



HAL
open science

Comparaison de différents régimes de conditionnement séquentiel chez des patients allogreffés en situation de leucémie aïgue myéloïde en rechute ou réfractaire : une étude rétrospective multicentrique sous l'égide de la SFGM-TC

Victoria Volpari

► **To cite this version:**

Victoria Volpari. Comparaison de différents régimes de conditionnement séquentiel chez des patients allogreffés en situation de leucémie aïgue myéloïde en rechute ou réfractaire : une étude rétrospective multicentrique sous l'égide de la SFGM-TC. Médecine humaine et pathologie. 2024. dumas-04777267

HAL Id: dumas-04777267

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04777267v1>

Submitted on 12 Nov 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.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année : 2024

**COMPARAISON DE DIFFÉRENTS RÉGIMES DE
CONDITIONNEMENT SÉQUENTIEL CHEZ DES PATIENTS
ALLOGREFFÉS EN SITUATION DE LAM EN RECHUTE OU
RÉFRACTAIRE : UNE ÉTUDE RÉTROSPECTIVE
MULTICENTRIQUE SOUS L'ÉGIDE DE LA SFGM-TC**

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

SPÉCIALITÉ : HÉMATOLOGIE

Par Mme Victoria VOLPARI

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le 28/10/2024

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Présidente du jury :

Mme le Pr Sophie PARK

Membres :

M. le Dr Martin CARRÉ (directeur de thèse)

Mme le Dr Anne HUYNH

Mme le Dr Magalie JORIS

M. le Dr Claude-Eric BULABOIS

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

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
MCF	ADAM Jean-François	Sciences de la rééducation et de réadaptation
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	ARVIEUX-BARTHÉLÉMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	ATALLAH Ihab	Oto-rhyno-laryngologie
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
MCU-PH	BAILLIEUL Sébastien	Physiologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PR Attaché	BARTH Johannes	Chirurgie de l'épaule et du genou
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
MCU-PH	BELLIER Alexandre	Anatomie
PR Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre-Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
PU-PH	BÉTRY Cécile	Nutrition
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BIOULAC-ROGIER Stéphanie	Pédopsychiatrie ; addictologie
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH émérite	BONAZ Bruno	Gastroentérologie ; hépatologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH émérite	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUDISSA Mehdi	Chirurgie orthopédique et traumatologique
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	BOUSSAT Bastien	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH émérite	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH émérite	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH émérite	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur ; Addictologie
PU-PH émérite	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH émérite	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
PR Ass. Méd.	CASEZ Olivier	Neurologie
MCU-PH	CASPAR Yvan	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
PU-PH émérite	CESBRON Jean-Yves	Immunologie

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
PU-PH	CHABARDÈS Stephan	Neurochirurgie
PU-PH émérite	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
MCF Ass.MG	CHAMBOREDON Benoît	Médecine Générale
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénérologie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	CHEVALLIER Marie	Pédiatrie
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
MCU-PH	CLIN CHERPEC Rita	Nutrition
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PR Attaché	DEFAYE Pascal	Cardiologie
PU-PH	DEGANO Bruno	Pneumologie ; addictologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH émérite	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique
PU-PH	DJAILEB Loïc	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	DONDE-COQUELET Clément	Psychiatrie d'adultes
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DREVET Sabine	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	DUMAS Guillaume	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	DUMESTRE PÉRARD Chantal	Immunologie
PU-PH	ÉPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
MCU-PH	EVAIN Jean-Noël	Anesthésiologie-réanimation et médecine périopératoire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH émérite	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	FAURÉ Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FIARD Gaëlle	Urologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH émérite	FRANÇOIS Patrice	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PR Ass. Méd.	FREY Gil	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
MCU-PH	GAUTIER-VEYRET Elodie	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GIAI Joris	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; Brûlologie
PU-PH	GIRARD Edouard	Chirurgie viscérale et digestive
MCF Ass.MG	GIRARD Pauline	Médecine Générale
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH émérite	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PR Ass. Méd.	HODAJ Hasan	Thérapeutique-médecine de la douleur
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH émérite	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-PH émérite	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JOUVE Thomas	Néphrologie
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
PU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
MCU-PH	KHERRAF Zine-Eddine	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARÈRE José	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	LABLANCHE (CORNALI) Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
PR Ass. Méd.	LARAMAS Mathieu	Cancérologie ; radiothérapie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LAURENT-COSTENTIN Charlotte	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MCU-PH	LE GOUELLEC LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LE MARÉCHAL Marion	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
PR Ass.MG	LEDoux Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH émérite	LETOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH émérite	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PR Ass. Méd.	MAURENT-PALOMBI Karine	Ophtalmologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique
MCU-PH	MEONI Sara	Neurologie

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
MCU-PH	MEONI Sara	Neurologie
MCU-PH	MEUNIER Mathieu	Hématologie ; Transfusion
PR Ass. Méd.	MICHY Thierry	Gynécologie-obstétrique
MCF Ass.MG	MINIER Pierre	Médecine Générale
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie ; addictologie
PU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH émérite	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie ; radiothérapie
PU-PH émérite	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCF Ass.MG	NAVARRE Manon	Médecine Générale
PR Ass. Méd.	NGUON Anne-Sophie	Psychiatrie d'adultes
PR Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHÉ Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PU-PH émérite	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PÉPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PÉRENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PAST	PICARD Julien	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	PERNOD Gilles	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
PR	PINSAULT Nicolas	Sciences de la rééducation et de réadaptation
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH émérite	PISON Christophe	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH émérite	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH émérite	POLACK Benoît	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie
MCU-PH	RABATTU Pierre-Yves	Anatomie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH émérite	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH émérite	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
PU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

CORPS	NOM Prénom	DISCIPLINE UNIVERSITAIRE
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
PR Ass.MG	ROYER DE VÉRICOURT Guillaume	Médecine Générale
PU-PH émérite	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL Carole	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Épidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	SPEAR Rafaëlle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PU-PH émérite	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	THEVENON Julien	Génétique
PU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	TRILLING Bertrand	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	VALMARY-DEGANO Séverine	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VERRY Camille	Cancérologie ; Radiothérapie
PU-PH	VIGLINO Damien	Médecine d'urgence
PU-PH émérite	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PU-PH	ZAOUÏ Philippe	Néphrologie

PU-PH	Professeur des universités - Praticien hospitalier
MCU-PH	Maître de conférences des universités - Praticien hospitalier
PU-PH émérite*	Professeur des universités - Praticien hospitalier émérite
MCU-PH émérite*	Maître de conférences des universités - Praticien hospitalier émérite
PU-MG	Professeur des universités de médecine générale
MCU-MG	Maître de conférences des universités de médecine générale
MCF	Maître de conférences des universités
PR Ass. Med.	Professeur des universités associé (à mi-temps)
PR Ass. MG	Professeur des universités de médecine générale associé (à mi-temps)
MCF Ass.MG	Maître de conférences des universités de médecine générale associé (à mi-temps)
PAST	Professeur associé en service temporaire
PR Attaché	Professeur Attaché

Remerciements

Aux membres du jury

Pr Sophie Park, une autre parisienne conquise par Grenoble. Merci de me faire l'honneur de présider ce jury, et pour l'aide que vous m'apportez depuis le début de mon internat.

Dr Martin Carré, merci d'avoir accepté d'être mon chef de thèse, d'avoir été toujours disponible pour m'encadrer, dans la bonne humeur et la bienveillance, ton soutien et ta spontanéité.

Dr Anne Huynh, merci d'avoir accepté de faire partie des membres de ce jury et de votre volonté de renforcer les liens entre nos centres.

Dr Magalie Joris, merci pour votre engouement depuis le début de ce projet et d'avoir accepté de faire partie des membres de ce jury.

Dr Claude-Eric Bulabois, pour ta bonne humeur et ta gentillesse, merci d'avoir accepté de faire partie des membres de ce jury, j'arrive enfin au C !

À toutes les belles rencontres faites au travail

À **Mme Nicole Raus** pour l'aide que vous m'avez apporté pour réaliser ce travail de thèse, et à **Mme Ariane Boumendil** pour m'avoir aidée à réaliser les analyses statistiques et m'avoir appris à mieux remplir mes tableaux. Merci à toutes les 2 pour votre gentillesse et votre disponibilité.

Aux centres et au registre de la SFGM-TC, pour m'avoir donné l'accès à ces données recueillies depuis de nombreuses années.

À toutes les personnes que j'ai côtoyé au travail ces dernières années, qui m'ont beaucoup appris, tant sur le plan personnel que professionnel : les infirmières, aides-soignantes, ARC, secrétaires, techniciens de labo.

Caro, tu as été un modèle pour moi, dans ta façon de considérer les patients et de leur parler, merci pour ce semestre d'HDJ où on a bien rigolé.

Lysiane, notre maman quand on débarque perdus en 1^{er} semestre, merci pour ta pédagogie et ton calme en toutes circonstances.

Dr Gressin, pour votre savoir immense sur les lymphomes que vous nous transmettez, jusqu'à ce qu'il soit l'heure de prendre votre train.

Clara, pour tes enseignements, les discussions vélo entre 2 patients.

Simon, Gauthier, Bénédicte, pour m'avoir fait découvrir la beauté de la cytologie, **Sylvain, Sylvie, Christine**, pour votre pédagogie et votre gentillesse.

Stéphane, Mathieu, Claire. Lucile pour donner un peu plus de légèreté dans des moments difficiles.

Pr Peffault De Latour, David, Aliénor, Marie, Ele, Viviane, Marine, Pedro, les infirmières (Aliine) et aides-soignantes de T3 pour ce semestre passé dans la bonne ambiance et la bienveillance, et cet apéro dès notre arrivée qui a bien démarré la saison. **Elé**, merci pour les rigolades, tous tes enseignements et l'exemple que tu nous donnes.

Pr Michaela Fontenay, une parisienne au sens de l'orientation aussi mauvais que la provinciale que je suis devenue. Merci pour votre encadrement et votre patience tout au long de cette année de master 2.

À mes amis

Mahmoud, je suis très heureuse que la fac t'ait remis sur mon chemin. Merci pour ton soutien, ta gentillesse, et l'organisation de ce voyage inoubliable en Jordanie. Continuez de vous marier tous les ans.

Hermance et Blandine, pour avoir partagé tous mes moments difficiles en médecine même si vous m'avez lâchée pour la bio, et ces magnifiques vacances à La Rochelle.

Les Docti, mes amis depuis plus de 10 ans

Guillaume, notre premier DJ, le roi de la tartine et du flip cup, parfois Dark Guimzer, merci pour ton amitié, la musique, l'ambiance.

Iliana, merci de nous aimer presque autant que tu aimes le fromage, ton écoute et ton soutien, et d'être la seule personne qui se couche avant moi aux soirées (parfois).

Thib, toujours mieux coiffé que moi, sauf quand tu as un plot sur la tête, désolé de t'avoir laissé le côté de la tente exposé aux ours en Roumanie.

PA (the first of his name), merci de toujours avoir des histoires pour nous faire rire. J'espère que tu n'oublies pas de dire à tes patients de mettre de la crème solaire, comme tu as si bien appris à le faire.

Bryan, gaaars, pour les doubles de black russian, quel plaisir de te voir évoluer, apprendre à différencier courgette et concombre.

Conrad, aka Jesus, merci de nous avoir fait don d'un de tes arrosoirs et de ta conjonctivite

Bastien, merci pour ton écoute, ton empathie, le fait de t'avoir dans ma vie me fait me demander « Is that real life ? ».

Simon, notre sirène qui décore si bien la de poue du bateau, pour nous avoir permis de faire ce magnifique voyage à la Réunion et ces supers week-ends à la JPP.

Sam, pour ton humanité, nous apprendre des petits faits d'actualité, et les débats.

Seb, qui danse toujours trop vite pour nous, pour ta bonne humeur et ton optimiste.

Alex, grâce à toi, de magnifiques amitiés se sont formées.

Les autres membres du Moulagang

Louise Ortol, notre cheffe d'équipe kohlanta, merci pour ces beaux souvenirs de nos étés passés en Corse. Une petite pensée pour Platoche.

Romain, merci pour ton écoute, tes conseils, tes moments un peu rasta, et nous rappeler que la chance n'est peut-être qu'à un cash près.

Max, pour partager nos doutes et moments de vie, notre amitié vaut plus pour moi que le 3/5 que tu mets à notre airbnb.

Caro et Robin, pour ce pacs romantique. Merci Jout pour cette magnifique reprise d'Ata kak.

Emma, Jafar 3000, notre Moulaquen, merci de toujours avoir des idées pour motiver les Moula.

Lison, à bientôt pour une 2^e saison du Baroto-Lison-Maria dégustation (peut-être aidés de notre plus beau homard **Timy**).

Julian, docteur le plus émérite du Moula, toujours là pour soigner les rhumes avec des shot de plantes. Merci pour ces moments dans ton resto, et ce service à la pipette.

Jeanne, Juanita, merci pour ta bonne humeur constante, nous faire prendre la vie plus à la légère.

Sido, pour nous ambiancer en dansant sur la piste ou en chantant avec les Solutions, combien de fois vais-je te dire de plus venir à la maison ?

Et **Aurélié, Bacry, Léo, Margaux, Virginie**.

Merci pour le Moulanoël, le Mouladream, et tous les moments partagés ensemble.

Les amis du M2,

Tony, Aurore, Emma, pour ces plaisirs d'avoir mangé des légumes de saison, nos soirées de travail nocturnes. Tony, merci pour ton soutien tout au long de ce M2, pour m'avoir appris à manier la pipette.

Sangsong, merci de t'être occupé de moi cette année à coups de muffins, d'avoir partagé nos galères de manip et de thèse, je ne te confierai jamais mes cellules ni quoi que ce soit de vivant.

Lara, pour ta gentillesse et ta bienveillance en toutes situation, et m'avoir montré qu'il faut que je relooke ma tenue de course.

Evelyne, Françoise et Zuzu, les mamans du labo qui s'occupent des petits M2 égarés. Merci pour votre bienveillance.

Et aussi **Jad, Lilia, Lisa, Romain, Yannick**.

Les grenoblois,

Lauren, ma 1^e co-interne, tu as continué à me guider, à m'aider et à me faire rire pendant tout mon internat. J'espère que mes cadeaux de thèses seront moins dangereux que les tiens, et bientôt refaire du parapente avec toi pour pouvoir enfin avoir accès à cette vidéo.

Elodie, pour ta bonne humeur, les potins, pouvoir parler d'autres choses que du ski, et faire de magnifiques tasses. A cette soirée sans jamais avoir réussi à trouver l'âge de Dj Prosper.

Chloé, avec ta volonté de fer ces dernières années.

Romain et Yanis, champions de lancer de hâche.

Charlotte (ou Victoria ? peu importe), j'espère que tu as gardé ton serre-tête aussi fièrement que moi.

La grande team réa, **Olivier, Julien, Baptiste, Maud, Pierrick L & Pierrick T, Cindy, Julie, Zoï, Alison, Léa, Yanis, Ophélie, Mathieu**, pour ce semestre à s'entraider même quand on était su'l'toit, apprendre à gérer les patients qui ont œil de verre et jambe de bois.

Le trèfle à 4 feuilles :

Clara, cheffe renommée de Chrysanthème 7 mais aussi une excellente partenaire de bureau toujours pleine d'énergie.

Pr Depotte De Latour, aussi un grand pousseur de seringue.

Gaëlle, notre force calme.

La team blastes, **Alexia, Lauren, Fabien, Eve, Lucile, Léa**. Hâte de refaire des restos avec vous, choisis consciencieusement par Fabien.

Celles qui auraient pû être des blastes Mathilde et Carla, pour votre bonne humeur et votre rire communicatif pendant mes 6 mois d'hdj.

Les coloc, ma famille grenobloise, merci pour ces années de cohabitation qui m'ont fait sentir à la maison, et qui me le font encore sentir dès que je reviens squatter votre salon. Je repenserai toujours à nos rando, nos soirées jeux de société, aux yaourts.

Margaux, notre responsable du planning de ménage, pour qui on est ravis d'aspirer les araignées.

Olivier, mon acolyte russe, merci pour cette première découverte du ski de rando dans ton châlet.

Lauriane, pour ta bonne humeur et ton optimisme à toute épreuve.

Julien, pour le partage des moments de vie, de galères, merci pour toutes ces sorties au ski.

Audrey, merci pour ta bonne humeur, ton rire communicatif et ces 6 mois de coloc. Robin et Micha vont bientôt pouvoir vivre de la thune de leurs femmes.

Guillaume, pour avoir à la fois inondé et brûlé notre cuisine, toutes ces heures de route que tu fais pour venir nous voir (oui, nous).

Les potes de l'internat, je n'aurais souhaité être confinée avec personne d'autre. Merci pour les soirées, les séances de sport et de peinture.

Adrian, ton rire résonne toujours dans ma tête quand je pense à la chanson de l'internat, merci de faire les efforts pour qu'on ne se perde pas de vue.

Seb et Romain, et cette partie de pétanque dans l'internat.

Marion R, pour m'avoir permis de passer le covid bien coiffée.

Léna, Lenoushka, merci pour cet été où j'ai pu découvrir la passion du surf.

Caro et Jérem, pour ce magnifique mariage.

Nordine, Thib, Lucie, Alicia, Mathilde S, Mathilde C, Vaea, Justine, Marion S, Blaise, Amau, Val, Marion C, Guillaume, Fanny, Raia, Kim.

À ma famille

Maman, mon exemple, mon premier soutien. Merci pour l'éducation que tu m'as donnée, m'avoir appris à être indépendante, pour tous ces beaux souvenirs de jeunesse, notamment nos vacances à Cres. Merci pour toutes ces années où tu m'as encouragé, jusqu'à ce que je puisse enfin quitter le nid (à seulement 23 ans).

Jean-Alain, pour ta gentillesse, nos discussions sur la vie pas toujours facile, et rendre ma maman heureuse depuis bientôt 10 ans.

Tata, pour ta spontanéité, ton optimisme et les bonnes rigolades. Robin me parle encore de son caillou.

Charles et Victor, pour m'avoir réveillé à Cres à grands bruits de casseroles.

Alain, pour cette sortie en moto dans les Calanques en lâchant prise (du guidon surtout).

Papa, qui m'a éduqué comme un garçon manqué (avec la coupe de cheveux qui va avec parfois), mais aussi comme une petite princesse avec un lit énorme. Merci pour tous les efforts que tu as faits, pour la peinture de ma chambre aussi bien dans ta maison qu'à l'internat, m'avoir fait découvrir l'équitation et fait grandir avec Cheyenne, et ces moments de repos à Thermapolis

Papi, Sabine, Coralie, Julien, Christine, Laurent pour ces étés en Ardèche, **Murielle, Lucian, Mathis, Flavie** pour tous ces repas de famille chaleureux chez vous.

Laurence et Olivier, quelle belle-famille (Olivier je m'améliore en jeux de mots), mon vélo Femme actuelle et les belles vacances en Sicile où j'ai pu découvrir les plaisirs d'être enfermée en voiture avec toute la famille Barraud.

Nonna, pour ta gentillesse et tous les thés de Noël.

Robin, le b, mon chef gyoza, notre capitaine. Merci pour ton soutien (même dans la conjonctivite), ta réassurance et ton amour qui me font me sentir belle même en Damart, me permettre de m'ouvrir à autre chose que la médecine.

Merci, sans vous tous, je n'en serais pas là aujourd'hui !

Résumé

Titre de la thèse : Comparaison de différents régimes de conditionnement séquentiel chez des patients allogreffés en situation de LAM en rechute ou réfractaire - Une étude rétrospective multicentrique sous l'égide de la SFGM-TC

Contexte : L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH) est le seul traitement potentiellement curatif pour les patients porteurs de leucémie aiguës myéloïdes (LAM) en rechute ou réfractaires (R/R). Elle est habituellement précédée d'une chimiothérapie de rattrapage pour tenter d'obtenir une rémission complète (RC) avant allogreffe, mais cette chimiothérapie peut retarder l'allogreffe et entraîner des toxicités, et la RC n'est pas toujours obtenue. Dans ce contexte, l'utilisation d'un conditionnement séquentiel, associant une chimiothérapie cytotoxique suivie d'un conditionnement d'intensité atténuée, est une pratique communément admise. Depuis une vingtaine d'années, différents régimes séquentiels ont été développés mais aucun n'est actuellement recommandé par rapport à un autre. Décrire les pratiques françaises actuelles et comparer leurs résultats semblent donc d'intérêt.

Matériel et méthodes : Nous avons conduit une étude multicentrique rétrospective sur les patients inclus dans le registre de la Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC) et ayant reçu un des 9 conditionnements séquentiels les plus pratiqués, réunis en 4 groupes, avant ACSH entre le 1^{er} janvier 2013 et le 31 décembre 2022.

Résultats : Pendant la période d'étude, 454 allogreffes ont été réalisées dans 32 centres. Quatre groupes de conditionnement ont été individualisés : CLOFA, pratiqué chez 87 patients, FLAG-IDA chez 35 patients dans 2 centres, FLAMSA chez 158 patients, et TEC-RIC chez 174 patients. La médiane d'âge est de 53.4 ans, avec des patients plus jeunes dans le groupe FLAG-IDA que dans les autres groupes. La prise de greffe a été observée chez 97.3% des patients. Une RC a été obtenue chez 77.6% des patients. Sur l'ensemble de la cohorte, la mortalité non liée à la rechute (NRM), survie sans progression (PFS), survie globale (OS) et survie sans rechute ni GvHD (GRFS) à 2 ans sont de 18.8%, 29.6%, 35.1% et 22.9%, respectivement. La survie globale est inférieure dans le groupe CLOFA, dû à un excès de NRM. L'incidence cumulée de rechute est de 51.7% à 2 ans, sans différence significative entre les groupes. Elle survient avec une médiane de 3 mois, et entraîne rapidement le décès. La rechute est la

principale cause de décès dans tous les groupes. L'arrêt rapide des immunosuppresseurs et les traitements préventifs de la rechute sont donc essentiels. Dans notre cohorte, seuls 25.4% des patients ont bénéficié d'un traitement préventif de la rechute.

Conclusion : Les 4 groupes de conditionnement les plus utilisés dans le registre de la SFGM-TC donnent des résultats comparables avec termes d'incidence de rechute, NRM, PFS, OS et GRFS, hormis le conditionnement de type CLOFA qui montre des résultats inférieurs. L'arrêt précoce des immunosuppresseurs et la mise en place rapide d'un traitement préventif de la rechute en l'absence de GvHD sont essentiels pour prévenir la rechute, qui reste la principale cause de décès.

Mots clés : leucémie aïgue myéloïde, rechute, réfractaires primaires, allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, conditionnement séquentiel

Abstract

Title: Comparison of different sequential conditioning regimens for allogeneic stem cell transplantation in patients with refractory or relapsed acute myeloid leukemia - A multicenter retrospective study of the SFGM-TC

Background: Allogeneic stem cell transplantation (ASCT) is the only potentially curative treatment for refractory or relapsed (R/R) acute myeloid leukemia (AML). It is usually preceded by chemotherapy to try to achieve complete remission (CR), but this chemotherapy can delay the transplantation and cause toxicities, and CR is not always achieved. In this context, the use of sequential conditioning regimens, combining cytotoxic chemotherapy followed by reduced intensity conditioning, is a commonly accepted practice. Over the past 20 years, various sequential schemes have been developed but none is currently recommended in relation to another. It is therefore of interest to describe current french practices and compare their results.

Materials and methods: We conducted a retrospective multicenter study on patients included in the register of the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC) and having received one of the 9 most commonly used sequential conditioning regimens, classified in 4 groups, before ASCT between January 1, 2013 and December 31, 2022.

Results: During the study period, 454 ASCT were performed in 32 centers. Four groups were individualized : CLOFA, performed in 87 patients, FLAG-IDA in 35 patients in 2 centers, FLAMSA in 158 patients, and TEC-RIC in 174 patients. The median age was 53.4 years, with younger patients in the FLAG-IDA group than in the other groups. Engraftment was observed in 97.3% of patients. A complete response (CR) was obtained in 77.6% of patients. Non-relapse mortality (NRM), progression-free survival (PFS), overall survival (OS) and 2-year GvHD-free/relapse-free survival (GRFS) were 18.8%, 29.6%, 35.1% and 22.9% respectively. Overall survival is lower in the CLOFA group, due to excess of NRM. The cumulative incidence of relapse was 51.7% at 2 years, with no significant difference between groups. It occurs with a median of 3 months, and quickly leads to death. Relapse is the leading cause of death in all groups. Early stop of immunosuppressive drugs and preventive treatment for relapse are therefore essential. In our cohort, only 25.4% of patients received prophylactic treatment for relapse.

Conclusion: The 4 most used groups of conditioning regimens in the SFGM-TC register give comparable results in terms of relapse incidence, NRM, PFS, OS and GRFS, except for CLOFA which shows lower results. Early cessation of immunosuppressive drugs and rapid implementation of preventive treatment for relapse in the absence of GvHD are essential to prevent relapse, which remains the leading cause of death.

Keywords: myeloid leukemia, relapse, primary refractory, hematopoietic stem cell transplant, sequential conditioning

Liste des abréviations

- CSH : cellules souches hématopoïétiques
- ACSH : allogreffe de cellules souches hématopoïétiques
- LAM : leucémie aiguë myéloïde
- SMD : syndrome myélodysplasique
- CMF : cytométrie en flux
- MRD : « measurable residual disease » ou maladie résiduelle mesurable
- ELN : European Leukemia Net
- TBI : « total body irradiation » ou irradiation corporelle totale
- CSP : cellules souches périphériques
- MO : moelle osseuse
- RC : rémission complète
- SFGM-TC : Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire
- DVNA 10/10 : donneur vivant non apparenté 10/10
- DVNA 9/10 : donneur vivant non apparenté 9/10
- SAL : sérum anti-lymphocytaire
- PTCy : « post-transplant cyclophosphamide » ou cyclophosphamide haute dose après allogreffe
- CNI : « calcineurine inhibitor » ou inhibiteur de calcineurine
- MMF : mycophenolate mofetyl
- DLI : « donor lymphocyte infusion » ou injection de lymphocytes du donneur
- GVL : « graft-versus-leukemia » ou effet du greffon contre la leucémie
- GvHD : « graft-versus-host-disease » ou maladie du greffon contre l'hôte
 - GvHDa : GvHD aiguë
 - GvHDc : GvHD chronique
- NRM : « non-relapse mortality » ou mortalité non liée à la rechute
- PFS : « progression-free survival » ou survie sans rechute
- OS : « overall survival » ou survie globale
- GRFS : « GvHD-free/RelapseFree Survival » ou survie sans GvHD ni rechute
- CMV : cytomégalovirus

Table des matières

Remerciements	7
Résumé	14
Abstract	16
Liste des abréviations	18
Table des matières	19
Table des figures	21
Liste des tableaux	22
I) Introduction	23
A) La leucémie aiguë myéloïde	23
1) Définition et épidémiologie.....	23
2) Diagnostic clinico-biologique	24
3) Facteurs pronostiques	27
4) Prise en charge thérapeutique.....	30
5) Réponse au traitement de première ligne	31
6) Echec du traitement de première ligne	32
B) L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques	34
1) Principe.....	34
2) Complications après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.....	36
3) Immunomodulation post-allogreffe et prophylaxie de la rechute	39
4) L'allogreffe de CSH dans les LAM en rechute ou réfractaires.....	40
5) Description des différents conditionnements séquentiels	41
C) Objectifs de l'étude	45
II) Matériel et méthodes	46
A) Population d'étude	46
B) Données recueillies	46
1) Données concernant le patient.....	46
2) Données concernant la leucémie aiguë	47
3) Données concernant l'allogreffe de CSH.....	47
4) Données concernant l'évolution après allogreffe de CSH	47
C) Méthodologie statistique	48

III) Résultats	50
A) Description des différents conditionnements.....	50
B) Caractéristiques de la LAM et de l'allogreffe	52
1) Données concernant le patient.....	52
2) Données concernant la leucémie aiguë	52
3) Données concernant l'allogreffe de CSH.....	53
C) Évolution après allogreffe de CSH	57
1) Prise de greffe et chimérisme	57
2) Réponse et rechute	57
3) Traitement préventif de la rechute	58
4) GvHD et mortalité toxique.....	58
5) PFS, OS et GRFS	59
6) Causes de décès.....	59
7) Analyses univariées et multivariées	68
IV) Discussion.....	76
A) Comparaison des différents groupes	76
B) Moment propice pour l'allogreffe.....	78
C) Choix du donneur et prophylaxie de la GvHD.....	78
D) Mortalité non liée à la rechute	79
E) Rechutes	80
F) Traitements préventifs de la rechute.....	81
G) Forces et limites de l'étude	83
H) Conclusion.....	84
Bibliographie.....	86
Annexes	106
Résumé	110

Table des figures

Figure 1 : International Consensus Classification (ICC) 2022 des LAM	27
Figure 2 : Schéma du conditionnement FLAMSA-RIC avec busulfan-cyclophosphamide ou TBI-cyclophosphamide	41
Figure 3 : Schéma du conditionnement FLAMSA-BuMel	42
Figure 4 : Schéma du conditionnement SET-RIC	43
Figure 5 : Schéma du conditionnement TEC-RIC dans les cas de donneurs haplo-identiques	44
Figure 6 : Incidence cumulée de rechute selon le groupe de conditionnement.....	65
Figure 7 : Survie sans progression selon le groupe de conditionnement	65
Figure 8 : Survie globale selon le groupe de conditionnement	66
Figure 9 : GRFS selon le groupe de conditionnement	66
Figure 10 : Incidence cumulée de GvHDc selon le groupe de conditionnement	67
Figure 11 : Incidence cumulée de NRM selon le groupe de conditionnement	67

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification OMS 2022 des leucémies aiguës myéloïdes	25
Tableau 2 : Anomalies classant dans le groupe des LAM-MR selon la classification OMS 2022	26
Tableau 3 : Stratification pronostique de la LAM selon la classification ELN 2022	29
Tableau 4 : Critères de Glucksberg modifiés pour chaque organe	37
Tableau 5 : Classification de Glucksberg	38
Tableau 6 : Échelle de gravité du consensus NIH	38
Tableau 7 : Grade global de la GvHD chronique	38
Tableau 8 : Caractéristiques des différents groupes de conditionnement séquentiels.....	51
Tableau 9 : Caractéristiques de la LAM et de l'allogreffe	56
Tableau 10 : Évolution après allogreffe de CSH selon les groupes.....	62
Tableau 11 : Devenir des patients ayant rechuté.....	63
Tableau 12 : Prise en charge des patients en RC dans les 100 premiers jours.....	64
Tableau 13 : Analyses univariées des facteurs pronostiques pour les principaux résultats à 2 ans.....	72
Tableau 14 : Analyses univariées du traitement prophylactique de la GvHD chez les patients du groupe TEC-RIC avec donneurs haplo-identiques, à 2 ans	72
Tableau 15 : Analyses univariées de l'influence de la GvHD aiguë et chronique sur les résultats à 2 ans.....	73
Tableau 16 : Analyse multivariée des facteurs influençant l'OS, la PFS, l'incidence de rechute et la NRM à 2 ans.....	74
Tableau 17 : Analyse multivariée des facteurs influençant la GvHDa, GvHDc et la GRFS	75
Tableau 18 : Détail de comorbidités entrant dans le score HCT-CI	107

I) Introduction

A) La leucémie aiguë myéloïde

1) Définition et épidémiologie

Les leucémies aiguës (LA) sont une pathologie maligne clonale de la cellule souche hématopoïétique (CSH) ou des progéniteurs hématopoïétiques, de la lignée myéloïde ou lymphoïde. Elles sont caractérisées par l'association de mutations somatiques induisant un blocage de différenciation au stade de blastes, et une prolifération anormale de ces cellules dans la moelle osseuse. Chez l'adulte, la leucémie aiguë myéloïde (LAM) est plus fréquente que la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL). La LAM se définit par l'accumulation de $\geq 20\%$ de blastes myéloïdes ; ce seuil n'est pas nécessaire en cas d'anomalies cytogénétiques récurrentes tel que dans les LAM promyélocyaires avec t(15;17), et les LAM avec mutations du core-binding factor (CBF), c'est-à-dire les LAM avec t(8 ;21) créant le gène de fusion RUNX1-RUNX1T1, et les LAM avec inv(16) menant au gène de fusion CBF β -MYH11 (classifications ICC 2022 et OMS 2022) (1,2). La moelle osseuse étant un compartiment inextensible, cet excès de blastes entraîne une baisse des autres cellules de la moelle osseuse tels que les globules rouges, globules blancs et plaquettes, ce qui mène à des cytopénies dans le sang périphérique.

En France métropolitaine, le nombre de nouveaux cas de LAM était estimé à 3428 en 2018. L'âge médian au diagnostic est de 68 ans et l'incidence augmente avec l'âge (3,4). Le pronostic est mauvais, avec une survie à 5 ans de 27%, sauf dans les cas avec anomalies cytogénétiques récurrentes.

Dans la majorité des cas, aucun facteur étiologique n'est retrouvé, on parle alors de LAM de novo. La LAM peut parfois être secondaire à une chimiothérapie (notamment agents alkylants et inhibiteurs de la topoisomérase II) ou une radiothérapie, compliquer un syndrome myélodysplasique (SMD) ou myéloprolifératif (SMP), ou survenir dans un contexte de syndrome de prédisposition (5).

2) Diagnostic clinico-biologique

Les LAM constituent une urgence diagnostique et thérapeutique. Sur le plan clinique, on observe surtout les conséquences des cytopénies. La baisse des plaquettes (thrombopénie) entraîne des saignements, essentiellement des muqueuses (épistaxis, gingivorragies) et un purpura. La baisse des globules rouges (anémie) génère une dyspnée et une asthénie. La baisse des globules blancs, et surtout des polynucléaires neutrophiles (neutropénie) peut être responsable d'infections, principalement de la sphère ORL. L'hyperleucocytose est classiquement définie par un taux de globules blancs ≥ 100 G/L, mais ce seuil peut varier en fonction du type de LAM. L'hyperleucocytose au diagnostic augmente la mortalité lors de l'induction du fait d'un risque de leucostase, de syndrome de lyse tumoral et de coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD), et augmente le risque de rechute (6). Un syndrome tumoral (adénopathies, hépatosplénomégalie, hypertrophie gingivale) peut être observé, mais moins fréquemment que dans les LAL.

Le diagnostic de LAM est fait sur l'analyse cytologique d'une aspiration de moelle osseuse (myélogramme). La cytochimie met en évidence une activité enzymatique de la myéloperoxydase. L'immunophénotypage par cytométrie en flux (CMF), la cytogénétique et la biologie moléculaire permettent de préciser le diagnostic, d'obtenir des données sur le pronostic, de trouver des cibles thérapeutiques et de suivre la maladie résiduelle.

Deux classifications peuvent être utilisées pour classer la LAM au diagnostic : les classifications ICC 2022 et OMS 2022. Elles ont pour but de mieux intégrer les données de biologie moléculaire pour optimiser la prise en charge.

La classification OMS 2022 est simplifiée par rapport à la classification OMS 2016 (2). Elle classe les LAM en 2 groupes : les LAM définies par des anomalies génétiques récurrentes, et en cas d'absence d'anomalie récurrente les LAM définies selon le degré de différenciation des blastes. Le diagnostic des LAM liées à une myélodysplasie (LAM-MR) ne repose plus sur la morphologie médullaire, mais sur la présence de certaines anomalies cytogénétiques et/ou la mutation d'un des 8 gènes suivants, présents dans $> 95\%$ des LAM liées aux SMD et SMD/SMP : ASXL1, BCOR, EZH2, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, ZRSR2 (7).

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 1 : Classification OMS 2022 des leucémies aiguës myéloïdes (2)

Cytogenetic and molecular abnormalities defining acute myeloid leukaemia, myelodysplasia-related.

Defining cytogenetic abnormalities

Complex karyotype (≥ 3 abnormalities)

5q deletion or loss of 5q due to unbalanced translocation

Monosomy 7, 7q deletion, or loss of 7q due to unbalanced translocation

11q deletion

12p deletion or loss of 12p due to unbalanced translocation

Monosomy 13 or 13q deletion

17p deletion or loss of 17p due to unbalanced translocation

Isochromosome 17q

idic(X)(q13)

Defining somatic mutations

ASXL1

BCOR

EZH2

SF3B1

SRSF2

STAG2

U2AF1

ZRSR2

Tableau 2 : Anomalies classant dans le groupe des LAM-MR selon la classification OMS 2022 (2)

La classification ICC 2022 est hiérarchique, avec les anomalies génétiques récurrentes qui prévalent sur les autres anomalies (1). L'ICC 2022 introduit une nouvelle catégorie SMD/LAM en cas de blastose médullaire ou sanguine entre 10 et 19%, afin de mieux prendre en compte le continuum entre syndromes myélodysplasiques (SMD) de haut risque et LAM. Ces patients sont éligibles aux traitements des SMD et des LAM. Un antécédent de thérapie cytotoxique, de SMD, SMD/SMP ou de prédisposition germinale sont utilisés comme des qualificatifs en plus du diagnostic, dans le but de réduire la confusion causée par le chevauchement important des catégories antérieures.

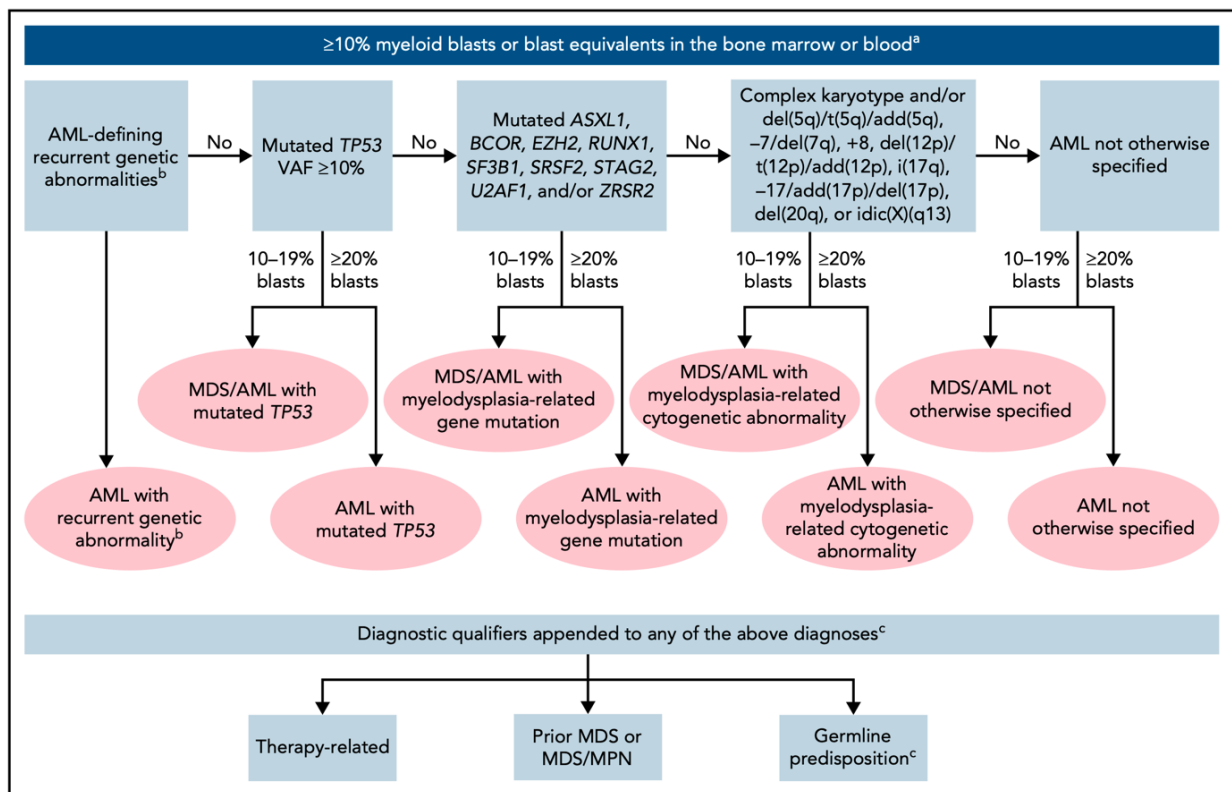


Figure 1 : International Consensus Classification (ICC) 2022 des LAM (1)

Il existe des différences entre ces 2 classifications : dans la classification OMS 2022, il n’y a pas de seuil de blasts nécessaire en cas d’anomalie génétique récurrente (à l’exception des LAM avec mutation mono ou biallélique de CEBPA ou réarrangement BCR::ABL1 où le seuil reste à 20%, pour différencier leucémie myéloïde chronique (LMC) et LAM dans le cas du réarrangement BCR::ABL1), alors que dans la classification ICC 2022 le seuil est de 10% de blasts en cas d’anomalie génétique récurrente (à l’exception des LAM avec réarrangement BCR::ABL1 où le seuil reste à 20%).

3) Facteurs pronostiques

Le pronostic des LAM repose sur :

- Le caractère primitif, ou secondaire à un syndrome myélodysplasique ou myéloprolifératif, ou à une chimiothérapie antérieure en raison d’un cancer (8)

- L'âge, qui conditionne l'intensité de la chimiothérapie
- Les caractéristiques cytogénétiques et moléculaires (9)
- La réponse à la chimiothérapie de première ligne. Celle-ci est évaluée en premier lieu sur le plan cytologique. En cas de réponse cytologique, la réponse peut être évaluée plus précisément par la maladie résiduelle mesurable ou « measurable residual disease » (MRD), réalisée par cytométrie en flux (CMF) ou technique de biologie moléculaire

L'European Leukemia Net (ELN) est une classification pronostique réalisée au diagnostic. Elle stratifie les LAM en 3 groupes de risque (favorable, intermédiaire et défavorable) selon leurs caractéristiques cytogénétiques et moléculaires. L'ELN 2022 succède à l'ELN 2017 (10). Elle a été actualisée du fait de l'avancée des connaissances sur la pathogénèse moléculaire de la LAM avec le développement du Next Generation Sequencing (NGS), l'amélioration de la détection de la MRD, le développement de nouvelles thérapies telles que les inhibiteurs de FLT3, IDH1, IDH2, Bcl2, et l'amélioration du pronostic après allogreffe de CSH. Dans la classification ELN 2017, les patients pouvaient être classés dans les groupes favorable, intermédiaire ou défavorable selon le statut NPM1 et le ratio allélique de FLT3-ITD. Le ratio allélique de FLT3-ITD n'est plus pris en compte dans la classification ELN 2022 ; les patients avec mutation FLT3-ITD présentent maintenant tous un pronostic intermédiaire, quel que soit le statut NPM1, s'ils n'ont pas d'anomalie les classant dans le groupe défavorable (11). Ceci est dû au manque de standardisation pour mesurer le ratio allélique, l'effet du traitement par midostaurine, et le rôle croissant de la MRD dans la prise de décision pour la suite du traitement. Les mutations associées aux syndromes myélodysplasiques classent les patients en groupe de risque défavorable, et plusieurs nouvelles mutations ont été ajoutées à ce groupe (BCOR, EZH2, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, ZRSR2, en plus d'ASXL1 et RUNX1 présentent dans l'ancienne classification). La présence d'une mutation in-frame (ne décalant pas le cadre de lecture) affectant le domaine 'leucine zipper' (bZIP) de CEBPA est associée à un pronostic favorable, qu'il s'agisse d'une mutation mono ou biallélique (12). La classification ELN permet de prévoir la réponse à la chimiothérapie et la survie globale, et émet des recommandations quant au traitement des LAM. Un patient peut néanmoins changer de groupe selon sa réponse à la 1^e ligne de chimiothérapie, notamment grâce au suivi de la MRD. Une première cohorte de validation sur 513 patients a observé, après une médiane de suivi de 36 mois, une survie globale non atteinte, de 16.8 mois et 9.7 mois dans les groupes ELN 2022 favorable, intermédiaire et défavorable, respectivement (13). Quinze pourcents des

patients ont changé de groupe de risque entre la classification ELN 2017 et ELN 2022. Une étude récente évaluant l'impact du groupe de risque selon l'ELN 2022 après ACSH a démontré un impact négatif du groupe défavorable sur l'incidence de rechute, et des groupes intermédiaires et défavorables sur la survie globale, par comparaison avec le groupe favorable (14).

Table 6. 2022 ELN risk classification by genetics at initial diagnosis*

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 TP53^a

**Complex karyotype: ≥ 3 unrelated chromosome abnormalities in the absence of other class-defining recurring genetic abnormalities; excludes hyperdiploid karyotypes with three or more trisomies (or polysomies) without structural abnormalities.

††Monosomal karyotype: presence of two or more distinct monosomies (excluding loss of X or Y), or one single autosomal monosomy in combination with at least one structural chromosome abnormality (excluding core-binding factor AML).

‡‡For the time being, these markers should not be used as an adverse prognostic marker if they co-occur with favorable-risk AML subtypes.

^aTP53 mutation at a variant allele fraction of at least 10%, irrespective of the TP53 allelic status (mono- or biallelic mutation); TP53 mutations are significantly associated with AML with complex and monosomal karyotype.

Tableau 3 : Stratification pronostique de la LAM selon la classification ELN 2022 (10)

4) Prise en charge thérapeutique

Le traitement de première intention des patients pouvant recevoir une chimiothérapie intensive comprend une chimiothérapie d'induction par anthracyclines et cytarabine, afin d'obtenir une rémission complète (RC) (10). Chez les patients de moins de 60 ans, 60-85% des patients obtiennent une RC après induction (15–17). Chez les patients de plus de 60 ans, le taux de RC est moindre (40-60%), car ils présentent plus d'anomalies cytogénétiques défavorables et/ou de comorbidités (18). Une formulation liposomale de cytarabine et daunorubicine selon un rapport molaire fixe de 5:1, appelée CPX-351, les protège de leur élimination par l'organisme et permet une meilleure synergie (19). Cette formulation est utilisée chez les patients adultes avec un diagnostic de LAM secondaire à un traitement ou de LAM avec anomalies associées aux myélodysplasies nouvellement diagnostiquées et éligibles à une chimiothérapie d'induction intensive (20). Elle permet une augmentation significative du taux de rémission et de la survie globale par rapport au traitement standard (21). Cette augmentation du taux de rémission permet d'amener plus de patients à l'allogreffe, et la survie des patients allogreffés en RC est meilleure dans le groupe traité par CPX-351 par rapport au traitement standard.

Le gemtuzumab-ozogamicin (GO) est un anticorps monoclonal anti-CD33 qui peut être ajouté à la daunorubicine et la cytarabine pour les LAM naïves de traitement exprimant le CD33 (à l'exception de la leucémie aiguë promyélocytaire) (22). Il n'améliore pas le taux de rémission complète, mais diminue de façon significative le risque de rechute et améliore la survie globale à 5 ans chez les patients de risque cytogénétique favorable ou intermédiaire (23).

Des thérapies ciblées ciblant les mutations *FLT3* ont été approuvées en première ligne, en adjonction à la chimiothérapie intensive dans les LAM avec mutation du gène *FLT3* (24,25). Dans l'essai RATIFY, l'adjonction de midostaurine, inhibiteur de tyrosine kinase anti-*FLT3*, a permis d'augmenter la survie globale à 4 ans de 44.3% à 51.4% chez des patients âgés de 18 à 59 ans (24). Elle peut également être utilisée chez les patients plus âgés (26). Dans l'essai QuANTUM-First, l'adjonction du quizartinib a permis d'augmenter la survie globale médiane de 31.9 mois avec quizartinib, versus 15.1 mois avec placebo chez des patients âgés de 18 à 75 ans (25).

L'ivosidenib est un inhibiteur d'isocitrate déshydrogénase 1 (IDH1) qui peut être utilisé en association avec l'azacitidine dans les LAM nouvellement diagnostiquées avec une mutation

IDH1 R132, chez des patients non éligibles à la chimiothérapie d'induction standard et aux alternatives disponibles (27).

5) Réponse au traitement de première ligne

La RC se définit par une blastose médullaire inférieure à 5%, la présence de précurseurs hématopoïétiques dans la moelle osseuse, et une reconstitution hématologique périphérique avec des polynucléaires neutrophiles (PNN) sanguins supérieurs à 1 G/L et des plaquettes supérieures à 100 G/L (10). Il peut également y avoir une RC avec récupération hématologique partielle (RCh), avec des PNN $\geq 0,5$ G/L et des plaquettes ≥ 50 G/L, avec un pronostic généralement moins bon qu'en cas de rémission complète (26). La récupération hématologique incomplète (RCi) est définie par des PNN < 1 G/L ou des plaquettes < 100 G/L, mais ne rentrant pas dans la définition de RCh.

La réponse au traitement est évaluée par la blastose médullaire et sanguine, mais aussi par la MRD, qui permet d'évaluer la réponse plus profondément en cas de RC ou RCi. La MRD permet d'affiner le risque de rechute en cas de rémission et d'identifier précocement une rechute pour mettre en place des stratégies pré-emptives (29–31). Une rechute moléculaire est définie par une conversion d'une MRD négative en MRD positive, ou une augmentation de la MRD > 1 log entre 2 prélèvements (31). La MRD est évaluée soit en cytométrie en flux, soit en biologie moléculaire par PCR quantitative après transcription inverse ou « reverse transcriptase quantitative PCR » (RT-qPCR) ou PCR digitale (dPCR).

En cas de remission complète, la cure d'induction est suivie de 3 cures de consolidation par cytarabine à dose intermédiaire ou « intermediate-dose cytarabine » (IDAC), 1.5 g/m^2 2 fois par jour pendant 3 jours, en cas de LAM de pronostic favorable ou intermédiaire avec MRD négative (10). Une étude récente a démontré une non-infériorité de l'IDAC par comparaison à la cytarabine à forte dose ou « high-dose cytarabine » (HDAC) concernant la survie globale, sans différence significative concernant l'incidence de rechute (32). L'IDAC expose à moins de toxicités neurologiques et hématologiques. Dans les LAM CBF, on observe un taux de rémission d'environ 90% après induction par anthracyclines et cytarabine (33,34), mais un haut

risque de rechute ; c'est pourquoi une consolidation par HDAC, 3 g/m² 2 fois par jour pendant 3 jours est préférée (35,36).

En cas de RC, la cure d'induction est suivie d'une allogreffe de CSH pour les LAM de pronostic intermédiaire ou défavorable, ou avec MRD positive, car le risque de rechute excède 35-40% (37,38). Cette allogreffe peut être pratiquée d'emblée après la cure d'induction, mais est en pratique souvent réalisée après 1 ou 2 cures de consolidation, le temps d'organiser la greffe (recherche, identification et validation d'un donneur, évaluation pré-greffe du patient).

Les patients présentant une rechute moléculaire sur la MRD peuvent recevoir un traitement pré-emptif tel qu'une allogreffe de CSH, une chimiothérapie intensive ou non-intensive, ce qui améliore la survie globale par rapport à un traitement réalisé une fois que la rechute cytologique est survenue (39).

6) Échec du traitement de première ligne

L'échec de traitement comprend les LAM réfractaires, ou en rechute après une réponse initiale.

Une LAM est dite réfractaire si le patient n'atteint pas une RC, RCh ou RCi après 2 cures d'induction contenant de la cytarabine haute dose, ou à J180 si un traitement moins intensif a été initié (10).

Une LAM en rechute est définie par la réapparition de $\geq 5\%$ de blastes dans la moelle osseuse, la réapparition de blastes dans ≥ 2 échantillons de sang périphérique prélevés à au moins 1 semaine d'intervalle, ou le développement d'une atteinte extra-médullaire (10). Lors de la rechute, il est recommandé de refaire une évaluation moléculaire, pour chercher notamment l'émergence ou la disparition de mutations *IDH1/IDH2*, *FLT3-ITD* ou *FLT3-TKD* (40,41) qui peuvent conditionner la stratégie thérapeutique par ciblable par des thérapeutiques spécifiques.

10-20% des patients présentent une LAM réfractaire, et plus de 50% des patients présenteront une rechute (11,42). Le pronostic des patients en situation de LAM R/R est encore sombre malgré l'amélioration des soins de support, le développement de nouvelles molécules

et stratégies thérapeutiques innovantes. Les possibilités de traitement de rattrapage (chimiothérapie, thérapeutiques ciblées, allogreffe) dépendent à la fois de critères liés au patient (âge, état général, comorbidités) et à sa maladie (traitements antérieurs reçus, anomalies cytogénétiques et moléculaires).

Différents schémas de chimiothérapie de rattrapage ont été rapportés : FLAG, FLAG-IDA +/- venetoclax, clofarabine-cytarabine, cladricine-cytarabine-G-CSF (CLAG), mitoxantrone-etoposide-cytarabine (MEC), mitoxantrone-cytarabine-gemtuzumab ozogamicin (MIDAM) (43–48). Peu de comparaisons ont été réalisées entre ces différents schémas de rattrapages. Le schéma de type CLAG apporte une RC chez plus de patients et améliore la survie globale par comparaison au schéma de type MEC (49). Ces chimiothérapies de rattrapage permettent d'obtenir dans 23-60% des cas une 2^{ème} réponse, mais la plupart des patients vont rechuter rapidement et la survie globale reste extrêmement sombre, de l'ordre de 4 à 12 mois. Dans les LAM FLT3 mutées R/R, le gilteritinib a été comparé, dans l'essai de phase III randomisé ADMIRAL, au traitement « standard » de rattrapage intensif ou non choisi par l'investigateur, et a démontré un gain significatif en termes de survie globale. La plupart des patients vivants après 2 ans et sans rechute avaient été allogreffés (50). Cet essai a permis au gilteritinib d'obtenir une AMM dans le traitement des LAM FLT3 R/R. Dans les LAM R/R avec mutation *IDH1*, l'ivosidenib a montré des taux de réponse intéressants aux alentours de 40% avec parfois des réponses durables et la possibilité de mener ces patients à l'allogreffe. L'ivosidenib est actuellement disponible en France en accès compassionnel en monothérapie dans les LAM avec mutations *IDH1* (51). Les patients avec LAM R/R peuvent également être inclus dans des essais cliniques avec de nouvelles thérapies. La médecine de précision se développe, pour choisir le traitement de rattrapage en fonction de la sensibilité ex-vivo des cellules leucémiques aux chimiothérapies (52).

L'allogreffe de CSH est pour l'instant le seul traitement qui permet d'obtenir chez certains patients une rémission et une survie prolongées (53–55). Elle est habituellement précédée d'une chimiothérapie de rattrapage pour tenter d'obtenir une RC préalable. Cependant, essayer d'obtenir une RC peut retarder l'allogreffe et mener à des toxicités secondaires aux chimiothérapies, et la RC n'est pas toujours obtenue. C'est dans ce contexte qu'un essai multicentrique prospectif randomisé a été mené en Allemagne chez des patients avec LAM R/R (ASAP trial), pour comparer le fait de réaliser une allogreffe d'emblée après un conditionnement séquentiel (éventuellement précédée d'un traitement par cytarabine ou

mitoxantrone à faible dose pour éviter la prolifération de la LAM) par rapport à une approche plus conventionnelle avec 1 cycle de chimiothérapie de rattrapage par HiDAC + mitoxantrone, puis allogreffe quel que soit le statut de la maladie (56). Presque tous les patients ont été allogreffés (96% dans le groupe allogreffe d'emblée vs 91% dans le groupe chimiothérapie). Concernant le critère de jugement principal, la RC à J56 après allogreffe, la non-infériorité au seuil de significativité de 2.5% n'a pas pu être démontrée (83% dans le groupe allogreffe d'emblée vs 79% dans le groupe chimiothérapie), notamment car presque tous les patients du groupe chimiothérapie ont été allogreffés, alors que seuls 51% étaient en RC après chimiothérapie de rattrapage. La survie globale et la PFS à 4 ans sont similaires entre les 2 groupes (46% vs 49%, et 47% vs 49%). On observe moins d'effets indésirables non hématologiques dans le groupe allogreffe d'emblée, notamment moins d'infections, et l'allogreffe est réalisée plus précocement (médiane après randomisation 4.4 semaines vs 7.9 semaines). D'autres essais seront nécessaires pour évaluer si les patients avec LAM R/R peuvent bénéficier d'une allogreffe d'emblée si un donneur est rapidement disponible et que la LAM n'est pas trop proliférante.

B) L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

1) Principe

L'allogreffe de CSH est une thérapie cellulaire qui vise à remplacer la moelle osseuse pathologique d'un patient par celle d'un donneur sain, capable de détecter des cellules cancéreuses. Son but est de traiter la pathologie ou d'éviter sa rechute, par l'intermédiaire d'un effet allogénique du greffon contre la maladie, appelé « graft-versus-leukemia » (GvL).

Un conditionnement est réalisé avant la greffe, avec un but anti-tumoral mais aussi immunosuppresseur, pour faciliter la prise de greffe. Ce conditionnement comprend une chimiothérapie, associée ou non à une radiothérapie de type irradiation corporelle totale ou « total body irradiation » (TBI). On distingue deux types de conditionnements : les conditionnements myéloablatifs ou « myeloablative conditioning » (MAC) et les conditionnements atténués ou « reduced-intensity conditioning » (RIC). L'intensité du conditionnement choisi dépend de la maladie, de l'âge et de l'état général du patient, des

comorbidités, des traitements antérieurs reçus. Les conditionnements myéloablatifs peuvent être utilisés jusqu'à 65 ans, ont l'avantage d'améliorer la survie globale en diminuant le risque de rechute comparativement aux conditionnements atténués (57). Les conditionnements de type RIC sont utilisés chez les sujets âgés et/ou avec une altération de l'état général car ils sont moins toxiques, et permettent une prise de greffe plus rapide et un effet GvL précoce (58,59). Ils exposent cependant à un taux plus important de rechute (60,61).

Les comorbidités du patient sont évaluées à l'aide du score Hematopoietic Cell Transplantation-specific Comorbidity Index (HCT-CI) (62,63), utilisé pour prévoir la mortalité non liée à la rechute ou « non relapse mortality » (NRM).

Les CSH greffées proviennent de la moelle osseuse (MO) ou de cellules souches périphériques (CSP) d'individus apparentés ou non (donneurs sur fichier), et plus rarement de sang de cordons, aussi appelés unités de sang placentaire (USP). Dans le cas des LAM, les CSH proviennent le plus souvent de CSP, car elles entraînent une meilleure prise de greffe et un effet GvL plus important que les CSH prélevées au niveau de la moelle osseuse. Par contre, elles entraînent plus de GvHD que les greffons de MO (64,65). Selon les recommandations de la Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC), parmi l'ensemble des critères influant sur la qualité d'un prélèvement, on note la richesse du prélèvement en cellules CD34+ pour les greffons de CSP, ou en CNT pour les greffons issus de la MO (66).

Selon la compatibilité du système « human leukocyte antigen » (HLA) entre le receveur et le donneur, on définit une greffe comme géno-identique (donneur apparenté avec une compatibilité des 5 gènes HLA-A,-B,-C,-DRB1 et -DQB1 à 10/10 allèles), donneur vivant non apparenté 10/10 (donneur avec une compatibilité HLA 10/10, DVNA 10/10), donneur vivant non apparenté 9/10 (existence d'une ou plusieurs incompatibilités HLA, DVNA 9/10), ou haplo-identique (donneur apparenté partageant une seule copie identique du chromosome 6 portant le locus HLA, soit 5/10). Des résultats équivalents ont été observés après allogreffe avec donneur géno-identique et DVNA 10/10 (67). Si ce type de donneur n'est pas disponible, il faut alors se tourner vers un DVNA 9/10 ou un donneur haplo-identique. Une allogreffe avec donneur haplo-identique a tendance à être associée à plus de GvHD, donc plus de NRM, mais moins de rechute, menant à une survie globale similaire aux greffes avec donneurs géno-identiques ou DVNA 10/10 (68).

La prophylaxie de la GvHD après l'allogreffe varie essentiellement selon le type de donneur. Le sérum anti-lymphocytaire (SAL) et le cyclophosphamide haute dose en post greffe ou "post-transplant cyclophosphamide" (PTCy) 100 mg/kg déplètent le patient en lymphocytes T. Le SAL diminue l'incidence de GvHDc sans augmenter le risque de rechute dans les allogreffes avec donneurs géno-identiques ou DVNA 10/10, et reste recommandé dans les allogreffes avec DVNA 9/10 (69,70). Il retarde cependant la reconstitution immunitaire et augmente la sensibilité aux infections opportunistes (71). Le PTCy a été développé initialement dans les greffes haplo-identiques, mais a ensuite montré une meilleure NRM, PFS et OS que le SAL dans les allogreffes avec DVNA 10/10 et 9/10 (72–75). Le SAL ou le PTCy restent tous les 2 recommandés dans les greffes DVNA 10/10 ou 9/10 (70). Nous n'avons pas trouvé d'étude comparant le SAL et le PTCy dans le cas de donneurs géno-identiques, et le SAL reste pour l'instant recommandé dans ce cas. Récemment, des doses plus faibles de cyclophosphamide (80 mg/kg) ont montré le même résultat sur la diminution de l'incidence de GvHDc, avec une meilleure récupération hématologique et moins d'événements cardiaques (76). Le PTCy peut également être diminué à 70 mg/kg et associé au SAL, sans incidence sur le taux de GvHDa et GvHDc, mais avec une amélioration de la survie sans progression (PFS) et de la survie sans GvHD et sans rechute (GRFS) comparé au PTCy 100 mg/kg seul, dans les allogreffes avec donneurs haplo-identiques (77). La prophylaxie de la GvHD associe aux traitements précédents un anti-calcineurine ou « calcineurine inhibitor » (CNI), ciclosporine ou tacrolimus (78) et un anti-métabolite, mycophenolate mofetyl (MMF) ou methotrexate. Le methotrexate n'est cependant pas conseillé avec un conditionnement séquentiel, car la prise de greffe est plus longue qu'avec le MMF (79,80).

2) Complications après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Plusieurs complications peuvent survenir, surtout dans les semaines et mois après l'allogreffe de CSH.

La GvHD est un effet indésirable majeur après allogreffe. Elle repose sur le postulat de Billingham qui décrit trois conditions nécessaires au développement d'une réaction du greffon contre le receveur : le greffon contient des cellules immunocompétentes, le receveur exprime des antigènes majeurs ou mineurs absents chez le donneur, et est incapable de détruire le greffon

(81). Historiquement, dans le cadre de conditionnements MAC, elle était qualifiée d'aigüe (GvHDA) lorsque se manifestait dans les 100 jours après l'allogreffe, et de chronique (GvHDC) après 100 jours. Avec le développement des RIC, cette dichotomie est moins franche, et des formes cliniques de GvHDC apparaissent plus précocement, on parle « d'overlap syndrome ».

La GvHDA se traduit par une destruction des tissus de l'hôte dans le tube digestif, le foie ou la peau par les lymphocytes T du donneur. Elle survient chez environ 50% des patients. Les facteurs de risque de GvHDA sont le degré de mésappariement HLA, l'âge avancé du donneur et du receveur, les donneurs féminins pour des receveurs masculins, et les greffons de CSP (82). Son pronostic est lié à sa gravité, évaluée cliniquement selon les critères et la classification de Glucksberg, complétée par la classification de Harris en 2016 (83–85). Le grade de la GvHDA repose sur le degré d'atteinte de chaque organe. Les critères et la classification de Glucksberg sont détaillées dans les tableaux 4 et 5. La survie à 5 ans est de 25% pour une GvHD grade III et de 5% pour une GvHD grade IV (86). Un traitement systémique par corticothérapie est nécessaire en cas de GvHDA grade II ou plus (87,88), et la moitié des patients obtiennent une réponse complète. Dans l'étude la plus récente conduite par l'EBMT, la GvHD représente la deuxième cause de mortalité post allogreffe après la rechute, soit 18% des décès (89).

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

Tableau 4 : Critères de Glucksberg modifiés pour chaque organe (83)

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

Tableau 5 : Classification de Glucksberg (84)

La GvHD chronique touche les mêmes organes que la GvHD aiguë, mais peut atteindre aussi les muqueuses, les phanères, l'appareil locomoteur, respiratoire, cardiovasculaire... (90,91). Elle entraîne une inflammation puis une fibrose des tissus, ce qui peut altérer la qualité de vie ou augmenter la mortalité. La sévérité de la GvHD chronique est également évaluée par un score de gravité, prédictif de la survie. Ce score prend en compte chaque organe pour aboutir à un grade global de sévérité, détaillé dans les tableaux 6 et 7 (90). Elle est traitée en premier lieu par une augmentation ou la reprise des immunosuppresseurs et l'initiation d'une corticothérapie systémique en cas de GvHDc modérée ou sévère (70). Environ 50% des GvHDc deviennent réfractaires ou dépendantes aux corticoïdes, justifiant d'une indication de traitement par ruxolitinib (92,93).

Score 0	Pas de symptomatologie
Score 1	Symptômes légers
Score 2	Symptômes modérés
Score 3	Symptômes sévères

Tableau 6 : Échelle de gravité du consensus NIH (90)

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

Tableau 7 : Grade global de la GvHD chronique (90)

Les complications infectieuses sont la troisième cause de mortalité post allogreffe (13.6% des décès). L'immunosuppression profonde résulte de l'hétopathie sous-jacente, du conditionnement pour l'allogreffe et du traitement immunosuppresseur post-greffe. On observe surtout des infections bactériennes, des réactivations virales (CMV, EBV, HHV6, HSV, VZV, BKV) et des infections fongiques (Candida spp, Aspergillose pulmonaire invasive, Pneumocystose). Concernant le CMV, les patients les plus à risque d'infection à CMV sont les receveurs positifs (R+) (94). Une étude de phase 3 a prouvé l'efficacité de la prophylaxie primaire par letermovir sur le nombre d'infections à CMV cliniquement significatives ainsi que sur la mortalité toutes causes confondues à la 24^e semaine post-allogreffe (95). Le letermovir a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) en France en mars 2020, en prophylaxie des réactivations et maladies à CMV chez les receveurs séropositifs pour le CMV. Cette pratique a permis de diminuer significativement le taux de GvHDa grade II-IV, de GvHDc et particulièrement de GvHDc modérée/sévère (96).

Ces complications immunologiques et infectieuses sont responsables d'une mortalité non liée à la rechute ou « Non Relapse Mortality » (NRM).

Du fait de nouvelles méthodes pour prévenir et traiter la GvHD et les infections, la rechute est la première cause de mortalité (44.9%) (89,98). Quatre-vingt-dix pourcents des rechutes post-allogreffe surviennent dans les 2 ans (99). Les traitements possibles en cas de rechute sont une chimiothérapie intensive, l'association azacitidine-venetoclax, le gilteritinib en cas de rechute post-allogreffe avec FLT3 muté (50,100). En cas d'obtention d'une nouvelle RC après rechute post-allogreffe, une seconde allogreffe de CSH peut être pratiquée.

3) Immunomodulation post-allogreffe et prophylaxie de la rechute

Les LAM allogreffées en état de rechute ou réfractaire sont à haut risque de rechute, ce qui incite à arrêter le traitement immunosuppresseur post-greffe précocement et à initier un traitement prophylactique de la rechute (101).

En l'absence de signe clinique de GvHD active, un traitement prophylactique de la rechute par injection de lymphocytes du donneur ou « Donor Lymphocyte Infusion » (DLI) peut être réalisé, afin d'induire un effet GvL (102). Le risque est de provoquer en parallèle le

déclenchement d'une GvHD, relativement fréquente (incidence cumulée GvHDa grade II/IV 11.9% et GvHDc 31%) mais rarement grave (6% de décès secondaires à une GvHD induite par les DLI). Chez des patients allogreffés pour une LAM de haut risque, il a été démontré que les DLI utilisés en prophylactique améliorent significativement la survie sans progression et non significativement la survie globale par comparaison aux DLI pré-emptifs, initiés en cas de positivité de la MRD ou de chimérisme mixte (103).

L'azacitidine est un agent hypométhylant qui peut être utilisé seul ou associé aux DLI dans les LAM à haut risque de rechute après allogreffe (104). En plus de son action anti-tumorale, elle induit la réponse des lymphocytes T régulateurs (Treg), diminuant le risque de GvHD (105,106). Il n'existe aucune recommandation quant à son utilisation en situation post-greffe. Des études de phase II comparativement à des cohortes historiques retrouvent des résultats encourageants et une méta-analyse portant sur 533 patients a montré un bénéfice en terme de diminution de la rechute et en survie globale (107). Néanmoins, le statut de la maladie à la greffe et l'impact de l'utilisation concomitante des DLI n'était pas détaillée. Une étude prospective chez des patients allogreffés pour LAM ou SMD et considérés à haut risque de rechute a étudié l'effet d'un traitement post-allogreffe par azacitidine +/- DLI (108). L'incidence cumulée de GvHDc est de 53% à 2 ans, la survie sans progression et survie globale à 2 ans toutes les 2 à 65.5%.

Le sorafenib est le seul anti-FLT3 à avoir démontré une amélioration de la survie globale et de la survie sans progression à 2 ans. Le bénéfice semblait plus important en cas de MRD négative avant allogreffe, ou MRD positive après allogreffe (109,110). La midostaurine et le gilteritinib n'ont pas montré d'amélioration de la survie globale contre placebo (111,112). Le gilteritinib peut être utilisé en prophylaxie de la rechute s'il était utilisé avant allogreffe.

4) L'allogreffe de CSH dans les LAM en rechute ou réfractaires

En cas de LAM R/R, l'allogreffe de CSH est le seul traitement qui peut apporter un contrôle de la maladie sur le long terme et améliorer la survie (53,54).

Dans les situations de LAM R/R, les conditionnements historiquement utilisés étaient des MAC, pourvoyeurs d'une mortalité toxique importante, qui pouvait atteindre 40% (113–

115). A contrario, l'utilisation des conditionnements RIC a permis de diminuer grandement la morbi-mortalité toxique mais au prix d'un taux de rechute très élevé dans ces situations de maladie à très haut risque de rechute (86). Afin de combiner à la fois une efficacité anti-tumorale suffisante et une toxicité modérée, l'équipe de Munich a développé le concept de conditionnement dit séquentiel associant une chimiothérapie intensive de « débulking » suivie d'un conditionnement RIC afin de favoriser un effet GVL précoce en limitant la toxicité.

5) Description des différents conditionnements séquentiels

Le premier conditionnement séquentiel, nommé FLAMSA-RIC, a été développé au début des années 2000 par l'équipe de Munich (117–119). Il combine une séquence de chimiothérapie associant de la fludarabine 30 mg/m²/jour, de la cytarabine à dose intermédiaire 2 g/m²/jour et de l'amsacrine 100 mg/m²/jour, tous pendant 4 jours. Différents conditionnements RIC peuvent suivre : le plus souvent busulfan-cyclophosphamide (FLAMSA-Bu-Cy) ou TBI 4 Gray-cyclophosphamide (FLAMSA-TBI4-Cy), mais aussi busulfan (FLAMSA-Bu), busulfan-fludarabine, melphalan haute dose ou melphalan-cyclophosphamide. Des DLI prophylactiques en l'absence de GvHD sont prévues dans les suites de ces allogreffes avec conditionnement séquentiel. Néanmoins, chez des patients allogreffés en 1^e ou 2^e rémission complète, ce conditionnement est associé à un taux important de rechutes, et des toxicités secondaires à l'Amsacrine (toxicité cardiaque) et à l'irradiation corporelle totale, avec une NRM de 15-25% à 2 ans (120,121). La survie globale à 2 ans varie de 40 à 69%. Une autre étude chez 267 patients porteurs de LAM R/R observe une NRM de 25.9%, LFS 25.6%, rechute 48.5%, GRFS 17.8%, OS 30.4% à 3 ans (122).

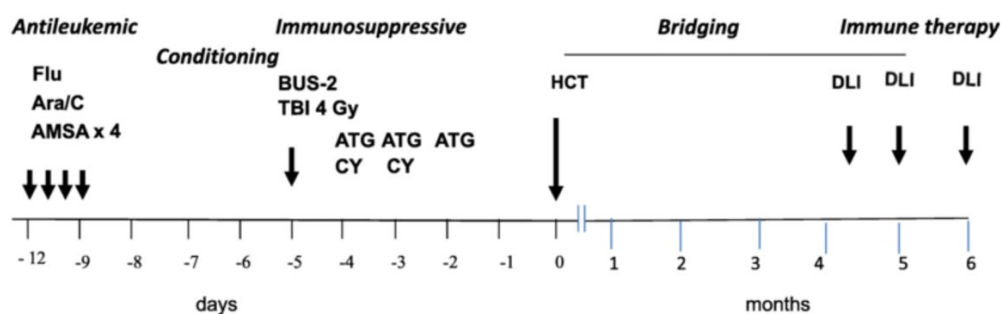


Figure 2 : Schéma du conditionnement FLAMSA-RIC avec busulfan-cyclophosphamide ou TBI-cyclophosphamide (119)

La chimiothérapie par FLAMSA avec un conditionnement RIC par busulfan et melphalan (FLAMSA-Bu-Mel) a été étudiée par l'équipe de la Pitié-Salpêtrière chez 36 patients avec des hémopathies myéloïdes de haut risque (123). Le melphalan était utilisé à la place cyclophosphamide pour réduire la toxicité. La survie globale était de 65% à 2 ans, et plus précisément de 89% dans le groupe avec donneurs geno-identiques et DVNA 10/10, 34% dans le groupe avec donneurs haplo-identiques. La NRM à 2 ans était nulle dans le groupe avec donneurs geno-identiques et DVNA 10/10, 58% dans le groupe haplo-identique.

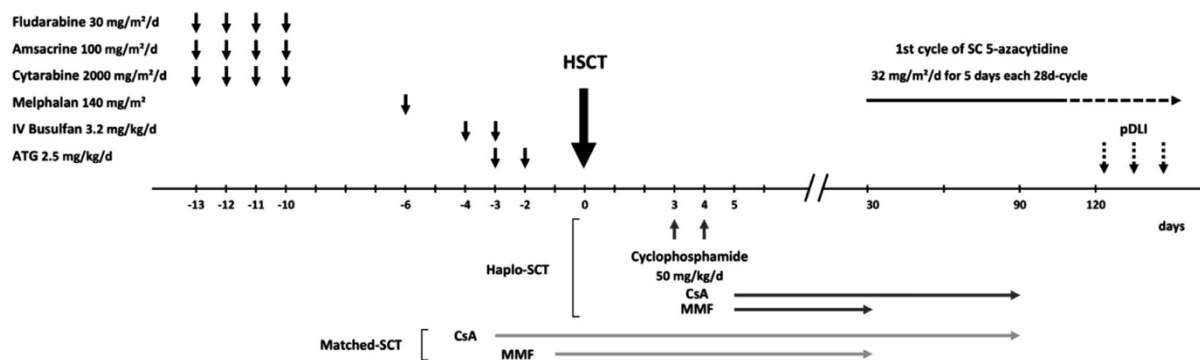


Figure 3 : Schéma du conditionnement FLAMSA-BuMel (123)

Le conditionnement FLAG-IDA consiste en de la fludarabine 30 mg/m²/jour et cytarabine 1 g/m²/jour de J-21 à J-17, idarubicine 10 mg/m²/jour de J-17 à J-15, puis un conditionnement avec fludarabine 30 mg/m²/jour de J-7 à J-3 et busulfan 3.2 mg/kg/jour de J-5 à J-3. En France, il est pratiqué presque exclusivement à l'Institut Paoli-Calmettes à Marseille. La prophylaxie de la GvHD consiste en du PTCy 50 mg/kg/jour à J3 et J4. Une étude de ce conditionnement a été menée chez 47 patients porteurs de LAM R/R à Marseille et en Chine (124). L'incidence de rechute, de NRM, la survie globale et la survie sans rechute estimées à 3 ans étaient de 33.5%, 25.7%, 43.8% et 42.3%, respectivement.

Le conditionnement SET-RIC est un conditionnement qui combine clofarabine 30 mg/m²/jour et cytarabine 1 g/m²/jour pendant 5 jours, suivi après 3 jours de repos par un RIC avec cyclophosphamide 60 mg/kg 1 jour, busulfan 3.2 mg/kg/jour 2 jours et SAL. L'objectif est d'éviter l'amsacrine et de remplacer la fludarabine et la TBI par de la clofarabine et du busulfan. Une étude prospective chez 24 patients avec LAM réfractaires primaires retrouve une

NRM de seulement 12% à 2 ans, mais une PFS de 29% et une survie globale de 38% (125). Une étude rétrospective conduite par la SFGM-TC a également étudié ce conditionnement chez 131 patients avec pathologies myéloïdes R/R, dont 111 LAM (126). A 2 ans, l'incidence de NRM, PFS, OS et GRFS étaient de 35.1%, 19.5%, 22% et 14%, respectivement. L'incidence de rechute reste un problème, 45.4% à 2 ans.

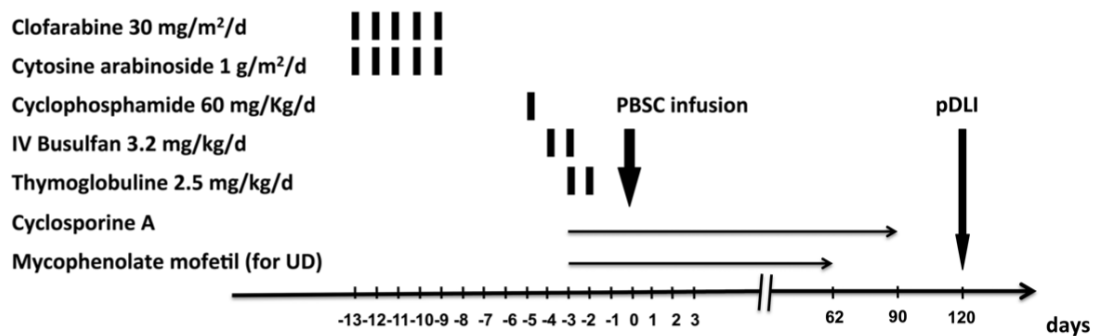


Figure 4 : Schéma du conditionnement SET-RIC (125)

Le conditionnement TEC-RIC a été développé à l'hôpital Saint-Antoine à Paris (127). Il combine une chimiothérapie avec thiotepa 5 mg/kg/jour à J-15 et J-14, etoposide 100 mg/m²/jour et cyclophosphamide 400 mg/m²/jour de J-13 à J-10, puis un conditionnement RIC avec fludarabine 30 mg/m²/jour de J-6 à J-2, busulfan 3.2 mg/kg/jour à J-6 et J-5. Le thiotepa a été choisi car il traverse la barrière hémato-méningée et prévient les rechutes dans le système nerveux central (128,129). La prophylaxie de la GvHD consiste en du SAL 5 mg/kg/jour à J-4 et J-3, de la ciclosporine et du MMF. En cas de donneur haplo-identique, du PTCy (50 mg/kg/jour à J3 et J5) est ajouté et le SAL. Une étude sur 72 patients avec des pathologies hématologiques en rechute ou réfractaire, dont 44 LAM R/R, a montré une OS et une PFS de 54.7% et 49.3% en cas de donneur haplo-identique, 49.2% et 43.8% en cas de donneur géno-identique, et 37.9% et 28% en cas de donneur non-apparenté 10/10 ou 9/10 (127).

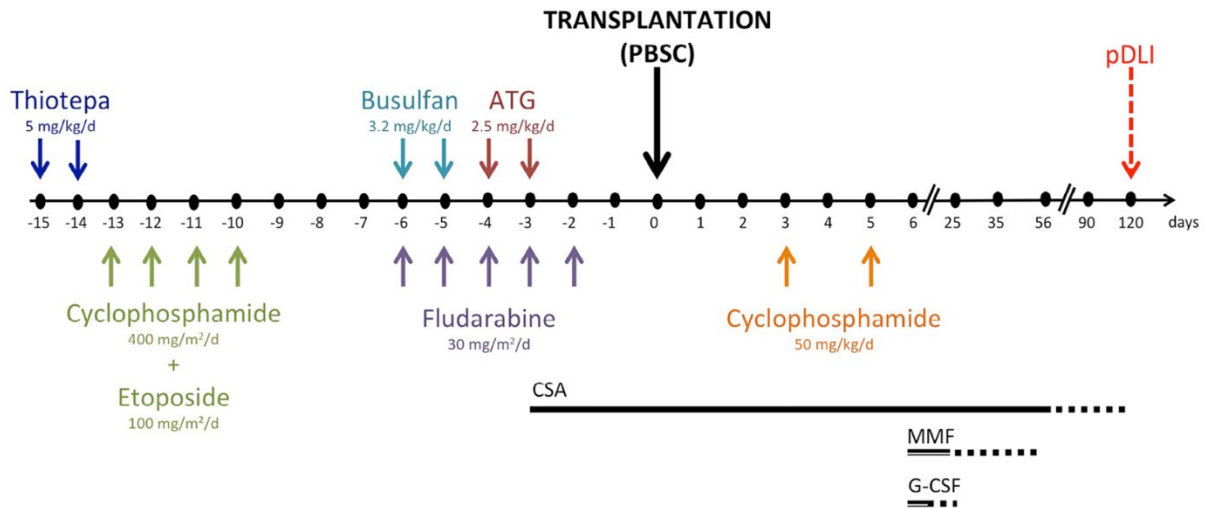


Figure 5 : Schéma du conditionnement TEC-RIC dans les cas de donneurs haplo-identiques
(127)

L'Acute Leukemia Working Party (ALWP) de l'European society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) a comparé 6 conditionnements séquentiels (FLAMSA-TBI 4Gy-Cy, FLAMSA-Bu-Cy, melphalan-fludarabine-TBI 8 Gy, melphalan-treosulfan-fludarabine, TEC-RIC, et SET-RIC) chez 2132 patients avec LAM R/R (130). La NRM sur l'ensemble de la cohorte était de 25.3% à 2 ans, plus faible avec les conditionnements FLAMSA. L'incidence de rechute était de 44.4%. La survie globale à 2 ans était de 35.9%, sans différence significative entre les conditionnements. Les 2 conditionnements à base de FLAMSA sont associés à une meilleure survie globale que le conditionnement SET-RIC chez les patients ≥ 55 ans, du fait d'une plus faible NRM.

Aucun conditionnement séquentiel n'est actuellement recommandé en situation de LAM R/R et les pratiques sont extrêmement hétérogènes. Il nous semblait donc intéressant de rapporter les pratiques réalisées au sein des centres affiliés à la SFGM-TC, et de comparer leurs résultats. Les principaux conditionnements utilisés, regroupés en 4 groupes, sont :

- FLAMSA : FLAMSA-Bu-Cy, FLAMSA-Bu, FLAMSA-TBI4-Cy, FLAMSA-Bu-Mel
- CLOFA : SET-RIC, et un conditionnement similaire au SET-RIC, mais avec de la TBI à place du busulfan

- TEC-RIC : le conditionnement TEC-RIC standard, et un conditionnement similaire mais avec de la clofarabine à la place de la fludarabine
- FLAG-IDA

Le conditionnement Melphalan-Fludarabine-TBI 8 Gy est peu pratiqué (seulement 5 patients) et n'a donc pas été rapporté.

C) Objectifs de l'étude

L'objectif de cette étude rétrospective multicentrique est de décrire et comparer les différents conditionnements séquentiels pratiqués par les centres de la SFGM-TC dans les LAM R/R.

L'objectif principal est la survie sans progression (PFS).

Les objectifs secondaires sont l'incidence de GvHDa et GvHDc, l'incidence de rechute, la survie globale (OS), la mortalité non liée à la rechute (NRM), la GRFS.

II) Matériel et méthodes

A) Population d'étude

Nous avons réalisé une étude multicentrique rétrospective incluant les patients ayant reçu une allogreffe de CSH pour une LAM R/R entre le 1^{er} janvier 2013 et le 31 décembre 2022, dans 32 centres hospitalo-universitaires (27 en France, 3 en Belgique, 1 en Suisse et 1 au Liban). Les données ont été recueillies rétrospectivement sur le registre de la SFGM-TC et sur les dossiers des patients. Tous les patients ont signé un consentement pour la collection et l'utilisation de données cliniques et biologiques concernant l'allogreffe à des fins de recherche.

Les critères d'inclusion étaient :

- Première allogreffe de CSH pour une LAM en rechute ou réfractaire
- Chez des patients âgés d'au moins 18 ans lors de l'allogreffe
- Ayant reçu un des 9 principaux conditionnements séquentiels enregistrés dans le registre de la SFGM-TC

Les dossiers médicaux papiers et informatiques ont été examinés pour compléter certaines données manquantes et mettre à jour le suivi.

B) Données recueillies

1) Données concernant le patient

Les données cliniques recueillies incluent : le sexe du donneur et du receveur et leur âge au moment de l'allogreffe, l'état général avec le score de Karnofsky, le score de comorbidité HCT-CI développé pour l'allogreffe de CSH.

2) Données concernant la leucémie aiguë

Le diagnostic de la LAM est déterminé en accord avec la classification OMS 2022. Sur le plan biologique, les données cytogénétiques et moléculaires au diagnostic ont été recueillies, et les patients classés selon la classification ELN 2022. Le nombre de lignes de traitement reçues avant l'allogreffe, l'état réfractaire primaire ou en rechute de la LAM, le temps écoulé entre diagnostic et allogreffe, la blastose médullaire et sanguine avant allogreffe ont été recueillis.

3) Données concernant l'allogreffe de CSH

Les caractéristiques de l'allogreffe comprennent le type de conditionnement avec les différentes chimiothérapies pré-greffe et leurs doses, la compatibilité ABO et le statut CMV du donneur et du receveur, la compatibilité HLA du donneur avec le receveur, la source de CSH, le nombre de cellules CD34+ reçues en cas de greffe avec des CSP, la prophylaxie de la GvHD. Le letermovir a été approuvé en France en mars 2020 pour les receveurs séropositifs pour le CMV. Nous n'avons pas relevé le taux de patients ayant reçu ce traitement prophylactique, mais il est utilisé communément par tous les centres dans le cadre de son indication.

4) Données concernant l'évolution après allogreffe de CSH

La prise de greffe concernant les PNN est définie comme le premier des 3 jours où les PNN sont $> 0.5 \times 10^9/L$. La prise de greffe concernant les plaquettes est le premier jour où les plaquettes sont $> 20 \times 10^9/L$, sans transfusion depuis au moins 7 jours.

Le chimérisme est suivi entre J30 et J45 sur sang ou moelle, avec une technique variable selon les centres (qPCR, PCR digitale, ou NGS). Il est qualifié de complet si supérieur à 95% de cellules du donneur, mixte en dessous de 95%, ou de type receveur. L'échec de prise de greffe est défini par un taux de PNN $< 0.5 \times 10^9/L$ associé à un chimérisme $> 95%$ receveur à J45.

La GvHDa est définie selon les critères de Glucksberg (83,84). La GvHDa est classée en cliniquement significative (grades II à IV) et en sévère (grades III et IV). La GvHDc est classée en légère, modérée ou sévère selon la classification NIH (90). La date d'arrêt des immunosuppresseurs a été relevée.

Les patients avaient une PCR hebdomadaire jusqu'à J100 pour chercher une réactivation CMV et EBV. Les données concernant la réactivation du CMV, les lymphoproliférations post-transplantation ou « post-transplantation lymphoproliferative disorders » (PTLD) EBV-induits ont été recueillies. Nous avons également pris en compte la survenue de micro-angiopathie thrombotique (MAT), de maladie veino-occlusive (MVO), de cancer solide secondaire.

Le traitement préventif de la rechute est décrit selon le type de traitement : DLI, azacitidine, thérapies ciblées (anti-FLT3). Les données de MRD n'étaient pas disponibles pour tous les patients en RC, c'est pourquoi nous décrivons les traitements prophylactiques et pré-emptifs ensemble sous le nom générique de préventif.

La meilleure réponse obtenue entre l'allogreffe et J100 a été recueillie. En cas de RC, la MRD a été évaluée. Nous avons relevé l'incidence de rechute, son délai par rapport à l'allogreffe, le traitement de rattrapage et la réponse à cette thérapeutique.

La « GvHD-free/RelapseFree Survival » (GRFS) est un critère composite réunissant la présence d'une GvHDa grade III-IV, une GvHDc requérant un traitement systémique, une rechute ou un décès de n'importe quelle cause (97).

Nous avons relevé également la date du décès et son étiologie.

C) Méthodologie statistique

Toutes les données sont calculées à partir du jour de greffe (J0).

Pour les statistiques descriptives, les variables qualitatives sont présentées avec des nombres et pourcentages, la p-value calculée avec le test du Chi², ou le test de Fisher si les effectifs sont trop petits (1 valeur < 1, ou >20% des valeurs < 5) ou les pourcentages trop extrêmes. Les variables quantitatives sont présentées avec la médiane, les limites minimum et

maximum, le premier et troisième quartiles (Q1-Q3), la p-value calculée avec le test de Kruskal-Wallis.

Une p.value inférieure à 0.05 est considérée comme statistiquement significative.

L'incidence de rechute est définie par la durée entre l'allogreffe et la rechute. La survie globale (OS) est définie par la durée entre l'allogreffe et le décès de toute cause. La survie sans progression (PFS) correspond à la durée entre la greffe et la rechute/absence de réponse, ou le décès dû à la NRM. La survie globale, survie sans progression, GRFS ont été calculées par la technique de Kaplan-Meier, et la différence entre les groupes était évaluée par le test du log-rank. L'incidence cumulée de GvHD aiguë et chronique a été calculée en risque compétitif avec le décès et la rechute. La NRM réunit les décès secondaires à la GvHD, aux infections et toxicités des traitements. L'incidence cumulée de NRM a été calculée selon un risque compétitif avec la rechute. L'incidence cumulée de rechute a été calculée en risque compétitif avec la NRM. Le modèle de Fine et Gray a été utilisé pour les calculer les incidences cumulées des variables avec risque compétitif.

Nous avons réalisé une analyse univariée pour observer l'incidence de rechute, de NRM, la PFS, OS, GRFS et l'incidence de GvHDa selon les caractéristiques initiales des patients. Les variables ont ensuite été introduites dans un modèle de Cox pour évaluer l'influence des caractéristiques des patients sur les résultats en analyse multivariée.

Les analyses ont été réalisées avec l'aide des logiciels R version 4.4.1 et Prism 10.1.1.

III) Résultats

A) Description des différents conditionnements

Entre le 1^{er} janvier 2013 et le 31 décembre 2022, 454 allogreffes de CSH ont été réalisées dans les 32 centres. Les 9 conditionnements séquentiels étudiés ont été regroupés en 4 grands groupes. Le tableau 8 décrit les différents groupes et sous-groupes de conditionnement, le nombre de patient et le nombre de centres ayant pratiqué ce conditionnement. Quarante-sept patients ont reçu un conditionnement de type CLOFA, dont 81 un conditionnement SET-RIC et 6 avec de la TBI 4 gray à la place du busulfan. Le groupe FLAG-IDA ne contient qu'un seul conditionnement. Parmi les 35 patients ayant reçu ce conditionnement, 34 étaient à l'Institut Paoli-Calmettes à Marseille et 1 à l'hôpital La Milettrie à Poitiers. Cent-cinquante-huit patients ont reçu un conditionnement de type FLAMSA, avec FLAMSA-Bu, FLAMSA-Bu-Cy, FLAMSA-TBI4-Cy, ou FLAMSA-Bu-Mel. Le conditionnement de type TEC-RIC a été pratiqué chez 174 patients. Il contient 2 sous-groupes, le plus pratiqué avec de la fludarabine (165 patients) et un plus rare avec de la clofarabine à la place de la fludarabine (9 patients).

Les 3 conditionnements les plus pratiqués sont le conditionnement TEC-RIC avec de la fludarabine (165 patients, 36.3%), le conditionnement FLAMSA-Bu-Cy (85 patients, 18.7%), et le conditionnement SET-RIC (81 patients, 17.8%).

Groupe de conditionnement	Nombre de centres	Détail des chimiothérapies	Nombre de patients (%)	Nombre de centres pratiquant ce conditionnement
CLOFA	15	SET-RIC :		
		Clofarabine 30 mg/m ² /jour, cytarabine 1 g/m ² /jour de J-13 à J-9 Cyclophosphamide 60 mg/kg à J-5, busulfan 3.2 mg/kg/jour à J-4 et J-3, SAL 2.5 mg/kg/jour à J-3 et J-2	81 (17.8)	14
		Clofarabine 30 mg/m ² /jour, cytarabine 1 g/m ² /jour de J-13 à J-9 Cyclophosphamide 60 mg/kg à J-5, TBI 4 Gray, SAL 2.5 mg/kg/jour à J-3 et J-2	6 (1.3)	2

Groupe de conditionnement	Nombre de centres	Détail des chimiothérapies	Nombre de patients (%)	Nombre de centres pratiquant ce conditionnement
FLAG-IDA	2	Fludarabine 30 mg/m ² /jour, cytarabine 1 g/m ² /jour de J-21 à J-17, idarubicine 10 mg/m ² /jour de J-17 à J-15 Fludarabine 30 mg/m ² /jour de J-7 à J-3, busulfan 3.2 mg/kg/jour de J-5 à J-3, PTCy 50 mg/kg/jour à J3 et J4	35 (7.7)	
FLAMSA (fludarabine 30 mg/m ² /jour, cytarabine 2 g/m ² /jour, amsacrine 100 mg/m ² /jour de J-12 à J-9 ou de J-13 à J-10)	24	FLAMSA-Bu :	43 (9.5)	10
		FLAMSA de J-12 à J-9 Busulfan 3.2 mg/kg/jour à J-6 et J-5, SAL 2.5 mg/kg de J-4 à J-2		
		FLAMSA-Bu-Cy :	85 (18.7)	20
		FLAMSA de J-12 à J-9 Busulfan 3.2 mg/kg/jour à J-6 et J-5 et cyclophosphamide 40-60 mg/kg à J-4 et J-3, SAL 2.5 mg/kg de J-4 à J-2		
FLAMSA-TBI4-Cy :	19 (4.2)	8		
FLAMSA de J-12 à J-9 TBI 4 Gy à J-5, cyclophosphamide 40-60 mg/kg à J-4 et J-3, SAL 2.5 mg/kg de J-4 à J-2				
FLAMSA-Bu-Mel :	24	FLAMSA de J-13 à J-10	11 (2.4)	1
		Melphalan 140 mg/m ² à J-6, busulfan 3.2 mg/kg/jour J-4 et J-3, SAL 2.5 mg/kg à J-3 et J-2		
TEC-RIC	20	Thiotepa 5 mg/kg/jour à J-15 et J-14, etoposide 100 mg/m ² /jour, cyclophosphamide 400 mg/m ² /jour de J-13 à J-10	165 (36.3)	20
		Busulfan 3.2 mg/kg/jour à J-6 et J-5, fludarabine 30 mg/m ² /jour de J-6 à J-2, SAL 2.5 mg/kg à J-4 et J-3 +/- PTCy 50 mg/kg/jour à J3 et J5 en cas de greffe haplo		
		Thiotepa 5 mg/kg/jour à J-15 et J-14, etoposide 100 mg/m ² /jour, cyclophosphamide 400 mg/m ² /jour de J-13 à J-10	9 (2)	1
		Busulfan 3.2 mg/kg/jour à J-6 et J-5, clofarabine 30 mg/m ² /jour de J-6 à J-2, SAL 2.5 mg/kg à J-4 et J-3 +/- PTCy 50 mg/kg/jour à J3 et J5 en cas de greffe haplo		

Tableau 8 : Caractéristiques des différents groupes de conditionnement séquentiels

B) Caractéristiques de la LAM et de l'allogreffe

Les caractéristiques cliniques de la LAM et de l'allogreffe sont détaillées dans le tableau 9.

1) Données concernant le patient

197 patients (43.4%) étaient des femmes et 257 (56.6%) des hommes. Chez 103 patients (22.8%), le donneur était de sexe féminin et le receveur de sexe masculin, à plus haut risque immunologique.

L'âge médian à l'allogreffe est de 53.4 ans (range 43.9-61.3 ans, Q1-Q3 18.3-77.7 ans). Il est de 44.2 ans dans le groupe FLAG-IDA (range 22-62.2 ans, Q1-Q3 38-56.7 ans) ($p = 0.0014$).

Les groupes FLAG-IDA et FLAMSA avaient tendance à avoir plus de patients avec un score de Karnofsky $\leq 80\%$ (51.7% et 49%, respectivement) que dans les groupes CLOFA et TEC-RIC (41.5% et 40.2%, respectivement).

Le score HCT-CI est ≥ 3 chez 54.2% patients du groupe FLAG-IDA, 36.1% du groupe CLOFA, 20.7% du groupe FLAMSA et 35.8% du groupe TEC-RIC ($p < 0.0001$). En regardant le détail du score HCT-CI, les patients du groupe FLAG-IDA présentaient plus de comorbidités pulmonaires modérées et sévères (43.5% et 52.2%, respectivement) que les autres groupes CLOFA (33.3% et 38.9%, respectivement), FLAMSA (31.3% et 23.4%, respectivement) et TEC-RIC (32.1% et 33%, respectivement). Il n'y a pas de différence significative concernant les autres comorbidités (tableau 18 en annexe).

2) Données concernant la leucémie aiguë

Dans notre cohorte, 48.8% des patients du groupe CLOFA, 33.3% du groupe FLAG-IDA, 48.4% du groupe FLAMSA et 47.7% du groupe TEC-RIC sont classés dans le groupe défavorable de la classification ELN 2022, sans différence significative.

Les patients du groupe FLAMSA ont reçu en médiane une seule ligne de chimiothérapie avant allogreffe, contre 2 dans les groupes CLOFA et TEC-RIC ($p = 0.0018$). Cette donnée n'était disponible pour aucun patient du groupe FLAG-IDA.

Dans les groupes CLOFA, FLAG-IDA, FLAMSA et TEC-RIC, 63.2%, 47.1%, 42.9% et 52.9% des patients étaient allogreffés en état réfractaire primaire, respectivement ($p = 0.0185$). Le délai entre diagnostic et allogreffe a été relevé, mais pas celui entre rechute et allogreffe, si une rechute est survenue. Le délai médian entre diagnostic et allogreffe, pour les patients réfractaires, était de 128 jours, sans différence significative entre les différents groupes.

3) Données concernant l'allogreffe de CSH

Une allogreffe géno-identique, avec DVNA 10/10, DVNA 9/10 et haplo-identique a été réalisée pour 30.4%, 31.2%, 10.3% et 28.1% des patients, respectivement. On trouve essentiellement des donneurs géno-identiques et DVNA 10/10 dans les groupes CLOFA et FLAMSA (43% et 43% dans le groupe CLOFA, 40.6% et 42.6% dans le groupe FLAMSA). Dans les groupes FLAG-IDA et TEC-RIC, on observe 36.4% et 59.2% donneurs haplo-identiques, respectivement.

Plus de patients ont une blastose sanguine à l'allogreffe dans le groupe FLAMSA (67.3%) que dans les groupes CLOFA et TEC-RIC (54.2% et 50%, respectivement, $p = 0.0289$).

Quatre-vingt-huit patients (20.4%) présentent une incompatibilité ABO majeure. Deux-cent cinquante-sept patients (57.1%) sont à haut risque de réactivation CMV. Le nombre de patients séropositifs pour le CMV ayant reçu une prophylaxie par letermovir n'a pas été relevé.

Les CSP sont la source de CSH la plus utilisée (93.2% des patients). La richesse médiane du greffon de CSP en cellules CD34+ infusées dans le greffon est de $6.3 \times 10^6/\text{kg}$, similaire entre les 4 groupes.

La prophylaxie de la GvHD consiste majoritairement en du SAL (277 patients, 61%). Elle consiste en du SAL chez 81.6% et 89.9% des patients des groupes CLOFA et FLAMSA, respectivement, du PTCY chez 94.2% patients du groupe FLAG-IDA. Dans le groupe TEC-

RIC, la prophylaxie de la GvHD reposait sur du SAL, PTCy, ou les 2, chez 36.2%, 14.4%, et 44.2% des patients, respectivement. En plus de ces traitements, les patients recevaient également un CNI (majoritairement ciclosporine) et un anti-métabolite (MMF ou plus rarement methotrexate).

Caractéristiques		Tous les patients (N = 454)	CLOFA (N = 87)	FLAG-IDA (N = 35)	FLAMSA (N = 158)	TEC-RIC (N = 174)	p-value
Patients de sexe masculin	Nombre (%)	257 (56.6)	46 (52.9)	17 (48.6)	92 (58.2)	102 (58.6)	0.5998
Donneur féminin pour receveur masculin	Nombre (%)	103 (22.8)	19 (22.1)	6 (17.1)	43 (27.4)	35 (20.1)	0.3543
Age du patient à l'allogreffe	Médiane (range) [Q1-Q3]	53.4 (18.3-77.7) [43.9-61.3]	53.5 (18.8-77.7) [43.4-61]	44.2 (22-62.2) [38-56.7]	55.6 (18.6-71.7) [47.6-62.1]	51.2 (18.3-73.4) [41.6-61.1]	0.0014
Age du donneur	Médiane (range) [Q1-Q3]	38.7 (16.2-69.7) [29-50.5]	38.2 (18.6-67.1) [27.1-51.8]	41.3 (21.2-66) [33.5-49.2]	40.5 (16.2-68.6) [27.5-51.6]	36.5 (18.2-69.7) [29.1-49.9]	0.7269
Score de Karnofsky, nombre (%)	≥ 90%	242 (55.6)	48 (58.5)	14 (48.3)	79 (51)	101 (59.8)	0.3272
	≤ 80%	193 (44.4)	34 (41.5)	15 (51.7)	76 (49)	68 (40.2)	
	Données manquantes	19	5	6	3	5	
Score HCT-CI	Médiane (range) [IQR]	2 (0-9) [0-3]	2 (0-7) [0-3]	3 (1-6) [2-4]	1 (0-6) [0-2]	2 (0-9) [0-3]	< 0.0001
	0	134 (34.2)	32 (38.6)	0 (0)	59 (46.8)	43 (27)	< 0.0001
	1-2	132 (33.7)	21 (25.3)	11 (45.8)	41 (32.5)	59 (37.1)	
	≥ 3	126 (32.1)	30 (36.1)	13 (54.2)	26 (20.7)	57 (35.8)	
	Données manquantes	62	4	11	32	15	
Classification ELN 2022, nombre (%)	Favorable	47 (10.7)	8 (9.5)	5 (15.2)	18 (11.9)	16 (9.3)	0.7285
	Intermédiaire	186 (42.3)	35 (41.7)	17 (51.5)	60 (39.7)	74 (43)	
	Défavorable	207 (47)	41 (48.8)	11 (33.3)	73 (48.4)	82 (47.7)	
	Non réalisé/échec	14	3	2	7	2	
Nombre de lignes avant allogreffe	Médiane (range) [Q1-Q3]	2 (0-5) [1-2]	2 (1-4) [1-2]		1 (0-4) [1-2]	2 (1-5) [1-2]	0.0018
	Données manquantes	147	27	35	43	43	
Statut de la LAM à la greffe, nombre (%)	Réfractaire primaire	230 (50.9)	55 (63.2)	16 (47.1)	67 (42.7)	92 (52.9)	0.0185
	Rechute	222 (49.1)	32 (36.8)	18 (52.9)	90 (57.3)	82 (47.1)	
	Aucune chimiothérapie	2	0	1	1	0	

Caractéristiques		Tous les patients (N = 454)	CLOFA (N = 87)	FLAG-IDA (N = 35)	FLAMSA (N = 158)	TEC-RIC (N = 174)	p-value
Délai entre diagnostic et allogreffe pour les patients allogreffés en état réfractaire	Médiane (range) [Q1-Q3]	128 (21-398) [96-176]	130 (45-367) [93-171]	97 (41-282) [88-142]	138 (21-369) [106-202]	119 (50-398) [95-176]	0.0579
	Médiane (range) [Q1-Q3]	20.5 (0-95) [9.8-40]	19 (4-88) [10.5-30]	23 (23-23) [23-23]	20 (0-95) [8-39.8]	25 (5-93) [11-43]	0.5319
Blastose médullaire à la greffe, %	Données manquantes	175	30	34	60	51	
Blastose sanguine à la greffe, nombre, %	Oui	161 (56.9)	32 (54.2)		66 (67.3)	63 (50)	0.0289
	Données manquantes	171	28	35	60	48	
Type de donneur, nombre (%)	Géno-identique	136 (30.4)	37 (43)	7 (21.2)	63 (40.6)	29 (16.7)	< 0.0001
	Haplo-identique	126 (28.1)	5 (5.8)	12 (36.4)	6 (3.9)	103 (59.2)	
	DVNA 9/10	46 (10.3)	7 (8.1)	5 (15.2)	20 (12.9)	14 (8)	
	DVNA 10/10	140 (31.2)	37 (43)	9 (27.3)	66 (42.6)	28 (16.1)	
	Données manquantes	6	1	2	3	0	
Incompatibilité ABO majeure	Nombre (%)	88 (20.4)	15 (18.5)	10 (28.6)	31 (19.6)	32 (20.3)	0.6417
	Données manquantes	22	6	0	0	16	
Patients CMV R+	Nombre (%)	257 (57.1)	49 (56.3)	23 (65.7)	92 (58.6)	93 (54.4)	0.6281
Source des CSH, nombre (%)	CSP	423 (93.2)	85 (97.7)	35 (100)	146 (92.4)	157 (90.2)	0.0433
	MO	31 (6.8)	2 (2.3)	0 (0)	12 (7.6)	17 (9.8)	
Nombre de cellules CD34+ infusées dans les greffons de CSP	Médiane (range) [Q1-Q3] (x10 ⁶ /kg)	6.3 (1-17.9) [5-8]	6.9 (1.3-17.3) [5-8]	6.1 (2.9-14.9) [4.8-9.9]	6 (2-17.9) [4.8-7.6]	6.6 (1-14.5) [5.3-8]	0.1574
	Données manquantes	25	5	0	1	19	
Prophylaxie de la GvHD, nombre (%)	SAL	277 (61)	71 (81.6)	1 (2.9)	142 (89.9)	63 (36.2)	< 0.0001
	PTCy	66 (14.5)	6 (6.9)	33 (94.2)	2 (1.3)	25 (14.4)	
	SAL + PTCy	84 (18.5)	0	1 (2.9)	6 (3.8)	77 (44.2)	
	Aucun	27 (6)	10 (11.5)	0	8 (5)	9 (5.2)	

Tableau 9 : Caractéristiques de la LAM et de l'allogreffe

C) Évolution après allogreffe de CSH

L'évolution après allogreffe est détaillée dans les tableaux 10 à 12.

1) Prise de greffe et chimérisme

Le suivi médian est de 49.4 mois.

Une prise de greffe a été observée chez 425 patients (97.3%) (tableau 10). La prise de greffe concernant les PNN a été obtenue chez 427 patients (94.7%). La prise de greffe concernant les plaquettes a été obtenue chez 356 patients (79.7%). Les autres patients n'ont pas eu de réascension des plaquettes (44 patients, 9.8%), ou une réascension après la sortie du patient du service d'allogreffe (29 patients, 6.5%).

Le délai de remontée des PNN était de 14, 19, 15 et 16 jours dans les groupes CLOFA, FLAG-IDA, FLAMSA et TEC-RIC, respectivement ($p < 0.0001$). Celui des plaquettes était de 13, 18.5, 13 et 19 jours, respectivement ($p < 0.0001$).

Le chimérisme était complet donneur chez 74%, 88.6%, 85.7% et 85.6% des patients des groupes CLOFA, FLAG-IDA, FLAMSA et TEC-RIC, respectivement ($p = 0.3515$). Dans le groupe CLOFA, 23.3% des patients avaient un chimérisme mixte.

2) Réponse et rechute

Une réponse complète a été obtenue chez 65.8%, 94.1%, 76.5% et 80.9% des patients des groupes CLOFA, FLAG-IDA, FLAMSA et TEC-RIC dans les 100 jours post-allogreffe, respectivement ($p = 0.0058$). Parmi les 323 patients en RC, la MRD est disponible chez 94 patients, et 92.5% d'entre eux ont obtenu une MRD négative en biologie moléculaire ou cytométrie en flux.

L'incidence cumulée de rechute/progression est de 51.7% à 2 ans, sans différence significative entre les groupes. Le délai médian entre allogreffe et rechute/progression est de 105 jours. Parmi les 246 patients qui ont rechuté durant tout le suivi, 165 (67.1%) ont pu recevoir un traitement de rattrapage (tableau 11). Parmi les 165 patients qui ont pu recevoir un traitement, 142 (86.1%) sont décédés, avec un délai médian de 129 jours (range 5-1251, Q1-Q3 64-247), sans différence significative entre les groupes.

3) Traitement préventif de la rechute

Nous n'avons pas observé de différence significative concernant la date d'arrêt des immunosuppresseurs et le nombre de patients n'ayant plus de traitement immunosuppresseur à 1 an, sous réserve de données manquantes pour 167 patients.

La MRD ayant été évaluée chez peu de patients, nous avons évalué les traitements préventifs administrés en RC, qui réunissent les traitements prophylactiques et pré-emptifs. Parmi les 323 patients ayant obtenu une RC dans les 100 premiers jours, 25.4% ont bénéficié d'un traitement préventif de la rechute (tableau 12). Ces traitements sont variés, mais consistent essentiellement en de l'azacitidine (35.4%), des DLI (25.6%), l'association azacitidine et DLI (20.7%) et des thérapies ciblées anti-FLT3 (11%).

4) GvHD et mortalité toxique

L'incidence de GvHDA II-IV est de 30%, celle de GvHDA III-IV de 12.7% dans l'ensemble de la cohorte, sans différence significative.

L'incidence cumulée de GvHDc est de 21.5% à 2 ans. L'incidence de GvHDc est supérieure dans le groupe FLAG-IDA (39.8% contre 14%, 24% et 19.4% dans les groupes CLOFA, FLAMSA et TEC-RIC, respectivement, $p = 0.0147$). L'incidence de GvHDc modérée/sévère est de 10.2% à 2 ans et il n'y a pas de différence significative entre les groupes.

La NRM à 2 ans a tendance à être plus élevée dans le groupe CLOFA (25.5%), que dans les groupes FLAG-IDA, FLAMSA et TEC-RIC (12.3%, 19.9% et 15.6%, respectivement, $p = 0.1908$), en lien avec une GvHD chez 10 patients et une infection bactérienne et/ou fongique chez 12 patients.

5) PFS, OS et GRFS

La survie sans progression est de 29.6% à 2 ans. Elle est de 23.1%, 37%, 31% et 30.1%, dans les groupes CLOFA, FLAG-IDA, FLAMSA et TEC-RIC, respectivement ($p = 0.235$). La survie globale sur l'ensemble de la cohorte est de 35.1% à 2 ans. Elle tend à inférieure dans le groupe CLOFA (27.6%) comparé aux groupes FLAG-IDA, FLAMSA et TEC-RIC en analyse univariée (45.5%, 37.2% et 34.8%, respectivement, $p = 0.098$). La GRFS à 2 ans est de 22.9%, sans différence significative entre les groupes.

6) Causes de décès

La rechute est la principale cause de décès (198 patients, 64.1%), dans tous les groupes ($p = 0.3827$). La mortalité toxique est la 2^e cause de décès (94 patients, 30.4%).

Caractéristiques		Tous les patients (N = 454)	CLOFA (N = 87)	FLAG-IDA (N = 35)	FLAMSA (N = 158)	TEC-RIC (N = 174)	p-value
Suivi après allogreffe, mois	Médiane (range) [Q1-Q3]	49.4 (3.2-112) [29.8-74.6]	39 (3.4-112) [26.7-81.7]	55.4 (3.3-101.2) [36.2-68.9]	59.2 (3.3-103.6) [45.9-80]	38.3 (3.2-102.7) [27.6-68.8]	0.0754
Prise de greffe, nombre (%)	Oui	425 (97.3)	79 (94)	100 (100)	150 (98)	161 (97.6)	0.283
	Données manquantes	17	3	0	5	9	
Réascension des PNN > 0.5 G/L	Nombre (%)	427 (94.7)	81 (94.2)	35 (100)	149 (95.5)	162 (93.1)	0.4485
	Données manquantes	3	1	0	2	0	
Délai pour PNN > 0.5 G/L, jours	Médiane (range) [IQR]	15 (1-91) [13-19]	14 (9-27) [12-16]	19 (14-48) [16-26]	15 (7-84) [13-17]	16 (1-91) [14-20]	< 0.0001
Réascension des plaquettes > 20 G/L	Nombre (%)	356 (79.7)	70 (82.4)	24 (68.7)	125 (81.7)	137 (78.7)	0.3184
	Données manquantes	7	2	0	5	0	
Délai pour plaquettes > 20 G/L, jours	Médiane (range) [IQR]	15 (2-239) [11-22]	13 (5-98) [10-19]	18.5 (8-36) [14-25]	13 (2-83) [10-18]	19 (8-239) [12-28]	< 0.0001
Chimérisme J30-45, nombre (%)	Complet donneur	330 (83.8)	54 (74)	31 (88.6)	126 (85.7)	119 (85.6)	0.3515
	Mixte	58 (14.7)	17 (23.3)	4 (11.4)	19 (12.9)	18 (13)	
	Reconstitution patient	6 (1.5)	2 (2.7)	0 (0)	2 (1.4)	2 (1.4)	
	Non disponible/non évalué	60	14	0	11	35	
Meilleure réponse dans les 100 premiers jours	RC	323 (77.6)	50 (65.8)	32 (94.1)	114 (76.5)	127 (80.9)	0.0058
	Non obtention d'une RC	93 (22.4)	26 (34.2)	2 (5.9)	35 (23.5)	30 (19.1)	
	Pas d'évaluation avant décès	38	11	1	9	17	
Parmi les patients en RC, évaluation de la MRD, nombre (%)	MRD moléculaire -	80 (85.1)	10 (76.9)		32 (88.9)	37 (84.1)	0.5929
	MRD moléculaire +	3 (3.2)	1 (7.7)		1 (2.8)	1 (2.3)	
	MRD cytométrie -	7 (7.4)	1 (7.7)		3 (8.3)	3 (6.8)	

Caractéristiques		Tous les patients (N = 454)	CLOFA (N = 87)	FLAG-IDA (N = 35)	FLAMSA (N = 158)	TEC-RIC (N = 174)	p-value
	MRD cytométrie +	4 (4.3)	1 (7.7)		0	3 (6.8)	
	Pas de MRD réalisée	229	37	32	78	83	
Incidence de rechute/progression, nombre (%)	A 1 an	210 (46.3)	41 (47.5)	15 (44.5)	72 (45.2)	82 (46.9)	0.8893
	A 2 ans	235 (51.7)	44 (51.3)	17 (50.7)	78 (49.1)	94 (54.3)	
Délai entre greffe et rechute/progression, jours	Médiane (range) [Q1-Q3]	105 (5-3250) [64-270]	79 (11-2095) [58-211]	114 (65-1472) [90-214.5]	104.5 (7-2776) [61.5-195]	110 (5-3250) [62-295]	0.4825
Survie sans progression	A 1 an	165 (36.8)	24 (27)	15 (43.1)	60 (38.8)	66 (38.6)	0.235
	A 2 ans	132 (29.6)	20 (23.1)	13 (37)	48 (31)	51 (30.1)	
Survie globale, nombre (%)	A 1 an	214 (47.2)	31 (35)	19 (54.6)	77 (49)	87 (50.2)	0.098
	A 2 ans	159 (35.1)	24 (27.6)	16 (45.5)	59 (37.2)	60 (34.8)	
GRFS, nombre (%)	A 1 an	137 (29.5)	19 (22.4)	8 (22.2)	47 (29.9)	56 (34)	0.404
	A 2 ans	109 (22.9)	14 (16.4)	8 (22.2)	37 (23.3)	45 (25.9)	
Arrêt des immunosuppresseurs	Oui	212 (73.9)	43 (72.9)		75 (72.8)	93 (75)	0.9187
	Non	75 (26.1)	16 (27.1)		28 (27.2)	31 (25)	
	Données manquantes	167	28	35	55	50	
Si oui, J d'arrêt des immunosuppresseurs	Médiane (range) [Q1-Q3]	121 (25- 2457) [90- 168]	103 (29- 484) [70.5- 164]		130.5 (55- 2457) [95.5- 182.3]	105 (25- 555) [90.5- 161]	0.0621
Patients sous immunosuppresseurs à 1 an, nombre (%)	Oui	27 (9.4)	3 (5.1)		14 (13.6)	10 (8.1)	0.5798
	Non	193 (67.2)	40 (67.8)		66 (64.1)	86 (69.4)	
	Décès avant 1 an sans arrêt des IS	67 (23.3)	16 (27.1)		23 (22.3)	28 (22.6)	
	Données manquantes	167	28	35	55	50	
Incidence cumulée de NRM, nombre (%)	A 1 an	74 (16.9)	22 (25.5)	4 (12.3)	24 (15.9)	24 (14.4)	0.1908
	A 2 ans	82 (18.8)	22 (25.5)	4 (12.3)	30 (19.9)	26 (15.6)	

Caractéristiques		Tous les patients (N = 454)	CLOFA (N = 87)	FLAG-IDA (N = 35)	FLAMSA (N = 158)	TEC-RIC (N = 174)	p-value
Incidence cumulée GvHDa, nombre (%)	GvHDa grade II-IV	134 (30)	25 (29)	11 (31)	57 (37)	41 (24)	0.0618
	GvHDa grade III-IV	58 (12.7)	12 (14)	5 (14)	26 (17)	15 (8)	0.1941
	Données manquantes	12	1	0	6	5	
Incidence cumulée de GvHDc, nombre (%)	A 1 an	82 (18.9)	10 (11.7)	13 (39.8)	30 (20.7)	29 (16.9)	0.0147
	A 2 ans	95 (21.5)	12 (14)	13 (39.8)	37 (24)	33 (19.4)	
Incidence cumulée GvHDc modérée/sévère, nombre (%)	A 1 an	42 (9.1)	6 (6.9)	4 (11.4)	17 (10.2)	15 (8.6)	0.813
	A 2 ans	47 (10.2)	8 (9.2)	4 (11.4)	19 (11.5)	16 (9.2)	
Réactivation CMV avec besoin de traitement, nombre (%)	Oui	103 (22.7)	16 (18.4)	11 (31.4)	42 (26.6)	34 (19.5)	0.1879
PTLD	Nombre (%)	4 (0.9)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	3 (1.7)	0.6672
Microangiopathie thrombotique	Nombre (%)	6 (1.3)	0 (0)	0 (0)	4 (2.5)	2 (1.2)	0.4656
Maladie veino- occlusive	Nombre (%)	21 (4.6)	3 (3.4)	1 (2.9)	5 (3.2)	12 (6.9)	0.4107
Cause de décès à 2 ans, nombre (%)	Rechute	198 (64.1)	38 (57.6)	13 (68.4)	61 (59.8)	86 (70.5)	0.3827
	NRM (GVH, infection, toxicité)	94 (30.4)	25 (37.9)	4 (21.1)	34 (33.3)	31 (25.4)	
	Autre (dont cancer secondaire)	17 (5.5)	3 (4.5)	2 (10.5)	7 (6.9)	5 (4.1)	

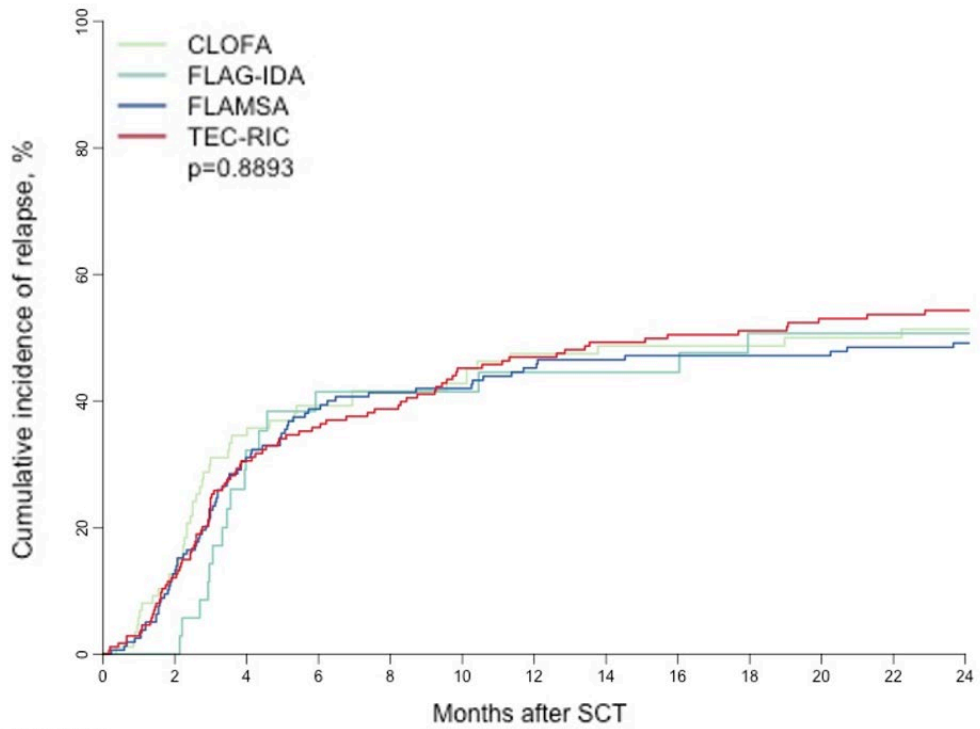
Tableau 10 : Évolution après allogreffe de CSH selon les groupes

Caractéristiques		Tous les patients (N = 454)	CLOFA (N = 87)	FLAG-IDA (N = 35)	FLAMSA (N = 158)	TEC-RIC (N = 174)	p-value
Traitements des rechutes, nombre (%)	Rechute sans possibilité de traitement	81 (32.9)	15 (34.1)	3 (16.7)	34 (40.5)	29 (29)	0.1683
	Rechute avec traitement	165 (67.1)	29 (65.9)	15 (83.3)	50 (59.5)	71 (71)	
Patients qui ont reçu un traitement pour rechute et sont décédés, nombre (%)	Nombre (%)	142 (86.1)	26 (89.7)	13 (86.7)	40 (80)	63 (88.7)	0.7164
Délai entre rechute et décès secondaire à la rechute, jours, médiane (range) [IQR]	Rechute sans possibilité de traitement	31 (0-1480) [6-77.5]	50 (16-327) [32-119]	18 (9-71) [9-71]	21 (0-420) [0-50]	34 (0-86.5) [1-34]	0.0641
	Rechute avec traitement	129 (5-1251) [64-247]	133 (5-920) [70.5-282]	180 (28-1251) [82-363]	117.5 (5-1060) [60-259]	118 (13-792) [60-221]	0.5840

Tableau 11 : Devenir des patients ayant rechuté

Caractéristiques		Tous les patients (N = 454)	CLOFA (N = 87)	FLAG-IDA (N = 35)	FLAMSA (N = 158)	TEC-RIC (N = 174)	p-value
Parmi les patients ayant obtenu une RC dans les 100 premiers jours, traitement préventif de la rechute	Nombre (%)	82 (25.4)	14 (28)	6 (18.8)	22 (19.3)	40 (31.5)	0.1295
Si oui, détails du traitement	Azacitidine	29 (35.4)	2 (14.3)	4 (66.6)	13 (59.1)	10 (25)	
	Azacitidine + thérapie ciblée	2 (2.4)	0	0	1 (4.5)	1 (2.5)	
	DLI + azacitidine	17 (20.7)	2 (14.3)	1 (16.7)	4 (18.2)	10 (25)	
	DLI + azacitidine + thérapie ciblée	1 (1.2)	1 (7.1)	0	0	0	
	DLI + thérapie ciblée	3 (3.7)	2 (14.3)	1 (16.7)	0	0	
	DLI	21 (25.6)	4 (28.6)	0	3 (13.7)	14 (35)	
	Thérapie ciblée	9 (11)	3 (11.4)	0	1 (4.5)	5 (12.5)	

Tableau 12 : Prise en charge des patients en RC dans les 100 premiers jours



Number at risk :

CLOFA	87	37	25	24	22
FLAG-IDA	35	19	17	15	15
FLAMSA	158	76	61	54	49
TEC-RIC	174	86	68	59	54

Figure 6 : Incidence cumulée de rechute selon le groupe de conditionnement

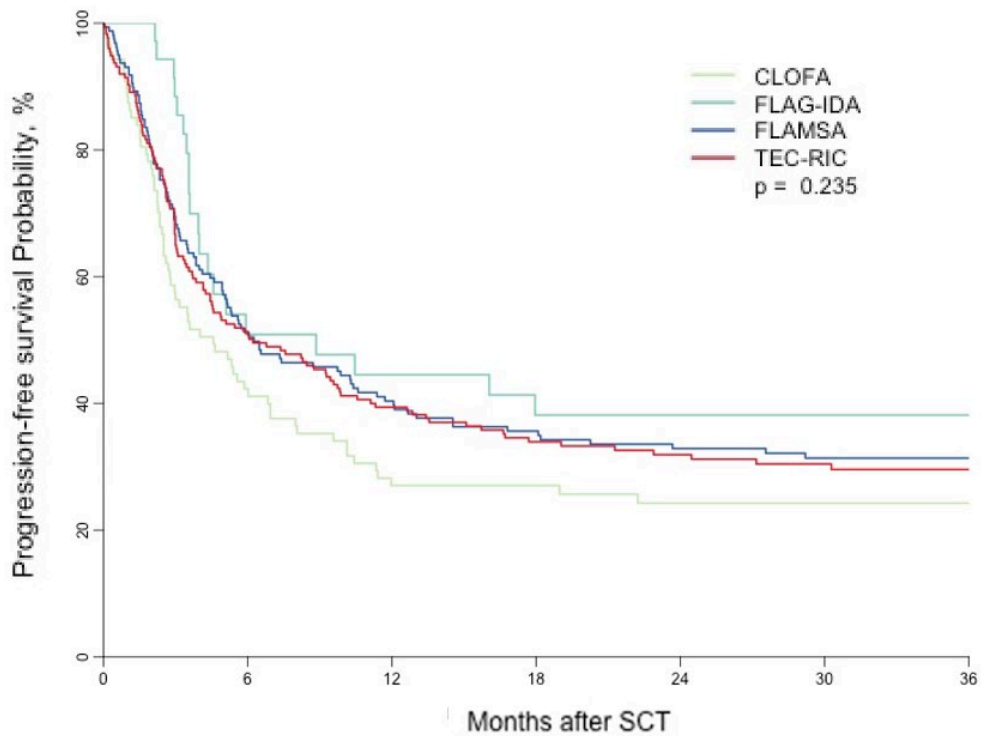


Figure 7 : Survie sans progression selon le groupe de conditionnement

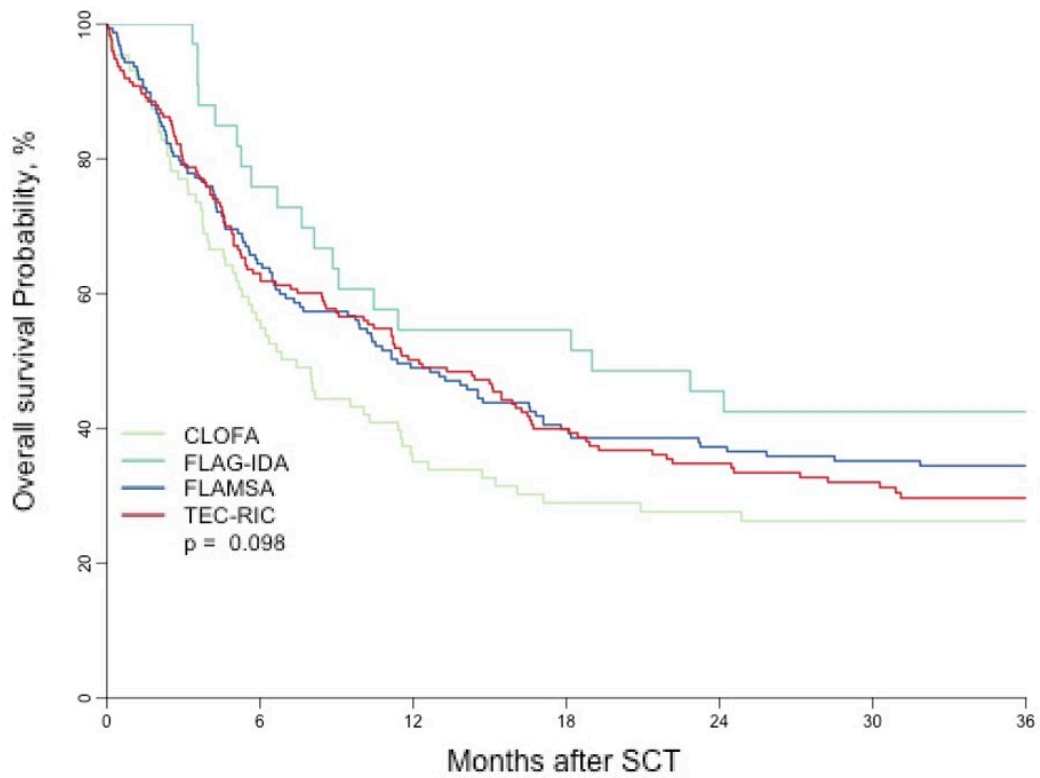


Figure 8 : Survie globale selon le groupe de conditionnement

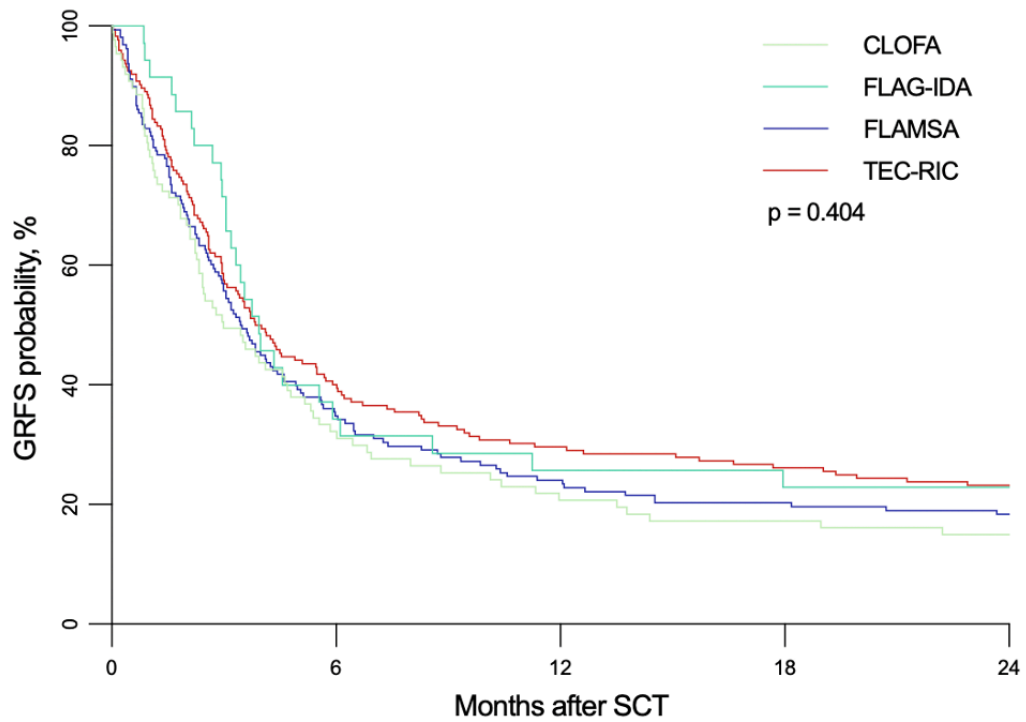
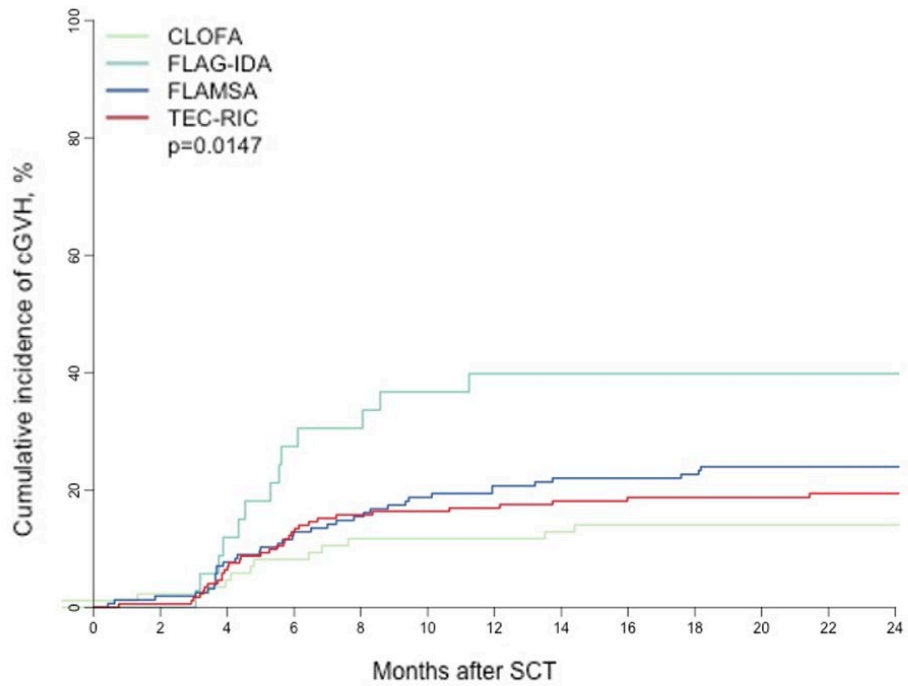


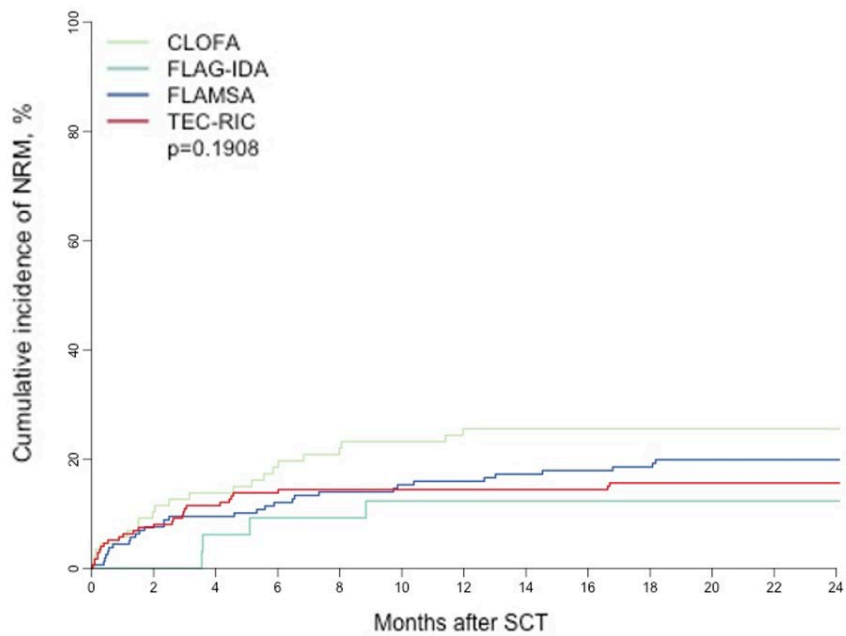
Figure 9 : GRFS selon le groupe de conditionnement



Number at risk :

CLOFA	87	31	18	15	12
FLAG-IDA	35	11	6	6	5
FLAMSA	158	62	39	30	28
TEC-RIC	174	70	50	36	31

Figure 10 : Incidence cumulée de GvHDc selon le groupe de conditionnement



Number at risk :

CLOFA	87	46	26	20	19
FLAG-IDA	35	26	17	17	15
FLAMSA	158	94	64	49	47
TEC-RIC	174	102	77	63	54

Figure 11 : Incidence cumulée de NRM selon le groupe de conditionnement

7) Analyses univariées et multivariées

Les résultats des analyses univariées et multivariées sont disponibles dans les tableaux 13 à 17.

En analyse multivariée, le groupe CLOFA est associé à une plus forte NRM (HR 2.01, 95% CI 1.11-3.61, $p = 0.020$) et une OS inférieure (HR 1.57, 95% CI 1.11-2.20, $p = 0.010$) au groupe FLAMSA (tableau 16).

En analyse univariée, les donneurs haplo-identiques, DVNA 9/10 et 10/10 présentent plus de GvHDA grades II-IV et III-IV que les donneurs géno-identiques. Ceci est confirmé en analyse multivariée. L'incidence de GvHDc modérée/sévère et la NRM sont augmentées dans les greffes avec DVNA 9/10 ou 10/10 en analyse multivariée. Dans les greffes avec donneurs haplo-identiques, on observe plus de GvHDc, et une augmentation non significative de la NRM. Dans le cas des greffes avec DVNA 10/10, l'incidence de rechute est diminuée. Il n'y a pas de différence significative concernant la survie globale. Les DVNA 9/10 et 10/10 ont majoritairement bénéficié d'une prophylaxie de la GvHD par SAL (72% et 82% des patients, respectivement).

Aucune différence significative n'a été mise en évidence concernant la prophylaxie de la GvHD sur l'ensemble de la cohorte. Nous avons réalisé une analyse de sous-groupe dans le groupe TEC-RIC avec donneurs haplo-identiques pour étudier l'influence d'une double immunosuppression par SAL + PTCy (tableau 14). Dans le groupe TEC-RIC, 74 patients (72%) des patients greffés avec un donneur haplo-identiques ont bénéficié d'une prophylaxie de la GvHD par SAL + PTCy, 17 patients (16%) par PTCy. La PFS est de 26% en cas de prophylaxie de la GvHD par SAL + PTCy, 12% si traitement par PTCy seul ($p = 0.256$). La survie globale montre aussi une tendance à être plus élevée et l'incidence de rechute n'est pas augmentée. Ces résultats ne sont cependant pas significatifs du fait d'un nombre trop faible de patients dans le groupe PTCy.

En analyse univariée, un score HCT-CI ≥ 3 est associée à une OS et une GRFS à 2 ans inférieures. La survie globale est de 28% à 2 ans dans ce groupe, alors qu'elle est de 39% et 38% chez les patients avec score HCT-CI 0 ou 1-2 ($p = 0.037$). Ces résultats ne sont pas retrouvés dans l'analyse multivariée.

A 2 ans, la survie globale est de 31% en cas de score de Karnofsky \leq 80%, 39% si score \geq 90% ($p = 0.022$). La GRFS est de 18% contre 27%, respectivement ($p = 0.024$). Un score de Karnofsky \leq 80% est également associé de manière significative à une GRFS inférieure en analyse multivariée (HR 1.27, 95% CI 1.01-1.59, $p = 0.045$).

L'incidence de rechute est de 32%, 52% et 55% dans les groupes ELN 2022 favorable, intermédiaire et défavorable, respectivement ($p = 0.024$). La survie globale à 2 ans est de 50%, 38% et 29% ($p = 0.044$). Le groupe ELN 2022 défavorable est également associé en analyse multivariée à une incidence de rechute plus importante, et tend à diminuer la survie globale.

La survie sans progression, survie globale et GRFS sont inférieures en cas de blastose sanguine avant allogreffe en analyse univariée. La survie sans progression à 2 ans est de 39% en l'absence de blastose sanguine à l'allogreffe, contre 22% si présence d'une blastose sanguine ($p = 0.0007$). L'influence de la blastose sanguine sur les résultats n'a pas pu être évaluée en analyse multivariée du fait d'un nombre trop important de données manquantes.

Parmi les patients toujours en RC à J100 après allogreffe, la survie sans progression à 2 ans est de 63% chez les patients qui ont pu bénéficier d'un traitement préventif de la rechute, 30% chez ceux qui n'en ont pas eu ($p < 0.0001$). La survie globale est de 70% et 37% ($p < 0.0001$), et la GRFS de 43% et 17% ($p < 0.0001$) chez les patients avec et sans traitement préventif, respectivement. Il n'y a pas plus de GvHD aiguë ni chronique avec ces traitements. Les traitements DLI +/- thérapie ciblée et DLI + azacitidine +/- thérapie ciblée sont associés à moins de GvHDA II-IV, une meilleure GRFS (64% et 62% contre 37% et 42% dans les groupes azacitidine seule et thérapie ciblée seule, respectivement, $p = 0.001$).

Le fait de présenter une GvHDA est associé à une augmentation de la NRM (HR 1.61, 95% CI 1.01-2.59, $p = 0.046$). Une GvHDc diminue l'incidence de rechute de façon non significative, et améliore la survie globale (HR 0.61, 95% CI 0.44-0.86, $p = 0.004$) (tableau 15).

Aucune différence significative n'a été mise en évidence concernant l'âge du patient, le sexe donneur/receveur, le statut en rechute ou réfractaire primaire, le nombre de lignes de chimiothérapies reçues avant allogreffe (hormis une incidence de GvHDC plus importante dans le groupe n'ayant eu qu'une ligne de chimiothérapie avant allogreffe), le statut CMV et la compatibilité ABO.

Variables	OS		PFS		IR		NRM		GvHDa II-IV		GvHDa III-IV		GvHDc		GvHDc modérée/sévère		GRFS	
	%	p	%	p	%	p	%	p	%	p	%	p	%	p	%	p	%	p
Age à l'allogreffe		0.704		0.412		0.208		0.325		0.390		0.290		0.070		0.353		0.315
18-42 ans	36		25		60		14		36.3		18.2		22		12.3		17	
43-60 ans	37		32		49		19		31		12.9		25		10		25	
61-78 ans	30		28		50		22		29.5		11.2		15		8.5		24	
Sexe D/R		0.725		0.849		0.822		0.514		0.538		0.999		0.307		0.285		0.787
Autre	36		30		52		18		31		13		20		8		23	
F/M	32		26		51		23		27		13		25		12.6		22	
Statut à l'allogreffe		0.314		0.238		0.706		0.458		0.966		0.828		0.491		0.199		0.272
Réfractaire	38		32		50		18		29		12		22		11.8		25	
Rechute	32		27		54		19		30		13		21		7.4		21	
Lignes avant allogreffe		0.425		0.525		0.208		0.874		0.073		0.540		0.005		0.066		0.569
1	33.3		26.6		48.2		25.2		27.3		11.5		18.1		10.8		17	
2	34.1		29.5		47.3		22.7		31.3		12.5		5.6		7.8		21	
≥ 3	40.5		32.4		48.6		18.9		45.9		16.2		10.8		18.9		11	
<i>Données manquantes pour 149 patients</i>																		
Type de donneur		0.219		0.633		0.052		0.002		< 0.001		0.023		0.699		0.566		0.432
Géno-identique	40		31		57		12		18		7		19		6.6		28	
Haplo 5/10	32		28		55		18		25		10		24		12.7		19	
DVNA 9/10	23		21		41		38		44		20		20		8.9		17	
DVNA 10/10	38		33		46		21		40		18		22		11.4		24	

HCT-CI		0.037		0.054		0.326		0.496		0.313		0.509		0.294		0.822		0.019
0	39		32		53		15		27		12		25		11.2		24	
1-2	38		33		48		18		35		11		18		9.1		27	
≥ 3	28		22		56		22		31		15		18		9.6		17	
Karnofsky		0.022		0.095		0.576		0.210		0.511		0.072		0.519		0.730		0.024
≥ 90%	39		32		52		16		28		10		21		9		27	
≤ 80%	31		27		52		21		32		16		23		11		18	
ELN 22		0.044		0.08		0.024		0.148		0.667		0.326		0.738		0.336		0.137
Favorable	50		44		32		24		24		11		28		13		33	
Intermediaire	38		32		52		16		31		10		20		7.5		25	
Défavorable	29		24		55		21		31		15		22		13		19	
Blastose sanguine		0.0006		0.0007		0.051		0.266		0.732		0.445		0.214		0.004		0.006
Non	46		39		40		20.5		33		11		16		16		24	
Oui	28.5		22		52.5		25.5		32		14		10		6		15	
Prophylaxie GvHD		0.824		0.837		0.957		0.519		0.302		0.923		0.157		0.369		0.772
SAL	35		29		52		19		33		14		21		10		23	
PTCy	38		30		56		14		26		11		30		13.6		21	
SAL + PTCy	32		29		48		23		24		11		19		10.7		22	
Aucun	35		36		48		17		27		13		14		3.3		29	
Prévention de la rechute parmi les patients en RC		< 0.0001		< 0.0001		0.0510		< 0.0001		0.0002		< 0.0001		0.004		0.440		< 0.0001
Non	37		30		46		24		42		19		22		11		17	
Oui	70		63		33		3		21		2.5		37		8		43	

Traitement préventif de la rechute		0.219		0.456		0.381		0.773		0.039		0.332		0.806		0.840		0.001
Azacitidine	63		56		39		5		29		7		40		23		37	
DLI +/- Th ciblée	71		66		31		3		8		0		34		13		64	
DLI + azacitidine +/- Th ciblée	75		71		25		4		12		0		42		17		62	
Th ciblée	62		49		51		0		36		0		21		15		42	
CMV D/R		0.268		0.784		1		0.463		0.68		0.319		0.745		0.364		0.403
Autre	32		28		52		20		33		14		22		9		21	
Haut risque	38		31		52		17		26		11		21		11		24	
Incompatibilité ABO		0.858		0.442		0.103		0.346		0.468		0.299		0.718		0.922		0.874
Autre	34		29		53		19		30		12		21		10		23	
Majeure	36		31		46		23		33		15		24		10		22	

Tableau 13 : Analyses univariées des facteurs pronostiques pour les principaux résultats à 2 ans

Variables	OS		PFS		IR		NRM		GvHDa II-IV		GvHDa III-IV		GvHDc		GvHDc modérée/sévère		GRFS	
	%	p	%	p	%	p	%	p	%	p	%	p	%	p	%	p	%	p
PTCy	12	0.196	12	0.256	70	0.224	18	0.514	18	0.638	6	0.559	23.5	0.708	12	0.951	5	0.453
SAL + PTCy	29		26		52		23		25		11		20		12		14	

Tableau 14 : Analyses univariées du traitement prophylactique de la GvHD chez les patients du groupe TEC-RIC avec donneurs haplo-identiques, à 2 ans

Variables	OS		PFS		IR		NRM	
	%	p	%	p		%	p	%
GvHDa								
Non	1		1		1		1	
Oui	0.96 (0.76-1.2)	0.706	0.92 (0.74-1.15)	0.485	0.78 (0.61-1.01)	0.060	1.61 (1.01-2.59)	0.046
GvHDc								
Non	1		1		1		1	
Oui	0.61 (0.44-0.86)	0.004	0.86 (0.6-1.21)	0.378	0.7 (0.46-1.06)	0.093	1.45 (0.77-2.72)	0.252

Tableau 15 : Analyses univariées de l'influence de la GvHD aiguë et chronique sur les résultats à 2 ans

Variables	OS		PFS		Incidence de rechute		NRM	
	HR (95%CI)	p	HR (95%CI)	p	HR (95%CI)	p	HR (95%CI)	p
Conditionnement								
FLAMSA	1		1		1		1	
CLOFA	1.57 (1.11-2.20)	0.010	1.33 (0.95-1.85)	0.092	0.92 (0.61-1.37)	0.683	2.01 (1.11-3.61)	0.020
FLAG-IDA	0.99 (0.47-2.05)	0.988	0.92 (0.45-1.82)	0.806	1.41 (0.62-3.12)	0.405	0.53 (0.10-2.20)	0.402
TEC-RIC	1.06 (0.74-1.51)	0.757	0.96 (0.68-1.37)	0.848	1.18 (0.79-1.77)	0.419	0.62 (0.30-1.24)	0.177
Age à l'allogreffe								
Augmentation d'un an	1.001 (0.99-1.01)	0.822	1 (0.99-1.01)	0.762	0.99 (0.98-1.01)	0.152	1.01 (0.99-1.03)	0.210
Sexe D/R								
Autre	1		1		1		1	
Féminin/masculin	1.09 (0.81-1.46)	0.525	1.05 (0.78-1.38)	0.746	0.91 (0.64-1.26)	0.587	1.26 (0.74-2.08)	0.372
Statut à l'allogreffe								
Réfractaire primaire	1		1		1		1	
Rechute	1.30 (0.99-1.69)	0.052	1.25 (0.96-1.61)	0.083	1.26 (0.94-1.69)	0.117	1.06 (0.65-1.71)	0.821
Type de donneur								
Géno-identique	1		1		1		1	
Haplo 5/10	1.41 (0.86-2.32)	0.173	1.28 (0.80-2.04)	0.301	1.01 (0.59-1.72)	0.981	2.21 (0.80-6.32)	0.131
DVNA 9/10	1.52 (0.96-2.37)	0.068	1.16 (0.73-1.79)	0.498	0.59 (0.33-1.01)	0.068	3.75 (1.66-8.39)	0.001
DVNA 10/10	1 (0.72-1.39)	0.992	0.92 (0.67-1.26)	0.611	0.63 (0.43-0.91)	0.014	2.02 (1.07-4)	0.035
HCT-CI								
0	1		1		1		1	
1-2	1.03 (0.76-1.41)	0.833	1.06 (0.78-1.42)	0.716	0.84 (0.60-1.19)	0.335	1.32 (0.74-2.38)	0.344
≥ 3	1.28 (0.95-1.74)	0.116	1.23 (0.92-1.65)	0.168	0.92 (0.65-1.31)	0.660	1.64 (0.92-2.96)	0.094
Karnofsky								
≥ 90%	1		1		1		1	
≤ 80%	1.26 (0.98-1.62)	0.068	1.14 (0.89-1.45)	0.291	1.09 (0.82-1.45)	0.535	1.2 (0.76-1.89)	0.421
ELN 22								
Favorable	1		1		1		1	
Intermédiaire	1.32 (0.84-2.16)	0.251	1.27 (0.82-2.04)	0.302	1.68 (0.98-3.09)	0.072	0.73 (0.35-1.64)	0.418
Défavorable	1.58 (0.98-2.64)	0.065	1.50 (0.96-2.44)	0.087	1.97 (1.13-3.65)	0.023	0.84 (0.39-1.92)	0.656
Prophylaxie GvHD								
SAL	1		1		1		1	
PTCy	0.84 (0.47-1.46)	0.565	0.92 (0.54-1.52)	0.756	0.86 (0.46-1.58)	0.655	0.85 (0.28-2.28)	0.767
SAL + PTCy	0.93 (0.56-1.57)	0.792	1.02 (0.63-1.66)	0.937	0.70 (0.40-1.26)	0.232	1.83 (0.68-5.03)	0.241
Aucun	0.89 (0.47-1.55)	0.713	0.80 (0.43-1.38)	0.463	0.99 (0.48-1.84)	0.977	0.56 (0.13-1.59)	0.343
CMV								
Autre	1		1		1		1	
Haut risque	1.11 (0.86-1.43)	0.411	1.15 (0.91-1.47)	0.244	1.07 (0.81-1.43)	0.610	1.61 (1.01-2.59)	0.643

Tableau 16 : Analyse multivariée des facteurs influençant l'OS, la PFS, l'incidence de rechute et la NRM à 2 ans

Variables	GvHDa II-IV		GvHDc		GvHDc modérée/sévère		GRFS	
	HR (95%CI)	p	HR (95%CI)	p	HR (95%CI)	p	HR (95%CI)	p
Conditionnement								
FLAMSA	1		1		1		1	
CLOFA	0.81 (0.48-1.36)	0.439	0.69 (0.35-1.33)	0.286	0.93 (0.37-2.16)	0.867	1.10 (0.80-1.51)	0.541
FLAG-IDA	1.03 (0.32-3.28)	0.966	1.15 (0.33-3.95)	0.821	0.39 (0.06-2.16)	0.296	0.80 (0.40-1.57)	0.530
TEC-RIC	0.57 (0.33-0.99)	0.047	0.72 (0.38-1.36)	0.319	0.44 (0.16-1.11)	0.093	0.64 (0.45-1.04)	0.074
Age à l'allogreffe								
Augmentation d'un an	0.98 (0.97-0.99)	0.008	0.98 (0.96-1.01)	0.068	0.98 (0.95-1)	0.046	0.99 (0.98-1)	0.124
Sexe D/R								
Autre	1		1		1		1	
Féminin/masculin	0.89 (0.55-1.41)	0.647	1.59 (0.95-2.60)	0.069	1.49 (0.69-3.03)	0.286	0.95 (0.72-1.24)	0.724
Statut à l'allogreffe								
Réfractaire primaire	1		1		1		1	
Rechute	0.93 (0.62-1.39)	0.742	0.93 (0.56-1.54)	0.793	0.58 (0.26-1.22)	0.164	1.20 (0.94-1.53)	0.141
Type de donneur								
Géno-identique	1		1		1		1	
Haplo 5/10	2.32 (1.01-5.26)	0.045	2.56 (1.01-6.50)	0.047	3.61 (0.84-16.3)	0.089	1.44 (0.96-2.14)	0.075
DVNA 9/10	2.46 (1.21-4.83)	0.009	1.71 (0.63-4.15)	0.254	4.49 (1.26-14.7)	0.014	1.27 (0.80-1.95)	0.292
DVNA 10/10	2.27 (1.39-3.81)	0.001	1.38 (0.76-2.53)	0.291	2.79 (1.15-7.27)	0.027	1.10 (0.81-1.48)	0.541
HCT-CI								
0	1		1		1		1	
1-2	1.54 (0.97-2.47)	0.068	0.71 (0.40-1.23)	0.228	0.88 (0.40_1.93)	0.746	1.03 (0.77-1.37)	0.831
≥ 3	1.76 (1.08-2.87)	0.023	0.78 (0.43-1.37)	0.395	0.91 (0.39-2.03)	0.819	1.06 (0.68-1.25)	0.719
Karnofsky								
≥ 90%	1		1		1		1	
≤ 80%	1.05 (0.71-1.53)	0.804	1.19 (0.74-1.89)	0.466	1.31 (0.67-2.49)	0.419	1.27 (1.01-1.59)	0.045
ELN 22								
Favorable	1		1		1		1	
Intermediaire	1.2 (0.60-2.62)	0.624	0.84 (0.39-1.91)	0.657	0.40 (0.13-1.41)	0.131	1.24 (0.81-1.96)	0.330
Défavorable	1.07 (0.53-2.35)	0.861	1.16 (0.52-2.72)	0.723	0.91 (0.30-3.15)	0.880	1.48 (0.96-2.36)	0.085
Prophylaxie GvHD								
SAL	1		1		1		1	
PTCy	0.45 (0.16-1.09)	0.096	0.75 (0.25-2.03)	0.581	1.57 (0.35-6.47)	0.547	0.90 (0.52-1.48)	0.679
SAL + PTCy	0.58 (0.26-1.34)	0.205	0.46 (0.18-1.23)	0.113	0.77 (0.17-3.61)	0.739	1.16 (0.72-1.88)	0.535
Aucun	1.05 (0.43-2.17)	0.911	0.33 (0.05-1.12)	0.135	0.41 (0.02-2.12)	0.393	0.83 (0.45-1.41)	0.522
Statut CMV								
Autre	1		1		1		1	
Haut risque	0.77 (0.53-1.14)	0.192	1.34	0.213	1.55 (0.81-3.06)	0.195	1.16 (0.92-1.47)	0.198

Tableau 17 : Analyse multivariée des facteurs influençant la GvHDa, GvHDc et la GRFS

IV) Discussion

L'intérêt de l'allogreffe dans les situations de LAM R/R est souvent challengée et sa réalisation dépend en partie des habitudes et de l'expérience des différents centres de greffe. C'est actuellement la seule option thérapeutique qui puisse permettre d'obtenir une rémission prolongée voire une guérison chez les patients en situation de LAM R/R. Le choix d'un conditionnement séquentiel, associant une chimiothérapie cytotoxique suivie d'un conditionnement d'intensité réduite, est actuellement l'option privilégiée dans ce contexte de LAM non contrôlée. Le principe est d'obtenir une action anti-tumorale puissante tout en épargnant au maximum la toxicité induite par la procédure de greffe dans une situation de maladie à haut risque de rechute précoce, chez des patients fragilisés à haut risque de complications toxiques.

A l'heure actuelle, aucun conditionnement séquentiel n'a prouvé sa supériorité et aucune recommandation n'existe quant à son choix. C'est dans ce contexte que nous avons mené cette étude retrospective basée sur le registre de la SFGM-TC, rapportant les pratiques des centres de 2013 à 2022, et comparant les résultats de 454 patients allogreffés avec différents conditionnements séquentiels.

A) Comparaison des différents groupes

Il existe, au sein des centres affiliés à la SFGM-TC, une pratique hétérogène dans le choix des conditionnements séquentiels, certains étant utilisés dans la plupart des centres (FLAMSA, TEC-RIC) et d'autres au contraire d'usage restreint (FLAG-IDA quasi exclusivement utilisé à l'IPC, Marseille). Cette absence de consensus se traduit au sein des centres affiliés à la SFGM-TC, par le fait que 64% des allogreffes séquentielles sont réalisées par seulement 11 centres.

Entre le 1^{er} janvier 2013 et le 31 décembre 2022, 454 allogreffes ont été réalisées dans 32 centres. Quatre groupes de conditionnement ont été individualisés : CLOFA, pratiqué chez 87 patients, FLAG-IDA chez 35 patients dans 2 centres, FLAMSA chez 158 patients, et TEC-RIC chez 174 patients.

Les patients du groupe FLAG-IDA étaient nettement plus jeunes (âge médian 44.2 ans vs 53.4 ans dans l'ensemble de la cohorte) et avaient un score HCT-CI plus élevé (HCT-CI \geq 3 chez 54.2% des patients vs 32.1% dans l'ensemble de la cohorte). Néanmoins, ce déséquilibre dans l'HCT-CI était en lien seulement avec les comorbidités respiratoires et le chiffre de DLCO. Ce chiffre devant être corrigé en fonction du taux d'hémoglobine, il est possible que cette correction n'ait pas été rentrée dans la base de données. Les patients du groupe FLAMSA avaient reçu moins de chimiothérapie avant l'allogreffe (1 vs 2 lignes pour les autres groupes, données manquantes pour le groupe FLAG-IDA). La dernière grande différence réside dans le type de donneurs, avec 59.2% de donneurs haplo-identiques dans le groupe TEC-RIC vs 28.1% dans l'ensemble de la cohorte. La prophylaxie de la GvHD étant directement corrélée au choix du donneur, 58.6% des patients du groupe TEC-RIC ont reçu du PTCy éventuellement associé à du SAL, contre 33% dans l'ensemble de la cohorte.

Dans notre cohorte, la survie globale est plus faible dans le groupe CLOFA, dû à un excès de NRM. Les 3 autres groupes ont des survies globales similaires. Il n'y a pas de différence significative concernant l'incidence de GvHDA, GvHDc, la PFS, OS et GRFS.

Les résultats globaux de GvHDA, GvHDc, PFS, OS et GRFS sont concordants avec ceux rapportés dans les essais pilotes (118,122,124,126,127) ainsi que dans les études rétrospectives de registre portant sur des grands nombres de patients, notamment celles de l'EBMT (130). Dans notre cohorte plus récente, la NRM reste identique malgré les progrès des soins de support et la rechute non diminuée malgré le développement de stratégies post-greffe de prévention de la rechute.

D'autres conditionnements sont décrits en dehors de ceux pratiqués dans les centres de la SFGM-TC. Par exemple, un conditionnement FLAG-IDA, avec du melphalan à la place du busulfan, induit une prise de greffe rapide, une NRM plus élevée que le conditionnement à base de fludarabine-busulfan mais moins de rechute, résultant en une OS similaire chez les patients greffés avec maladie active (131). Chez des patients allogreffés pour pathologies myéloïdes R/R, essentiellement des LAM chez des patients avec une médiane d'âge de 54 ans, l'incidence de rechute à 5 ans n'est que 30%, mais la NRM est élevée (45% à 5 ans), essentiellement due à des GvHDA grade III-IV (132). Chez les patients < 55 ans, la NRM est de 27.3% à 5 ans. Ce conditionnement pourrait donc être intéressant chez les patients plus jeunes.

B) Moment propice pour l'allogreffe

L'étude allemande prospective randomisée (ASAP Trial) publiée récemment a rappelé que la réalisation d'une allogreffe d'emblée avec un schéma séquentiel, sans réalisation d'une chimiothérapie de rattrapage au préalable, était une option tout à fait envisageable, avec des résultats similaires en termes d'OS et PFS que les patients bénéficient d'une allogreffe d'emblée ou d'une chimiothérapie de rattrapage (56). L'allogreffe est réalisée plus précocement, les jours d'hospitalisation et les toxicités hématologiques sont réduits dans le groupe allogreffe d'emblée. Sans compter qu'un certain nombre de malades ne seront finalement pas allogreffés du fait d'un échec ou d'une toxicité trop importante des chimiothérapies de rattrapage. Certaines équipes avaient retrouvé un avantage en survie concernant le fait d'avoir reçu moins de lignes chimiothérapies (118), arguant pour la réalisation précoce de l'allogreffe. Ce bénéfice n'a pas été retrouvé dans notre cohorte malgré une tendance à plus de GvHD aiguë pour les patients ayant reçu ≥ 3 lignes de chimiothérapies. Des essais menés récemment (48,133) ont montré des résultats encourageants concernant des schémas de chimiothérapie de rattrapage associés au venetoclax, ce qui amènera à rediscuter l'absence de bénéfice évident d'une tentative de rattrapage avant la réalisation de l'allogreffe.

Dans notre étude, il n'y avait pas d'impact non plus du statut réfractaire primaire ou en rechute, contrairement à certaines études antérieures (116,134).

C) Choix du donneur et prophylaxie de la GvHD

Le panel des donneurs potentiels s'est élargi depuis l'avènement des greffes haplo-identiques. Une des originalité de notre étude est d'avoir 28% de greffes avec donneurs haplo-identiques, qui étaient absentes ou anecdotiques dans les études de registre précédentes (130). Une étude antérieure avait rapporté des résultats similaires entre donneurs géno-identiques et haplo-identiques avec prophylaxie de la GvHD par PTCy (135). Dans notre cohorte, les greffes avec donneurs haplo-identiques sont responsables d'une augmentation de l'incidence de GvHDa II-IV et non significative de la NRM par rapport aux greffes avec donneurs géno-identiques. L'incidence de rechute et la survie globale sont similaires.

Bien qu'il n'y ait pas de différence significative en termes d'OS, de PFS et de GRFS, les allogreffes réalisées avec DVNA 10/10 et 9/10 sont pourvoyeuses d'un excès de GvHD aigue grade II-IV, de GvHDc modérée/sévère et de mortalité toxique. Seules les allogreffes avec DVNA 10/10 diminuent l'incidence de rechute, et la survie globale est similaire aux allogreffes avec donneurs géno-identiques.

Nous n'avons pas trouvé d'influence du type de traitement préventif de la GvHD sur les résultats de l'ensemble de la cohorte. Parmi les greffes avec DVNA 10/10 et 9/10, 82% et 72% des patients ont reçu un traitement préventif de la rechute par SAL, respectivement. Des études récentes ont montré que le PTCy diminue la NRM et augmente la PFS et l'OS par rapport au SAL dans les allogreffes avec DVNA 10/10 et 9/10, et dans certaines études diminue l'incidence de GvHDa (72–75). Dans notre cohorte, cet excès de GvHDa II-IV et de NRM dans les allogreffes avec DVNA 10/10 et 9/10 peut donc être expliquée en partie par la prophylaxie de la GvHD par SAL.

Chez les patients du groupe TEC-RIC, 74 patients (72%) des patients greffés avec un donneur haplo-identique ont bénéficié d'une prophylaxie de la GvHD par SAL + PTCy, 17 patients (16%) par PTCy. La combinaison SAL + PTCy dans le cas de greffes avec donneurs haplo-identiques diminue l'incidence de GvHDa et de GvHDc extensive par comparaison au PTCy seul, sans autre différence concernant les autres résultats (136). Dans le groupe TEC-RIC, la prophylaxie de la GvHD en cas de donneur haplo-identique avec du SAL et du PTCy n'augmente pas l'incidence rechute. Il n'y a pas de différence significative concernant l'incidence de GvHDa et GvHDc. La survie globale et la survie sans progression tendent à être plus élevés avec SAL + PTCy, mais le nombre de patients est trop faible pour obtenir une différence significative.

D) Mortalité non liée à la rechute

L'utilisation des conditionnements RIC séquentiels permet de proposer cette stratégie de rattrapage à des patients relativement âgés et/ou comorbides, qui n'auraient pas été éligibles à un conditionnement MAC historique type TBI 12 grays – cyclophosphamide ou busulfan-cyclophosphamide. Il a déjà été démontré qu'un score de comorbidité et/ou un état général altéré ont un impact négatif sur la survie globale (137). Dans notre cohorte, l'âge médian était

de 53.4 ans, 44.4% présentaient un score de Karnofsky altéré $\leq 80\%$ et 1/3 des comorbidités significatives avec un score HCT-CI ≥ 3 . Malgré cela, la NRM à 2 ans est acceptable à 18.8%, plus importante dans le groupe CLOFA (25.5%). Cette incidence de NRM dans le groupe CLOFA est plus élevée que celle décrite dans l'étude initiale (125), mais similaire à d'autres grandes études de cohortes (126).

Chez les patients jeunes, jusqu'à 40 ans environ, l'option d'un conditionnement MAC est discutable. Les progrès dans les soins de support (transfusionnels, infectiologiques, traitement de la GvHD), la haute résolution des typages HLA et l'élargissement des spectres des conditionnements MAC ont permis de diminuer la NRM par rapport aux cohortes historiques, et de discuter cette option également chez les patients plus âgés (138–141). Les comparaisons rétrospectives de registres retrouvent des résultats similaires (134) ou un bénéfice pour l'approche séquentielle (116). Néanmoins, ces comparaisons concernent des cohortes de patient plus jeunes avec un âge médian d'environ 40 ans, nettement inférieure à notre population. Dans la même population d'âge, une étude de l'EBMT a rapporté une comparaison entre 2 conditionnements MAC (thiotepa-busulfan-fludarabine et fludarabine-treosulfan) et le FLAMSA, avec des résultats de survie identiques, sous réserve que l'âge médian était plus avancé dans le groupe Fludarabine-Treosulfan (58 ans) (142). Le conditionnement de type FLAMSA a également été comparé à un conditionnement RIC par fludarabine et busulfan (FluBu2) chez des patients d'âge médian de 59 ans, et a montré des résultats supérieurs dans le groupe FLAMSA et termes d'incidence de rechute et de PFS (143).

E) Rechutes

1) Réponse précoce après allogreffe

La prise de greffe est observée chez 97.3% des patients. Une RC a été obtenue 323 patients (77.6%). Ces résultats similaires à ceux rapportés dans d'autres études (130,132). Parmi les patients en RC, la MRD était disponible pour 94 patients, et négative dans 92.5% des cas en cytométrie en flux ou en biologie moléculaire.

Malgré l'obtention d'une RC avec MRD négative chez la majorité des patients, la moitié des patients vont présenter une rechute, avec une médiane de 3 mois après l'allogreffe. Les traitements de la rechute sont peu efficaces, et la majorité des patients décèdent 4 mois après la rechute. La rechute est la principale cause de décès dans tous les groupes.

Ces constatations vont dans le sens de l'anticipation de stratégies préventives précoces post allogreffe, plus que pré-emptives où la valeur de la MRD semble beaucoup moins utile que dans les LAM de pronostic plus favorable avec un risque de rechute moindre.

2) Facteurs favorisant la rechute

Une GvHDc est reconnue comme un facteur protecteur de la rechute (144,145). Notre étude montre une tendance à une diminution du risque de rechute en analyse multivariée (HR 0.7, 95% CI 0.46-1.06, $p = 0.093$).

Une étude récente a démontré un impact négatif du groupe ELN 2022 défavorable sur l'incidence de rechute, et des groupes intermédiaires et défavorables sur la survie globale, par comparaison avec le groupe favorable, après allogreffe de CSH (14). Notre cohorte rejoint ces résultats. Les groupe ELN 2022 défavorable est associé en analyse multivariée à une incidence de rechute plus importante, avec une diminution non significative de la survie globale.

Dans notre cohorte, la présence d'une blastose sanguine avant allogreffe est associée à une PFS, OS et GRFS inférieures en analyse univariée. Ces résultats ont déjà été rapportés (113). La blastose sanguine n'a pas pu être étudiée dans l'analyse multivariée en raison d'un nombre trop élevé de données manquantes.

F) Traitements préventifs de la rechute

Etant donné le haut risque de rechute, une stratégie planifiée de prophylaxie de la rechute semble indispensable. Des DLI prophylactiques sont souvent prévues dans ces stratégies séquentielles (117). Dans notre cohorte, seuls 25.4% des patients en RC à J100 ont

bénéficié d'un traitement préventif de la rechute. Les données de MRD n'étaient pas disponibles pour tous les patients en RC, c'est pourquoi nous décrivons les traitements prophylactiques et pré-emptifs ensemble sous le nom générique de préventif. En analyse univariée, le fait de recevoir un traitement préventif de la rechute est associé à une survie globale, survie sans progression, mortalité non liée à la rechute et GRFS supérieures, sans augmenter l'incidence de GvHD aiguë ni chronique. La raison de l'absence de traitement préventif n'a pas été décrite, il existe donc un probable biais de sélection. Nous ne pouvons éliminer l'hypothèse que les patients ayant reçu un traitement préventif étaient en meilleur état général, avec une meilleure reconstitution hématopoïétique et sans GvHD aiguë active. Parmi ces traitements, on retrouve essentiellement de l'azacitidine, des DLI, l'association azacitidine + DLI, et des thérapies ciblées anti-FLT3.

Auparavant, les DLI étaient réalisés de façon pré-emptives en cas de chimérisme mixte, de MRD positive résiduelle ou de positivité de la MRD après allogreffe (99,146,147). Il a été montré que les DLI prophylactiques augmentent l'incidence de GvHDc, mais diminuent l'incidence de rechute et la NRM, et améliorent la survie globale chez des patients porteurs de LAM à haut risque de rechute après allogreffe (148,149). Dans ces études, les patients reçoivent les DLI environ 160 jours après la greffe car ils sont réalisés lorsqu'une GvHD ne survient pas dans les semaines après l'arrêt des immunosuppresseurs. Or dans notre cohorte, la rechute survient 105 jours après l'allogreffe. Dans les allogreffes avec donneur géno-identique, des DLI prophylactiques administrés dans les 40-60 jours après allogreffe, mobilisés par du G-CSF pour renforcer l'effet GvL, montrent une diminution de l'incidence de rechute et une meilleure survie globale à 3 ans, au prix d'une augmentation de l'incidence de GvHDc (150). La ciclosporine était poursuivie 2 à 4 semaines après la première injection de DLI, car cette même équipe avait auparavant démontré que la poursuite du traitement immunosuppresseur après allogreffe diminuait l'incidence de GvHD sans influencer l'incidence de rechute ni la survie globale (110).

L'association DLI-azacitidine préventive a été rapportée chez des patients avec LAM ou MDS de haut risque avec des résultats encourageants (104).

Concernant les thérapies ciblées post-allogreffe, l'étude SORMAIN randomisée Sorafenib versus placebo a démontré une amélioration de la survie globale et de la survie sans progression à 2 ans (90.5% contre 66.2% et 85% contre 53%, respectivement) après allogreffe avec une maintenance par Sorafenib pendant 2 ans (109,110). Néanmoins, le bénéfice semblait plus important en cas de MRD négative avant allogreffe, ou MRD positive après allogreffe

(109). A contrario, l'essai randomisé MORPHO qui testait la stratégie d'une maintenance post allogreffe par Gilteritinib versus placebo n'a montré un bénéfice du Gilteritinib qu'en cas de MRD FLT3-ITD positive pré- ou post-allogreffe (112). De nouvelles approches sont en cours de développement en prophylaxie de la rechute après ACSH, telles que l'association azacitidine-venetoclax (151), la decitabine (152), l'association azacitidine-eprenetapopt dans le cas de LAM avec mutation TP53 (153,154).

G) Forces et limites de l'étude

Une des forces de notre étude est d'avoir une exhaustivité des données concernant les caractéristiques des patients, notamment le score HCT-CI ainsi que le détail exact des comorbidités. Comparativement aux autres études de registre, nous avons à disposition des données sur les stratégies de prévention de la rechute et des différentes interventions thérapeutiques réalisées, et dont le rôle est majeur dans la diminution du risque de rechute. Par ailleurs, la proportion de donneurs haplo-identiques est de 28%, chiffre bien supérieur aux cohortes précédentes (130). Les données concernant les donneurs haplo-identiques sont d'autant plus importantes en situation de LAM R/R qu'ils sont des donneurs de choix étant donné la rapidité d'organisation de greffe qu'ils confèrent.

Notre étude comporte plusieurs limites. La première est inhérente à son caractère rétrospectif avec un recueil réalisé par un investigateur différent dans chaque centre et un certain nombre de données manquantes, notamment pour la blastose sanguine et médullaire à la greffe, le score HCT-CI, la première évaluation de la maladie après la greffe, la durée des immunosuppresseurs, ces données ayant été demandées en plus des données recueillies habituellement dans le registre. Les groupes sont hétérogènes, notamment pour l'âge, le type de donneur, la taille des groupes et le nombre de centres par groupe, traduisant le fait que le choix du conditionnement ne reposait sur aucune recommandation mais était réalisé au libre choix des greffeurs de chaque centre, en fonction de leurs habitudes et de leur expérience. Concernant les traitements préventifs de la rechute, nous avons le détail du nombre de DLI réalisées, mais pas du nombre de cures d'azacitidine réalisées. Tous les patients qui ont reçu de l'azacitidine sont décrits comme ayant reçu ce traitement préventif, qu'ils aient reçu entre 1 et 12 cures. L'influence de l'année de greffe n'a pas été étudiée. De meilleurs résultats ont été

observés chez les patients allogreffés pour LAM R/R entre 2010 et 2019 comparément aux patients greffés entre 2000 et 2009, en terme d'incidence de rechute, de NRM et de survie globale (155,156). On peut supposer une amélioration du devenir des patients entre 2013 et 2022, d'autant que 2 interventions thérapeutiques nouvelles ayant amélioré la devenir des patients sont devenus disponibles au cours de la période de l'étude : le ruxolitinib dans le traitement de la GvHD aiguë et chronique corticorésistantes (92,157) et le letermovir en prophalaxie de la réactivation du CMV chez les patients séropositifs (95).

Il serait intéressant d'étudier plus précisément l'influence de l'âge et du score HCT-CI, pour identifier des sous-groupes pouvant bénéficier préférentiellement d'un des conditionnements.

H) Conclusion

Cette étude de registre permet de dresser un panorama des pratiques françaises depuis une décennie sur l'utilisation des différents régimes de conditionnement séquentiel et des interventions post-greffe préventives de la rechute chez des patients allogreffés en situation de LAM en rechute ou réfractaire. Malgré les résultats encourageants des études princeps sur les conditionnements séquentiels, le devenir des patients n'a pas changé depuis, la rechute précoce restant la première cause d'échec de cette stratégie. Dans cette cohorte, le conditionnement de type CLOFA présente des résultats inférieurs en termes de survie globale, dû à un excès de NRM. Le recours aux donneurs haplo-identiques a sans surprise augmenté, représentant 28% des greffes, avec des résultats non inférieurs aux donneurs géno-identiques et volontaires, et en fait un donneur de premier choix dans l'urgence de ces situations. Les patients ayant bénéficié d'une intervention thérapeutique préventive de la rechute en post-greffe ont montré des taux de survie encourageants, motivant leur anticipation et leur réalisation précoce. Des essais prospectifs sont bien sûr nécessaires pour valider ces observations.

THÈSE SOUTENUE PAR : Victoria VOLPARI

TITRE :

Comparaison de différents régimes de conditionnement séquentiel chez des patients allogreffés en situation de LAM en rechute ou réfractaire ; une étude rétrospective multicentrique sous l'égide de la SFGM-TC

CONCLUSION :

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH) est actuellement la seule option thérapeutique qui puisse permettre d'obtenir une rémission prolongée voire une guérison chez les patients porteurs de leucémie aiguë myéloïde (LAM) en rechute ou réfractaires (R/R). Le choix d'un conditionnement séquentiel associant une chimiothérapie de réduction tumorale suivie d'un conditionnement d'intensité réduite est actuellement l'option privilégiée. Différents conditionnements séquentiels ont été développés, sans qu'aucun actuellement ne puisse être recommandé. Nous avons donc conduit une étude multicentrique rétrospective analysant le devenir des patients inclus dans le registre de la Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC) et ayant été allogreffés après avoir reçu un des 9 conditionnements séquentiels les plus pratiqués, entre le 1er janvier 2013 et le 31 décembre 2022. Pendant la période d'étude, 454 allogreffes correspondant à ces critères ont été réalisées dans 32 centres francophones. Quatre groupes de conditionnement ont été individualisés : CLOFA, FLAG-IDA, FLAMSA et TEC-RIC. Sur l'ensemble de la cohorte, la survie sans progression (PFS), l'incidence cumulée de rechute (CIR), la mortalité non liée à la rechute (NRM), la survie globale (OS) et la survie sans rechute ni GvHD (GRFS) sont de 29.1%, 51.7%, 26.8%, 35.1% et 21.8% à 2 ans, respectivement, sans différence significative entre les groupes. Le conditionnement de type FLAG-IDA montre une tendance à de meilleurs résultats, à interpréter néanmoins avec précautions, les patients de ce groupe étant plus jeunes et moins souvent porteurs d'une LAM de risque défavorable selon l'ELN 2022. La rechute reste la première cause de mortalité et survient avec une médiane de 3 mois après la greffe, entraînant rapidement le décès. Dans notre cohorte, seuls 27% des patients ont bénéficié d'un traitement prophylactique de la rechute. L'allogreffe avec conditionnement séquentiel reste donc une option de choix dans cette situation de très mauvais pronostic. Néanmoins, le taux de rechute très élevé encourage d'une part à optimiser l'efficacité anti-tumorale des conditionnements séquentiels, et d'autre part à agir précocement en période post-greffe grâce à une immunomodulation rapide en l'absence de GvHD et au développement des stratégies d'interventions thérapeutiques préventives de la rechute.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le :

7/10/2024

LE DOYEN DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

Pr Olivier PALOMBI
Doyen de l'UFER de Médecine
Par délégation
du Président de l'UGA

Pr Olivier PALOMBI

LE PRÉSIDENT / LA PRÉSIDENTE DU JURY

CHU HOSPITALIER ALPES
Professeur Sophie PARK
CHU de Grenoble - Hématologie
38000 Grenoble Cedex 09
Téléphone : 04 77 12 31 00
Fax : 04 77 12 31 03
E-MAIL : sophie.park@chugren.fr
HINESS 3807R0080

Pr Sophie PARK

Bibliographie

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 15 sept 2022;140(11):1200-28.
2. 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.
3. SEER [Internet]. [cité 1 août 2024]. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 - Previous Version - SEER Cancer Statistics Review. Disponible sur: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2009_pops09/index.html
4. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Hémopathies malignes : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim.
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. Marbello L, Ricci F, Nosari AM, Turrini M, Nador G, Nichelatti M, et al. Outcome of hyperleukocytotic adult acute myeloid leukaemia: a single-center retrospective study and review of literature. *Leuk Res*. août 2008;32(8):1221-7.
7. Gao Y, Jia M, Mao Y, Cai H, Jiang X, Cao X, et al. Distinct Mutation Landscapes Between Acute Myeloid Leukemia With Myelodysplasia-Related Changes and De Novo Acute Myeloid Leukemia. *Am J Clin Pathol*. 4 mai 2022;157(5):691-700.
8. Lindsley RC, Mar BG, Mazzola E, Grauman PV, Shareef S, Allen SL, et al. Acute myeloid leukemia ontogeny is defined by distinct somatic mutations. *Blood*. 26 févr 2015;125(9):1367-76.
9. 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.

10. 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.
11. 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.
12. Taube F, Georgi JA, Kramer M, Stasik S, Middeke JM, Röllig C, et al. CEBPA mutations in 4708 patients with acute myeloid leukemia: differential impact of bZIP and TAD mutations on outcome. *Blood*. 6 janv 2022;139(1):87-103.
13. Lachowiez CA, Long N, Saultz J, Gandhi A, Newell LF, Hayes-Lattin B, et al. Comparison and validation of the 2022 European LeukemiaNet guidelines in acute myeloid leukemia. *Blood Adv*. 9 mai 2023;7(9):1899-909.
14. Zhang H, Zheng X, Guo W, Xia Y, Zhang R, Zhai W, et al. Outcomes of acute myeloid leukemia patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: validation, comparison and improvement of 2022 ELN genetic risk system. *Exp Hematol Oncol*. 15 févr 2024;13:16.
15. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 17 sept 2015;373(12):1136-52.
16. Fernandez HF, Sun Z, Yao X, Litzow MR, Luger SM, Paietta EM, et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 24 sept 2009;361(13):1249-59.
17. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Kell J, Cavenagh J, Kjeldsen L, et al. A randomized comparison of daunorubicin 90 mg/m² vs 60 mg/m² in AML induction: results from the UK NCRI AML17 trial in 1206 patients. *Blood*. 18 juin 2015;125(25):3878-85.
18. Löwenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, Schouten HC, Graux C, Ferrant A, et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 24 sept 2009;361(13):1235-48.
19. Alfayez M, Kantarjian H, Kadia T, Ravandi-Kashani F, Daver N. CPX-351 (vyxeos) in AML. *Leuk Lymphoma*. févr 2020;61(2):288-97.

20. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 13 oct 2024]. VYXEOS (daunorubicine/cytarabine). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2910492/fr/vyxeos-daunorubicine/-cytarabine
21. Lancet JE, Uy GL, Newell LF, Lin TL, Ritchie EK, Stuart RK, et al. CPX-351 versus 7+3 cytarabine and daunorubicin chemotherapy in older adults with newly diagnosed high-risk or secondary acute myeloid leukaemia: 5-year results of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* juill 2021;8(7):e481-91.
22. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 13 oct 2024]. MYLOTARG (gemtuzumab ozogamicine). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2963343/fr/mylotarg-gemtuzumab-ozogamicine
23. Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR, Delaunay J, Petersdorf S, Othus M, et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* août 2014;15(9):986-96.
24. 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.
25. Erba HP, Montesinos P, Kim HJ, Patkowska E, Vrhovac R, Žák P, et al. Quizartinib plus chemotherapy in newly diagnosed patients with FLT3-internal-tandem-duplication-positive acute myeloid leukaemia (QuANTUM-First): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl.* 13 mai 2023;401(10388):1571-83.
26. Sierra J, Montesinos P, Thomas X, Griskevicius L, Cluzeau T, Caillot D, et al. Midostaurin plus daunorubicin or idarubicin for young and older adults with FLT3-mutated AML: a phase 3b trial. *Blood Adv.* 14 nov 2023;7(21):6441-50.
27. ANSM [Internet]. [cité 16 sept 2024]. Liste des spécialités en accès dérogatoire - Ivosidenib. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/ivosidenib>
28. Walter RB, Kantarjian HM, Huang X, Pierce SA, Sun Z, Gundacker HM, et al. Effect of complete remission and responses less than complete remission on survival in acute myeloid leukemia: a combined Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and M. D. Anderson Cancer Center Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 avr 2010;28(10):1766-71.

29. Short NJ, Zhou S, Fu C, Berry DA, Walter RB, Freeman SD, et al. Association of Measurable Residual Disease With Survival Outcomes in Patients With Acute Myeloid Leukemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 1 déc 2020;6(12):1890-9.
30. Jongen-Lavrencic M, Grob T, Hanekamp D, Kavelaars FG, Hinai A al, Zeilemaker A, et al. Molecular Minimal Residual Disease in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 29 mars 2018;378(13):1189-99.
31. Heuser M, Freeman SD, Ossenkoppele GJ, Buccisano F, Hourigan CS, Ngai LL, et al. 2021 Update on MRD in acute myeloid leukemia: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood.* 30 déc 2021;138(26):2753-67.
32. Mathilde HB, Pautas C, Bertoli S, Dumas PY, Raffoux E, Marchand T, et al. Current Results of Intensive Therapy in Younger Adults with Acute Myeloid Leukemia (AML): The Large Randomized French Backbone Intergroup (BIG)-1 Study on Behalf of the Filo, ALFA, and SFGM-TC Study Groups. *Blood.* 2 nov 2023;142:967.
33. Marcucci G, Mrózek K, Ruppert AS, Maharry K, Kolitz JE, Moore JO, et al. Prognostic factors and outcome of core binding factor acute myeloid leukemia patients with t(8;21) differ from those of patients with inv(16): a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 août 2005;23(24):5705-17.
34. Schlenk RF, Benner A, Krauter J, Büchner T, Sauerland C, Ehninger G, et al. Individual patient data-based meta-analysis of patients aged 16 to 60 years with core binding factor acute myeloid leukemia: a survey of the German Acute Myeloid Leukemia Intergroup. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 15 sept 2004;22(18):3741-50.
35. Byrd JC, Dodge RK, Carroll A, Baer MR, Edwards C, Stamberg J, et al. Patients with t(8;21)(q22;q22) and acute myeloid leukemia have superior failure-free and overall survival when repetitive cycles of high-dose cytarabine are administered. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* déc 1999;17(12):3767-75.
36. Byrd JC, Ruppert AS, Mrózek K, Carroll AJ, Edwards CG, Arthur DC, et al. Repetitive cycles of high-dose cytarabine benefit patients with acute myeloid leukemia and inv(16)(p13q22) or t(16;16)(p13;q22): results from CALGB 8461. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 15 mars 2004;22(6):1087-94.

37. Cornelissen JJ, Blaise D. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with AML in first complete remission. *Blood*. 7 janv 2016;127(1):62-70.
38. Loke J, Buka R, Craddock C. Allogeneic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia: Who, When, and How? *Front Immunol*. 2021;12:659595.
39. Orvain C, Bertoli S, Peterlin P, Desbrosses Y, Dumas PY, Iat A, et al. Molecular relapse after first-line intensive therapy in patients with CBF or NPM1-mutated acute myeloid leukemia – a FILO study. *Leukemia*. 2024;38(9):1949-57.
40. Intlekofer AM, Shih AH, Wang B, Nazir A, Rustenburg AS, Albanese SK, et al. Acquired resistance to IDH inhibition through trans or cis dimer-interface mutations. *Nature*. juill 2018;559(7712):125-9.
41. McMahon CM, Ferng T, Canaani J, Wang ES, Morrissette JJD, Eastburn DJ, et al. Clonal Selection with RAS Pathway Activation Mediates Secondary Clinical Resistance to Selective FLT3 Inhibition in Acute Myeloid Leukemia. *Cancer Discov*. août 2019;9(8):1050-63.
42. Heuser M, Ofran Y, Boissel N, Brunet Mauri S, Craddock C, Janssen J, et al. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. juin 2020;31(6):697-712.
43. Virchis A, Koh M, Rankin P, Mehta A, Potter M, Hoffbrand AV, et al. Fludarabine, cytosine arabinoside, granulocyte-colony stimulating factor with or without idarubicin in the treatment of high risk acute leukaemia or myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. janv 2004;124(1):26-32.
44. Lee SS, Lee JH, Lee JH, Kim DY, Kim SH, Lim S nam, et al. Single-dose mitoxantrone in combination with continuous infusion intermediate-dose cytarabine plus etoposide for treatment of refractory or early relapsed acute myeloid leukemia. *Leuk Res*. avr 2009;33(4):511-7.
45. Lee JH, Choi SJ, Lee JH, Lee YS, Seol M, Ryu SG, et al. Continuous infusion intermediate-dose cytarabine, mitoxantrone, plus etoposide for refractory or early relapsed acute myelogenous leukemia. *Leuk Res*. févr 2006;30(2):204-10.

46. Megías-Vericat JE, Martínez-Cuadrón D, Sanz MÁ, Montesinos P. Salvage regimens using conventional chemotherapy agents for relapsed/refractory adult AML patients: a systematic literature review. *Ann Hematol.* juill 2018;97(7):1115-53.
47. Faderl S, Wetzler M, Rizzieri D, Schiller G, Jagasia M, Stuart R, et al. Clofarabine plus cytarabine compared with cytarabine alone in older patients with relapsed or refractory acute myelogenous leukemia: results from the CLASSIC I Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 juill 2012;30(20):2492-9.
48. DiNardo CD, Lachowicz CA, Takahashi K, Loghavi S, Xiao L, Kadia T, et al. Venetoclax Combined With FLAG-IDA Induction and Consolidation in Newly Diagnosed and Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 sept 2021;39(25):2768-78.
49. Price SL, Lancet JE, George TJ, Wetzstein GA, List AF, Ho VQ, et al. Salvage chemotherapy regimens for acute myeloid leukemia: Is one better? Efficacy comparison between CLAG and MEC regimens. *Leuk Res.* mars 2011;35(3):301-4.
50. Perl AE, Larson RA, Podoltsev NA, Strickland S, Wang ES, Atallah E, et al. Follow-up of patients with R/R FLT3-mutation-positive AML treated with gilteritinib in the phase 3 ADMIRAL trial. *Blood.* 9 juin 2022;139(23):3366-75.
51. DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, Roboz GJ, Altman JK, Mims AS, et al. Durable Remissions with Ivosidenib in IDH1-Mutated Relapsed or Refractory AML. *N Engl J Med.* 21 juin 2018;378(25):2386-98.
52. Bennett TA, Montesinos P, Moscardo F, Martinez-Cuadron D, Martinez J, Sierra J, et al. Pharmacological profiles of acute myeloid leukemia treatments in patient samples by automated flow cytometry: a bridge to individualized medicine. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* août 2014;14(4):305-18.
53. Othus M, Appelbaum FR, Petersdorf SH, Kopecky KJ, Slovak M, Nevill T, et al. Fate of patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia who fail primary induction therapy. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* mars 2015;21(3):559-64.
54. Jabbour E, Daver N, Champlin R, Mathisen M, Oran B, Ciurea S, et al. Allogeneic stem cell transplantation as initial salvage for patients with acute myeloid leukemia refractory to high-dose cytarabine-based induction chemotherapy. *Am J Hematol.* avr 2014;89(4):395-8.

55. Heinicke T, Krahl R, Kahl C, Cross M, Scholl S, Wolf HH, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation improves long-term outcome for relapsed AML patients across all ages: results from two East German Study Group Hematology and Oncology (OSHO) trials. *Ann Hematol.* sept 2021;100(9):2387-98.
56. Stelljes M, Middeke JM, Bug G, Wagner-Drouet EM, Müller LP, Schmid C, et al. Remission induction versus immediate allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for patients with relapsed or poor responsive acute myeloid leukaemia (ASAP): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Haematol.* mai 2024;11(5):e324-35.
57. Scott BL, Pasquini MC, Fei M, Fraser R, Wu J, Devine SM, et al. Myeloablative versus Reduced-Intensity Conditioning for Hematopoietic Cell Transplantation in Acute Myelogenous Leukemia and Myelodysplastic Syndromes-Long-Term Follow-Up of the BMT CTN 0901 Clinical Trial. *Transplant Cell Ther.* juin 2021;27(6):483.e1-483.e6.
58. Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, Goldman JM, Kersey J, Kolb HJ, et al. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood.* 1 févr 1990;75(3):555-62.
59. 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.
60. Blaise D, Vey N, Faucher C, Mohty M. Current status of reduced-intensity-conditioning allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Haematologica.* avr 2007;92(4):533-41.
61. Gyurkocza B, Storb R, Storer BE, Chauncey TR, Lange T, Shizuru JA, et al. Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 juin 2010;28(17):2859-67.
62. Sorrow 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.

63. Sorrow ML, Storb RF, Sandmaier BM, Maziarz RT, Pulsipher MA, Maris MB, et al. Comorbidity-age index: a clinical measure of biologic age before allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 oct 2014;32(29):3249-56.
64. Bensinger WI, Martin PJ, Storer B, Clift R, Forman SJ, Negrin R, et al. Transplantation of bone marrow as compared with peripheral-blood cells from HLA-identical relatives in patients with hematologic cancers. *N Engl J Med*. 18 janv 2001;344(3):175-81.
65. Anasetti C, Logan BR, Lee SJ, Waller EK, Weisdorf DJ, Wingard JR, et al. Peripheral-blood stem cells versus bone marrow from unrelated donors. *N Engl J Med*. 18 oct 2012;367(16):1487-96.
66. Guide des indicateurs Qualité proposés dans le processus de greffe de cellules souches hématopoïétiques. 2015;
67. Woolfrey A, Lee SJ, Gooley TA, Malkki M, Martin PJ, Pagel JM, et al. HLA-allele matched unrelated donors compared to HLA-matched sibling donors: role of cell source and disease risk category. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. oct 2010;16(10):1382-7.
68. Versluis J, Labopin M, Ruggeri A, Socie G, Wu D, Volin L, et al. Alternative donors for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in poor-risk AML in CR1. *Blood Adv*. 28 févr 2017;1(7):477-85.
69. Finke J, Bethge WA, Schmoor C, Ottinger HD, Stelljes M, Zander AR, et al. Standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin in haematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a randomised, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Oncol*. sept 2009;10(9):855-64.
70. Penack O, Marchetti M, Aljurf M, Arat M, Bonifazi F, Duarte RF, et al. Prophylaxis and management of graft-versus-host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet Haematol*. févr 2024;11(2):e147-59.
71. Small TN, Avigan D, Dupont B, Smith K, Black P, Heller G, et al. Immune reconstitution following T-cell depleted bone marrow transplantation: effect of age and posttransplant graft rejection prophylaxis. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. juin 1997;3(2):65-75.

72. Tang L, Liu Z, Li T, Dong T, Wu Q, Niu T, et al. Post-transplant cyclophosphamide versus anti-thymocyte globulin in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol.* 2023;13:1071268.
73. Penack O, Abouqateb M, Peczynski C, Boreland W, Gülbas Z, Gedde-Dahl T, et al. PTCy versus ATG as graft-versus-host disease prophylaxis in mismatched unrelated stem cell transplantation. *Blood Cancer J.* 15 mars 2024;14(1):45.
74. Aydin M, de Leeuw DC, Rutten CE, Visser OJ, Tang MW, van Roessel C, et al. ATG versus PTCy in matched unrelated donor haematopoietic stem cell transplantations with non-myeloablative conditioning. *Br J Haematol.* nov 2023;203(3):439-45.
75. Penack O, Abouqateb M, Peczynski C, Boreland W, Kröger N, Stelljes M, et al. ATG or post-transplant cyclophosphamide to prevent GVHD in matched unrelated stem cell transplantation? *Leukemia.* mai 2024;38(5):1156-63.
76. Duléry R, Goudet C, Mannina D, Bianchessi A, Granata A, Harbi S, et al. Reduced post-transplant cyclophosphamide doses in haploidentical hematopoietic cell transplantation for elderly patients with hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant.* avr 2023;58(4):386-92.
77. Duléry R, Malard F, Brissot E, Banet A, Sestili S, Belhocine R, et al. Reduced post-transplant cyclophosphamide dose with antithymocyte globulin in peripheral blood stem cell haploidentical transplantation. *Bone Marrow Transplant.* nov 2023;58(11):1215-22.
78. Kanda Y, Kobayashi T, Mori T, Tanaka M, Nakaseko C, Yokota A, et al. A randomized controlled trial of cyclosporine and tacrolimus with strict control of blood concentrations after unrelated bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* janv 2016;51(1):103-9.
79. Chhabra S, Liu Y, Hemmer MT, Costa L, Pidala JA, Couriel DR, et al. Comparative Analysis of Calcineurin Inhibitor-Based Methotrexate and Mycophenolate Mofetil-Containing Regimens for Prevention of Graft-versus-Host Disease after Reduced-Intensity Conditioning Allogeneic Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* janv 2019;25(1):73-85.

80. Hamilton BK, Rybicki L, Dean R, Majhail NS, Haddad H, Abounader D, et al. Cyclosporine in combination with mycophenolate mofetil versus methotrexate for graft versus host disease prevention in myeloablative HLA-identical sibling donor allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Am J Hematol*. févr 2015;90(2):144-8.
81. Billingham RE. The biology of graft-versus-host reactions. *Harvey Lect*. 1967 1966;62:21-78.
82. Zeiser R, Blazar BR. Acute Graft-versus-Host Disease - Biologic Process, Prevention, and Therapy. *N Engl J Med*. 30 nov 2017;377(22):2167-79.
83. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE, Clift RA, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation*. oct 1974;18(4):295-304.
84. Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, Klingemann HG, Beatty P, Hows J, et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone Marrow Transplant*. juin 1995;15(6):825-8.
85. Harris AC, Young R, Devine S, Hogan WJ, Ayuk F, Bunworasate U, et al. International, Multicenter Standardization of Acute Graft-versus-Host Disease Clinical Data Collection: A Report from the Mount Sinai Acute GVHD International Consortium. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. janv 2016;22(1):4-10.
86. Cahn JY, Klein JP, Lee SJ, Milpied N, Blaise D, Antin JH, et al. Prospective evaluation of 2 acute graft-versus-host (GVHD) grading systems: a joint Société Française de Greffe de Moëlle et Thérapie Cellulaire (SFGM-TC), Dana Farber Cancer Institute (DFCI), and International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) prospective study. *Blood*. 15 août 2005;106(4):1495-500.
87. Penack O, Marchetti M, Ruutu T, Aljurf M, Bacigalupo A, Bonifazi F, et al. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet Haematol*. févr 2020;7(2):e157-67.
88. Bacigalupo A, Milone G, Cupri A, Severino A, Fagioli F, Berger M, et al. Steroid treatment of acute graft-versus-host disease grade I: a randomized trial. *Haematologica*. déc 2017;102(12):2125-33.

89. Mozaffari Jovein M, Ihorst G, Duque-Afonso J, Wäsch R, Bertz H, Wehr C, et al. Long-term follow-up of patients with acute myeloid leukemia undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation after primary induction failure. *Blood Cancer J.* 10 déc 2023;13(1):179.
90. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* mars 2015;21(3):389-401.e1.
91. Zeiser R, Blazar BR. Pathophysiology of Chronic Graft-versus-Host Disease and Therapeutic Targets. *N Engl J Med.* 28 déc 2017;377(26):2565-79.
92. Zeiser R, Polverelli N, Ram R, Hashmi SK, Chakraverty R, Middeke JM, et al. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med.* 15 juill 2021;385(3):228-38.
93. Zeiser R. Novel Approaches to the Treatment of Chronic Graft-Versus-Host Disease. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 avr 2023;41(10):1820-4.
94. Styczynski J. Who Is the Patient at Risk of CMV Recurrence: A Review of the Current Scientific Evidence with a Focus on Hematopoietic Cell Transplantation. *Infect Dis Ther.* mars 2018;7(1):1-16.
95. Marty FM, Ljungman P, Chemaly RF, Maertens J, Dadwal SS, Duarte RF, et al. Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med.* 21 déc 2017;377(25):2433-44.
96. Malagola M, Radici V, Farina M, Pellizzeri S, Spoldi F, Morello E, et al. CMV prophylaxis with letermovir significantly improves graft and relapse free survival following allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2024;59(1):138-40.
97. Holtan SG, DeFor TE, Lazaryan A, Bejanyan N, Arora M, Brunstein CG, et al. Composite end point of graft-versus-host disease-free, relapse-free survival after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 19 févr 2015;125(8):1333-8.

98. Loke J, Malladi R, Moss P, Craddock C. The role of allogeneic stem cell transplantation in the management of acute myeloid leukaemia: a triumph of hope and experience. *Br J Haematol.* janv 2020;188(1):129-46.
99. Bejanyan N, Weisdorf DJ, Logan BR, Wang HL, Devine SM, de Lima M, et al. Survival of patients with acute myeloid leukemia relapsing after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a center for international blood and marrow transplant research study. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* mars 2015;21(3):454-9.
100. Craddock C, Labopin M, Robin M, Finke J, Chevallier P, Yakoub-Agha I, et al. Clinical activity of azacitidine in patients who relapse after allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Haematologica.* juill 2016;101(7):879-83.
101. Kekre N, Kim HT, Thanarajasingam G, Armand P, Antin JH, Cutler C, et al. Efficacy of immune suppression tapering in treating relapse after reduced intensity allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica.* sept 2015;100(9):1222-7.
102. Schmid C, Labopin M, Schaap N, Veelken H, Brecht A, Stadler M, et al. Long-term results and GvHD after prophylactic and preemptive donor lymphocyte infusion after allogeneic stem cell transplantation for acute leukemia. *Bone Marrow Transplant.* févr 2022;57(2):215-23.
103. Yang L, Lai X, Yang T, Lu Y, Liu L, Shi J, et al. Prophylactic versus Preemptive modified donor lymphocyte infusion for high-risk acute leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a multicenter retrospective study. *Bone Marrow Transplant.* janv 2024;59(1):85-92.
104. Guillaume T, Thépot S, Peterlin P, Ceballos P, Bourgeois AL, Garnier A, et al. Prophylactic or Preemptive Low-Dose Azacitidine and Donor Lymphocyte Infusion to Prevent Disease Relapse following Allogeneic Transplantation in Patients with High-Risk Acute Myelogenous Leukemia or Myelodysplastic Syndrome. *Transplant Cell Ther.* oct 2021;27(10):839.e1-839.e6.
105. Craddock C, Jackson A, Loke J, Siddique S, Hodgkinson A, Mason J, et al. Augmented Reduced-Intensity Regimen Does Not Improve Postallogeneic Transplant Outcomes in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 mars 2021;39(7):768-78.

106. Goodyear OC, Dennis M, Jilani NY, Loke J, Siddique S, Ryan G, et al. Azacitidine augments expansion of regulatory T cells after allogeneic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia (AML). *Blood*. 5 avr 2012;119(14):3361-9.
107. Kungwankiattichai S, Ponvilawan B, Roy C, Tunsing P, Kuchenbauer F, Owattanapanich W. Maintenance With Hypomethylating Agents After Allogeneic Stem Cell Transplantation in Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med*. 2022;9:801632.
108. Guillaume T, Malard F, Magro L, Labopin M, Tabrizi R, Borel C, et al. Prospective phase II study of prophylactic low-dose azacitidine and donor lymphocyte infusions following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Bone Marrow Transplant*. nov 2019;54(11):1815-26.
109. Burchert A, Bug G, Fritz LV, Finke J, Stelljes M, Röllig C, et al. Sorafenib Maintenance After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia With FLT3-Internal Tandem Duplication Mutation (SORMAIN). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 sept 2020;38(26):2993-3002.
110. Xuan L, Wang Y, Huang F, Fan Z, Xu Y, Sun J, et al. Sorafenib maintenance in patients with FLT3-ITD acute myeloid leukaemia undergoing allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation: an open-label, multicentre, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. sept 2020;21(9):1201-12.
111. Maziarz RT, Levis M, Patnaik MM, Scott BL, Mohan SR, Deol A, et al. Midostaurin after allogeneic stem cell transplant in patients with FLT3-internal tandem duplication-positive acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant*. mai 2021;56(5):1180-9.
112. Levis MJ, Hamadani M, Logan B, Jones RJ, Singh AK, Litzow M, et al. Gilteritinib as Post-Transplant Maintenance for AML With Internal Tandem Duplication Mutation of FLT3. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 mai 2024;42(15):1766-75.
113. Duval M, Klein JP, He W, Cahn JY, Cairo M, Camitta BM, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for acute leukemia in relapse or primary induction failure. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 août 2010;28(23):3730-8.

114. Oyekunle AA, Kröger N, Zabelina T, Ayuk F, Schieder H, Renges H, et al. Allogeneic stem-cell transplantation in patients with refractory acute leukemia: a long-term follow-up. *Bone Marrow Transplant.* janv 2006;37(1):45-50.
115. Nagler A, Savani BN, Labopin M, Polge E, Passweg J, Finke J, et al. Outcomes after use of two standard ablative regimens in patients with refractory acute myeloid leukaemia: a retrospective, multicentre, registry analysis. *Lancet Haematol.* sept 2015;2(9):e384-392.
116. Rodríguez-Arbolí E, Labopin M, Tischer J, Brecht A, Ganser A, Finke J, et al. FLAMSA-Based Reduced-Intensity Conditioning versus Myeloablative Conditioning in Younger Patients with Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia with Active Disease at the Time of Allogeneic Stem Cell Transplantation: An Analysis from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* nov 2020;26(11):2165-73.
117. Schmid C, Schleuning M, Ledderose G, Tischer J, Kolb HJ. Sequential regimen of chemotherapy, reduced-intensity conditioning for allogeneic stem-cell transplantation, and prophylactic donor lymphocyte transfusion in high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 août 2005;23(24):5675-87.
118. Schmid C, Schleuning M, Schwerdtfeger R, Hertenstein B, Mischak-Weissinger E, Bunjes D, et al. Long-term survival in refractory acute myeloid leukemia after sequential treatment with chemotherapy and reduced-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. *Blood.* 1 août 2006;108(3):1092-9.
119. Kolb HJ, Schmid C. The FLAMSA concept-past and future. *Ann Hematol.* sept 2020;99(9):1979-88.
120. Schmid C, Schleuning M, Hentrich M, Markl GE, Gerbitz A, Tischer J, et al. High antileukemic efficacy of an intermediate intensity conditioning regimen for allogeneic stem cell transplantation in patients with high-risk acute myeloid leukemia in first complete remission. *Bone Marrow Transplant.* avr 2008;41(8):721-7.

121. Sheth V, Labopin M, Canaani J, Volin L, Brecht A, Ganser A, et al. Comparison of FLAMSA-based reduced intensity conditioning with treosulfan/fludarabine conditioning for patients with acute myeloid leukemia: an ALWP/EBMT analysis. *Bone Marrow Transplant.* avr 2019;54(4):531-9.
122. Ringdén O, Labopin M, Schmid C, Sadeghi B, Polge E, Tischer J, et al. Sequential chemotherapy followed by reduced-intensity conditioning and allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in adult patients with relapse or refractory acute myeloid leukaemia: a survey from the Acute Leukaemia Working Party of EBMT. *Br J Haematol.* févr 2017;176(3):431-9.
123. Jondreville L, Roos-Weil D, Uzunov M, Bousset I, Grenier A, Norol F, et al. FLAMSA-Busulfan-Melphalan as a Sequential Conditioning Regimen in HLA-Matched or Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation for High-Risk Myeloid Diseases. *Transplant Cell Ther.* nov 2021;27(11):915.e1-915.e8.
124. Wang L, Devillier R, Wan M, Decroocq J, Tian L, Fürst S, et al. Clinical outcome of FLAG-IDA chemotherapy sequential with Flu-Bu3 conditioning regimen in patients with refractory AML: a parallel study from Shanghai Institute of Hematology and Institut Paoli-Calmettes. *Bone Marrow Transplant.* mars 2019;54(3):458-64.
125. Mohty M, Malard F, Blaise D, Milpied N, Socié G, Huynh A, et al. Sequential regimen of clofarabine, cytosine arabinoside and reduced-intensity conditioned transplantation for primary refractory acute myeloid leukemia. *Haematologica.* janv 2017;102(1):184-91.
126. Le Bourgeois A, Labopin M, Marçais A, de Latour RP, Blaise D, Chantepie S, et al. Sequential allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for active refractory/relapsed myeloid malignancies: results of a reduced-intensity conditioning preceded by clofarabine and cytosine arabinoside, a retrospective study on behalf of the SFGM-TC. *Ann Hematol.* août 2020;99(8):1855-62.
127. Duléry R, Ménard AL, Chantepie S, El-Cheikh J, François S, Delage J, et al. Sequential Conditioning with Thiotepa in T Cell- Replete Hematopoietic Stem Cell Transplantation for the Treatment of Refractory Hematologic Malignancies: Comparison with Matched Related, Haplo-Mismatched, and Unrelated Donors. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* mai 2018;24(5):1013-21.

128. Heideman RL, Cole DE, Balis F, Sato J, Reaman GH, Packer RJ, et al. Phase I and pharmacokinetic evaluation of thiotepa in the cerebrospinal fluid and plasma of pediatric patients: evidence for dose-dependent plasma clearance of thiotepa. *Cancer Res.* 1 févr 1989;49(3):736-41.
129. Bacigalupo A, Raiola AM, Lamparelli T, Gualandi F, Occhini D, Bregante S, et al. Thiotepa-based reduced intensity conditioning regimen: a 10 year follow up. *Bone Marrow Transplant.* déc 2007;40(11):1091-3.
130. Heinicke T, Labopin M, Polge E, Stelljes M, Ganser A, Tischer J, et al. Evaluation of six different types of sequential conditioning regimens for allogeneic stem cell transplantation in relapsed/refractory acute myelogenous leukemia - a study of the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Leuk Lymphoma.* févr 2021;62(2):399-409.
131. Shimoni A, Hardan I, Shem-Tov N, Rand A, Herscovici C, Yerushalmi R, et al. Comparison between two fludarabine-based reduced-intensity conditioning regimens before allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation: fludarabine/melphalan is associated with higher incidence of acute graft-versus-host disease and non-relapse mortality and lower incidence of relapse than fludarabine/busulfan. *Leukemia.* oct 2007;21(10):2109-16.
132. Guijarro F, Bataller A, Diaz-Beyá M, Garrido A, Coll-Ferrà C, Vives S, et al. Long-term outcomes in patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia and other high-risk myeloid malignancies after undergoing sequential conditioning regimen based on IDA-FLAG and high-dose melphalan. *Bone Marrow Transplant.* août 2022;57(8):1304-12.
133. Ruhnke L. Venetoclax Plus High-Dose Cytarabine and Mitoxantrone (HAM-Ven) As Salvage Treatment for Relapsed/Refractory AML: Updated Results of the Phase-I/II SAL Relax Trial. In *ASH; 2023* [cité 10 sept 2024]. Disponible sur: <https://ash.confex.com/ash/2023/webprogram/Paper184445.html>
134. Decroocq J, Itzykson R, Vigouroux S, Michallet M, Yakoub-Agha I, Huynh A, et al. Similar outcome of allogeneic stem cell transplantation after myeloablative and sequential conditioning regimen in patients with refractory or relapsed acute myeloid leukemia: A study from the Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire. *Am J Hematol.* mars 2018;93(3):416-23.

135. Doppelhammer M, Fraccaroli A, Prevalsek D, Bücklein V, Häbe S, Schulz C, et al. Comparable outcome after haploidentical and HLA-matched allogeneic stem cell transplantation for high-risk acute myeloid leukemia following sequential conditioning-a matched pair analysis. *Ann Hematol.* mars 2019;98(3):753-62.
136. Bazarbachi AH, Labopin M, Raiola AM, Blaise D, Arcese W, Santarone S, et al. Posttransplant cyclophosphamide versus anti-thymocyte globulin versus combination for graft-versus-host disease prevention in haploidentical transplantation for adult acute myeloid leukemia: A report from the European Society for Blood and Marrow Transplantation Acute Leukemia Working Party. *Cancer.* 15 sept 2024;130(18):3123-36.
137. Middeke JM, Herbst R, Parmentier S, Bug G, Hänel M, Stuhler G, et al. Long-Term Follow-Up and Impact of Comorbidity before Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia-Lessons Learned from the Prospective BRIDGE Trial. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* sept 2017;23(9):1491-7.
138. Pulte D, Gondos A, Brenner H. Improvements in survival of adults diagnosed with acute myeloblastic leukemia in the early 21st century. *Haematologica.* avr 2008;93(4):594-600.
139. Michallet M, Thomas X, Vernant JP, Kuentz M, Socié G, Espérou-Bourdeau H, et al. Long-term outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for advanced stage acute myeloblastic leukemia: a retrospective study of 379 patients reported to the Société Française de Greffe de Moelle (SFGM). *Bone Marrow Transplant.* déc 2000;26(11):1157-63.
140. Singhal S, Powles R, Henslee-Downey PJ, Chiang KY, Treleaven J, Godder K, et al. Allogeneic transplantation from HLA-matched sibling or partially HLA-mismatched related donors for primary refractory acute leukemia. *Bone Marrow Transplant.* févr 2002;29(4):291-5.
141. Biggs JC, Horowitz MM, Gale RP, Ash RC, Atkinson K, Helbig W, et al. Bone marrow transplants may cure patients with acute leukemia never achieving remission with chemotherapy. *Blood.* 15 août 1992;80(4):1090-3.

142. Saraceni F, Labopin M, Brecht A, Kröger N, Eder M, Tischer J, et al. Fludarabine-treosulfan compared to thiotepa-busulfan-fludarabine or FLAMSA as conditioning regimen for patients with primary refractory or relapsed acute myeloid leukemia: a study from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *J Hematol Oncol*. 25 avr 2019;12(1):44.
143. Rodríguez-Arbolí E, Labopin M, Eder M, Brecht A, Blau IW, Huynh A, et al. Augmented FLAMSA-Bu versus FluBu2 reduced-intensity conditioning in patients with active relapsed/refractory acute myeloid leukemia: an EBMT analysis. *Bone Marrow Transplant*. juin 2022;57(6):934-41.
144. Baron F, Labopin M, Niederwieser D, Vigouroux S, Cornelissen JJ, Malm C, et al. Impact of graft-versus-host disease after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia: a report from the Acute Leukemia Working Party of the European group for blood and marrow transplantation. *Leukemia*. déc 2012;26(12):2462-8.
145. Weisdorf D, Zhang MJ, Arora M, Horowitz MM, Rizzo JD, Eapen M. Graft-versus-host disease induced graft-versus-leukemia effect: greater impact on relapse and disease-free survival after reduced intensity conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. nov 2012;18(11):1727-33.
146. Krishnamurthy P, Potter VT, Barber LD, Kulasekararaj AG, Lim ZY, Pearce RM, et al. Outcome of donor lymphocyte infusion after T cell-depleted allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. avr 2013;19(4):562-8.
147. Dominietto A, Pozzi S, Miglino M, Albarracin F, Piaggio G, Bertolotti F, et al. Donor lymphocyte infusions for the treatment of minimal residual disease in acute leukemia. *Blood*. 1 juin 2007;109(11):5063-4.
148. Schmid C, Labopin M, Schaap N, Veelken H, Schleuning M, Stadler M, et al. Prophylactic donor lymphocyte infusion after allogeneic stem cell transplantation in acute leukaemia - a matched pair analysis by the Acute Leukaemia Working Party of EBMT. *Br J Haematol*. mars 2019;184(5):782-7.

149. Jedlickova Z, Schmid C, Koenecke C, Hertenstein B, Baurmann H, Schwerdtfeger R, et al. Long-term results of adjuvant donor lymphocyte transfusion in AML after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* mai 2016;51(5):663-7.
150. Wang Y, Liu DH, Fan ZP, Sun J, Wu XJ, Ma X, et al. Prevention of relapse using DLI can increase survival following HLA-identical transplantation in patients with advanced-stage acute leukemia: a multi-center study. *Clin Transplant.* 2012;26(4):635-43.
151. Garcia JS, Kim HT, Murdock HM, Ansuinelli M, Brock J, Cutler CS, et al. Prophylactic maintenance with venetoclax/azacitidine after reduced-intensity conditioning allogeneic transplant for high-risk MDS and AML. *Blood Adv.* 27 févr 2024;8(4):978-90.
152. Gao L, Zhang Y, Wang S, Kong P, Su Y, Hu J, et al. Effect of rhG-CSF Combined With Decitabine Prophylaxis on Relapse of Patients With High-Risk MRD-Negative AML After HSCT: An Open-Label, Multicenter, Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 déc 2020;38(36):4249-59.
153. Mishra A, Tamari R, DeZern AE, Byrne MT, Gooptu M, Chen YB, et al. Eprentapopt Plus Azacitidine After Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation for TP53-Mutant Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 déc 2022;40(34):3985-93.
154. Britt A, Mohyuddin GR, McClune B, Singh A, Lin T, Ganguly S, et al. Acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome with chromosome 17 abnormalities and long-term outcomes with or without hematopoietic stem cell transplantation. *Leuk Res.* 1 août 2020;95:106402.
155. Nagler A, Ngoya M, Galimard JE, Labopin M, Bornhäuser M, Stelljes M, et al. Longitudinal Outcome over Two Decades of Unrelated Allogeneic Stem Cell Transplantation for Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia: An ALWP/EBMT Analysis. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 3 oct 2022;28(19):4258-66.
156. Shouval R, Fein JA, Labopin M, Kröger N, Duarte RF, Bader P, et al. Outcomes of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation from HLA-matched and alternative donors: a European Society for Blood and Marrow Transplantation registry retrospective analysis. *Lancet Haematol.* nov 2019;6(11):e573-84.

157. Zeiser R, von Bubnoff N, Butler J, Mohty M, Niederwieser D, Or R, et al. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med*. 7 mai 2020;382(19):1800-10.

Annexes

Caractéristiques		Tous les patients (N = 454)	CLOFA (N = 87)	FLAG-IDA (N = 35)	FLAMSA (N = 158)	TEC-RIC (N = 174)	p-value
Comorbidités	Nombre (%)	262 (64.2)	52 (61.9)	24 (100)	71 (52.2)	115 (70.1)	< 0.0001
	Données manquantes	46	3	11	22	10	
Tumeur solide antérieure (à l'exception des tumeurs cutanées non mélanomateuses)	Nombre (%)	21 (8.6)	6 (13)	2 (8.3)	4 (6.1)	9 (8.3)	0.6145
	Données manquantes	209	41	11	92	65	
Pathologie inflammatoire intestinale	Nombre (%)	3 (1.2)	0 (0)	0 (0)	1 (1.5)	2 (1.9)	1
	Données manquantes	212	42	11	93	66	
Comorbidité rhumatologique	Nombre (%)	5 (2.1)	1 (2.2)	1 (4.2)	2 (3.1)	1 (0.9)	0.4653
	Données manquantes	212	42	11	93	66	
Infection présente avant le début du conditionnement et requérant une poursuite des antibiotiques après J0	Nombre (%)	63 (25.5)	7 (15.6)	3 (12.5)	18 (27.3)	35 (31.2)	0.0883
	Données manquantes	207	42	11	92	62	
Diabète nécessitant un traitement médicamenteux	Nombre (%)	25 (10.2)	5 (10.9)	1 (4.2)	6 (9)	13 (11.9)	0.7645
	Données manquantes	208	41	11	91	65	
Dysfonction rénale	Non	240 (100)	45 (100)	24 (100)	64 (100)	107 (100)	Non réalisé
	Données manquantes	214	42	11	94	67	
Dysfonction hépatique, nombre (%)	Légère	16 (6.7)	0 (0)	2 (8.3)	7 (10.9)	7 (6.5)	0.3084
	Modérée/sévère	7 (2.9)	1 (2.2)	0 (0)	2 (3.1)	4 (3.7)	
	Données manquantes	214	42	11	94	67	

Caractéristiques		Tous les patients (N = 454)	CLOFA (N = 87)	FLAG-IDA (N = 35)	FLAMSA (N = 158)	TEC-RIC (N = 174)	p-value
Arythmie ou troubles de la conduction	Nombre (%)	3 (1.2)	1 (2.2)	0 (0)	2 (3.1)	0 (0)	0.183
	Données manquantes	213	42	11	93	67	
Comorbidité cardiaque	Nombre (%)	26 (10.7)	8 (17)	0 (0)	4 (6.2)	14 (13.1)	0.0705
	Données manquantes	212	40	11	94	67	
Maladie cérébrovasculaire	Nombre (%)	5 (2)	2 (4.3)	0 (0)	3 (4.5)	0 (0)	0.0573
	Données manquantes	210	40	11	92	67	
Maladie valvulaire (sauf insuffisance mitrale)	Oui	3 (1.2)	0 (0)	0 (0)	1 (1.5)	2 (1.9)	1
	Données manquantes	213	42	11	93	67	
Comorbidité pulmonaire, nombre (%)	Non ou légère	83 (33.2)	15 (27.8)	1 (4.3)	29 (45.4)	38 (34.9)	0.0219
	Modérée	83 (33.2)	18 (33.3)	10 (43.5)	20 (31.3)	35 (32.1)	
	Sévère	84 (33.6)	21 (38.9)	12 (52.2)	15 (23.4)	36 (33)	
	Données manquantes	204	33	12	94	65	
Obésité	Nombre (%)	18 (4.4)	4 (5)	0 (0)	8 (5.9)	6 (3.7)	0.61
	Données manquantes	18 (4.4)	4 (5)	0 (0)	8 (5.9)	6 (3.7)	
Ulcère peptique requérant un traitement	Nombre (%)	3 (1.2)	2 (4.4)	0 (0)	1 (1.6)	0 (0)	0.2438
	Données manquantes	214	42	11	94	67	
Pathologie psychiatrique	Nombre (%)	21 (8.6)	3 (6.5)	1 (4.2)	6 (9.1)	11 (10.2)	0.8451
	Données manquantes	210	41	11	92	66	

Tableau 18 : Détail de comorbidités entrant dans le score HCT-CI

Une pathologie inflammatoire intestinale est définie par une maladie de Crohn ou une colite ulcéreuse.

Une dysfonction rénale est définie par une créatinine plasmatique > 2 mg/dl ou 177 µmol/L, un patient dialysé ou ayant bénéficié d'une transplantation rénale.

Une dysfonction hépatique :

- Légère définie par une hépatique chronique avec une bilirubine augmentée mais < 1.5 fois la limite de la normale, ou ASAT ou ALAT augmentées mais < 2.5 fois la limite de la normale.
- Modérée/sévère définie par une cirrhose avec bilirubine > 1.5 fois la limite de la normale, ou ASAT ou ALAT > 2.5 fois la limite de la normale.

Une arythmie ou des troubles de la conduction sont définis par une fibrillation atriale, flutter, maladie de l'oreillette, arythmie ventriculaire.

Une comorbidité cardiaque est définie par une maladie coronarienne, une insuffisance cardiaque, un antécédent d'infarctus du myocarde ou une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) $\leq 50\%$.

Une comorbidité pulmonaire :

- Modérée définie par une altération de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) et/ou du volume d'expiration forcée à la 1^e seconde (VEMS) entre 66 et 80% de la norme, ou dyspnée à la moindre activité.
- Sévère définie par une altération de la DLCO et/ou du VEMS $\leq 65\%$, ou une dyspnée de repos ou requérant de l'oxygène.

Une pathologie psychiatrique est définie comme un syndrome dépressif ou une anxiété nécessitant une consultation en psychiatrie ou un traitement.

Le serment d'Hippocrate

Texte revu par l'Ordre des médecins en 2012

“ **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. ”

Résumé

Titre de la thèse : Comparaison de différents régimes de conditionnement séquentiel chez des patients allogreffés en situation de LAM en rechute ou réfractaire : une étude rétrospective multicentrique sous l'égide de la SFGM-TC

Contexte : L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (ACSH) est le seul traitement potentiellement curatif pour les patients porteurs de leucémie aiguës myéloïdes (LAM) en rechute ou réfractaires (R/R). Elle est habituellement précédée d'une chimiothérapie de rattrapage pour tenter d'obtenir une rémission complète (RC) avant allogreffe, mais cette chimiothérapie peut retarder l'allogreffe et entraîner des toxicités, et la RC n'est pas toujours obtenue. Dans ce contexte, l'utilisation d'un conditionnement séquentiel, associant une chimiothérapie cytotoxique suivie d'un conditionnement d'intensité atténuée, est une pratique communément admise. Depuis une vingtaine d'années, différents régimes séquentiels ont été développés mais aucun n'est actuellement recommandé par rapport à un autre. Décrire les pratiques françaises actuelles et comparer leurs résultats semblent donc d'intérêt.

Matériel et méthodes : Nous avons conduit une étude multicentrique rétrospective sur les patients inclus dans le registre de la Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC) et ayant reçu un des 9 conditionnements séquentiels les plus pratiqués, réunis en 4 groupes, avant ACSH entre le 1^{er} janvier 2013 et le 31 décembre 2022.

Résultats : Pendant la période d'étude, 454 allogreffes ont été réalisées dans 32 centres. Quatre groupes de conditionnement ont été individualisés : CLOFA, pratiqué chez 87 patients, FLAG-IDA chez 35 patients dans 2 centres, FLAMSA chez 158 patients, et TEC-RIC chez 174 patients. La médiane d'âge est de 53.4 ans, avec des patients plus jeunes dans le groupe FLAG-IDA que dans les autres groupes. La prise de greffe a été observée chez 97.3% des patients. Une RC a été obtenue chez 77.6% des patients. Sur l'ensemble de la cohorte, la mortalité non liée à la rechute (NRM), survie sans progression (PFS), survie globale (OS) et survie sans rechute ni GvHD (GRFS) à 2 ans sont de 18.8%, 29.6%, 35.1% et 22.9%, respectivement. La survie globale est inférieure dans le groupe CLOFA, dû à un excès de NRM. L'incidence cumulée de rechute est de 51.7% à 2 ans, sans différence significative entre les groupes. Elle survient avec une médiane de 3 mois, et entraîne rapidement le décès. La rechute est la principale cause de décès dans tous les groupes. L'arrêt rapide des immunosuppresseurs et les traitements préventifs de la rechute sont donc essentiels. Dans notre cohorte, seuls 25.4% des patients ont bénéficié d'un traitement préventif de la rechute.

Conclusion : Les 4 groupes de conditionnement les plus utilisés dans le registre de la SFGM-TC donnent des résultats comparables avec termes d'incidence de rechute, NRM, PFS, OS et GRFS, hormis le conditionnement de type CLOFA qui montre des résultats inférieurs. L'arrêt précoce des immunosuppresseurs et la mise en place rapide d'un traitement préventif de la rechute en l'absence de GvHD sont essentiels pour prévenir la rechute, qui reste la principale cause de décès.