe, d'avoir été toujours disponible pour répondre à mes questions et d'avoir pris le temps d'essayer d'interpréter les résultats que j'obtenais et de me conseiller.

Cyril, merci pour ton encadrement, merci de m'avoir initié aux techniques de laboratoire qui m'étaient totalement inconnues, de m'avoir aidé à mener jusqu'au bout ce projet de recherche.

Aux filles avec qui j'ai partagé ce bureau pendant 9 mois dans la bonne humeur et la bienveillance :

Flo, merci d'être la maman d'équipe que tu es, à toujours t'assurer que l'on va bien, à prendre notre défense quand on n'ose pas. Merci de nous communiquer ton énergie débordante, j'ai adoré toutes les discussions que l'on a eu, notre amour commun pour les voyages.

Patricia, merci pour ton sourire, ta zénitude et tes gâteaux en tout genre à chaque réunion.

Marjorie, merci pour toutes nos discussions, scientifiques ou non, ton aide même quand toi-même tu es débordée, pour nos taquineries et nos rigolades ! On s'est bien régalé 😊

Céline, merci aussi pour ton aide, quand je comprenais rien aux KASUMI et compagnie, et pour les instants mode dans le bureau à donner notre avis pour ta robe de témoin !

Linda, ma petite douceur, merci pour nos moments de partage.

A la team des étudiants de master 2, pour les pauses déjeuner, les soirées impliquant des chaises hautes, les loup garous à Giens

Awa (t'es rentré dans aucune catégorie, ce qui montre ton côté unique !) merci d'être la personne extrêmement souriante et joyeuse que tu es même dans les moments difficiles,

A mes co-internes d'hématologie,

Guillaume, mon binôme des débuts, le boss de l'hématologie, merci d'être une vraie encyclopédie de l'hématologie pour moi !

La team EHA, **Baptiste, Pauline, Siddiq**, les Klein Strudel de l'ambiance

Les plus jeunes, accrochez-vous parce que vous allez traverser des moments difficiles, mais l'hématologie c'est une spé magnifique qui en vaut la peine !

Merci à tous les hématologues de l'IPC et de la Conception que je n'ai pas cité pour avoir participé à l'hématologue que je deviens.

Enfin, Merci au **Dr Pierre Arnautou**, mon chef de clinique à Percy quand j'étais externe, qui m'a clairement donné le goût à l'hématologie !

Table des matières

RESUME.....	2
INTRODUCTION.....	4
I. Leucémie aigüe myéloïde : Généralités	4
a. Physiopathologie.....	4
b. Epidémiologie	5
c. Diagnostic	6
d. Classifications.....	7
e. Réponse au traitement.....	11
II. LAM à caryotype défavorable	13
a. Rappel des anomalies cytogénétiques défavorables.....	13
b. Pronostic des LAM à caryotype défavorable	14
III. Particularités du sujet âgé.....	15
a. Contexte	15
b. Décision thérapeutique	17
IV. Traitements des LAM à caryotype défavorable	18
a. Chimiothérapie intensive.....	18
b. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.....	20
c. Traitements pour les patients non éligible à une chimiothérapie intensive.....	21
d. Autres traitements.....	23
e. Traitements palliatifs	24
V. Problématique et hypothèse	24
ARTICLE	26
Introduction.....	26
Matériels et Méthodes.....	27
Résultats.....	29
Discussion	40
Références de l'article	42
Figures et Tables supplémentaires	45
DISCUSSION.....	53
CONCLUSION	58
BIBLIOGRAPHIE.....	59
ABREVIATIONS.....	68

RESUME

Introduction

Le traitement des LAM à caryotype défavorable est un défi. A ce jour, le traitement standard des patients « fits » repose sur une chimiothérapie intensive suivie si possible d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-SCT). Mais les résultats sont décevants avec un taux de réponse aux alentours de 50% et une médiane de survie < 12 mois. Différentes modalités de traitement pré-greffe sont désormais disponibles comme l'association de Vénétoclax et d'Azacytidine (VENAZA) ou l'association de Vénétoclax à une chimiothérapie d'intensité diminuée (CLARAVEN). Leur bénéfice dans une population éligible à une allogreffe reste encore mal connu. Notre objectif est de comparer l'efficacité et la toxicité d'un traitement par chimiothérapie intensive à un traitement non-intensif reposant sur le Vénétoclax (CNI-VEN) chez des patients de 60 à 75 ans nouvellement diagnostiqué d'une LAM à caryotype défavorable et éligibles à une allo-SCT.

Matériels et méthodes

Dans cette étude rétrospective et monocentrique, nous avons inclus des patients âgés de 60 à 75 ans traités à l'institut Paoli-Calmettes pour une LAM à caryotype défavorable selon l'ELN 2022 pour lesquels une indication d'allogreffe a été posé en RCP. Nous avons comparé une cohorte de patients ayant reçu une CNI-VEN (VENAZA ou CLARAVEN) entre 2020 et 2023 à une cohorte historique de patients traités par chimiothérapie intensive (CI) à base d'anthracycline et de cytarabine entre 2010 et 2019. Le critère de jugement principal était la réponse composite (RC + RCi + MLFS) et les critères de jugement secondaires comportaient la toxicité, la proportion de patients ayant reçu une allo-SCT, et la survie.

Résultats

Quatre-vingt-dix patients ont reçu une CI et 26 patients une CNI-VEN (17 patients VENAZA, 9 patients CLARAVEN). Les patients du groupe CNI-VEN étaient plus âgés (âge médian de 70 ans dans le groupe CNI-VEN avec 50% de plus de 70 ans vs âge médian dans le groupe CI de 66 ans avec 19% de patients de plus de 70 ans; $p < 0.01$). Il n'y avait pas de différence significative de durée de première hospitalisation (32 vs 33 jours, $p = 0.3$), durée d'aplasie (26 vs 25 jours, $p = 0.17$), passage en réanimation

(19% vs 22% $p>0.99$), décès en induction (12% vs 6%, $p=0.4$) ou infections (96% vs 92%, $p=0.68$) entre les groupes CNI-VEN et CI. Cependant, il existait une tendance à moins d'infections digestives basses et ORL avec la CNI-VEN (respectivement 8% vs 26%, $p=0.06$ et 0% vs 13% $p=0.06$). Le taux de réponse composite était de 69% (RC=13pts (50%), RCi=1 pt (4%), MLFS= 4pts (15%)) dans le groupe CNI-VEN vs 59% (RC=50pts (56%), RCi=3pts (3%), MLFS=0) dans le groupe CI ($p=0.6$). Parmi les patients CNI-VEN, 42% ont été allogreffés vs 30% dans le groupe CI ($p=0.25$). Le temps médian à l'allo-SCT était de 5.5 mois vs 4.2 mois ($p=0.7$). La survie globale des patients était équivalente dans les 2 groupes (7.9 vs 8,8 mois, $p=1$). La survie des patients allogreffés étaient de 20.9 mois dans le groupe CNI-VEN vs 14.1 mois dans le groupe CI ($p=0.71$).

Conclusion

Dans la population de patients âgés atteints d'une LAM à caryotype défavorable, les traitements par CI ou CNI-VEN, suivis d'une allogreffe de cellules souches permettent d'obtenir des survies > 1 an. Dans les limites liées au faible nombre de patients analysés, nous n'avons pas observé de différence significative en termes de réponse ni de toxicité entre les deux types de traitements. Ainsi, les CNI-VEN pourraient être une bonne alternative dans la population de patients de 60-75 ans avec une cytogénétique défavorable et une indication d'allo-SCT, mais devront être validés dans des études prospectives.

INTRODUCTION

I. Leucémie aigüe myéloïde : Généralités

a. Physiopathologie

La leucémie aigüe myéloïde (LAM) est une hémopathie maligne de la moelle osseuse. En conditions physiologiques, les cellules sanguines matures sont produites dans la moelle osseuse grâce au processus d'hématopoïèse. Cette dernière permet la différenciation de cellules souches hématopoïétiques (CSH) en progéniteurs et précurseurs puis en cellules matures.

Ces cellules progénitrices peuvent acquérir une ou plusieurs mutations somatiques, leur conférant un avantage en termes de survie. Ceci résulte en une expansion clonale à l'origine d'un blocage de l'hématopoïèse, avec accumulation de cellules immatures appelées blastes, et ralentissement de production de cellules sanguines matures : c'est la leucémie aigüe. Lorsqu'elle concerne des cellules progénitrices myéloïdes, on parle de leucémie aigüe myéloïde.

Les mutations acquises par ces cellules peuvent concerner de multiples gènes et être impliquées dans de nombreux mécanismes (1) :

- Voies de signalisations (*FLT3*, *RAS*)
- Facteurs de transcription myéloïdes (*RUNX1*, *CEBPa*)
- Complexe du spliceosome (*SF3B1*, *SRSF2*, *U2AF1*, *ZRSR2*)
- Méthylation de l'ADN (*DNMT3A*, *TET2*, *IDH1* et *IDH2*)
- Suppresseurs de tumeur (*TP53*)
- Mutations de *NPM1*
- Complexe de la cohésine (*STAG2*, *RAD21*)
- Modificateurs chromatiniens (*ASXL1*, *ASXL2*, *EZH2*, *MLL*)
- Gènes de fusion (*PML-RARa*, *MYH11-CBFb*, *RUNX1-RUNX1T1*)

Certaines de ces mutations (*TET2*, *DNMT3A*, *ASXL1*) peuvent être présentes à un stade pré-leucémique, on parle d'hématopoïèse clonale (CHIP). Elles prédisposent à

l'apparition de la leucémie et nécessite une mutation secondaire pour provoquer son développement (2).

Certaines mutations, sont plus fréquemment retrouvées dans les LAM, comme les mutations de *NPM1* (environ 25% des LAM) et de *FLT3* (environ 20% des LAM). Le profil mutationnel est également relié au pronostic (cf classification ELN2022 plus bas) avec des mutations associées à un pronostic défavorable comme celle de TP53.

En réalité, au sein de la moelle osseuse d'un patient leucémique, il existe une hétérogénéité clonale avec coexistence d'un clone majoritaire responsable de la pathologie et d'au moins un clone minoritaire (3). Après traitement du clone majoritaire initial, il peut être observé une sélection d'un clone minoritaire à l'origine d'une rechute de la maladie.

b. Epidémiologie

La leucémie aiguë myéloïde est une maladie rare. Elle représente 10 à 15% des hémopathies et est le type de leucémie aiguë le plus fréquent chez l'adulte. L'incidence en France est d'environ 3 pour 100 000 habitants, et cette incidence augmente de manière exponentielle avec l'âge. L'âge médian au diagnostic est de 71 ans (69 ans chez l'homme et 72 ans chez la femme). Le rapport homme/femme est de 1.35 (4).

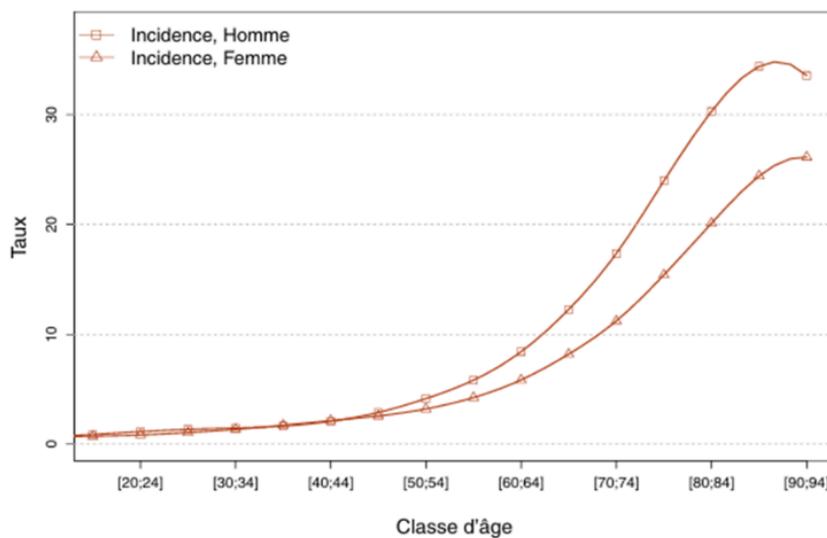


Figure 1 Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 JUILLET 2019. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim Volume 2

Certaines situations prédisposent à la survenue de la LAM (4):

- des facteurs environnementaux comme l'exposition à des agents physiques (radiations ionisantes) ou chimiques (exposition au benzène) ;
- la présence de maladies génétiques comme le syndrome de Down ou l'anémie de Fanconi ;
- un antécédent d'hémopathies malignes (syndrome myélodysplasiques (SMD) ou syndromes myéloprolifératifs (SMP)) ;
- un antécédent de traitement par chimiothérapie ou radiothérapie.

Une leucémie aiguë survenant dans les suites d'un SMD, d'un SMP ou d'un traitement cytotoxique se nomme LAM secondaire. Sinon on parlera de LAM de novo. Une LAM survenant dans les suites d'un traitement cytotoxique se nomme LAM "therapy-related" (t-LAM).

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 des patients de moins de 40 ans estimée à 58.2%. Celle-ci diminue d'environ 10% à chaque décennie (5).

c. Diagnostic

Le diagnostic de leucémie aiguë myéloïde est suspecté devant la présence de cytopénie(s) et dans certains cas d'une blastose circulante. Ces cytopénies peuvent être symptomatiques avec présence d'une altération de l'état général (asthénie, anorexie, amaigrissement), d'une pâleur, d'une dyspnée, d'une infection qu'elle soit bactérienne, virale ou parasitaire, ou de saignements. Souvent, ces anomalies biologiques n'ont pas de retentissement clinique ce qui peut retarder le diagnostic. Une infiltration d'organes peut également être observée avec une splénomégalie, des lésions cutanées, des symptômes neurologiques. Dans d'autres cas, la leucémie est suspectée à un stade avancé avec coagulopathie intra vasculaire disséminée (CIVD) ou syndrome de lyse majeur avec retentissement rénal.

Le diagnostic s'effectue par cytologie médullaire. Historiquement, le diagnostic de LAM était posé devant la présence de $\geq 30\%$ de myéloblastes dans la moelle osseuse. Ce taux a ensuite été abaissé à 20% en 2001 par l'organisation mondiale de la santé (OMS). Avec l'actualisation de la classification des LAM en 2022, certaines LAM avec anomalies génétiques récurrentes ne nécessitent qu'un taux $\geq 10\%$ (voir paragraphe Classification ICC 2022).

d. Classifications

- Classification historique FAB (6)

Historiquement, les LAM étaient classées selon l'aspect morphologique de leurs blastes : myéloblastique, promyélocytaire, myélomonocytaire, monocytaire ou érythroblastique.

L'apport de la cytogénétique et de la biologie moléculaire a permis une évolution des classifications, permettant une meilleure prédiction du pronostic.

- Classification ICC 2022 (7)

Cette classification a fait évoluer le taux de blastes médullaires nécessaire pour confirmer le diagnostic de LAM. En effet, on établit le diagnostic devant un taux de myéloblastes $\geq 10\%$ s'il existe une anomalie génétique récurrente en dehors de la $t(9;22)/BCR::ABL1$ (voir table 1). Pour les autres sous types de LAM, un taux $\geq 20\%$ reste nécessaire pour le diagnostic.

Les LAM sont classées selon l'ordre de priorité suivant :

- LAM avec anomalies génétiques récurrentes ;
- LAM avec mutation *TP53* ;
- LAM MRC (=myelodysplasia related changes) : certaines anomalies cytogénétiques et moléculaires permettent de prédire un passé myélodysplasique plus précisément qu'un antécédent clinique de SMD ;
- LAM NOS (not otherwise specified).

A cela, s'ajoute un qualificatif secondaire basé sur l'histoire clinique du patient :

- Therapy-related si le patient a reçu un traitement cytotoxique dans le passé ;
- Antécédent de SMD ou SMD/SMP ;
- Prédilection germinale.

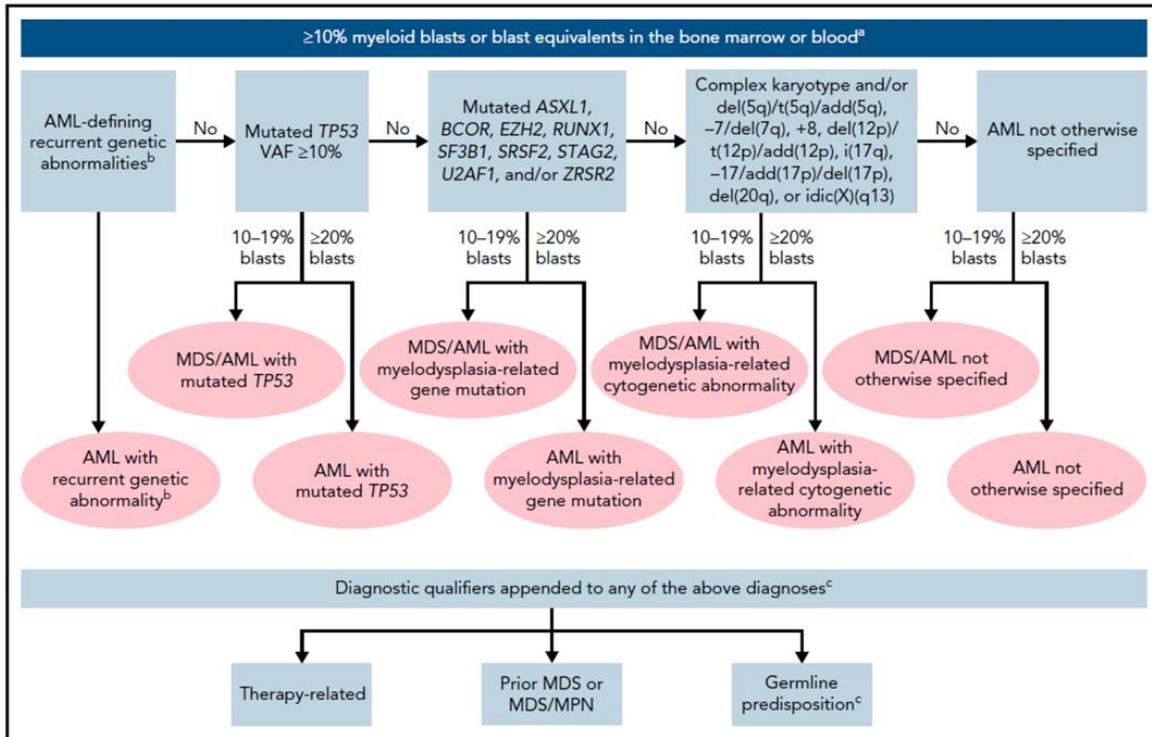


Figure 2 Classification des LAM par l'ICC 2022, Döhner and al, Blood 2022

AML and related neoplasms	
<p>AML with recurrent genetic abnormalities (requiring ≥10% blasts in BM or PB)*</p> <ul style="list-style-type: none"> • APL with t(15;17)(q24.1;q21.2)/PML::RARA† • AML with t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1 • AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11 • AML with t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3::KMT2A‡ • AML with t(6;9)(p22.3;q34.1)/DEK::NUP214 • AML with inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2, MECOM(EV11)§ • AML with other rare recurring translocations • AML with mutated NPM1 • AML with in-frame bZIP mutated CEBPA¶ • AML with t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1* 	<p>Myeloid sarcoma</p> <p>Acute leukemia of ambiguous lineage</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acute undifferentiated leukemia • MPAL with t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1 • MPAL with t(v;11q23.3)/KMT2A-rearranged • MPAL, B/myeloid, not otherwise specified • MPAL, T/myeloid, not otherwise specified
<p>Categories designated AML (if ≥20% blasts in BM or PB) or MDS/AML (if 10-19% blasts in BM or PB)</p> <ul style="list-style-type: none"> • AML with mutated TP53# • AML with myelodysplasia-related gene mutations Defined by mutations in ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, and/or ZRSR2 • AML with myelodysplasia-related cytogenetic abnormalities** • AML not otherwise specified 	<p>Myeloid proliferations related to Down syndrome</p> <ul style="list-style-type: none"> • Transient abnormal myelopoiesis associated with Down syndrome • Myeloid leukemia associated with Down syndrome <p>Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm</p>
<p>Diagnostic qualifiers††</p> <p>Therapy-related‡‡</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prior chemotherapy, radiotherapy, immune interventions <p>Progressed from MDS</p> <ul style="list-style-type: none"> • MDS should be confirmed by standard diagnostics and >3 mo prior to AML diagnosis <p>Progressed from MDS/MPN (specify type)</p> <ul style="list-style-type: none"> • MDS/MPN should be confirmed by standard diagnostics and >3 mo prior to AML diagnosis <p>Germline predisposition (specify type)</p>	

Tableau 1 Classification des LAM par l'ICC, Döhner and al, Blood 2022

- Classification OMS 2022 (8)

La même année, l'OMS a proposé une actualisation de leur précédente classification, relativement similaire à celle de l'ICC. Les règles concernant le taux de blastes nécessaire au diagnostic de LAM sont identiques à celles de l'ICC.

Dans cette classification, les LAM sont classées en priorité selon leurs anomalies génétiques si elles présentent une anomalie génétique définie. Les LAM ne présentant pas ces anomalies sont classées selon leur morphologie (cf table 2). Dans cette classification, la notion de LAM NOS a ainsi été supprimée.

Acute myeloid leukaemia with defining genetic abnormalities
Acute promyelocytic leukaemia with <i>PML::RARA</i> fusion
Acute myeloid leukaemia with <i>RUNX1::RUNX1T1</i> fusion
Acute myeloid leukaemia with <i>CBFB::MYH11</i> fusion
Acute myeloid leukaemia with <i>DEK::NUP214</i> fusion
Acute myeloid leukaemia with <i>RBM15::MRTFA</i> fusion
Acute myeloid leukaemia with <i>BCR::ABL1</i> fusion
Acute myeloid leukaemia with <i>KMT2A</i> rearrangement
Acute myeloid leukaemia with <i>MECOM</i> rearrangement
Acute myeloid leukaemia with <i>NUP98</i> rearrangement
Acute myeloid leukaemia with <i>NPM1</i> mutation
Acute myeloid leukaemia with <i>CEBPA</i> mutation
Acute myeloid leukaemia, myelodysplasia-related
Acute myeloid leukaemia with other defined genetic alterations
Acute myeloid leukaemia, defined by differentiation
Acute myeloid leukaemia with minimal differentiation
Acute myeloid leukaemia without maturation
Acute myeloid leukaemia with maturation
Acute basophilic leukaemia
Acute myelomonocytic leukaemia
Acute monocytic leukaemia
Acute erythroid leukaemia
Acute megakaryoblastic leukaemia

Tableau 2 Classification des LAM par l'OMS, Khoury and al, Leukemia 2022

- Classification pronostique ELN 2022 (7)

Pour finir, l'ICC a établi une classification à visée pronostique basée exclusivement sur la cytogénétique et la biologie moléculaire permettant de définir 3 groupes de risque : favorable, intermédiaire ou défavorable (cf table 3). La LAM promyélocytaire ne rentre pas dans cette classification car elle présente un pronostic spécifique.

Parmi les LAM favorables, on retrouve les LAM *CBF* avec *inv(16)* ou *t(16;16)*, les mutations de *NPM1* sans mutation *FLT3* et les mutations *CEBPA bZIP*.

Parmi les LAM défavorables se trouvent certaines anomalies récurrentes comme la *t(9;22)/BCR::ABL1*, les réarrangements de *MLL*, des anomalies cytogénétiques dont certaines présentées par les LAM MRC, un caryotype complexe ou monosomique, ainsi que la mutation *TP53* et les mutations classant LAM MRC.

Parmi les LAM intermédiaires, on retrouve les mutations *FLT3* avec ou sans mutation *NPM1* ainsi que toute cytogénétique non comprise dans les autres catégories.

Cette classification a été déterminée à partir de données de patients traités par chimiothérapie intensive et est donc prédictive de la réponse à un traitement par chimiothérapie. Un patient classé en LAM défavorable aura donc une moins bonne chimio-sensibilité qu'un patient classé en LAM favorable.

Risk category†	Genetic abnormality
Favorable	<ul style="list-style-type: none"> t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1†,‡ inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11†,‡ Mutated NPM1†,§ without FLT3-ITD bZIP in-frame mutated CEBPA
Intermediate	<ul style="list-style-type: none"> Mutated NPM1†,§ with FLT3-ITD Wild-type NPM1 with FLT3-ITD (without adverse-risk genetic lesions) t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLL3::KMT2A†,¶ Cytogenetic and/or molecular abnormalities not classified as favorable or adverse
Adverse	<ul style="list-style-type: none"> t(6;9)(p23.3;q34.1)/DEK::NUP214 t(v;11q23.3)/KMT2A-rearranged# t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1 t(8;16)(p11.2;p13.3)/KAT6A::CREBBP inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2, MECOM(EVI1) t(3q26.2;v)/MECOM(EVI1)-rearranged -5 or del(5q); -7; -17/abn(17p) Complex karyotype,** monosomal karyotype†† Mutated ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, and/or ZRSR2‡‡ Mutated TP53³

Tableau 3 Classification ELN 2022, Döhner and al, Blood 2022

e. Réponse au traitement

L'évaluation de la réponse à un traitement a été standardisée par l'ICC en 2022 (7). Elle est évaluée par deux moyens différents mais complémentaires :

- Cytologie médullaire et reconstitution hématologique

La réponse complète (RC) est l'objectif du traitement. Elle correspond à un taux de blastes médullaires <5% ainsi qu'une reconstitution hématologique complète avec un taux de PNN $\geq 1.10^9/L$ et de plaquettes $\geq 100.10^9/L$, sans blastes circulants et sans atteinte extra-médullaire. Si celle-ci n'est pas atteinte, d'autres réponses sont jugées satisfaisantes. La réponse cytologique avec reconstitution hématologique incomplète (RCi) se définit par <5% de blastes médullaires mais un taux de PNN $< 1.10^9/L$ ou de plaquettes $< 100.10^9/L$. Enfin la "Morphologic leukemia free state" (MLFS) est définie par <5% de blastes médullaires accompagnée d'une absence totale de reconstitution hématologique (un taux de PNN $< 1.10^9/L$ et de plaquettes $< 100.10^9/L$).

Category	Definition	Comment
Response		
CR*,†,‡	Bone marrow blasts < 5%; absence of circulating blasts; absence of extramedullary disease; ANC $\geq 1.0 \times 10^9/L$ (1,000/ μ L); platelet count $\geq 100 \times 10^9/L$ (100,000/ μ L)	
CRh*,†,‡	ANC $\geq 0.5 \times 10^9/L$ (500/ μ L) and platelet count $\geq 50 \times 10^9/L$ (50,000/ μ L), otherwise all other CR criteria met	If CRh used, CRi should only include patients not meeting the definition of CRh
CRi*,†,‡	All CR criteria except for residual neutropenia $< 1.0 \times 10^9/L$ (1,000/ μ L) or thrombocytopenia $< 100 \times 10^9/L$ (100,000/ μ L)	
MLFS	Bone marrow blasts < 5%; absence of circulating blasts; absence of extramedullary disease; no hematologic recovery required	Marrow should not merely be "aplastic"; bone marrow spicules should be present; at least 200 cells should be enumerated in the aspirate or cellularity should be at least 10% in the biopsy. Mainly used in the context of phase 1-2 clinical trials
PR	All hematologic criteria of CR; decrease of bone marrow blast percentage to 5% to 25%; and decrease of pre-treatment bone marrow blast percentage by at least 50%	Mainly used in the context of phase 1-2 clinical trials
No response	Patients evaluable for response but not meeting the criteria for CR, CRh, CRi, MLFS or PR are categorized as having no response prior to the response landmark. Patients failing to achieve response by the designated landmark are designated as having refractory disease	
Nonevaluable for response	Non-evaluable for response will include patients lacking an adequate bone marrow response evaluation. This category will include patients with early death, withdrawal prior to response assessment, or a technically suboptimal bone marrow sample precluding assessment	

Tableau 4 Critères de réponse dans les LAM selon l'ICC, Döhner and al, Blood 2022

- Maladie résiduelle minimale (MRD)

La maladie résiduelle correspond aux cellules leucémiques persistantes que l'on ne voit pas en cytologie. Elle peut être mesurée par cytométrie en flux ou par biologie moléculaire lorsqu'une cible génétique est présente, telle que *NPM1* ou *CBF*. En

cytométrie en flux, les cellules leucémiques sont identifiées au diagnostic par un leukemia-associated immunophenotype (LAIP) ou par un pool de cellules différentes de la normale (DfN), grâce à différents marqueurs de surface tels que CD34, CD117, CD45, CD33, CD13, CD56, CD7 et HLA-DR. Ces cellules pathologiques sont ensuite mesurées à plusieurs moments clés du suivi pour évaluer la réponse au traitement(9).

II. LAM à caryotype défavorable

Les LAM à caryotype défavorable représentent environ 18% de l'ensemble des LAM (10).

a. Rappel des anomalies cytogénétiques défavorables

Un caryotype défavorable dans la LAM est défini par l'ELN2022, par la présence d'au moins une des anomalies suivantes, en l'absence d'anomalie génétique récurrente de pronostic favorable ou intermédiaire (absence de $t(8;21)(q22;q22.1)$, $inv(16)(p13.1;q22)$ ou $t(16;16)(p13.1;q22)$ et $t(9;11)(p21.3;q23.3)$) :

- Anomalies génétiques récurrentes de pronostic défavorable :

$t(6;9)(p23.3;q34.1)/DEK::NUP214$

$t(v;11q23.3)/KMT2A$ -rearranged

$t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1$

$t(8;16)(p11.2;p13.3)/KAT6A::CREBBP$

$inv(3)(q21.3q26.2)$ or $t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2, MECOM(EVI1)$

$t(3q26.2;v)/MECOM(EVI1)$ -rearranged

- Autres anomalies génétiques défavorables

Monosomie 5

Délétion(5q)

Monosomie 7

Monosomie 17

Anomalies(17p)

- Caryotypes complexe et monosomique

Un caryotype complexe est défini par la présence d'au moins 3 anomalies chromosomiques sans anomalies génétiques récurrentes. Sont exclues les hyperdiploïdies avec présence de trois trisomies ou plus sans anomalie structurale.

Un caryotype monosomique est défini par la présence de 2 monosomies ou plus (sauf monosomies X ou Y), ou d'une monosomie en association avec au moins une anomalie structurale.

b. Pronostic des LAM à caryotype défavorable

Le caryotype au diagnostic est le facteur prédictif de réponse au traitement le plus important (11,12). En effet la présence d'un caryotype défavorable, comme défini ci-dessus, est associé à un taux de réponse à la chimiothérapie intensive plus faible, un taux de rechute plus important et une survie globale nettement abaissée (10,11,13–16). Parmi les anomalies cytogénétiques défavorables, certaines sont associées à un pronostic extrêmement défavorable comme les anomalies du 5 et du 7 et l'inversion du 3 (13).

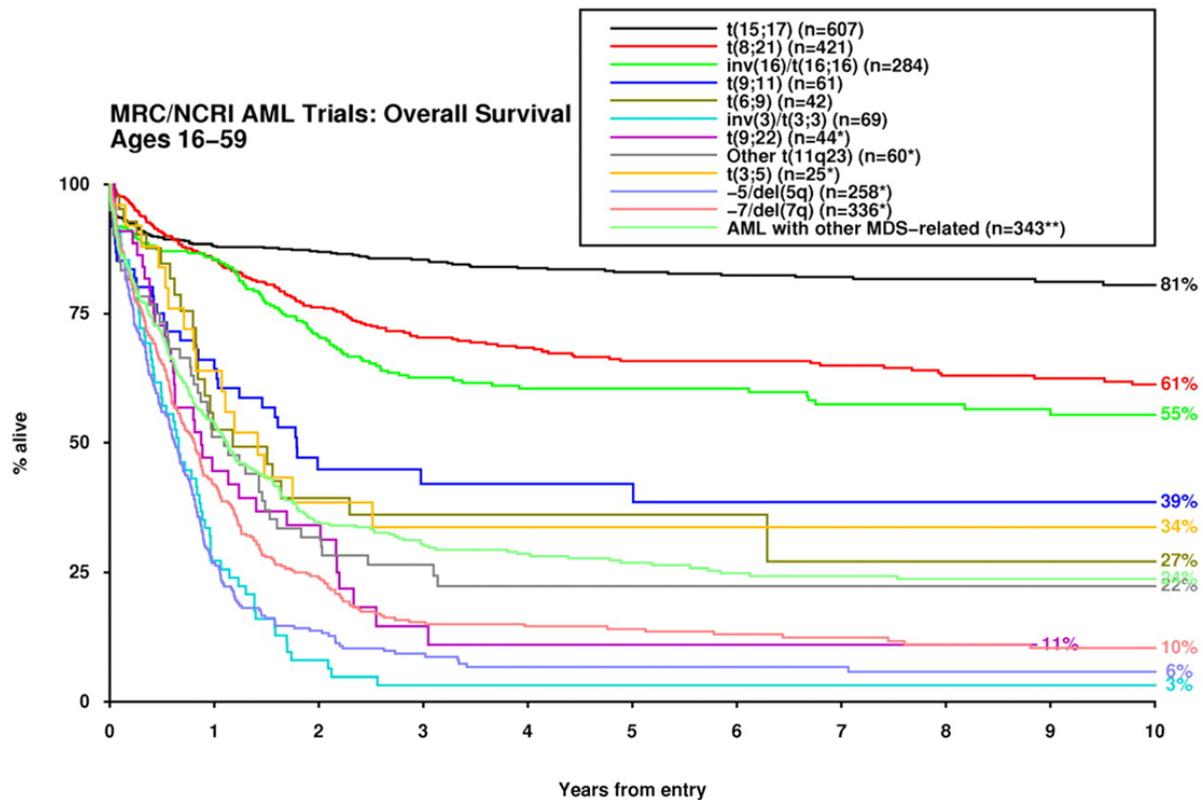


Figure 3 Survie globale en fonction du caryotype, Grimwade and al, Blood 2010

III. Particularités du sujet âgé

a. Contexte

Avec une médiane au diagnostic d'environ 70 ans en France, la LAM est une pathologie touchant principalement le sujet âgé. Le sujet âgé est défini par l'OMS par un âge ≥ 60 ans (17), c'est également la limite d'âge utilisée par la plupart des essais cliniques.

Le pronostic des patients âgés atteints de LAM est inférieur à celui des patients jeunes, avec une survie globale à 5 ans $< 25\%$ pour les patients âgés de 60-65 ans et $< 10\%$ pour les patients ≥ 70 ans, contrairement à une survie globale à 5 ans d'environ 50% pour les patients < 50 ans (18).

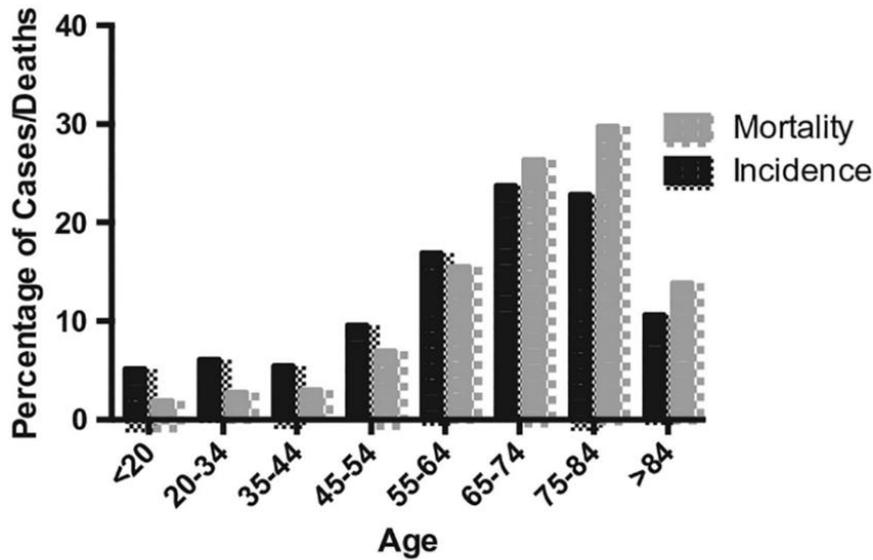


Figure 4 Incidence et mortalité en fonction de l'âge dans les LAM, Webster and al, *Leuk Lymphoma* 2018

Cette diminution de survie chez les patients âgés est due à des facteurs liés au patient mais également à la leucémie. En effet, l'âge s'accompagne d'une diminution de la forme générale et d'une augmentation du nombre de comorbidités. Cela va avoir un impact sur le choix thérapeutique avec parfois l'impossibilité de recours à un traitement intensif optimal. De plus l'âge s'accompagne d'une diminution de compétence du système immunitaire avec une tolérance moindre aux infections.

A cela, s'ajoute le fait que les LAM du sujet âgé sont plus fréquemment associées à des anomalies cytogénétiques et moléculaires défavorables. Ces anomalies peuvent être dues à des antécédents de traitements cytotoxiques pour néoplasies, des antécédents de pathologies hématologiques (SMD ou SMP) ou simplement une évolution liée à l'âge(19). Les sujets âgés présentent plus d'anomalies génétiques liées au spliceosome, aux régulateurs épigénétiques et aux facteurs de réparation de l'ADN. Ils présentent plus de mutations de mauvais pronostic associées aux gènes *DNMT3A*, *SRSF2*, *IDH1/2*, *RUNX1*, *TET2*, *ASXL1*, *TP53*, *BCOR* et moins de mutations de bon pronostic comme *NPM1* et *CEBPA*(20).

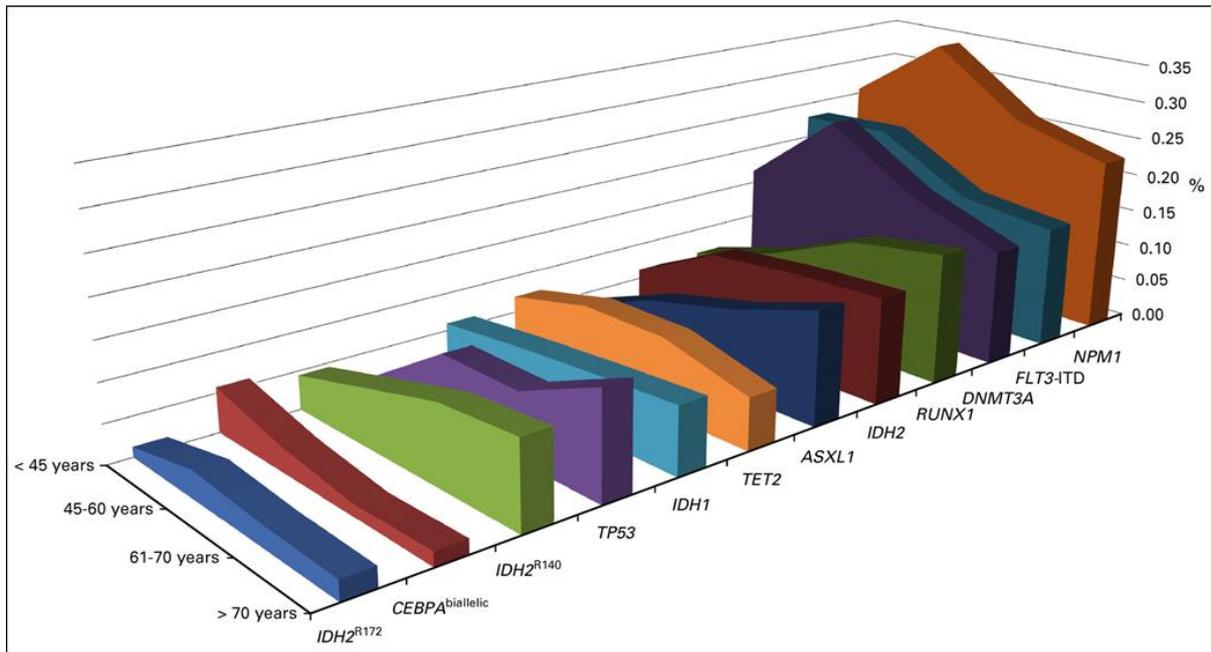


Figure 5 Incidence des mutations en fonction de l'âge, Bullinger and al, JCO 2017

b. Décision thérapeutique

Pour décider du type de traitement que l'on va proposer à un patient âgé il est indispensable de prendre en compte ces différents paramètres. L'âge chronologique n'est en soit pas un critère strict ; il faut plutôt considérer l'âge physiologique du patient c'est à dire sa forme générale(21–25). Celle-ci peut être appréciée par l'utilisation de différents scores : le Performans status (PS) ou Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) et le Karnofsky Performance score (KPS) sont utilisés en pratique courante. D'autres échelles gériatriques peuvent être utilisés comme le score G8 (cf table 5)(26). Il est important d'évaluer cet état général avant l'apparition des symptômes liés à la leucémie qui fragilise le patient, et de le réévaluer au cours du suivi. Les comorbidités sont également à recenser car elles peuvent avoir un impact sur la pharmacodynamie et la pharmacocinétique de certaines molécules, à l'origine d'une toxicité accrue liée au traitement en cas par exemple de diminution de leur clairance(27). Enfin, l'état nutritionnel et cognitif du sujet âgé est à prendre en considération. Si le patient est jugé "fit", c'est-à-dire en bonne forme générale, un traitement intensif pourra être proposé, sinon il faudra envisager l'utilisation de thérapeutiques non intensives.

Le patient présente-t-il une perte d'appétit ? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ?	<input type="checkbox"/> Anorexie sévère	0
	<input type="checkbox"/> Anorexie modérée	1
	<input type="checkbox"/> Pas d'anorexie	2
Perte récente de poids (< 3 mois)	<input type="checkbox"/> Perte de poids > 3 kg	0
	<input type="checkbox"/> Ne sait pas	1
	<input type="checkbox"/> Perte de poids entre 1 et 3 kg	2
	<input type="checkbox"/> Pas de perte de poids	3
Motricité	<input type="checkbox"/> Du lit au fauteuil	0
	<input type="checkbox"/> Autonome à l'intérieur	1
	<input type="checkbox"/> Sort du domicile	2
Problèmes neuropsychologiques	<input type="checkbox"/> Démence ou dépression sévère	0
	<input type="checkbox"/> Démence ou dépression modérée	1
	<input type="checkbox"/> Pas de problème psychologique	2
Indice de masse corporelle (IMC = poids / (taille) ² en kg / m ²)	<input type="checkbox"/> IMC < 19	0
	<input type="checkbox"/> 19 ≤ IMC ≤ 21	1
	<input type="checkbox"/> 21 ≤ IMC < 23	2
	<input type="checkbox"/> IMC ≥ 23	3
Prend plus de 3 médicaments	<input type="checkbox"/> Oui	0
	<input type="checkbox"/> Non	1
Le patient se sent-il en meilleure ou moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge ?	<input type="checkbox"/> Moins bonne	0
	<input type="checkbox"/> Ne sait pas	0,5
	<input type="checkbox"/> Aussi bonne	1
	<input type="checkbox"/> Meilleure	2
Age	<input type="checkbox"/> > 85 ans	0
	<input type="checkbox"/> 80-85 ans	1
	<input type="checkbox"/> < 80 ans	2

Si score ≤ 14 réalisation d'une évaluation gériatrique

Tableau 5 Score G8 validé par l'INCa

IV. Traitements des LAM à caryotype défavorable

Le traitement de référence des LAM à caryotype défavorable pour les patients de moins de 75 ans et sans comorbidités reste à ce jour la chimiothérapie intensive, suivie d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques qui est le seul traitement curatif.

a. Chimiothérapie intensive

Une chimiothérapie intensive n'est réalisable que si le patient est jugé en conditions générales satisfaisantes pour recevoir un traitement intensif (patient "fit").

Le traitement par chimiothérapie va se composer de plusieurs phases : une première phase d'induction qui a pour objectif d'obtenir une rémission cytologique, suivie d'une phase de consolidation permettant de maintenir cette réponse jusqu'à la réalisation de l'allogreffe.

Lors de la phase d'induction, le patient va recevoir une chimiothérapie à base d'anthracyclines pendant 3 à 5 jours et de cytarabine pendant 7 jours. C'est le schéma d'induction 3+7 ou 5+7.

Les anthracyclines sont des agents intercalants de l'ADN, inhibiteurs de la topoisomérase II. Le choix de l'anthracycline dépend principalement des habitudes du centre, trois 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. La cytarabine est un agent antimétabolite spécifique de la phase S du cycle cellulaire, administré en injection continue pendant 7 jours à la dose de 200 mg/m²/j.

Le traitement par chimiothérapie peut être complété par l'utilisation de thérapies ciblées. A ce jour, seule la Midaustorine, thérapie ciblant la mutation *FLT3* à l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en association avec la chimiothérapie(28). D'autres molécules sont à l'essai, comme les anti-*IDH* (Ivosidénib anti *IDH1*, Enasidénib, anti *IDH2*).

Une fois la RC ou RCi obtenue après une ou deux inductions, l'objectif est de maintenir cette réponse par la réalisation de blocs de consolidation. Cette consolidation se compose de doses intermédiaires de cytarabine en monothérapie à des doses de 1 000 à 1 500 mg/m² toutes les 12 h à J1, J3 et J5. Le nombre de blocs de consolidation est principalement conditionné par la rapidité de réalisation de l'allogreffe.

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 de nouvelles drogues aux schémas thérapeutiques classiques. Trois essais principaux sont en cours de recrutement au niveau national.

Le protocole BIG-1 cherche notamment à comparer l'utilisation d'idarubicine à la daunorubicine pendant la phase d'induction, ainsi que la cytarabine à haute dose vs à

dose intermédiaire durant la phase de consolidation. Les premiers résultats parus à au congrès de l'ASH 2023 suggèrent que l'idarubicine ne procure pas de bénéfice en termes d'efficacité mais augmente la toxicité en comparaison à la daunorubicine, et que l'utilisation d'aracytine à dose intermédiaire en consolidation est non inférieure en termes d'efficacité comparée à l'aracytine à forte dose (=3000 mg/m²).

L'essai HOVON-156 inclut les patients avec une LAM mutée *FLT3*. L'objectif est de comparer le gilteritinib, un inhibiteur de *FLT3* de nouvelle génération, à la midostaurine, en association avec le traitement d'induction et de consolidation puis en maintenance. Enfin, l'essai HOVON-150 inclut les patients avec une LAM mutée *IDH1* ou *IDH2*. Cet essai randomise l'ajout de thérapies ciblées anti-*IDH 1* ou *2* vs placebo à une chimiothérapie d'induction et de consolidation puis en maintenance.

b. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-SCT) est le seul traitement curatif des LAM à caryotype défavorable (29,30). C'est une immunothérapie adoptive puisqu'elle permet d'apporter au patient un nouveau système immunitaire, ayant un rôle anti-tumoral ; c'est ce que l'on nomme l'activité GVL (graft versus leukemia).

L'injection de cellules souches est précédée d'une chimiothérapie appelée conditionnement, ayant un triple objectif (31):

- Assurer une immunodépression profonde de l'hôte,
- Faire de la place pour le développement du greffon,
- Eradiquer les cellules leucémiques persistantes avant l'allogreffe.

Les premiers conditionnements mis en place étaient myélo-ablatifs. Ils étaient composés de chimiothérapie intensive avec plus ou moins une irradiation corporelle totale, réduisant leurs utilisations à des patients jeunes et non comorbides en raison de la durée et de la profondeur de l'aplasie et de la toxicité sur les muqueuses. Depuis une vingtaine d'années, ont été développés des conditionnements d'intensité réduite (RIC) et des conditionnements non myélo-ablatifs (NMAC), permettant d'élargir la population de patients candidats à une allogreffe, en diminuant la toxicité du conditionnement tout en maintenant l'effet GVL(32,33).

L'allogreffe ne peut cependant pas être proposée à tous les patients. En effet, les effets secondaires au conditionnement ainsi qu'à l'allogreffe, telles que la réaction du greffon contre l'hôte (GVHD) et les infections notamment, sont responsables d'une morbidité et d'une mortalité liée à l'allogreffe (TRM; treatment related mortality). C'est pourquoi, il est essentiel d'évaluer collégalement le rapport bénéfice/risque pour chaque patient quant à la faisabilité ou non de l'allogreffe. Certains scores permettent d'aider à cette décision, comme l'indice de comorbidité de l'HCT(34) (HCT-CI ou score de Sorrow) qui additionne les comorbidités d'un patient en un seul score et prédit la probabilité de mortalité liée à la procédure de greffe. Le score de l'EBMT prend en compte les comorbidités du patient ainsi que son âge, des paramètres liés au donneur et à la maladie (35). Certains critères vont contre-indiquer formellement la réalisation d'une allogreffe, comme une altération de la fonction cardiaque, de la clairance rénale et de la fonction respiratoire. La limite d'âge pour réaliser une allogreffe est centre-dépendante, fixée en général à 70 ans, même s'il a été montré que la réalisation d'allogreffe haplo-identique était possible chez les patients de plus de 70 ans(36).

Un autre facteur pouvant limiter la réalisation d'une allogreffe est lié à la recherche d'un donneur compatible. Historiquement les allogreffes étaient réalisées à partir d'un donneur intrafamilial HLA compatible 10/10. Avec l'apparition des donneurs volontaires non apparentés inscrits sur fichier international(37,38), puis de l'extension à l'adulte des greffes à partir de sang de cordon(39), et enfin du développement des allogreffes haplo-identiques à partir de donneurs intra-familiaux HLA compatibles à moins de 10/10, (le plus souvent le donneur étant un enfant, plus rarement un parent)(40–42), il est désormais possible de trouver un donneur dans la majorité des cas.

c. Traitements pour les patients non éligible à une chimiothérapie intensive

Pour les patients jugés trop fragiles pour recevoir de la chimiothérapie intensive, à cause d'un âge ≥ 75 ans ou de comorbidités, d'autres thérapeutiques peuvent être proposées.

- Association Azacitidine et Vénétoclax (=VENAZA)

L'Azacitidine exerce ses effets antinéoplasiques par des mécanismes multiples comprenant une cytotoxicité directe à l'encontre des cellules leucémiques et une hypométhylation de l'ADN. Dans les cellules leucémiques, les gènes impliqués dans la régulation du cycle cellulaire, dans la différenciation et dans les voies d'apoptose présentent une méthylation aberrante engendrant une perte de leur expression. L'hypométhylation de ces gènes par l'Azacitidine permet la restauration de ces fonctions indispensables au contrôle des cellules leucémiques(43).

Le Vénétoclax est un inhibiteur sélectif de BCL-2. Les protéines mitochondriales de la famille BCL2 jouent un rôle important dans la survie cellulaire, en inhibant des protéines pro-apoptotiques telles que BAX et BAK. Les cellules leucémiques surexpriment ces protéines BCL2, ce qui est à l'origine d'une survie cellulaire accrue. En inhibant BCL-2, le Vénétoclax permet la libération des protéines BAX et BAK, l'activation de la voie des caspases et enfin l'apoptose cellulaire(44).

Depuis 2010 environ, les patients inéligibles à une chimiothérapie intensive (CI) étaient traités par Azacitidine (AZA) seule(45). En 2020, l'essai VIALE-A a changé la prise en charge de ces patients inéligibles à une CI, en montrant une supériorité de l'association Azacitidine + Vénétoclax (VENAZA) comparée à l'AZA seule, avec un profil de toxicité acceptable(46). En effet, l'administration de 400mg par jour de Vénétoclax (VEN) par voie orale et en continu, associée à l'injection de 75 mg/m² d'AZA les 7 premiers jours de chaque cycle de 28 jours, permet d'obtenir des taux de réponse globale de 66,4% et une survie globale de 14.7 mois, contre 28.3% et 9.6 mois pour l'AZA seule. Dans le sous-groupe de LAM à caryotype défavorable, l'association VENAZA permet d'obtenir un taux de réponse globale à 52.9% et de survie globale de 7.6 mois, contre 23.2% et 6 mois pour l'AZA seul. Cette étude est à l'origine de l'obtention de l'AMM en 1ère ligne du VENAZA pour les patients non éligibles à une chimiothérapie intensive.

- Association Aracytine faible dose et Vénétoclax (Ven-LDAC)

L'essai VIALE-C a comparé l'association Vénétoclax + Aracytine faible dose (Ven-LDAC) à l'Aracytine faible dose seule, chez des patients inéligibles à une chimiothérapie intensive(47). Le Vénétoclax était administré oralement à la dose de

600mg par jour en continu et l'Aracytine en injection sous cutanée de 20mg/m² de J1 à J10 de chaque cycle de 28 jours. L'association Ven-LDAC permet d'obtenir des taux de réponse globale de 48% vs 13% pour LDAC seule, et une diminution du risque de mortalité de 25% (résultat non significatif) avec une survie globale médiane de 7.2 mois contre 4.1 mois. Cette association ne détient pas l'AMM.

- Association de Vénétoclax et de chimiothérapie à intensité diminuée (CLARAVEN)

Une autre association à intensité réduite utilisant le Vénétoclax a été rapportée par Kadia et al(48) au MD Anderson Cancer Center. Dans leur étude, des patients inéligibles à une chimiothérapie intensive mais en bon état général, recevaient une induction à base de VEN à 400mg par jour pendant 21 jours, couplé à une chimiothérapie d'intensité atténuée par Cladribine en perfusion de 5mg/m² de J1 à J5, et de faibles doses d'Aracytine (20mg deux fois par jour) en injection sous cutanée de J1 à J10 (=CLARAVEN). La réponse était ensuite consolidée par l'alternance de cycles de CLARAVEN et de VENZA. Le taux de réponse globale était de 93% et la médiane de survie globale était non atteinte à 22 mois. Dans le sous-groupe de LAM à caryotype défavorable, le taux de réponse globale était de 83%. Cette association de traitement n'a pas d'AMM à ce jour.

d. Autres traitements

- CPX351

Le CPX 351 est une formulation liposomale contenant une association fixe de daunorubicine et de cytarabine selon un ratio molaire de 1:5. Cette thérapeutique permet d'exposer les cellules leucémiques à un ratio fixe des deux molécules la composant, à l'origine d'une action synergique. En effet, il a été montré que contrôler le ratio de deux molécules anti-tumorales était indispensable puisqu'en fonction de ce ratio, l'interaction des deux molécules peut être avec une action synergique ou antagoniste. Lorsque deux molécules indépendantes sont administrées séparément, elles vont subir une pharmacocinétique différente due à des propriétés de distribution et

d'élimination différentes(49,50). De plus, le tropisme médullaire de cette formulation liposomale s'associerait à une moindre toxicité extra-hématologique.

Dans l'étude princeps, le CPX 351 était comparé à une chimiothérapie conventionnelle de type 7+3 chez des patients de 60 à 75ans avec une LAM secondaires à un traitement cytotoxique (t-LAM), une LAM avec antécédents de SMD ou LMMC ou une LAM de novo avec critères MRC. L'induction par CPX 351 consistait en l'administration de 100 UI/m² à J1, J3, J5 et les consolidations en l'administration de 65 UI/m² à J1 et J3. L'étude montrait un avantage du CPX 351 en termes de taux de réponse (RC+ RCi: 47.7% vs 33.3%) et de survie globale (OS médiane 9.6 vs 5.9 mois) (51). Concernant les LAM à caryotype défavorable, le CPX procurait un avantage face à la chimiothérapie conventionnelle en termes de réponse (RC + RCi 43.1% vs 21.7%) mais pas en termes de survie. Il n'y avait pas d'avantage du CPX 351 en termes de toxicité. Le CPX 351 a obtenu l'AMM dans les LAM secondaires (t-LAM et LAM MRC).

e. Traitements palliatifs

Les patients ne pouvant recevoir aucun des traitements précédemment cités sont considéré en soins palliatifs. En effet, les traitements qu'on leur proposera permettront uniquement de freiner la maladie mais en aucun cas de les guérir. On peut utiliser l'AZA en monothérapie, de l'Aracytine à faible dose en sous cutané, un traitement cytoréducteur par Hydroxyurée en cas d'hyperleucocytose, ainsi que des soins de support (support transfusionnel, antibiothérapie, etc).

V. Problématique et hypothèse

A ce jour, le traitement standard des patients de 60 à 75 ans avec une LAM à caryotype défavorable reste la chimiothérapie intensive suivie d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétique, seul traitement curatif de ce sous type de LAM. Cependant les résultats sont décevants avec des taux de réponse à la chimiothérapie de l'ordre de 40 à 50% et une toxicité non négligeable avec des taux de mortalité liée à l'induction de 10%(18,52). Ainsi, **des alternatives thérapeutiques moins intensives sont nécessaires afin d'amener ces patients âgés à l'allogreffe** en réponse mais avec le moins de toxicité possible. En effet, grâce au développement de conditionnements

à intensité réduite, aux progrès en termes d'accès aux donneurs (greffes phéno-identiques et haplo-identiques) et de soins de support, il est possible à ce jour de proposer une allogreffe chez des patients âgés inéligibles à une chimiothérapie intensive, en adaptant le conditionnement ainsi que l'immunosuppression post greffe. Etant donné l'efficacité du VENZA chez les patients âgés avec une cytogénétique défavorable, **un traitement à base de VEN pourrait être proposé dans cette population avec l'objectif de diminuer la toxicité tout en maintenant l'efficacité.**

A l'IPC, nous avons traité par VENZA et CLARAVEN une série de patients de 60 à 75 ans avec LAM à caryotype défavorable éligibles à une allogreffe. Dans le travail qui suit, nous présentons les données d'efficacité et de toxicité de ces patients ayant reçu un traitement non intensif que nous comparons à une cohorte historique de patients traités par chimiothérapie intensive.

ARTICLE

Introduction

La leucémie aiguë myéloïde (LAM) est fréquente dans la population âgée (20,1 pour 100 000 personnes-années chez les plus de 65 ans contre 2,0 pour 100 000 personnes-années chez les moins de 65 ans) (1) où elle est associée à une incidence plus élevée de cytogénétique défavorable (2). Or, le profil cytogénétique et moléculaire au diagnostic est le facteur pronostique le plus important(3-7). En effet, une cytogénétique défavorable a un impact négatif sur le taux de rémission complète (RC), l'incidence cumulative des rechutes après traitement et la survie globale (8).

À ce jour, les patients atteints de LAM à cytogénétique défavorable, âgés de moins de 75 ans et jugés « fits », sont traités par chimiothérapie intensive (CI), suivie d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-SCT) lorsque cela est possible (9-12). Les patients de plus de 60 ans sont plus souvent confrontés à la toxicité de la CI, à cause d'un moins bon état général et de la présence de comorbidités. Alors que les taux de réponse et de survie globale sont faibles (30 à 50 % et 6 à 12 mois, respectivement), le taux de mortalité précoce est élevé (8 à 12 %) (13,14). Par conséquent, seule une partie des patients traités par CI pourra bénéficier d'une allo-SCT. Malgré de récents progrès pour réduire la toxicité liée l'allo-SCT, chez les patients âgés atteints de LAM, tout en maintenant l'efficacité, via l'utilisation de conditionnements d'intensité réduite (RIC), de donneurs haplo-identiques et de meilleurs soins de support(15,16), les taux de rechute restent élevés et de nouvelles approches thérapeutiques sont nécessaires.

Depuis 2020, des traitements non intensifs reposant sur le Vénétoclax (VEN), inhibiteur de BCL2, sont utilisés pour les patients inéligibles à une CI à cause d'un âge >75ans ou de comorbidités. L'association du VEN et de l'Azacitidine (VENAZA) a considérablement amélioré la prise en charge de ces patients inéligibles à la CI. Dans l'étude VIALE-A, le taux de réponse global avec VENAZA était de 66,4 % et la survie globale de 14,7 mois(17). Dans les LAM à caryotype défavorable, les taux de réponse globale allaient de 41 % à 70 % tandis que la survie médiane était de 11,3 mois et de 23,4 mois en fonction de la présence ou non de la mutation TP53 (18).

La question de l'utilisation d'un traitement non intensif à base de VEN pour les patients en bonne santé et/ou plus jeunes atteints de LAM à cytogénétique défavorable n'a jamais été abordée. Les taux de réponse semblaient comparables dans des études rétrospectives comparant le VEN et la CI (19,20). D'autres schémas d'intensité intermédiaire associant le VEN à une chimiothérapie à faible dose sont à l'étude, comme le VEN couplé à la Cladribine et à la Cytarabine (ci-après abrégé CLARAVEN), qui a permis d'obtenir un taux de réponse complète de 80%(21).

L'objectif de notre étude est d'évaluer l'efficacité de la chimiothérapie non intensive reposant sur le VEN (CNI-VEN) en traitement pré-allogreffe et de la comparer à la chimiothérapie intensive (CI), chez des patients âgés nouvellement diagnostiqués d'une LAM à cytogénétique défavorable.

Matériels et Méthodes

Patients et traitements

Nous avons analysé rétrospectivement des patients âgés de 60 à 75 ans atteints de LAM à caryotype défavorable au diagnostic, traités à l'IPC par VENZA ou CLARAVEN entre 2020 et 2023. Nous avons utilisé une cohorte historique de patients ayant reçu une CI à base d'anthracycline et de cytarabine (7+5) entre 2010 et 2019 comme groupe de comparaison. Tous les patients sélectionnés présentaient une cytogénétique défavorable, et étaient considérés éligibles à une allo-SCT, sur la base d'une réunion pluridisciplinaire incluant l'équipe d'allogreffe. L'étude a été approuvée par le comité scientifique local (FACC IPC 2020-031). Le recueil de données ainsi que les analyses ont été effectuées conformément aux normes éthiques du comité de recherche institutionnel et à la déclaration d'Helsinki de 1964.

Traitements non intensifs

Le VEN était administré par voie orale une fois par jour, à 400 mg après une escalade de doses sur 3 jours ou à 70 mg en cas de prise d'azolés. Au cours du premier cycle, le VEN était poursuivi jusqu'à J21 si la moelle osseuse présentait <5% de blastes et jusqu'à J29 si ≥5% de blastes. Pour les cycles suivants, le VEN était administré pendant 14 jours. Les patients ont reçu de l'Azacitidine (AZA) à 75 mg/m² par voie sous-cutanée ou intraveineuse, de J1 à J7 de chaque cycle. Une prévention

antifongique par azolés était mise en place pendant les deux premiers cycles de VENZA. Dans le groupe CLARAVEN, l'induction consistait en un traitement de 28 jours, à base de Cladribine intraveineuse à 5mg/m² une fois par jour de J1 à J5, associée à de faibles doses sous-cutanées d'Aracytine (20mg/m²) de J1 à J10 et de VEN par voie orale une fois par jour pendant 21 jours à 400mg ou 100mg si présence d'azolés. Après l'induction, les patients recevaient une consolidation par CLARAVEN (avec VEN de J1 à J14) en alternance avec des cycles de VENZA.

Caryotypes et analyses moléculaires

Les données cytogénétiques, reposant sur le caryotypage standard en métaphase et l'hybridation in situ avec fluorescence (FISH), ainsi que les données moléculaires ont été recueillies au diagnostic, selon les procédures standard. Le risque cytogénétique a été stratifié selon l'ELN 2022 (6). A partir de 2020, un séquençage de nouvelle génération (NGS) reposant sur un panel de 60 gènes fréquemment mutés dans les LAM (Custom Myeloid Lymphoid Solution, SOPHIA GENETICS, Suisse) était disponible pour tous les patients nouvellement diagnostiqués de LAM.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le taux de réponse composite défini par l'obtention d'une rémission complète (RC), d'une RC avec récupération hématologique incomplète (RCi) ou d'un état morphologique sans leucémie (MLFS) selon les critères de réponse de l'ELN 2022. Les critères de jugement secondaires comprenaient la toxicité, la proportion de patients recevant une allo-SCT et la survie globale. La survie globale était définie comme le délai entre la date de diagnostic et la date de décès.

Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide de GraphPad Prism v9.5, SAS v9.4 et du logiciel statistique R (version 4.3.2 ; R Foundation for Statistical Computing, Vienne, Autriche). Les comparaisons entre groupes ont été effectuées à l'aide du test chi² ou de tests de Fisher (données qualitatives) et de Wilcoxon (données quantitatives). Les Odds Ratio pour le taux de réponse composite et la proportion de patients recevant une allo-SCT, avec leurs intervalles de confiance à 95 %, ont été estimés par régression logistique. Les taux de survie ont été estimés à l'aide de la méthode Kaplan-Meier. Les analyses univariées et multivariées ont été réalisées à

l'aide du modèle de Cox. Dans ces analyses, le fait de recevoir une allo-SCT était considéré comme une variable dépendante du temps. Des analyses Landmark à 6 mois ont été réalisées pour évaluer l'effet conjoint du traitement initial et de l'allo-SCT sur la survie globale. Tous les tests étaient bilatéraux et une valeur $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative.

Résultats

Patients

Cent seize patients ont été analysés, dont 26 patients traités par CNI-VEN et 90 patients traités par CI. Les principales caractéristiques des patients sont présentées dans la **Table 1**. Dans la cohorte CNI-VEN, 17 patients ont reçu du VENZA et 9 du CLARAVEN, les deux groupes étant comparables (**Table 2**). L'âge médian au diagnostic était de 66 ans (60-75). Les patients recevant une CNI-VEN étaient significativement plus âgés que ceux traités par CI (âge médian de 70 ans vs 66 ans ; $p < 0.01$) avec 50% des patients ayant plus de 70 ans vs 17% ($p < 0.01$). La majorité des patients avaient un bon performans status (PS) avec 56% de PS=0-1, comparable dans les deux groupes. Cinquante patients (43%) avaient une LAM secondaire.

Les formules complètes de caryotypes des patients sont présentées dans les **Tables S1 et S2**. Les cytogénétiques défavorables comprenaient une del(5q) chez 9 patients (8%) et une monosomie 7 chez 12 (10%). Sept patients (6 %) présentaient des anomalies 11q23/MLL, 6 (5 %) des anomalies 3q21q26 et un patient présentait une translocation t(6;9). Un caryotype complexe était présent chez 78 patients (67%), dont 34 (29%) présentaient des anomalies 17p associées à une délétion de TP53 (5 [19%] dans le groupe CNI-VEN et 29 [32%] dans le groupe CI).

La moitié des patients CNI-VEN présentaient une mutation du gène TP53, et 38% une mutation d'un gène lié aux myélodysplasies (ASXL1 n=4, BCOR n=1, EZH2 n=1, RUNX1 n=5, SF3B1 n=1, SRSF2 n=5, STAG2 n=1, U2AF1 n=0, ZRSR2 n=0). Dans la cohorte CI, les mutations NPM1 et FLT3 étaient disponibles pour 38 patients. Le détail des données de biologie moléculaire est disponible dans la **Table S3**.

	Tous les patients (n = 116)	CNI-VEN (n = 26)	CI (n = 90)	p value
Age				
Médiane (range) -années	66 (60-75)	70 (62-75)	66 (60-75)	<0.01
≥70 ans - no. (%)	30 (26)	13 (50)	17 (19)	<0.01
Sexe masculin - no. (%)	72 (62)	17 (65)	55 (61)	0.69
Performans status - no. (%)				
0-1	65 (56)	15 (58)	50 (56)	0.4
≥2	25 (22)	8 (31)	17 (19)	
ND	26 (22)	3 (12)	23 (26)	
LAM secondaires - no. (%)				
Antécédent de SMD	15 (13)	2 (8)	13 (14)	0.72
Antécédent de SMP	11 (9)	3 (12)	8 (9)	
t-LAM	25 (22)	8 (31)	17 (19)	
Leucocytes				
Médiane (range) -G/L	4.2 (0.2-231)	2.4 (0.2-60)	4.8 (0.5-231)	<0.01
Cytogénétique -no. (%)				
t(6;9)	1 (1)	0	1 (1)	-
11q23	7 (6)	0	7 (8)	
3q26	6 (5)	0	6 (7)	
-5	0	0	0	
del5q	9 (8)	2 (8)	7 (8)	
-7	12 (10)	3 (12)	9 (10)	
Anomalies 17*	3 (3)	0	3 (3)	
Caryotype complexe†	78 (67)	21 (81)	57 (63)	
dont anomalies 17p impliquant une délétion TP53	34 (29)	5 (19)	29 (32)	
dont caryotype monosomique	63 (54)	13 (50)	50 (56)	
Mutation somatique -no (%)				
<i>NPM1</i>		1 (4)	3/38	
<i>FLT3</i>		2 (8)	6/38	
<i>IDH</i>		4 (15)		
<i>TP53</i>		13 (50)		
MRG mutations ‡		10 (38)		

Table 1. Caractéristiques des patients

SMD : syndromes myélodysplasiques ; SMP : Syndromes myéloprolifératifs ; t-LAM : LAM secondaire à un traitement cytotoxique ; ND : non disponible

*Anomalies du chromosome 17 n'impliquant pas la délétion de TP53

† Caryotype complexe défini par l'ELN 2022

‡ MRG mutations (myelodysplasia-related gene mutations): ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, ZRSR2

Caractéristiques	VENAZA (n=17)	CLARAVEN (n=9)	p value
Age			
Médiane (range) -années	71 (62-75)	68 (63-75)	0.45
≥70 ans - no. (%)	10 (59)	3 (33)	
Sexe masculin - no. (%)	12 (71)	5 (56)	0.66
Performans status - no. (%)			
			0.40
0-1	8 (47)	7 (78)	
≥2	6 (35)	2 (22)	
ND	3 (18)	0	
LAM secondaires - no. (%)			
	9 (53)	3 (33)	0.43
Leucocytes			
Médiane (range) -G/L	1.8 (0.2-60)	2.6 (1.5-38)	0.90
Cytogénétique -no. (%)			
			-
del5q	2 (12)	0	
-7	1 (6)	1 (11)	
Caryotype complexe†	13 (76)	8 (89)	
dont anomalies 17p impliquant une délétion TP53	3 (18)	2 (22)	
dont caryotype monosomique	8 (47)	5 (56)	
Mutations somatiques-no. (%)			
<i>NPM1</i>	1 (6)	0	
<i>FLT3</i>	1 (6)	1 (11)	
<i>IDH</i>	3 (18)	1 (11)	
<i>TP53</i>	8 (47)	5 (56)	
MRG mutations ‡	5 (29)	5 (56)	

Table 2. Caractéristiques des patients traités par VENAZA et CLARAVEN

ND: non disponible

† Caryotype complexe défini par l'ELN 2022

‡ MRG mutations (myelodysplasia-related gene mutations): ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, ZRSR2

Réponse

Le nombre médian de cycles de traitement à base de VEN était de 2 (extrêmes 1-17). Le nombre médian de cycles pour obtenir une réponse composite était de 1 (extrêmes 1-3). Soixante-neuf pourcents des patients du groupe CNI-VEN ont obtenu une réponse composite (RC 50 %, RCi 4 %, MLFS 15 %, **Table 3**). Il n'y avait pas de différence en termes de réponse entre les groupes VENZA et CLARAVEN (**Table S4**). Dans le groupe CI, 66 patients (84%) ont reçu une induction, tandis que 13 (14%) en ont reçu deux. Cinquante-neuf pourcents des patients du groupe CI ont obtenu une réponse composite (RC 56 %, RCi 3 %, MLFS 0, **Table 3**).

Evènement	CNI-VEN (n = 26)	CI (n = 90)	p value
Réponse - no (%)			
Réponse composite	18 (69)	53 (59)	0.34
RC	13 (50)	50 (56)	
RCi	1 (4)	3 (3)	
MLFS	4 (15)	0	

Table 3. Réponse aux traitements

RC : réponse complète ; RCi : réponse complète avec reconstitution hématologique incomplète ; MLFS: morphologic leukemia free state

Toxicité

La durée médiane de première hospitalisation était de 32 jours (7-79) dans le groupe CNI-VEN contre 33 jours (22-122) dans le groupe CI (p=0.3). Dans le groupe CNI-VEN, les délais médians de sortie d'aplasie et de reconstitution plaquettaire étaient respectivement de 26 jours (0-103) et de 26 jours (0-63). Dans le groupe CI, les délais médians de sortie d'aplasie et de reconstitution plaquettaire étaient respectivement de 25 jours (16-70) et de 25 jours (16-61). Au cours du premier cycle de traitement, 3 (12 %) patients sont décédés dans le groupe CNI-VEN contre 6 (7 %) dans le groupe CI (p=0.37). Dix-neuf pourcents des patients ont nécessité un passage en réanimation dans le groupe CNI-VEN et 22% dans le groupe CI (p>0.99). Les principales causes de passage en réanimation étaient la détresse respiratoire (15 % dans le groupe CNI-VEN et 10 % dans le groupe CI) et le choc septique (4 % dans le groupe CNI-VEN et 8 % dans le groupe CI) (**Table S5**).

Les principales toxicités infectieuses survenues au cours du cycle 1 des deux schémas thérapeutiques sont résumés dans la **Table 4**. Quatre-vingt-seize pourcents des patients CNI-VEN et 92% du groupe CI ($p=0.68$) ont présentés une infection, tout grade confondu, au cours des trois premiers mois de traitement. Les infections les plus fréquentes chez les patients CNI-VEN étaient la pneumopathie (42%) et la neutropénie fébrile (42%). Les infections les plus fréquentes chez les patients CI étaient la bactériémie (39%) et la pneumopathie (33%). Nous avons observé une tendance à une incidence plus élevée d'infections digestives (26% vs 8% ; $p=0.06$), d'infections ORL (13% vs 0% $p=0.06$) et de bactériémies (39% vs 23% $p=0.16$) chez les patients traités par CI vs CNI-VEN, respectivement. Les toxicités observées dans les sous-groupes VENZA et CLARAVEN sont présentées dans la **Table S4**.

Evènement	CNI-VEN (n = 26)	CI (n = 90)	p value
Infections pendant les 3 premiers mois -no (%)	25 (96)	83 (92)	0.68
Neutropénie fébrile	11 (42)	27 (30)	0.20
Pneumopathie	11 (42)	30 (33)	0.40
Aspergillose pulmonaire	2 (8)	9 (10)	0.85
Bactériémie	6 (23)	35 (39)	0.16
Infection de VVC	4 (15)	9 (10)	0.44
Infection digestive	2 (8)	23 (26)	0.06
Infection anale	1 (4)	5 (6)	0.89
Infection cutanée	3 (12)	16 (18)	0.61
Infection urinaire	1 (4)	4 (4)	0.89
Infection hépato-biliaire	0	3 (3)	0.34
Infection ORL	0	12 (13)	0.06
Infection ophthalmologique	0	1 (1)	0.59
Fongémie	0	3 (3)	0.35

Table 4. Evènements infectieux

Allo-SCT

Tous les patients ont été jugés éligibles à une allo-SCT collégalement et indépendamment de l'identification d'un donneur. Parmi les 18 patients ayant obtenu une réponse composite dans le groupe CNI-VEN, 11/18 (61%) ont reçu une allo-SCT, contre 27/53 (51%) dans le groupe CI ($p=0,58$). La durée médiane entre le diagnostic et l'allo-SCT était de 5,5 mois contre 4,2 mois ($p=0,42$) pour les patients CNI-VEN et CI patients respectivement. Dans le groupe CNI-VEN, 7/18 des patients ayant obtenu une réponse composite n'ont pas pu bénéficier d'une allo-SCT. Les raisons de non-réalisation d'allo-SCT étaient une rechute précoce (3/7 patients), un décès en réponse avant allogreffe (1/7 patients) et un mauvais état général (3/7). Vingt-six des cinquante-trois patients traités par CI ayant obtenu une réponse composite n'ont pas pu bénéficier d'une allo-SCT. Les raisons de non-réalisation étaient l'absence de donneur (8/26 patients), un mauvais état général (8/26), une rechute précoce (6/26 patients), un décès en réponse avant allogreffe (2/26) et un refus de patient (2/26 patients). L'absence de donneur comme cause de non allo-SCT n'a été observée qu'entre 2010 et 2015. Le diagramme de flux représentant l'évolution des patients est présenté dans la **Figure 1**.

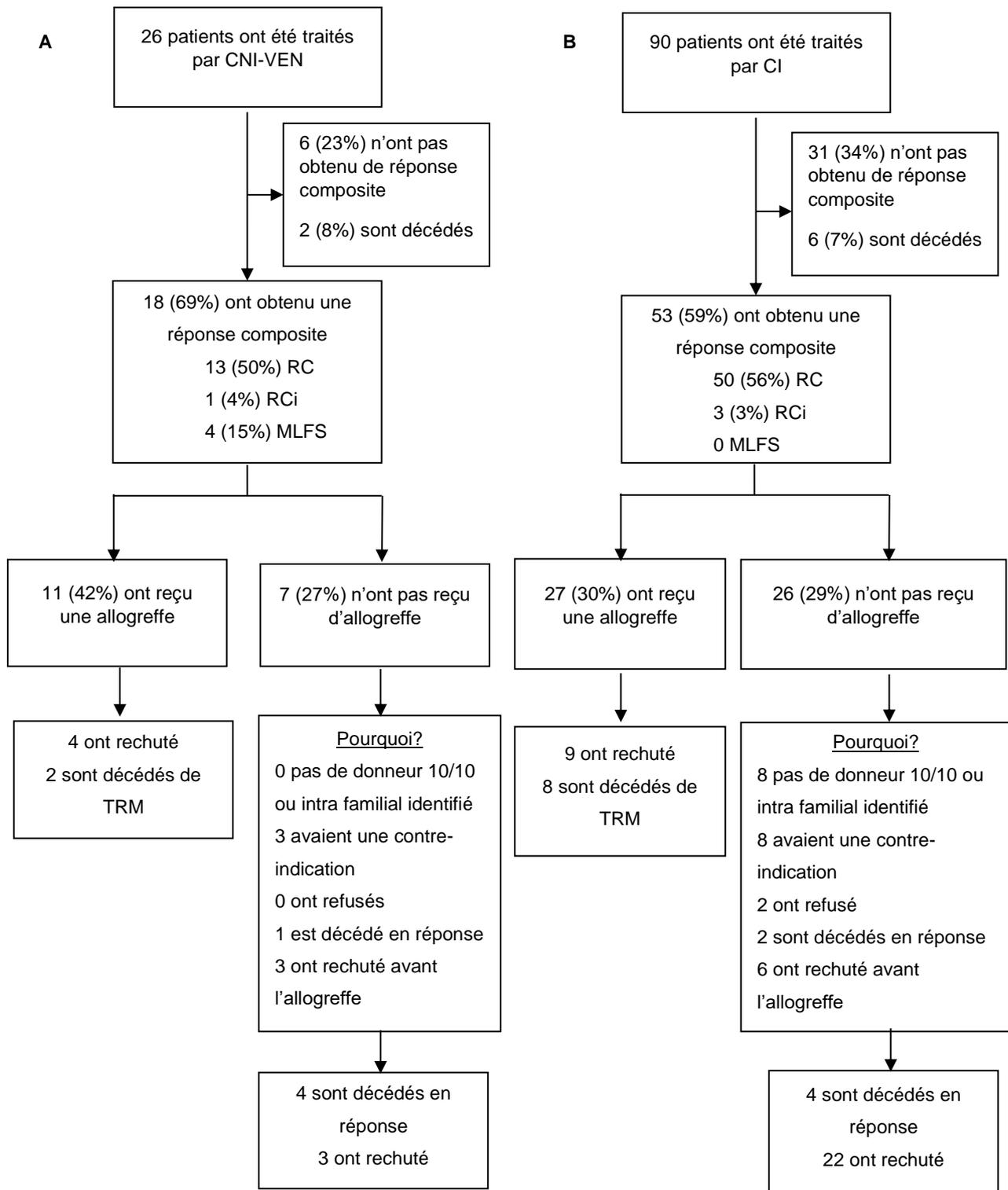


Figure 1. Diagramme de flux des cohortes CNI-VEN (A) et CI (B)

TRM = mortalité liée au traitement

Survie

Avec un suivi médian de 58 mois, la survie globale médiane était de 7,9 mois dans le groupe CNI-VEN et de 8,8 mois dans le groupe CI ($p=1$, **Figure 2**). Indépendamment du type de traitement d'induction, les patients allogreffés avaient une survie globale médiane de 14,6 mois contre 6,9 mois pour les patients non allogreffés ($p<0,01$). Les patients ayant reçu une allo-SCT après une CNI-VEN présentait une survie globale médiane de 20,9 mois et ceux allogreffés après CI une survie globale médiane de 14,1 mois ($p=0,71$). Comme l'allogreffe est une variable temps-dépendante, nous avons réalisé une analyse Landmark à 6 mois (**Figure 3**), montrant que l'allogreffe influence la survie. Les patients allogreffés sont décédés à la suite d'une rechute (4/6 dans le groupe CNI-VEN et 9/17 dans le groupe CI) ou d'une toxicité liée au traitement (=TRM ; 2/6 dans le groupe CNI-VEN et 8/17 dans le groupe CI).

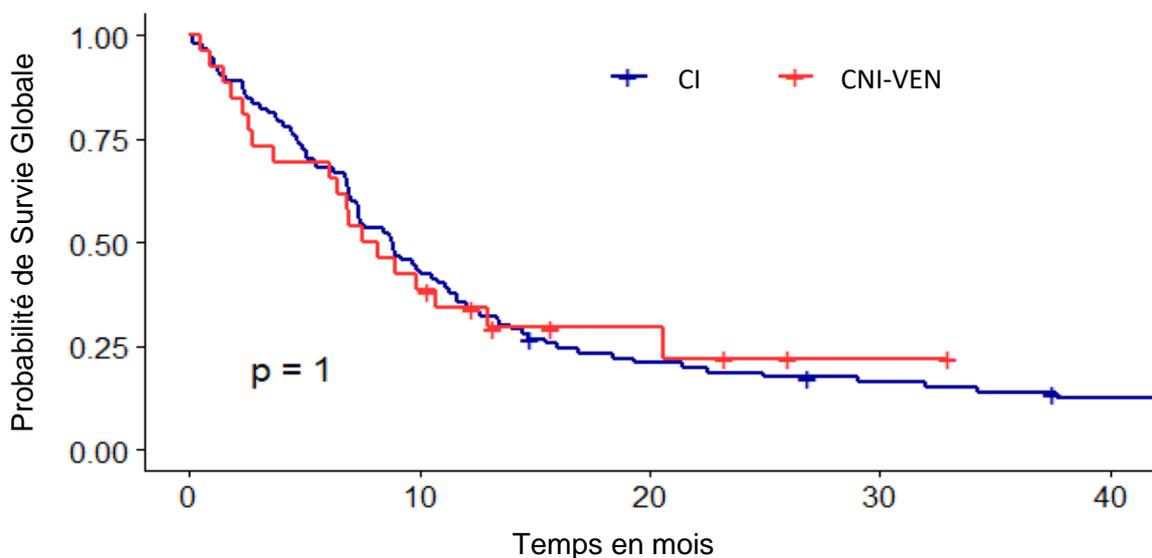


Figure 2. Comparaison de la Survie globale des patients traités par CNI-VEN ou CI

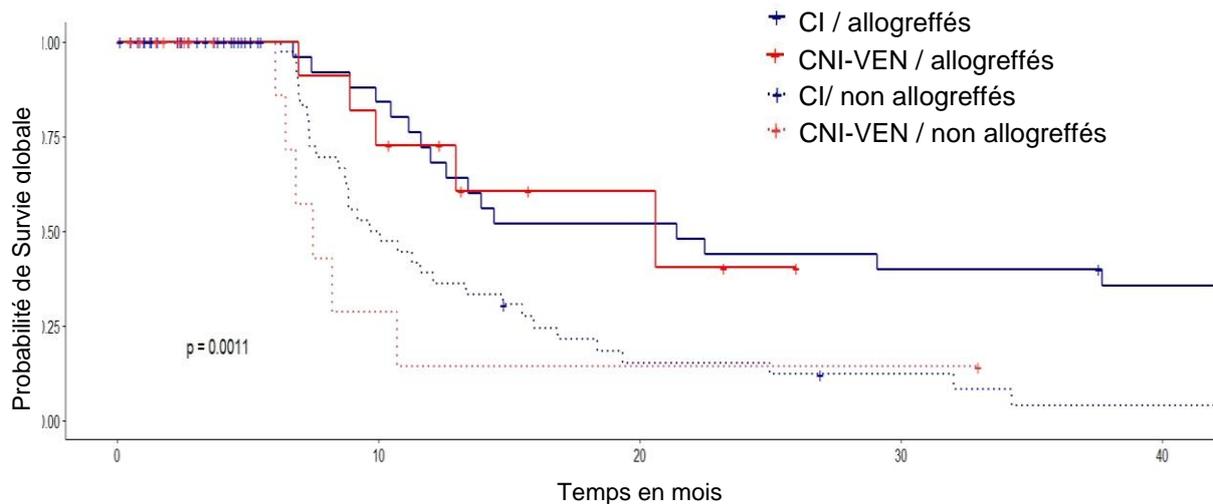


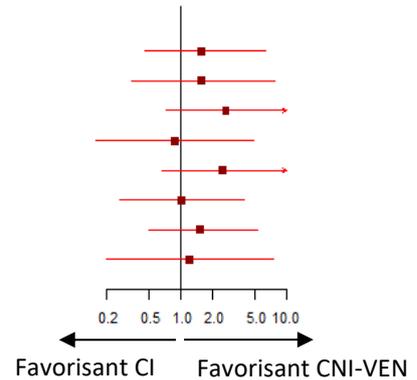
Figure 3. Comparaison de la Survie globale des patients traités par CNI-VEN ou CI, en fonction de la réalisation ou non d'une allogreffe

Analyses Landmark à 6 mois

Analyse en sous-groupes et analyses multivariées

Les taux de réponse et de survie étaient similaires dans tous les sous-groupes testés (**Figure 4**). Les analyses uni et multivariées sur le taux de réponse composite, le taux d'allogreffe et la survie globale sont présentées dans la **Table 5** et les **Tables S6-7**). Les facteurs diminuant la survie globale en analyse multivariée étaient un PS ≥ 2 au diagnostic et un caryotype complexe avec anomalie 17p (HR= 1,81 [IC95%, 1,07-3,06], $p=0,03$ et HR= 1,72 [1,05-2,80], $p=0,03$, respectivement), alors que la réalisation d'une allo-SCT avait un effet favorable sur la survie globale (HR=0,31 [IC95%, 0,16-0,59], $p<0,01$).

A	Variable	Subgroup	OR [95% CI]	p
	Age	<70	1.57 [0.46,6.23]	0.485
		>=70	1.58 [0.35,7.76]	0.559
	PS	0-1	2.67 [0.73,12.8]	0.165
		>=2	0.89 [0.16,4.94]	0.891
	LAM secondaires	Non	2.48 [0.68,11.9]	0.200
		Oui	1.02 [0.27,3.99]	0.979
	Caryotype complexe avec anomalies 17p	Non	1.54 [0.51,5.28]	0.462
		Oui	1.21 [0.20,7.49]	0.828



B	Variable	Subgroup	HR [95% CI]	p
	Age	<70	1.42 [0.76,2.65]	0.266
		>=70	0.85 [0.33,2.19]	0.743
	PS	0-1	0.69 [0.33,1.42]	0.313
		>=2	1.33 [0.53,3.35]	0.541
	LAM secondaires	Non	0.73 [0.34,1.56]	0.414
		Oui	1.38 [0.70,2.74]	0.357
	Caryotype complexe avec anomalies 17p	Non	0.92 [0.50,1.71]	0.797
		Oui	1.74 [0.70,4.34]	0.236

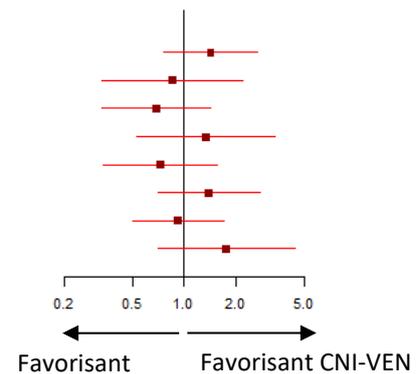


Figure 4. Analyses en sous-groupes sur la réponse composite (A) et la survie globale (B)

	Analyses univariées		Analyses multivariées	
	HR (95% IC)	p	HR (95% IC)	p
Age (<70 vs ≥70)	0,63 (0,38-1,03)	0,06	0,54 (0,29-1,01)	0,06
PS (<2 vs ≥2)	1,91 (1,16-3,15)	0,01	1,81 (1,07-3,06)	0,03
Type de LAM (de novo vs secondaire)	1,46 (0,98-2,17)	0,06	1,50 (0,93-2,40)	0,09
Caryotype complexe avec anomalies 17p	1,96 (1,30-2,97)	<0,01	1,72 (1,05-2,80)	0,03
Traitement (IC vs NIC-VEN)	1 (0,60-1,66)	1	0,71 (0,39-1,30)	0,26
Allo-SCT	0,45 (0,27-0,74)	<0,01	0,31 (0,16-0,59)	<0,01

Table 5. Analyses univariées et multivariées sur la survie globale

Discussion

Le traitement des patients âgés atteints de LAM à cytogénétique défavorable reste difficile à cause d'un moins bon état général et de la présence de comorbidités (22). Entre 2020 et 2023, nous avons traité des patients âgés de 60 à 75 ans atteints de LAM à cytogénétique défavorable par VENZA ou CLARAVEN. Les résultats de cette cohorte non intensive ont été comparés à une cohorte historique de patients atteints de LAM traités par chimiothérapie intensive. Nous avons constaté que les patients âgés atteints de LAM à caryotype défavorable et recevant un traitement non intensif reposant sur le VEN obtenaient des résultats similaires à ceux obtenus avec une chimiothérapie intensive. Le taux de réponse composite était de 69 %, le taux d'allo-SCT de 61 % et la survie globale médiane de 7,9 mois dans le groupe CNI-VEN, contre 59 %, 51 % et 8,8 mois respectivement dans le groupe CI.

Peu d'études ont comparé directement un traitement à base de VEN à la chimiothérapie intensive. En 2021, Cherry et al ont comparé rétrospectivement deux cohortes de patients atteints de LAM sans restriction d'âge, ayant reçu soit du VENZA, soit une CI(19). La réponse composite était similaire entre les deux groupes (VENAZA= 76,9% vs IC= 70,5%) mais les patients des deux cohortes étaient significativement différents en termes d'âge, de risque ELN et de traitement par allo-SCT. Néanmoins, l'analyse en sous-groupes a montré que le risque ELN défavorable était un facteur favorisant le VENZA par rapport à la CI pour la survie globale.

Nos résultats sont cohérents avec l'étude VIALE-A dans laquelle les patients inéligibles à une CI ou âgés de 75 ans ou plus, avec un caryotype défavorable (représentant 36% de la cohorte VEN-AZA) obtenaient un taux de réponse globale de 52,9% et une survie médiane de 7,6 mois(17). D'autres schémas combinant une chimiothérapie de faible intensité au VEN (CLARAVEN) se sont avérés très efficaces chez les patients âgés en bonne santé. En effet, Kadia et al. ont rapporté un taux de réponse globale de 93% et les patients avec caryotype défavorable (représentant 17% de la cohorte) ont obtenu un taux de réponse globale de 83%. Dans notre cohorte, les patients traités par CLARAVEN (n=9) ont obtenu un taux de réponse composite de 89%.

De façon inattendue, nous avons observé que la toxicité des CNI-VEN étaient comparable à celle observée avec la CI, en particulier la durée d'hospitalisation (32 jours, extrêmes 7-79 vs 33 jours, extrêmes 22-122) et la durée d'aplasie d'environ 25 jours dans les deux cohortes. Le taux de mortalité précoce était de 7 à 12 % dans les deux cohortes, ce qui est en adéquation avec la politique de notre centre d'utilisation large de soins de support et d'admission précoce en unité de soins intensifs (23). Même si l'incidence des infections était élevée dans les deux cohortes (> 90 % au cours des trois premiers mois), nous avons observé une tendance à la diminution des infections intestinales et ORL dans le groupe CNI-VEN, probablement liée à l'incidence plus faible de mucite avec le VENZA qu'avec la CI.

L'un des principaux objectifs dans cette population est d'augmenter le taux de réalisation d'allo-SCT, car il s'agit du seul traitement curatif à ce jour. Dans notre cohorte, une allo-SCT a pu être réalisée chez environ la moitié des patients de notre cohorte, avec un délai médian entre le début du traitement et l'allogreffe d'environ 4 à 5 mois. Les principales raisons de non-réalisation de l'allo-SCT étaient l'absence de contrôle de la maladie (environ 25 % des patients) et un mauvais état général (33 % des patients).

La balance entre l'efficacité et la toxicité est un défi important dans le traitement des patients âgés atteints de LAM. Les schémas VENZA et/ou CLARAVEN ont l'avantage de pouvoir être modulé, en adaptant la dose de VEN ou la durée du traitement, afin de réduire la durée des cytopénies et la survenue d'infections. De nouvelles options thérapeutiques reposant sur le VEN pourraient également être mises en place à l'avenir, sous forme de triplettes en association à des inhibiteurs d'IDH1 ou de FLT3 pour augmenter le contrôle de la maladie. Il est possible que les anticorps conjugués à des molécules toxiques (antibody-drug conjugate) et les immunothérapies, telles que les anticorps bispécifiques ou trispécifiques ciblant le CD123, seront largement utilisés dans le futur dans cette population de pronostic défavorable dans laquelle les mutations FLT3 et/ou IDH sont rares (24).

Malgré certaines limitations, notamment le caractère rétrospectif et monocentrique des données ainsi que le faible nombre de patients, notre étude suggère qu'une chimiothérapie non intensive reposant sur le Vénétoclax est une alternative efficace et sûre aux schémas de chimiothérapie intensive, et peut constituer un traitement pré-greffe efficace pour les patients âgés atteints de LAM à caryotype défavorable. Ces

résultats doivent être confirmés par des études rétrospectives multicentriques et prospectives.

Références de l'article

1. N. Howlader, A.M. Noone, M. Krapcho, D. Miller, A. Brest, M. Yu, J. Ruhl, Z. Tatalovich, A. Mariotto, D.R. Lewis, H.S. Chen, E.J. Feuer, K.A. Cronin (Eds.). SEER Cancer statistics review, 1975–2016, National Cancer Institute, Bethesda, MD (2019).
2. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, Slovak ML, Willman CL, Godwin JE, et al. Age and acute myeloid leukemia. *Blood*. 1 mai 2006;107(9):3481-5.
3. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 17 sept 2015;373(12):1136-52.
4. Bullinger L, Döhner K, Döhner H. Genomics of Acute Myeloid Leukemia Diagnosis and Pathways. *J Clin Oncol*. 20 mars 2017;35(9):934-46.
5. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, Gaidzik VI, Paschka P, Roberts ND, et al. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 9 juin 2016;374(23):2209-21.
6. Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, Walker H, Chatters S, Goldstone AH, et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood*. 22 juill 2010;116(3):354-65.
7. Patel JP, Gönen M, Figueroa ME, Fernandez H, Sun Z, Racevskis J, et al. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 22 mars 2012;366(12):1079-89.
8. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 26 janv 2017;129(4):424-47.
9. Schlenk RF, Döhner K, Mack S, Stoppel M, Király F, Götze K, et al. Prospective evaluation of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation from matched related and matched unrelated donors in younger adults with high-risk acute myeloid leukemia: German-Austrian trial AMLHD98A. *J Clin Oncol*. 20 oct 2010;28(30):4642-8.
10. Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, Harrington DH, Theil KS, Mohamed A, et al. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Blood*. 15 déc 2000;96(13):4075-83.

11. Burnett AK, Wheatley K, Goldstone AH, Stevens RF, Hann IM, Rees JHK, et al. The value of allogeneic bone marrow transplant in patients with acute myeloid leukaemia at differing risk of relapse: results of the UK MRC AML 10 trial. *Br J Haematol.* août 2002;118(2):385-400.
12. Cornelissen JJ, Gratwohl A, Schlenk RF, Sierra J, Bornhäuser M, Juliusson G, et al. The European LeukemiaNet AML Working Party consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML in remission: an integrated-risk adapted approach. *Nat Rev Clin Oncol.* oct 2012;9(10):579-90.
13. Prassek VV, Rothenberg-Thurley M, Sauerland MC, Herold T, Janke H, Ksienzyk B, et al. Genetics of acute myeloid leukemia in the elderly: mutation spectrum and clinical impact in intensively treated patients aged 75 years or older. *Haematologica.* nov 2018;103(11):1853-61.
14. Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, Lehmann S, Möllgård L, Stockelberg D, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood.* 30 avr 2009;113(18):4179-87.
15. Harbi S, Brac de la Perriere L, Bouchacourt B, Garcia S, Pagliardini T, Calmels B, et al. Peripheral blood haploidentical hematopoietic cell transplantation for patients aged 70 years and over with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. *Bone Marrow Transplant.* janv 2024;59(1):101-6.
16. Devillier R, Forcade E, Garnier A, Guenounou S, Thepot S, Guillerme G, et al. In-depth time-dependent analysis of the benefit of allo-HSCT for elderly patients with CR1 AML: a FILO study. *Blood Adv.* 22 mars 2022;6(6):1804-12.
17. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 13 août 2020;383(7):617-29.
18. Pollyea DA, Pratz KW, Wei AH, Pullarkat V, Jonas BA, Recher C, et al. Outcomes in Patients with Poor-Risk Cytogenetics with or without TP53 Mutations Treated with Venetoclax and Azacitidine. *Clin Cancer Res.* 15 déc 2022;28(24):5272-9.
19. Cherry EM, Abbott D, Amaya M, McMahon C, Schwartz M, Rosser J, et al. Venetoclax and azacitidine compared with induction chemotherapy for newly diagnosed patients with acute myeloid leukemia. *Blood Adv.* 28 déc 2021;5(24):5565-73.
20. Matthews AH, Perl AE, Luger SM, Loren AW, Gill SI, Porter DL, et al. Real-world effectiveness of CPX-351 vs venetoclax and azacitidine in acute myeloid leukemia. *Blood Adv.* 12 juill 2022;6(13):3997-4005.
21. Kadia TM, Reville PK, Wang X, Rausch CR, Borthakur G, Pemmaraju N, et al. Phase II Study of Venetoclax Added to Cladribine Plus Low-Dose Cytarabine Alternating With 5-Azacitidine in Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol.* 20 nov 2022;40(33):3848-57.

22. Sorror ML, Storer BE, Fathi AT, Gerds AT, Medeiros BC, Shami P, et al. Development and Validation of a Novel Acute Myeloid Leukemia-Composite Model to Estimate Risks of Mortality. *JAMA Oncol.* 1 déc 2017;3(12):1675-82.
23. Hourmant Y, Kouatchet A, López R, Mokart D, Pène F, Mayaux J, et al. Impact of early ICU admission for critically ill cancer patients: Post-hoc analysis of a prospective multicenter multinational dataset. *J Crit Care.* avr 2021;62:6-11.
24. Garciaz and al. Venetoclax Resistance in Acute Myeloid Leukemia. *Cancers.* 2024;

Figures et Tables supplémentaires

Patient	Caryotype
1	46,XY,-19,?ADD(20)(P11),+MAR[3] / 46,XY[20]
2	43-44,XY,?DUP(2)(Q13Q32)[14],-4[16],DEL(5)(Q13Q33),ADD(6)(P22)[2],DEL(7)(Q22Q35)[3],-7[15],-8[15],
3	45,XY,-7[3] / 46,XY[17]
4	46,XX,-2,DIC(2;4)(Q11-12;P16),DER(17)T(2;17)(Q11-12;Q11-12)[10]/50,XX,+4[2],+8[2],+21,+22[CP4]/46,XX[31]
5	45,XY,-5,-17,+MAR1[8] / 45,IDEM,-MAR1,+MAR2[7] / 46,XY[7]
6	41,XY,-3,DEL(4)(Q21),?DEL(5)(Q13Q35),ADD(6)(Q2?),DEL(7)(Q22Q35),-9,ADD(11)(P11),-13,ADD(14)(Q24),-17,-17,-22,+MAR1[18]/41,SL,-19,+MAR2[2]/82,SLX2[2]
7	46,XX,T(11;17)(Q23;Q25)[19] / 46,XX[1]
8	46,XX,T(11;19)(Q23;P13)[20]
9	41-42,XY,-Y[5],DEL(1)(P3?5P3?6)[12],-2,-5,?ADD(5)(Q3?3)[9],-6,-7,-11,DER(12;13)(Q10;Q10),-14,+?16[4],
10	44,XY,ADD(8)(Q?21),-16,ADD(17)(P1?),-21[4] / 43,SL,ADD(11)(P1?4) OR DER(11)T(11;18)(P15;Q12),-18[13] / 43,SDL1,-14,+MAR[2] / 46,XY[3]
11	46,XX,ADD(3)(Q11),DER(11)T(11;15)(P15;Q21),ADD(12)(Q11),-15,+MAR[3] / 46,IDEM,T(2;6)(Q31;P22),-DER(11),+?T(11;15;12)(P15;Q21;Q11),-12,-21[18] / 46,XX[1]
12	46,XY,T(3;17)(Q26;Q22)[22]
13	46,XY,T(6;9)(P22;Q34)[20]
14	45,XXX?C,ADD(12)(Q37)ORDER(2)T(2;3)(Q37;Q21),-3,DEL(5)(Q21Q34),-7,I(7)(Q10),ADD(16)(P12),ADD(17)(P11)[9] / 45,IDEM,+7,-I(7)(Q10),DEL(8)(P11),ADD(21)(Q22)[9] / 47,XXX?C[2]
15	45,XY,-7[18] / 47,XY,+21[2]
16	50,XX,+8,T(11;19)(Q23;P13-3),+12,+18,+19 OR +DER(19)(T11;19)[20]
17	45,XY,DEL(3)(Q2?3),-7[20]
18	43,XY,DEL(5)(Q13Q35),DEL(7)(Q22Q36),?ADD(12)(P11),-17,-18,-20,-22,+MAR[6] / 42,XY,ADD(4)(P16),-5,DER(5)T(?1;5)(P22;P15),?INV(7)(P11Q11),ADD(11)(P15),ADD(12)(P13),-17,-18,-20,-22,+MAR[7] / 46,XY[7]
19	45,XY,-7[11] / 46, IDEM,+MAR[9]
20	"45,XX,ADD(1)(P32),ADD(3)(Q21)[4],-5[3],DEL(5)(Q15Q35) OR DER(5)T(5;17)(Q11;Q11)[16],ADD(6)(P22)[14],-7[3],ADD(7)(Q31)[10],ADD(9)(Q34)[9],ADD(11)(P11),DEL(12)(P11P13),DEL(13)(Q12Q22),-17[16],-20[14],+MAR1[14],+MAR2[3],+MAR3[3] [CP19]/46,XX[2] "
21	45,XX,DER(6)(9QTER->9Q1?2::?6P21::6P11->6QTER),-9[13]/47,XX,+8[3]/46,XX[7]
22	46,XY,ADD(17)(P1?3)[14] / 46,XY[8]
23	46,XX,DER(21)T(13;21)(Q13;Q12)[7] / 92,IDEMX2[4] / 46,XX[9]
24	46,XX,T(11;19)(Q23;P13,3)[20] / 46,XX[1]
25	47,XY,+Y[1] / 46,IDEM,-7[15] / 46,XY[6]
26	46,XX,DEL(5)(Q13Q34)[13] / 46,XX[7]
27	44-45,X,-Y,DEL(5)(Q15-23Q35),-7,-8,-13[6],-13X2[5],ADD(15)(P11),-17,-21,+R1[15],+R2[5],+2-4MAR,+MAR5[2],+MAR6[4],+MAR7[6] [CP22]
28	43,XX,-3,DEL(5)(Q15Q34),-11,-12,DEL(12)(P11P13),-17,ADD(18)(P11),+MAR[7]/42,SL,ADD(X)(Q2?)[2]/95,SLX2,+11DMIN[1]/42,SL,-15[4]/43-48,SDL,+1-6DMIN[6]/84,SDLX2[2]/46,XX[3]
29	46,XX,T(11;19)(Q23;P13)[20]
30	45,XY,-7,ADD(13)(Q21)[2] / 46,IDEM,+8,-17,+MAR[18] / 46,XY[1]
31	45,XY,-7[19] / 46,XY[3]
32	45,XX,-5,ADD(7)(P1?2),ADD(10)(P1?2),-22,+R[7]/46,SL,+R[10]/46,SDL1,ADD(17)(P12),-18,+MAR[3]/46,XX[5]
33	46,XY,T(1;3)(P36;Q21)[20]
34	43,XY,-2,DEL(5)(Q13Q34),-7,-13,ADD(15)(P11)[14] / 44,IDEM,+8[6]
35	46,XX,DEL(11)(Q14Q23)[20]/46,XX[5]
36	46,XY,DEL(5)(Q14-15Q34-35)[1] / 45,IDEM,INV(3)(Q21Q26),-7[20]
37	44,XY,?DEL(4)(Q21Q35),DEL(5)(Q14Q35),ADD(7)(P1?),-12,-18,-20,+MAR[8] / 45,IDEM,+8[10] / 46,XY[2]
38	45,XY,-5,-7,DEL(13)(Q12Q21),ADD(17)(P13),+MAR1[4] / 88-110<4N>,XXYY, +1[8],+2[2],-3[3],-5,+6,+6[4],+6[4],-7,+8[5],+8[4],+9[5],-11[3],-13,DEL(13)(Q12Q21)[7], +14[2],+15[4],-17[5],ADD(17)(P11),ADD(17)(P13),ADD(17)(P13)[11],ADD(17)(P13)[7], +18[4],+19[9],-20[9],-20[3],+21[9],+21[2],+MAR1,+MAR1[6],+MAR2,+MAR3[6], +MAR4[4],+MAR5[3],+MAR6[2][CP12] / 46,XY[4]
39	43,XY,-2,ADD(3)(Q13-21),-5,+8,-17,-18,-21,+MAR[16] / 43,IDEM,DEL(7)(Q21Q22)[4] / 46,XY[1]

40	45,XY,-5,-7,ADD(18)(Q22),I(20)(P10),+MAR[18] / 46,XY[2]
41	43,XY,ADD(3)(Q11) OR DER(3)T(3;7)(Q11;Q11)DEL(7)(Q22Q22),DEL(5)(Q13Q34), ADD(7)(Q11),-8,DER(12;14)(Q10;Q10),-13,DER(15)?T(15;18)(P13;Q11), ?ADD(18)(Q21),-21,-21,+DER(?)T(?;8)(?;Q11),+MAR[24]
42	46,XY,I(17)(Q10)[6] / 46,XY[19]
43	47,XY,+13[9] / 47,IDEM,?DEL(18)(Q21Q23)[3] / 46,XY,DEL(12)(P12P13)[5] / 46,XY[5]
44	45,X,-Y,DEL(5)(Q14Q32),-11,DEL(17)(P11),+R[20]
45	47-52,XY,+4[3],+6[7],+8[12],+13[16],+15[2],+20[2],QABA
46	46,XX,DEL(5)(Q15Q34)[22]
47	46,XX,DEL(5)(Q15Q35)[15] / 46,XX[7]
48	48,XY,+8,T(8;19;12)(P11;Q13;P11),+10[23]
49	45,XY,-9,?DER(9)T(9;10)(Q11;Q11),-10,?DER(11)INS(11;?)(Q11;?),ADD(17)(P11),+MAR[10] / 46,XY[10]
50	44,XX,ADD(2)(Q?31),T(3;3)(Q21;Q26),DEL(5)(Q13Q35),-7,-8,?ADD(14)(Q11),-17,+21[10] / 44,SL,-20,+MAR1[2] / 43,XX,T(3;3),DEL(5),ADD(5)(Q35) OR INS(5;?)(Q31;?),-7,-14,-14,-17,ADD(19)(Q13),+21[6] / 44,SL,+MAR2[2]
51	45,XY,-4,DEL(5)(Q14-15),INS(5;7)(Q25;Q?Q?),-7,?DEL(8)(Q1?2Q21),+MAR1[9] / 46,IDEM,+MAR2[11] / 46,XY[2]
52	44,XY,-2,-3,?DER(5)T(3;5)(P14;P15),DEL(7)(Q22Q36),+8,?DIC(14;17)(P11;P11)[4] / 46,SL,-9,+MAR1X3[3] / 46,SDL1,ADD(21)(Q22)[10] / 46,SDL2,-6,+MAR2[3] / 45,X,-Y[2]
53	41,X,-Y,DEL(4)(Q2?3Q32),-5,DER(6)T(6;8)(P22;Q12),ADD(8)(Q23),-16,ADD(17)(P11) OR DER(16;17)(Q10;Q10),-18,-19[22]
54	43,XY,-1,ADD(2)(P16),-7,ADD(8)(Q24),DER(12;13)(Q10;Q10),ADD(14)(Q32),?ADD(19)(Q13), -21,+MAR[12] / 43,SL,-ADD(2),+DER(2)ADD(2)(P16)ADD(2)(Q33)[7] / 46,XY[1]
55	45,XX,-7[22]
56	45,XY,?DIC(17;20)(P11;Q11)[11] / 46,XY,?DER(17)T(17;20)(Q11;Q13),DER(20)DEL(20)(Q11Q13)T(17;20)(Q11;Q13)[5] / 46,SL,-18,+MAR[6] / 46,XX[1]
57	46,XX,DEL(5)(Q23Q32),+8,-14,-18,-20,+21,+MAR1[10] / 46,IDEM,DMIN[5] / 46,IDEM,+DEL(5)(Q23Q32),-12,ADD(15)(P11),ADD(17)(Q25),+MAR2[5]
58	46,XY,-4,DEL(5)(Q2?3Q3?4),ADD(7)(P21),+8,-12,-14,-17,+?19,ADD(21)(Q22),+MAR1,+MAR2[6] / 47,IDEM,+MAR3[11] / 48,IDEM,+MAR4[3]
59	44,XX,DEL(3)(Q12Q29),DEL(5)(Q14Q33),DER(8)T(?1;8)(P32;Q24),DER(12)T(12;?18)(P13;Q21),-17;-18,I(22)(Q10)[5] / 44,SL,DER(16)T(?11;16)(Q21;P13)[12] / 44,SDL1,DEL(13)(Q13Q21)[3]
60	45,XY,-7,ADD(17)(P1?3),+MAR[20]
61	46,XY,I(17)(Q10)[20]
62	43,X,-Y,ADD(2)(P25),-5,-7,-17,ADD(21)(Q22),+MAR1[8] / 44,SL,+DER(2)T(2;8)(P14;Q13),ADD(4)(Q2?),+MAR2[7] / 42,SL,-20[3] / 46,XY[2]
63	46,XY,ADD(10)(Q21),ADD(12)(Q?21)[18] / 47,XY,+8[6]
64	46,XY,DEL(5)(Q31Q35)
65	45,XX,-7[16] / 45,SL,T(X;19)(Q28;Q11-12)[5] / 46,XX[1]
66	46,XX,-5,?DEL(7)(Q22),-13,?ADD(15)(P11),DEL(20)(Q11Q13),-22,+MAR1,+MAR2,+MAR3[15] / 47,IDEM,+MAR4[5]
67	81<3N>,XXYY,DEL(5)(Q21Q35),+DEL(5),+6,ADD(8)(Q24),+ADD(8),?DUP(10)(Q23Q26),+?DUP(10),-11,+13,+22,+MAR1X5,+MAR2[21] / 46,XY[1]
68	46,XX,INV(3)(Q21Q26)[20]
69	47,XY,+15[18] / 48,SL,+10[4] / 48,SL,+9[2]
70	45,XX,ADD(3)(Q21) OR DEL(3)(Q21Q28),DER(3)INS(3;?)(Q13;?),-7[20] / 44,SL,DER(1;22)(Q10;P10),ADD(18)(P11)[2] / 46,XX[1]
71	46,X,ADD(X)(Q28),DEL(11)(Q14Q22)[5] / 46,SL,ADD(2)(Q34)[6] / 46,SL,DEL(4)(Q?27Q?28[4] / 46,SL,ADD(2),DEL(4)[8]
72	46,XX,DEL(5)(Q21Q35)[1] / 59<3N>,XXX,DEL(1)(Q11),-3,-4,DEL(5)X2,-6,-7,-8,-12,-15,-16,-17,-21,-22,+MAR[3] / 60,SL,-2,+I(8)(Q10),+15[10] / 60,SDL1,-DEL(1),+1[6] / 59,SDL2,-15[2]
73	43,XX,ADD(2)(Q3?3),-3,-5,-7,-12,ADD(13)(Q?),-15,ADD(17)(P11),+2MAR[8] / 44,IDEM,+MAR[13]
74	46,XY,DER(6)T(6;12)(Q2?6;Q21-22),INV(9)(P11Q12)C,DER(12)T(6;12)T(12;13)(P11;Q21),DER(13)T(12;13)(P11;Q13)[22]
75	46,XX,DER(12)T(1;12)(Q22;P13)[1] / 45,IDEM,-7[21]
76	46,XX,DEL(5)(Q15Q35)[3] / 47,SL,+8[22]
77	46,XY,?T(12;18)(P11;Q23)[4] / 46,IDEM,ADD(11)(Q23)[16]
78	46,XY,INV(3)(Q21Q26)[1] / 45,IDEM,-7[19]
79	47,XY,+Y,-16,-17,ADD(22)(Q2?),+2MAR[16] / 48,SL,+21[2] / 46,SL,DER(7;12)(Q10;Q10)[2] / 46,XY[2]
80	46,XX,DEL(5)(Q13Q34)[7] / 46,XX[15]
81	44,XY,-4,DEL(5)(Q13Q35),-14,ADD(17)(P11),-17,-18,DEL(20)(Q11Q13),+2MAR[2] / 43,SL,T(X;1)(P22;Q21),+DER(4;17)(P10;Q10),-11,-13,-ADD(17)(P11),+MAR[3] / 44,SDL,+8[18] / 46,XY[1]
82	47,XXXC[25].NUC ISH(DXZ1X3)[194/200],[MECOMX2][188],[MLLX2][191],[TP53X1,NF1X2][4/200]

83	45,XY,T(2;3)(P22-23;Q26-27),-7 [25]
84	43-46,X,-Y[4],-7[4],-8[9],-8[7],-14[4],DEL(15)(Q2?4),-16[5],-17[8],+19[6],-22[7],-22[7],+ 1-5MAR[CP12] / 46,XY[2]
85	46,XX,DEL(5)(Q22Q35)[8] / 45,IDEM,-7[12]
86	45,X,-Y[12]/43,IDEM,-5,ADD(12)(Q24),ADD(15)(P11),-19[7]/46,XY[1]
87	51,XX,ADD(3)(P11),+4,DEL(5)(Q15Q35),-7,+8,+9,-12,-13,-16,-17,+22,+6MAR[20]
88	46,XX,T(6;22)(Q21;Q11)[21]/46,XX[1]ISH 3Q26(MECOMX2)[20],T(6;22)(Q21;Q11)(BCR-;BCR+),9Q34(ABL1X2)[20],11Q23(KTM2A)X2[20]
89	46,XY,T(3;6)(Q26;Q26)[20]
90	42,XY,DEL(5)(Q15Q35),DEL(9)(Q22Q34),-13,-15,-16,ADD(17)(P?2)DER(19)T(1;19)(Q2?3;P1?)[13] / 46,XY[8]

Table S1. Cytogénétique des patients traités par CI

Patient	Type de CNI-VEN	Caryotype
1	VENAZA	46,XY,t(4;12)(q12;p13), del(16)(q23q24)[3]/46,sl,add(1)(q44)[20]
2	VENAZA	47~48,-X,Y,-3,add(5)(q?13),add(7)(q11),?der(19)t(3;19)(?;p13),+3~4mar[21]/48,sl,+?22[3]/46,XY[1]
3	VENAZA	47,XY,+8[6]/48,sl,+21[12]/48,sdl,add(7)(q31)[5]
4	VENAZA	45,XX,-7[22]/46,XX[1]
5	VENAZA	46,XX,del(5)(q13q34)[23]
6	VENAZA	46,XX,add(5)(q12)[1]/43,sl,del(1)(p11p31),add(6)(q22),add(14)(p11),-16,-17,-18,add(21)(q11),del(22)(q11q13)[17]/64~66,sdl,inc[2]
7	VENAZA	45,XY,add(3)(p11),del(5)(q31q35 or q23q32),del(7)(q22q36),-13,add(15)(p11),-17,add(17)(p11),-20,+2mar,inc[cp8] / 46,XY[14]
8	VENAZA	45,XY,ins(21;3)(q22;q25q26),-7[9]/46,XY[14]
9	VENAZA	46~47,XY,add(7)(q11),-13,add(15)(p11),r(17),add(18)(q21),+1~2mar[21]/46,XY[1]
10	VENAZA	46,XY,-5,add(7)(q11),+8[1]/44,sl,-8,?dic(12;18)(p12;p11)[12]/52,sl,+Y[1],+4[1],+10,+11[1],?dic(12;18),+13,+14,+15,+?17[1],+22[1],+mar[1][cp2]/44,XY,add(5)(q13) or del(5)(q15q34),add(6)(p22),-14,-18[8]
11	VENAZA	46,XY,t(6;21)(q15-16;q21)[2]/47,sl,+13[1]/47,sdl,del(20)(q11q13)[20]
12	VENAZA	49,XY,+8,add(11)(q1?),+?der(11)x3,-22[4]/50,sl,+?add(22)(q12)[14]/51,sdl,+6[6]
13	VENAZA	45,XY,add(5)(q14),-6,del(7)(q22q31),-22,+der(?)t(?)q11 or +?dic(6;16)(16pter->16q22::?:6p11->6qter)[22]
14	VENAZA	45,X,-Y[1]/45,idem,inv(3)(p24q26),der(6)t(1;6)(q23;p21)[19]/46,XY[1]
15	VENAZA	46,XX,del(5)(q15q34)[19]/48,XX,+?del(1)(p11)x2[3]/46,XX[2]
16	VENAZA	51,XX,+8,+9,t(9;11)(p21;q23),+der(9)t(9;11),+19,+21[22]
17	VENAZA	45,XY, add(5)(q11),-19[16]/45,XY,der(5)(22qter->22q11::5p11->5q31),add(18)(p11),-22[3]/46,XY[1].
18	CLARAV EN	47~48,XY,-4,der(4)t(4;4)(p16;q14),del(5)(q22;q34),-7,del(11)(q11q25),add(12)(p13),+3~4mar,inc[21]/46,XY[1]
19	CLARAV EN	45,XY,-7[12]/46,XY,?inv(7)(p11q11)[3]/46,XY[7]
20	CLARAV EN	41,XX,-3,del(4)(q28-31q35),-5,del(6)(q23q26),add(7)(p11),-9,add(11)(p14),add(14)(q32),-15,add(17)(q11),add(18)(q22-23),-20[23]/46,XX[1]
21	CLARAV EN	46,XX,der(2)t(2;5)(q22;q34),der(5)t(2;5)(q22;q21)[2]/46,sl,der(12)(q21->q21::p11->q11::q15->q11::q24->q21::p11->p13)[14]/46,XX[6] FISH del5q

22	CLARAV EN	46,XY,del(5)(q23q34)[13]/45,XY,-7[4]/46,XY,?del(20)(q11q13)[4]/46,XY[7]
23	CLARAV EN	44,XX,-3,del(5)(q23q34) or add(5)(q23),dic(12;15)(p11;p11),del(12)(q13q24),add(13)(p11),-17,+mar1[20]/42,sl,-add(13),der(13;17)(q10;q10),-16,-18,-20,+mar2[7]/46,XX[1]
24	CLARAV EN	91<4n>,XXXX,del(2)(q12q21) or add(2)(q13),der(1;5)(q10;p10),add(7)(q11)x2,?dup(13)(q?21q?22)[21]/46,XX[1]
25	CLARAV EN	43,XY,-5,del(6)(p22),add(7)(q11),-12,add(13)(p11),add(16)(q11) or del(16)(q12),add(17)(p11),-18[9]/44,sl,+r[13]/44,sl,add(1)(q12),-2,add(4)(q2?),+mar[2]/46,XY[2]
26	CLARAV EN	46,XY,der(15)t(1;15)(q12;p11)[5]/45,sl,der(21;22)(q10;q10)[1]/46,XY,der(21)t(1;21)(q12;p11)[5]/46,XY,der(14)t(1;14)(q12;p11)[3]/45,sl,der(21;22)[1]/46,XY,der(22)t(1;22)(q12;p11)[3]/46,XY,der(19)t(1;19)(q12;p13)[1]/47,XY,+8[6]/46,XY[7]

Table S2. Cytogénétique des patients traités par CNI-VEN

Patient	Type de CNI- VEN	Mutations (VAF)
1	VENAZA	ASXL1 (41%) TET2 (47%) TET2 (48%)
2	VENAZA	TET2 (44%) TP53 (52%) TP53 (44%)
3	VENAZA	RUNX1 (91%) DNMT3A (43%) IDH2 (43%) SRSF2 (41%)
4	VENAZA	NPM1 (29%) TET2 (38%) TET2 (39%) BRAF (1%)
5	VENAZA	TET2 (44%) DNMT3A (43%) TET2 (32%) TP53 (30%) NPM1 (22%) FLT3 (17%) KRAS (3%)
6	VENAZA	JAK2(66%) TP53 34%) PPM1D (1%)
7	VENAZA	JAK2 (36%) TP53 (20%) CBL (1%)
8	VENAZA	TP53 (9%) WT1 (5%) TET2 (3%)
9	VENAZA	not performed
10	VENAZA	TP53 (46%) TP53 (46%)
11	VENAZA	SRSF2 (48%) TET2 (48%) ATM (46%) RUNX1 (44%) RUNX1 (43%)
12	VENAZA	TET2 (36%) DNMT3A (35%) PTPN11 (7%)
13	VENAZA	TP53 (43%) TP53 (38%)
14	VENAZA	IDH2 (41%) SRSF2 (35%)
15	VENAZA	ASXL1 (19%) DNMT3A (22%) IDH1 (24%) MPL (11%) SF3B1 (11%) ATM (19%)
16	VENAZA	no mutations
17	VENAZA	CEBPA (93%) CBL (47%) TP53 (47%) TP53 (45%) DNMT3A (45%)
18	CLARA VEN	TP53 (83%) PPM1D (1%)
19	CLARA VEN	TET2 (49%) TET2 (49%) ASXL1 (41%) NRAS (24%) EZH2 (23%) RUNX1 (23%) RUNX1 (18%) CEBPA (5%) SRSF2 (4%)
20	CLARA VEN	TP53 (82%) FLT3 (44%)
21	CLARA VEN	TP53 (24%) DNMT3A (5%)
22	CLARA VEN	KDM6A (14%) PPM1D (8%) RUNX1 (8%) RUNX1 (8%)
23	CLARA VEN	TP53 (70%) DNMT3A (39%) BCOR (18%) BCOR (14%) NF1 (19%) NF1 (9%) TET2 (2%)
24	CLARA VEN	CSF3R (3%) DNMT3A (3%) RUNX1 (2%)
25	CLARA VEN	TP53 (59%) TET2 (38%) DNMT3A (37%) NF1 (4%)
26	CLARA VEN	STAG2 (92%) IDH2 (43%) SRSF2 (43%) NF1 (43%) ASXL1 (40%)

Table S3. Biologie moléculaire des patients traités par CNI-VEN patients

Analyse génétique réalisée par NGS à partir du panel myéloïde de notre institut

	VENAZA (n=17)	CLARAVEN (n=9)	p value
Efficacité			
Réponse composite - no. (%)	10 (58)	8 (89)	0.20
RC	6 (35)	7 (78)	
RCi	1 (6)	0	
MLFS	3 (18)	1 (11)	
Toxicité			
Durée de la première hospitalisation			
Médiane (range) - jours	32 (7-61)	35 (23-79)	0.36
Décès en induction - no. (%)	3 (18)	0	0.53
Durée d'aplasie*			
Médiane (range) - jours	32 (0-103)	23 (6-32)	0.10
Délag reconstitution plaquettaire †			
Médiane (range) – jours	28 (0-63)	22 (12-32)	0.70
Passage en réanimation pendant l'induction - no. (%)			
	4 (24)	1 (11)	0.63
Infections pendant les 3 premiers mois -no (%)			
Neutropénie fébrile	16 (94)	9 (100)	>0,99
Pneumopathie	7 (41)	4 (44)	
Aspergillose pulmonaire	10 (59)	1 (11)	
Bactériémie	0	2 (22)	
Infection de VVC	3 (18)	3 (33)	
Infection digestive	3 (18)	1 (11)	
Infection anale	1 (6)	1 (11)	
Infection cutanée	1 (6)	0	
Infection urinaire	2 (12)	1 (11)	
	1 (6)	0	

Table S4. Efficacité et toxicité chez les patients traités par VENZA et CLARAVEN

*Sortie d'aplasie définie par un taux de leucocytes > 1G/L sans blastose circulante

†Reconstitution plaquettaire définie par un taux de plaquettes > 20G/L

	CNI-VEN (n = 26)	CI (n = 90)	p value
Durée de la première hospitalisation			
Médiane (range) - jours	32 (7-79)	33 (22-122)	0.30
Décès en induction - no. (%)	3 (12%)	6 (7%)	0.37
Durée d'aplasie*			
Médiane (range) - jours	26 (0-103)	25 (16-70)	0.17
Délai reconstitution plaquettaire †			
Médiane (range) - jours	26 (0-63)	25 (16-61)	0.40
Passage en réanimation pendant l'induction - no. (%)	5 (19%)	20 (22%)	>0.99
Cause passage en réanimation- no. (%)			
Détresse respiratoire aigue	4 (15)	9 (10)	
Choc septique	1 (4)	7 (8)	
Autre	0	5 (6)	

Table S5: Toxicité non infectieuse

*Sortie d'aplasie définie par un taux de leucocytes > 1G/L sans blastose circulante

†Reconstitution plaquettaire définie par un taux de plaquettes > 20G/L

	Analyses univariées		Analyses multivariées	
	OR (95% IC)	p	HR (95% IC)	p
Age (<70 vs ≥70)	1,13 (0,48-2,67)	0,78	0,93 (0,32-2,74)	0,89
PS (<2 vs ≥2)	0,59 (0,23-1,51)	0,27	0,63 (0,23-1,69)	0,35
Type de LAM (de novo vs secondaire)	0,79 (0,37-1,68)	0,53	0,78 (0,31-1,93)	0,58
Caryotype complexe avec anomalies 17p	0,39 (0,18-0,88)	0,02	0,42 (0,16-1,09)	0,07
Traitement (IC vs NIC-VEN)	1,57 (0,62-3,99)	0,34	1,71 (0,55-5,29)	0,35

Table S6. Analyses univariées et multivariées sur la réponse composite

	Analyses univariées		Analyses multivariées	
	OR (95% IC)	p	HR (95% IC)	p
Age (<70 vs ≥70)	0,65 (0,26-1,62)	0,35	0,93 (0,32-2,74)	0,89
PS (<2 vs ≥2)	0,76 (0,28-20,9)	0,56	0,63 (0,23-1,69)	0,35
Type de LAM (de novo vs secondaire)	0,88 (0,40-1,92)	0,75	0,78 (0,31-1,93)	0,58
Caryotype complexe avec anomalies 17p	0,43 (0,17-1,05)	0,06	0,42 (0,16-1,09)	0,07
Traitement (IC vs NIC-VEN)	1,62 (0,66-3,98)	0,29	1,71 (0,55-5,29)	0,35

Table S7. Analyses univariées et multivariées sur l'allogreffe

DISCUSSION

Dans ce travail, nous avons comparé l'efficacité et la toxicité d'un traitement non intensif reposant sur du Vénétoclax (VENAZA ou CLARAVEN) à une chimiothérapie conventionnelle, en vue de la réalisation d'une allogreffe, chez des patients âgés diagnostiqués d'une LAM à caryotype défavorable. A notre connaissance, notre étude est la première à s'intéresser exclusivement à ces options thérapeutiques dans ce sous-groupe de LAM à caryotype défavorable du sujet âgé. Nous n'avons pas observé de différence significative en termes d'efficacité, de toxicité, de réalisation d'allogreffe ou de survie globale, entre les deux cohortes. Le taux de réponse composite (RC + RCi + MLFS) était de 69% dans la cohorte non intensive et de 59% dans la cohorte intensive ($p=0.37$). Nous n'avons pas observé de différence significative en termes de toxicité hématologique, de toxicité infectieuse, de décès précoce ou de passage en réanimation. Il semblait y avoir une tendance à la survenue de plus d'infections gastro intestinales et ORL avec le traitement intensif, mais sans différence significative.

Parmi les patients ayant obtenu une réponse composite, 61% et 51% ($p=0.58$) ont reçu une allogreffe dans les cohortes non intensive et intensive respectivement. Enfin, nous n'avons pas observé de différence en termes de survie globale entre les deux cohortes avec une OS médiane de 7.9 mois vs 8,8 mois ($p=1$), et une OS médiane des patients allogreffés de 20.9 mois vs 14.1 mois ($p=0.71$). Il est cependant à noter que les deux cohortes n'étaient pas tout à fait comparables, avec une cohorte non intensive significativement plus âgée (médiane de 70 ans vs 66 ans dans la cohorte intensive ; $p<0.01$). Notre étude suggère que dans cette population défavorable, un traitement non intensif permet d'obtenir des résultats non inférieurs à une chimiothérapie conventionnelle, et pourrait être une bonne alternative en vue de la réalisation de l'allogreffe. Les analyses en sous-groupes, difficiles d'interprétation devant les faibles effectifs, n'ont pas permis d'identifier de sous-groupes favorisant un traitement non intensif.

Nos résultats sont cohérents avec la littérature. Dans l'étude pivot VIALE-A ayant permis la validation de l'utilisation de VENAZA en première ligne pour les patients inéligibles à une chimiothérapie intensive, l'association VENAZA permettait d'obtenir des taux de réponse globale (RC + RCi) de 66.4% et une survie globale médiane de

14.7 mois(46). 36% des patients présentaient un caryotype défavorable avec un taux de réponse globale de 52.9% et une survie globale médiane de 7.6 mois. Dans le travail de Pollyea and al, les patients avec LAM à caryotype défavorable obtenaient des taux de réponse globale (RC + RCi) de 70% vs 41% avec le VENZA en fonction de l'absence ou de la présence de la mutation TP53. La survie globale médiane était de 23.4 mois vs 5.2 mois pour les patients TP53 non muté vs TP53 muté. Dans l'étude de Kadia et al, l'utilisation de CLARAVEN chez des patients âgés en bon état général permettait d'obtenir des taux de réponse globale (RC + RCi) de 93% et une survie globale médiane non atteinte à 22 mois(48). Seulement 17% des patients présentait un caryotype défavorable et 83% ont obtenus une réponse globale.

L'équipe de Cherry et al a comparé rétrospectivement deux cohortes de LAM ayant reçu une induction par VENZA ou par chimiothérapie intensive(53). Le taux de réponse composite (RC + RCi + MLFS) était similaire dans les deux groupes, 76.9% pour le VENZA et 70.5% pour la CI. Un score de propension a été réalisé devant la différence significative des caractéristiques des patients des deux cohortes en termes d'âge, de risque ELN et d'allogreffe. La survie globale médiane n'était pas atteinte à 27 mois dans le groupe VENZA et était de 23.5mois dans le groupe CI. Les patients avec risque ELN défavorable représentaient 65% du groupe VENZA et 40.3% du groupe CI sans précision sur la proportion de caryotype défavorable. Dans les analyses en sous-groupes, ils ont montré que le risque ELN défavorable était un facteur favorisant l'utilisation du VENZA par rapport à la CI.

Plusieurs études rétrospectives ont montré que l'utilisation de VENZA en traitement pré-transplantation était faisable et permettait d'obtenir des résultats satisfaisants(54–59). Pasvolsky et al ont comparé dans une étude rétrospective multicentrique des patients allogreffés après une première réponse complète obtenue par VENZA ou par chimiothérapie intensive(60). Les patients de la cohorte non intensive étaient plus âgés et présentaient plus souvent des LAM secondaires ou à caryotype défavorable. Les taux de survie étaient similaires dans les deux groupes (OS à 12 mois de 63% avec VENZA vs 70% avec CI) et il ne semblait pas y avoir de différences en termes de survenue de GVHD aigue ou chronique en post greffe. Pratz et al ont présenté dans un abstract les résultats prospectifs de 31 patients âgés ayant reçu un traitement non intensif à base de Vénétoclax (VENAZA ou Ven-LDAC) suivi d'une allogreffe (patients

inclus dans les essais de phase 1/2 NCT02203773 et NCT02287233). Les résultats montraient une survie à 1 an post greffe de 68%(61). Cependant dans ces études aux effectifs faibles, des analyses en sous-groupes ne sont pas réalisables et il n'y a donc pas d'informations quant au maintien de cette faisabilité dans le sous type de LAM à caryotype défavorable. Le groupe italien Trapianto di Midollo Osseo a récemment complété une étude prospective multicentrique étudiant l'utilisation du VENZA en traitement de "bridge to transplant" chez des patients de 60 à 75 ans en première ligne de LAM, les résultats ne sont pas encore accessibles.

Notre étude présente certaines limitations. Il s'agit tout d'abord d'une étude rétrospective ce qui peut engendrer une perte d'informations dépendante de l'exhaustivité des dossiers médicaux. Il faut ensuite prendre en compte les faibles effectifs de la cohorte non intensive et l'impossibilité de comparer nos patients VENZA et CLARAVEN. Il y a également un biais quant aux périodes de recrutement différentes de nos deux cohortes. En effet, les données des patients de la cohorte intensive ont été recueillies de 2010 à 2019 et celles de la cohorte non intensive de 2020 à 2023. Depuis 2010, de grandes avancées ont eu lieu, en termes de screening génétiques avec l'apparition du séquençage à haut débit et la réalisation de panels affinant le pronostic moléculaire des patients, mais également des progrès concernant l'accessibilité à l'allogreffe avec l'enrichissement du fichier de donneurs non apparentés et le développement des greffes haplo-identiques. Cependant, en analyses univariées (résultats non montrés dans l'article), il n'y avait pas de différence de réalisation d'allogreffe ni de survie entre les périodes 2010-2015 et >2015. Cette différence de période de recrutement a également un impact sur la durée de follow up, plus courte pour les patients du groupe non intensif, ce qui peut éventuellement engendrer une sous-estimation du bénéfice à long terme du traitement non intensif.

Quelles sont les perspectives dans la LAM à caryotype défavorable ?

Le CPX351, une formulation liposomale à base de cytarabine et daunorubicine, procure des taux de rémission et de survie supérieurs au traitement par chimiothérapie conventionnelle dans les LAM secondaires(51). Parmi les patients avec caryotype défavorable, le taux de réponse globale (RC+RCi) était de 43.1% dans le groupe

CPX351 et de seulement 21.7% dans le groupe chimiothérapie intensive. Ce taux obtenu avec chimiothérapie est bien inférieur à celui observé dans d'autres études y compris la nôtre (RC+RCi de 59%) ce qui pose la question de l'interprétation des résultats de cette étude. Le CPX351 n'étant pas remboursé durant la période de recrutement de notre étude, nos patients n'ont pas pu recevoir cette molécule. Depuis, le CPX351 a obtenu l'AMM pour les LAM secondaires (t-LAM et LAM MRC), et il serait intéressant de comparer son efficacité et sa toxicité à celles des traitements non intensifs dans les LAM à caryotype défavorable.

Lors de mon année de master 2, je me suis intéressée à la notion de cellule souche leucémique (CSL). La CSL dérive d'une cellule souche hématopoïétique ayant acquis un évènement leucémogène et permet d'alimenter le pool de blastes circulants. Elle possède des propriétés d'auto-renouvellement et de quiescence, et est capable de reconstituer l'hétérogénéité de la pathologie leucémique après greffe chez un animal immunodéprimé(62,63). La chimiothérapie conventionnelle agit sur les cellules en cycle, or la quiescence des CSL les rend chimiorésistantes ce qui est à l'origine des rechutes(64). Le Vénétoclax présente un mécanisme alternatif à la chimiothérapie conventionnelle et a montré son efficacité pour induire l'apoptose des cellules leucémiques y compris des CSL in vitro. L'association VENZA a démontré son efficacité en pré-clinique sur les cellules souches leucémiques en ciblant leur dépendance à la voie des acides aminés, induisant des rémissions plus profondes(65). Cela pourrait être un argument en faveur de l'utilisation d'une association à base de Vénétoclax plutôt qu'une chimiothérapie conventionnelle. Plusieurs molécules ciblant certains marqueurs de surface de CSL, sont en cours d'évaluation comme l'IMGN632, un anti CD123, et le Sabatolimab, un anti TIM 3.

Le traitement par VENZA s'associe à une résistance première dans un tiers des cas. Plusieurs mécanismes de résistances ont été mis en évidence(66,67), ce qui nécessite le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques. Ainsi des triplettes à base de Vénétoclax sont testées. Le VENZA est testé en association avec le Gilteritinib, un anticorps anti *FLT3*, chez des patients avec LAM *FLT3* mutée en 1ère ligne et en R/R dans un essai de phase 1/2. Des résultats préliminaires présentés à l'EHA 2023 montrent un taux de CRc à 100% sans mortalité précoce et avec 40% de patients ayant bénéficiés d'une allogreffe. L'évaluation de l'association du VENZA a des anti-

IDH est également en cours avec des résultats préliminaires en faveur de l'ajout de l'ivosidenib, un inhibiteur d'*IDH 1*. D'autres études testent l'association du Vénétoclax ou du VENZA avec le Magrolimab, un anti CD47 inhibant le signal "don't eat me", dans des études de phases 3 incluant des patients unfits (ENHANCE 3) ou avec LAM TP53 (ENHANCE 2). Pour finir, une nouvelle classe thérapeutique, les inhibiteurs de ménine, sont en cours d'essais de phase 1 où ils sont testés en monothérapie dans le traitement des LAM KMT2A réarrangée réfractaire.

CONCLUSION

Les traitements à base de Vénétoclax ont révolutionné la prise en charge des patients LAM inéligibles à une chimiothérapie intensive. Dans ce travail, nous avons montré que l'efficacité de ces traitements était équivalente à celle d'une chimiothérapie intensive, dans la population de patients âgés atteints de LAM à caryotype défavorable, éligibles à une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ; et qu'un traitement à base de Vénétoclax suivi d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques permettait d'obtenir une survie médiane > 1 an. De façon inattendue, nous avons observé que la toxicité de ces thérapeutiques était équivalente à celle de la chimiothérapie conventionnelle, mais cette toxicité pourrait être diminuée avec des schémas d'administration allégés (VEN sur 7 jours).

Ainsi, un traitement non intensif à base de Vénétoclax pourrait être une bonne alternative dans la population de patients de 60-75 ans avec une cytogénétique défavorable et une indication d'allogreffe, mais ces résultats devront être validés dans des études prospectives

BIBLIOGRAPHIE

1. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. Longo DL, éditeur. N Engl J Med. 17 sept 2015;373(12):1136-52.
2. Desai P, Mencia-Trinchant N, Savenkov O, Simon MS, Cheang G, Lee S, et al. Somatic mutations precede acute myeloid leukemia years before diagnosis. Nat Med. juill 2018;24(7):1015-23.
3. Miles LA, Bowman RL, Merlinsky TR, Csete IS, Ooi AT, Durruthy-Durruthy R, et al. Single-cell mutation analysis of clonal evolution in myeloid malignancies. Nature. nov 2020;587(7834):477-82.
4. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 JUILLET 2019 Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim Volume 2 - Hémopathies malignes.
5. Shallis RM, Wang R, Davidoff A, Ma X, Zeidan AM. Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges. Blood Rev. juill 2019;36:70-87.
6. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. Br J Haematol. août 1976;33(4):451-8.
7. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. Blood. 22 sept 2022;140(12):1345-77.
8. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. Leukemia. juill 2022;36(7):1703-19.
9. Heuser M, Freeman SD, Ossenkopppele GJ, Buccisano F, Hourigan CS, Ngai LL, et al. 2021 Update on MRD in acute myeloid leukemia: a consensus document

from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood*. 30 déc 2021;138(26):2753-67.

10. Patel JP, Gönen M, Figueroa ME, Fernandez H, Sun Z, Racevskis J, et al. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 22 mars 2012;366(12):1079-89.
11. Mrózek K, Heerema NA, Bloomfield CD. Cytogenetics in acute leukemia. *Blood Rev*. juin 2004;18(2):115-36.
12. Grimwade D, Walker H, Oliver F, Wheatley K, Harrison C, Harrison G, 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*. 1 oct 1998;92(7):2322-33.
13. Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, Walker H, Chatters S, Goldstone AH, et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood*. 22 juill 2010;116(3):354-65.
14. Fröhling S, Schlenk RF, Kayser S, Morhardt M, Benner A, Döhner K, et al. Cytogenetics and age are major determinants of outcome in intensively treated acute myeloid leukemia patients older than 60 years: results from AMLSG trial AML HD98-B. *Blood*. 15 nov 2006;108(10):3280-8.
15. Byrd JC, Mrózek K, Dodge RK, Carroll AJ, Edwards CG, Arthur DC, et al. Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). *Blood*. 15 déc 2002;100(13):4325-36.
16. Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, Harrington DH, Theil KS, Mohamed A, et al. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Blood*. 15 déc 2000;96(13):4075-83.

17. Organisation mondiale de la santé. Le Rapport mondial sur le vieillissement et la santé. 2016;
18. Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, Lehmann S, Möllgård L, Stockelberg D, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood*. 30 avr 2009;113(18):4179-87.
19. Ossenkoppele G, Löwenberg B. How I treat the older patient with acute myeloid leukemia. *Blood*. 29 janv 2015;125(5):767-74.
20. Silva P, Neumann M, Schroeder MP, Vosberg S, Schlee C, Isaakidis K, et al. Acute myeloid leukemia in the elderly is characterized by a distinct genetic and epigenetic landscape. *Leukemia*. juill 2017;31(7):1640-4.
21. Ferrara F, Barosi G, Venditti A, Angelucci E, Gobbi M, Pane F, 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*. avr 2013;27(5):997-9.
22. Walter RB, Othus M, Borthakur G, Ravandi F, Cortes JE, Pierce SA, et al. Prediction of early death after induction therapy for newly diagnosed acute myeloid leukemia with pretreatment risk scores: a novel paradigm for treatment assignment. *J Clin Oncol*. 20 nov 2011;29(33):4417-23.
23. Sorror ML, Storer BE, Fathi AT, Brunner A, Gerds AT, Sekeres MA, et al. Multisite 11-year experience of less-intensive vs intensive therapies in acute myeloid leukemia. *Blood*. 5 août 2021;138(5):387-400.
24. Klepin HD, Geiger AM, Tooze JA, Kritchevsky SB, Williamson JD, Pardee TS, et al. Geriatric assessment predicts survival for older adults receiving induction chemotherapy for acute myelogenous leukemia. *Blood*. 23 mai 2013;121(21):4287-94.
25. Bhatt VR, Uy GL, Klepin HD. Determining treatment tolerance and fitness for intensive chemotherapy in older adults with AML: a call to action. *Blood*. 8 févr 2024;143(6):483-7.

26. Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, Heitz D, Curé H, Rousselot H, et al. Screening for vulnerability in older cancer patients: the ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. *PLoS One*. 2014;9(12):e1115060.
27. Etienne A, Esterni B, Charbonnier A, Mozziconacci MJ, Arnoulet C, Coso D, et al. Comorbidity is an independent predictor of complete remission in elderly patients receiving induction chemotherapy for acute myeloid leukemia. *Cancer*. 1 avr 2007;109(7):1376-83.
28. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med*. 3 août 2017;377(5):454-64.
29. Schlenk RF, Döhner K, Mack S, Stoppel M, Király F, Götze K, et al. Prospective evaluation of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation from matched related and matched unrelated donors in younger adults with high-risk acute myeloid leukemia: German-Austrian trial AMLHD98A. *J Clin Oncol*. 20 oct 2010;28(30):4642-8.
30. Cornelissen JJ, Gratwohl A, Schlenk RF, Sierra J, Bornhäuser M, Juliusson G, et al. The European LeukemiaNet AML Working Party consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML in remission: an integrated-risk adapted approach. *Nat Rev Clin Oncol*. oct 2012;9(10):579-90.
31. Mohamad Mhoty and al. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, Manuel de pratique.
32. Nagler A, Slavin S, Varadi G, Naparstek E, Samuel S, Or R. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation using a fludarabine-based low intensity conditioning regimen for malignant lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. mai 2000;25(10):1021-8.
33. McSweeney PA, Niederwieser D, Shizuru JA, Sandmaier BM, Molina AJ, Maloney DG, et al. Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies: replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effects. *Blood*. 1 juin 2001;97(11):3390-400.

34. Sorror ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. 15 oct 2005;106(8):2912-9.
35. Sorror ML, Storb RF, Sandmaier BM, Maziarz RT, Pulsipher MA, Maris MB, et al. Comorbidity-age index: a clinical measure of biologic age before allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 10 oct 2014;32(29):3249-56.
36. Harbi S, Brac de la Perriere L, Bouchacourt B, Garciaz S, Pagliardini T, Calmels B, et al. Peripheral blood haploidentical hematopoietic cell transplantation for patients aged 70 years and over with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. *Bone Marrow Transplant*. janv 2024;59(1):101-6.
37. Yakoub-Agha I, Mesnil F, Kuentz M, Boiron JM, Ifrah N, Milpied N, et al. Allogeneic marrow stem-cell transplantation from human leukocyte antigen-identical siblings versus human leukocyte antigen-allelic-matched unrelated donors (10/10) in patients with standard-risk hematologic malignancy: a prospective study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapy. *J Clin Oncol*. 20 déc 2006;24(36):5695-702.
38. Saber W, Opie S, Rizzo JD, Zhang MJ, Horowitz MM, Schriber J. Outcomes after matched unrelated donor versus identical sibling hematopoietic cell transplantation in adults with acute myelogenous leukemia. *Blood*. 26 avr 2012;119(17):3908-16.
39. Laughlin MJ, Barker J, Bambach B, Koc ON, Rizzieri DA, Wagner JE, et al. Hematopoietic engraftment and survival in adult recipients of umbilical-cord blood from unrelated donors. *N Engl J Med*. 14 juin 2001;344(24):1815-22.
40. Huang XJ, Liu DH, Liu KY, Xu LP, Chen H, Han W, et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation without in vitro T-cell depletion for the treatment of hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant*. août 2006;38(4):291-7.
41. Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, Chen AR, Leffell MS, Zahurak M, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies

- using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant.* juin 2008;14(6):641-50.
42. Wang Y, Liu QF, Xu LP, Liu KY, Zhang XH, Ma X, et al. Haploidentical vs identical-sibling transplant for AML in remission: a multicenter, prospective study. *Blood.* 18 juin 2015;125(25):3956-62.
43. Stresemann C, Lyko F. Modes of action of the DNA methyltransferase inhibitors azacytidine and decitabine. *Int J Cancer.* 1 juill 2008;123(1):8-13.
44. Pan R, Hogdal LJ, Benito JM, Bucci D, Han L, Borthakur G, et al. Selective BCL-2 inhibition by ABT-199 causes on-target cell death in acute myeloid leukemia. *Cancer Discov.* mars 2014;4(3):362-75.
45. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, Wierzbowska A, Selleslag D, Jang JH, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood.* 16 juill 2015;126(3):291-9.
46. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 13 août 2020;383(7):617-29.
47. Wei AH, Montesinos P, Ivanov V, DiNardo CD, Novak J, Laribi K, et al. Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial. *Blood.* 11 juin 2020;135(24):2137-45.
48. Kadia TM, Reville PK, Wang X, Rausch CR, Borthakur G, Pemmaraju N, et al. Phase II Study of Venetoclax Added to Cladribine Plus Low-Dose Cytarabine Alternating With 5-Azacitidine in Older Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol.* 20 nov 2022;40(33):3848-57.
49. Tardi P, Johnstone S, Harasym N, Xie S, Harasym T, Zisman N, et al. In vivo maintenance of synergistic cytarabine:daunorubicin ratios greatly enhances therapeutic efficacy. *Leuk Res.* janv 2009;33(1):129-39.

50. Lim WS, Tardi PG, Dos Santos N, Xie X, Fan M, Liboiron BD, et al. Leukemia-selective uptake and cytotoxicity of CPX-351, a synergistic fixed-ratio cytarabine:daunorubicin formulation, in bone marrow xenografts. *Leuk Res.* sept 2010;34(9):1214-23.
51. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, Newell LF, Lin TL, Ritchie EK, et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol.* 10 sept 2018;36(26):2684-92.
52. Prassek VV, Rothenberg-Thurley M, Sauerland MC, Herold T, Janke H, Ksienzyk B, et al. Genetics of acute myeloid leukemia in the elderly: mutation spectrum and clinical impact in intensively treated patients aged 75 years or older. *Haematologica.* nov 2018;103(11):1853-61.
53. Cherry EM, Abbott D, Amaya M, McMahon C, Schwartz M, Rosser J, et al. Venetoclax and azacitidine compared with induction chemotherapy for newly diagnosed patients with acute myeloid leukemia. *Blood Adv.* 28 déc 2021;5(24):5565-73.
54. Winters AC, Bosma G, Abbott D, Minhajuddin M, Jordan C, Pollyea DA, et al. Outcomes Are Similar After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant for Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Patients who Received Venetoclax + Azacitidine Versus Intensive Chemotherapy. *Transplant Cell Ther.* oct 2022;28(10):694.e1-694.e9.
55. Kennedy VE, Hui G, Azenkot T, Gaut D, Wieduwilt MJ, Oliai C, et al. Outcomes of allogeneic transplantation after hypomethylating agents with venetoclax in acute myeloid leukemia. *Am J Hematol.* 1 juin 2022;97(6):E191-4.
56. Salhotra A, Tsai NC, Zhang J, Ngo D, Aribi A, Sandhu K, et al. Venetoclax and hypomethylating agents yield high response rates and favourable transplant outcomes in patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol.* mars 2022;196(6):e71-4.

57. Sandhu KS, Dadwal S, Yang D, Mei M, Palmer J, Salhotra A, et al. Outcome of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation after Venetoclax and Hypomethylating Agent Therapy for Acute Myelogenous Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* déc 2020;26(12):e322-7.
58. Vanessa E Kennedy, MD,¹ Gavin Hui, MD,^{*},² Daria Gaut, MD,³ Varun Mittal, MD,⁴, Caspian Oliai, MD,⁵ Lori S. Muffly, MD MS,⁶ Aaron C. Logan, MDPhDMPHil,⁷ Gabriel N. Mannis, MD. Hypomethylating Agents in Combination with Venetoclax As a Bridge to Allogeneic Transplant in Acute Myeloid Leukemia. 2020;
59. Imran Nizamuddin, , Timothy Seijung Oh, , Yazan Numan, , et al. Outcomes and Predictors of Relapse with Use of Hypomethylating Agents in Combination with Venetoclax Prior to Allogeneic Transplant in Acute Myeloid Leukemia. 2021;
60. Pasvolsky O, Shimony S, Ram R, Shimoni A, Shargian L, Avni B, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission after 5-azacitidine and venetoclax: a multicenter retrospective study. *Ann Hematol.* févr 2022;101(2):379-87.
61. Keith W. Pratz, MD, Courtney D. DiNardo, MD MSc, Martha L. Arellano, MD, Anthony G. Letai, MD PhD, Michael Thirman, MD, Vinod A. Pullarkat, MD, Gail J. Roboz, MD, Pamela S. Becker, MD PhD, Wan-Jen Hong, MD, Qi Jiang, John Hayslip, MD MSCR, Jalaja Potluri, MD, Daniel A Pollyea, MD. Outcomes after Stem Cell Transplant in Older Patients with Acute Myeloid Leukemia Treated with Venetoclax-Based Therapies. 2019;
62. Lapidot T, Sirard C, Vormoor J, Murdoch B, Hoang T, Caceres-Cortes J, et al. A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice. *Nature.* 17 févr 1994;367(6464):645-8.
63. Bonnet D, Dick JE. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat Med.* juill 1997;3(7):730-7.
64. Zeng AGX, Bansal S, Jin L, Mitchell A, Chen WC, Abbas HA, et al. A cellular hierarchy framework for understanding heterogeneity and predicting drug response in acute myeloid leukemia. *Nat Med.* juin 2022;28(6):1212-23.

65. Pollyea DA, Amaya M, Strati P, Konopleva MY. Venetoclax for AML: changing the treatment paradigm. *Blood Adv.* 23 déc 2019;3(24):4326-35.
66. Ong F, Kim K, Konopleva MY. Venetoclax resistance: mechanistic insights and future strategies. *Cancer Drug Resist.* 2022;5(2):380-400.
67. Garciaz and al. Venetoclax Resistance in Acute Myeloid Leukemia. *Cancers.* 2024;

ABREVIATIONS

ADN : Acide désoxyribonucléique

Allo-SCT : Allogreffe de cellules souche hématopoïétiques

AMM : Autorisation de mise sur le marché

AZA : Azacitidine

BCL2 : Protéine B-cell lymphoma 2

CD : Cluster de différenciation

CHIP : Clonal hematopoiesis of indeterminate potentiel

CI : Chimiothérapie intensive

CIVD : Coagulopathie intra vasculaire disséminée

CLARAVEN : Caldribine + Aracytine low doses + Vénétoclax

CNI-VEN: Chimiothérapie non intensive reposant sur le Vénétoclax

CSH : Cellules souches hématopoïétiques

CSL : Cellules souches leucémiques

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

GVL: Graft versus Leukemia

HCT-CI : Hematopoietic Cell Transplantation-Comorbidity Index

HR: Hazard Ratio

IDH : Isocitrates déhydrogénases

LAM : Leucémie aigüe myéloïde

MLFS : Morphologic leukemia free state

MRD: Minimal Residual Disease

NGS: Next generation sequencing

NPM1 : Nucléophosmin 1

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odds Ratio

PCR : polymerase chain reaction

PS : Performans Status

R/R : Réfractaire ou en rechute

RC : Rémission complète

RCi : RC avec reconstitution hématologique incomplète

RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire

SMD : Syndrome myélodysplasique

SMP : Syndrome myéloprolifératif

VEN : Vénétoclax

VENAZA : Vénétoclax + 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.

