

Faculté de Médecine

Année 2024

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

le 21 octobre 2024

Par Mathilde FREREUX, née le 28 mai 1995 à Poitiers

Devenir des patients atteints de leucémie aiguë myéloblastique NPM1 mutée au CHU de Limoges : étude de cohorte rétrospective.

Thèse dirigée par le Docteur Pascal TURLURE

Examineurs :

M. Le Professeur Arnaud JACCARD, CHU de Limoges

M. Le Docteur Pascal TURLURE, CHU de Limoges

Mme. Le Docteur Clémence BUSQUET, CHU de Limoges

Mme. Le Docteur Nathalie GACHARD, CHU de Limoges

M. Le Docteur David RIZZO, CHU de Limoges

M. Le Professeur Jean FEUILLARD, CHU de Limoges

Président

Juge

Juge

Juge

Invité

Invité





Faculté de Médecine

Année 2024

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 21 octobre 2024

Par Mathilde FREREUX, née le 28 mai 1995 à Poitiers

Devenir des patients atteints de leucémie aiguë myéloblastique NPM1 mutée au CHU de Limoges : étude de cohorte rétrospective.

Thèse dirigée par le Docteur Pascal TURLURE

Examineurs :

M. Le Professeur Arnaud JACCARD, CHU de Limoges
M. Le Docteur Pascal TURLURE, CHU de Limoges
Mme. Le Docteur Clémence BUSQUET, CHU de Limoges
Mme. Le Docteur Nathalie GACHARD, CHU de Limoges
M. Le Docteur David RIZZO, CHU de Limoges
M. Le Professeur Jean FEUILLARD, CHU de Limoges

Président
Juge
Juge
Juge
Invité
Invité



Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur **Pierre-Yves ROBERT**

Assesseurs

Madame le Professeur **Marie-Cécile PLOY**

Monsieur le Professeur **Jacques MONTEIL**

Monsieur le Professeur **Laurent FOURCADE**

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BALLOUHEY Quentin	CHIRURGIE INFANTILE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHRISTOU Niki	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE
CLAVERE Pierre	RADIOThERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE D'ADULTES
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE

DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
DURAND Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FAVREAU Frédéric	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAUTHIER Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
HOUETO Jean-Luc	NEUROLOGIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JACQUES Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
JESUS Pierre	NUTRITION
JOUAN Jérôme	CHIRURGIE THORACIQUE ET VASCULAIRE
LABROUSSE François	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
LY Kim	MEDECINE INTERNE
MAGNE Julien	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARCHEIX Pierre-Sylvain	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
OLLIAC Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
ROUCHAUD Aymeric	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
STURTZ Franck	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
TCHALLA Achille	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
TOURE Fatouma	NEPHROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

Professeurs Associés des Universités à mi-temps des disciplines médicales

BRIE Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE
------------------	---

KARAM Henri-Hani

MEDECINE D'URGENCE

MOREAU Stéphane

EPIDEMIOLOGIE CLINIQUE

Maitres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers

COMPAGNAT Maxence

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION

COUVE-DEACON Elodie

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

DELUCHE Elise

CANCEROLOGIE

DUCHESNE Mathilde

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES

ESCLAIRE Françoise

BIOLOGIE CELLULAIRE

FAYE Pierre-Antoine

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

FREDON Fabien

ANATOMIE/CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE

LALOZE Jérôme

CHIRURGIE PLASTIQUE

LE GUYADER Alexandre

CHIRURGIE THORACIQUE ET
CARDIOVASCULAIRE

LIA Anne-Sophie

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

PASCAL Virginie

IMMUNOLOGIE

RIZZO David

HEMATOLOGIE

SALLE Henri

NEUROCHIRURGIE

SALLE Laurence

ENDOCRINOLOGIE

TERRO Faraj

BIOLOGIE CELLULAIRE

WOILLARD Jean-Baptiste

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

YERA Hélène

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE (mission
temporaire)

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie

ANGLAIS

Maitre de Conférences des Universités associé à mi-temps

BELONI Pascale

SCIENCES INFIRMIERES

Professeur des Universités de Médecine Générale

DUMOITIER Nathalie (Responsable du département de Médecine Générale)

Professeur associé des Universités à mi-temps de Médecine Générale

HOUDARD Gaëtan (du 01-09-2019 au 31-08-2025)

Maitres de Conférences associés à mi-temps de médecine générale

BUREAU-YNIELA Coralie (du 01-09-2022 au 31-08-2025)

LAUCHET Nadège (du 01-09-2020 au 31-08-2023)

SEVE Léa (du 01-09-2021 au 31-08-2024)

Professeurs Emérites

ADENIS Jean-Paul du 01-09-2017 au 31-08-2021

ALDIGIER Jean-Claude du 01-09-2018 au 31-08-2022

BESSEDE Jean-Pierre du 01-09-2018 au 31-08-2022

BUCHON Daniel du 01-09-2019 au 31-08-2022

DARDE Marie-Laure du 01-09-2021 au 31-08-2023

DESSPORT Jean-Claude du 01-09-2020 au 31-08-2022

MABIT Christian du 01-09-2022 au 31-08-2024

MERLE Louis du 01-09-2017 au 31-08-2022

MOREAU Jean-Jacques du 01-09-2019 au 31-08-2023

NATHAN-DENIZOT Nathalie du 01-09-2022 au 31-08-2024

TREVES Richard du 01-09-2021 au 31-08-2023

TUBIANA-MATHIEU Nicole du 01-09-2018 au 31-08-2021

VALLAT Jean-Michel du 01-09-2019 au 31-08-2023

VIROT Patrice du 01-09-2021 au 31-08-2023

Assistants Hospitaliers Universitaires

ABDALLAH Sahar	ANESTHESIE REANIMATION
APPOURCHAUX Evan	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE
BUSQUET Clémence	HEMATOLOGIE
CHAZELAS Pauline	BIOCHIMIE
LABRIFFE Marc	PHARMACOLOGIE
LADES Guillaume	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
LOPEZ Stéphanie	MEDECINE NUCLEAIRE
MARTIN ép. DE VAULX Laury	ANESTHESIE REANIMATION
MEYER Sylvain	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE HYGIENE
MONTMAGNON Noëlie	ANESTHESIE REANIMATION
PLATEKER Olivier	ANESTHESIE REANIMATION
ROUX-DAVID Alexia	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE
SERVASIER Lisa	CHIRURGIE OPTHOPEDIQUE

Chefs de Clinique – Assistants des Hôpitaux

ABDELKAFI Ezedin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
AGUADO Benoît	PNEUMOLOGIE
ALBOUYS Jérémie	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
ASLANBEKOVA Natella	MEDECINE INTERNE
BAUDOUIN Maxime	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
BEAUJOUAN Florent	CHIRURGIE UROLOGIQUE
BLANCHET Aloïse	MEDECINE D'URGENCE
BLANQUART Anne-Laure	PEDIATRIE (REA)
BOGEY Clément	RADIOLOGIE

BONILLA Anthony	PSYCHIATRIE
BOSCHER Julien	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BURGUIERE Loïc	SOINS PALLIATIFS
CHASTAINGT Lucie	MEDECINE VASCULAIRE
CHAUBARD Sammara	HEMATOLOGIE
CHROSCIANY Sacha	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
COLLIN Rémi	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
COUMES-SALOMON Camille	PNEUMOLOGIE ALLERGOLOGIE
CURUMTHAULEE Faiz	OPHTALMOLOGIE
DARBAS Tiffany	ONCOLOGIE MEDICALE
DU FAYET DE LA TOUR Anaïs	MEDECINE LEGALE
DUPIRE Nicolas	CARDIOLOGIE
FESTOU Benjamin	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES
FORESTIER Géraud	RADIOLOGIE
FRACHET Simon	NEUROLOGIE
GIOVARA Robin	CHIRURGIE INFANTILE
LADRAT Céline	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
LAGOUEYTE Benoit	ORL
LAPLACE Benjamin	PSYCHIATRIE
LEMACON Camille	RHUMATOLOGIE
MEYNARD Alexandre	NEUROCHIRURGIE
MOI BERTOLO Emilie	DERMATOLOGIE
MOHAND O'AMAR ép. DARI Nadia	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
NASSER Yara	ENDOCRINOLOGIE
PAGES Esther	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE
PARREAU Simon	MEDECINE INTERNE

RATTI Nina	MEDECINE INTERNE
ROCHER Maxime	OPHTALMOLOGIE
SALLEE Camille	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
SEGUY ép. REBIERE Marion	MEDECINE GERIATRIQUE
THEVENOT Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
TORDJMAN Alix	GYNECOLOGIE MEDICALE
TRAN Gia Van	NEUROCHIRURGIE
VERNAT-TABARLY Odile	OPHTALMOLOGIE

Chefs de Clinique – Médecine Générale

BOURGAIN Clément

HERAULT Kévin

RUDELLE Karen

Praticiens Hospitaliers Universitaires

HARDY Jérémie	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
LAFON Thomas	MEDECINE D'URGENCE
TRICARD Jérémy	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE

Remerciements

À mon Directeur de thèse, le Docteur Pascal TURLURE,

Praticien Hospitalier au sein du service d'Hématologie clinique au CHU de Limoges,

Je tiens à te remercier sincèrement de m'avoir confié puis guidé dans la rédaction de ce travail de thèse. Merci de m'avoir accordé ta confiance ainsi que ton soutien.

Merci pour ton enseignement, ton encadrement et tes précieux conseils durant mon internat, qui ont été essentiels à mon développement professionnel.

Sois assuré de ma sincère reconnaissance et de ma profonde gratitude.

À l'ensemble de mon jury de thèse, que je remercie de me faire l'honneur de juger ce travail et de me permettre de le présenter.

Au Professeur Arnaud JACCARD, président du jury

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier et Responsable du service d'Hématologie Clinique du CHU de Limoges.

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury. Merci de m'avoir accueilli dans votre service, accompagné durant ces années d'internat et pour votre enseignement.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Au Docteure Clémence BUSQUET,

Praticienne Hospitalière au sein du service d'Hématologie clinique au CHU de Limoges,

Il y a certaines personnes qui marquent ton internat, avec qui le courant passe, c'est pour cela qu'il était évident pour moi de te demander d'être dans mon jury et je te remercie d'avoir acceptée.

Ce qui m'a le plus marqué chez toi, c'est ton engagement indéfectible envers tes patients. L'application que tu as dans ton travail, qui a été pour moi un véritable exemple pendant ce semestre passé à tes côtés. Alors merci de m'avoir transmis ta rigueur, merci pour ta gentillesse, ton enseignement, de m'avoir fait rire (avec ton humour noir), ainsi que du plaisir de travailler avec toi pendant 6 mois.

Crois en mon respect le plus sincère.

Au Docteure Nathalie GACHARD,

Praticienne Hospitalière au sein du service d'Hématologie biologique au CHU de Limoges,

Merci de m'avoir fourni les bases qui ont rendu possible l'élaboration de mon travail. Merci pour la collaboration précieuse que vous avez apportée entre l'hématologie clinique et biologique.

Merci d'avoir accepté de faire partie des membres de mon jury, avec tous mon respect.

Au Docteur David RIZZO,

Maitre de conférences des universités et Praticien hospitalier au sein du service d'Hématologie biologique au CHU de Limoges

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Merci de m'avoir initié à ton travail durant mon semestre de découverte de l'hématologie biologique, tellement indispensable et complémentaire à la pratique clinique.

Sois assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Au Professeur Jean FEUILLARD,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier et Responsable du service d'Hématologie biologique au CHU de Limoges

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger mon travail. Merci de m'avoir accueilli dans votre service et pour votre enseignement.

Veuillez recevoir tout mon respect.

Au service d'hématologie du CHU de Limoges

A l'ensemble des hématologues qui ont contribué à ma formation médicale,

Au Docteur Natalia DMYTRUK,

Un grand merci, tu as été une véritable maman pour moi en ce début d'internat qui a débuté le 2 Novembre 2020 en HDJ d'hématologie. Toujours bienveillante, disponible et à l'écoute permettant apportée une grande douceur à ce premier semestre. Sois assurée de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Au Docteur **Julie ABRAHAM**, au Docteur **Stéphane MOREAU**, au Docteur **Marie-Pierre GOURIN**, au Docteur **Murielle ROUSSEL**, au Docteur **Sammara CHAUBARD**, au Docteur **Amélie PENOT**, au Docteur **Mohamed TOUATI**, au Docteur **Liliane REMENIERAS**, ainsi qu'au Docteur **Prune CROUZAL**, merci pour votre enseignement et votre bienveillance.

Aux infirmières, infirmiers, psychologues, socio-esthéticienne, assistante sociale, aides soignants et aides soignantes, de cette incroyable équipe d'hématologie, merci de m'avoir accueilli avec bienveillance dans votre grande famille. Merci de m'avoir chouchoutée, de m'avoir fais grandir et surtout de m'avoir permis d'appréhender l'ensemble des soins au-delà de l'aspect médical. Bref, merci de m'avoir permis de devenir un meilleur médecin.

Je tiens également à exprimer ma profonde gratitude à **David LAVERGNE** pour son aide précieuse dans les analyses statistiques de cette thèse.

Merci pour ton aide déterminante pour la réalisation de ce projet, pour ta patience, ton sérieux et ta rigueur. Merci d'avoir accepté de m'aider, alors même que nous ne nous connaissions pas, je t'en suis infiniment reconnaissante.

Au service de Néphrologie du CHU de Limoges

Merci à l'ensemble du corps médical de m'avoir initié à la néphrologie, en particulier au Docteur **Zhour EL OUAFI**, auprès de qui j'ai beaucoup progressé durant ce semestre.

Au service d'Hématologie biologique du CHU de Limoges

Merci de m'avoir fait découvrir ce milieu complémentaire et indispensable à l'hématologie clinique ; d'avoir mis du concret sur des techniques qui me paraissaient abstraites.

Merci au Docteur **Franck TRIMOREAU** avec qui j'ai pris beaucoup de plaisir à apprendre la lecture des myélogrammes ; ainsi qu'à **Sarah** et **Cassandra** pour votre encadrement, votre gentillesse et votre bienveillance.

Au service de Réanimation du CH de Périgueux

Merci de m'avoir accueilli dans votre service malgré vos soucis d'effectifs, c'était pour moi un semestre extrêmement enrichissant, qui m'a énormément fait progresser et m'a aussi rappelé pourquoi j'avais hésité entre l'hématologie et la réanimation. Toute ma reconnaissance également aux para-med avec qui j'ai pris beaucoup de plaisir à travailler.

NB : Mille mercis au Docteur **Maëva BELLO**, sans qui j'aurais été SDF pendant un an à Bordeaux.

Au service d'Oncologie pédiatrique du CHU de Bordeaux

Merci au Professeur **Stéphane DUCASSOU** et **Anne NOTZ-CARRERE** de m'avoir permis d'effectuer un stage dans votre service. Je souhaite exprimer ma profonde reconnaissance au Docteur **Marie ANGOSO**, au Docteur **Julie TANDONNET**, au Docteur **Céline ICHER**, au Docteur **Jordane CHAIX**, au Docteur **Charlotte JUBERT** ainsi qu'au Docteur **Cécile VERITE**. Merci pour votre bienveillance et votre humanité malgré des situations parfois difficiles auxquelles vous êtes confrontés.

Merci également aux infirmières, puer, AP du 6èmeD avec qui j'ai pris beaucoup de plaisir à travailler. **Robin**, **Anne de Bretagne** et **Roxane**, pas de tatouage sur la peau, mais vous avez marqué mon parcours. Si jamais la pédiatrie vous lasse n'hésitez pas à déménager et faire de l'hématologie adulte (#marredessarcomes).

Au secteur protégé (G6) d'Hématologie clinique du CHU de Bordeaux

Merci de m'avoir accueilli dans votre service durant ces 6 derniers mois d'internat. Merci principalement au Professeur **Edouard FORCADE**, ainsi qu'au Docteur **Raphaëlle AUBRAIS**, avec qui j'ai beaucoup appris à leur contact.

A l'équipe paramédicale du G6, c'est difficile de quitter une équipe aussi incroyable que la votre, c'est un bonheur de travailler avec vous au quotidien. Je voudrais vous embarquer avec moi, mais vous avez tellement à apporter aux futurs internes qui croiseront votre chemin que ça serait dommage de vous garder que pour moi. Ne changez rien, votre humanité, votre gentillesse, votre conscienciosité (hormis peut-être l'humour +/- douteux de certains). Bref, vous allez me manquer...

A toutes ces belles personnes qui ont croisées mon chemin pendant ces 4 ans.

A **Kentin**, tu as été le mentor de mon internat. Toujours disponible et d'un soutien sans faille. Merci pour tous, de m'avoir convaincu de venir à Limoges, de tes précieux conseils qui ont guidé mon internat, des week-end à l'AIH... Je suis heureuse de te compter parmi mes amis et j'ai hâte de partager notre futur bureau médical.

A **Sébastien**, alias « le professeur », une des plus belle découverte durant cet internat. Tu fais partie de ces rares personnes à qui j'ai pu me confier et dont le soutien m'a été précieux. Merci pour ta gentillesse, ta bonne humeur, tes conseils, ton initiation au baby foot (même si je crois que j'ai tous perdu). J'espère pouvoir réinstaurer, un jour, nos petites RCP café du vendredi qui me manquent (et sont clairement une perte de chance pour nos patients).

A **Camille, Grégory et Quang**, merci de m'avoir aidé à rentrer dans ma vie d'interne avec tant de bienveillance. Je suis ravie d'avoir croisé votre route.

A **Constance, Clara, Nolwenn et Jonathan**, il faut le dire, c'est le seul semestre où j'ai pu mettre les pieds dans l'eau entre midi et deux durant cet internat et ceux en super compagnie. Merci d'avoir veillé à l'hydratation de mes glomérules cet été là.

A **Marie-Mathilde et François**, merci de votre compagnie durant ces 6 mois d'hématologie.

A **Chloé, Blandine, Ludivine, Augustin, Franck et Maxime**, avec qui j'ai pris beaucoup de plaisir à partager ce semestre dans le monde de la biologie, à la découverte des globules !

A **David, Nicolas, Mathias et Charbelle**, nous avons réussi le défi de tenir une ligne de garde à 5, et ceux, toujours dans la bonne humeur grâce à votre positivité. Merci de m'avoir accompagnée durant ce semestre passionnant pour de la « plomberie ».

Au château, à **Marine, Clémentine** (les dames d'abord !), **David, Nicolas, Stephen, Thiwa, François, David, Wilfried**, merci à chacun d'entre vous pour ces moments partagés qui m'ont permis de passer un semestre incroyable. La Périgourdine qui nous a rejoints (avec Albus) me rappelle quotidiennement ces bons souvenirs.

A **Mélina et Roméo**, merci pour m'avoir fait découvrir ce monde qu'est la pédiatrie avec tant de plaisir. Même si vous allez dire que j'ai beaucoup râlé, je pense que c'est un des semestres où j'ai le plus ri en votre compagnie. C'était un bonheur de travailler avec vous !
(Je pense que Jardiland, vraiment c'était la meilleure, mais chuuuut)

A **Sarah, Aurélien, Tony** et surtout **Loris**, tu as été vraiment un super binôme dans cette aventure de l'hématologie adulte de Bordeaux, j'ai été ravie de partager ces 6 mois avec toi, merci pour ton soutien et ta gentillesse, j'espère qu'un jour nos chemins se recroiseront.

A ma famille,

A ma **maman**, sans qui je n'y serais jamais arrivé. De toute les personnes sur Terre c'est toi qui m'as le plus poussé vers le haut et permis de devenir plus forte, plus persévérante malgré les difficultés. Tu as été d'un soutien inestimable, tu as toujours su me comprendre et trouver les mots pour me rassurer. Merci pour tous l'amour que tu m'apportes au quotidien, tu es une personne incroyable et je t'aime de tous mon cœur.

A mon **papa**, passionné et qui ne compte pas ses heures, voilà les points communs à nos deux métiers. Toujours là pour me faire rire et me changer les idées. Qui m'a toujours soutenu même s'il ne comprenait pas pourquoi j'avais toujours le nez dans les bouquins. Merci papa, pas pour les cheveux blancs et tes sourcils qui frises mais merci pour m'avoir transmis ta force, ton empathie et ta persévérance. Je t'aime.

A **tata Sylvie** et **tonton Moustache**, merci de m'avoir accueilli à Moussac en temps d'intégration, pour votre soutien sans faille, votre gentillesse et pour votre aide précieuse dans la rénovation d'un super appartement.

A **papi Louis**, dont la détermination et la force m'impressionne quotidiennement et restera un exemple pour moi tous au long de ma vie.

A **ma marraine**, toujours là pour me soutenir. A **ma filleule**, un câlin et c'est reparti.

A **ma sœur**, malgré la distance et le décalage horaire qui nous a forcément éloigné, merci pour ton soutien, principalement au début de ce long périple.

A mon chéri, qui a bouleversé ma vie sans s'en rendre compte, il y a bientôt 8 ans. Sans toi je suis absolument certaine que je n'aurais jamais réussi à devenir hématologue, tu as réussi à me tirer vers le haut, même dans mes moments de doute. Malgré la distance imposée par notre formation, nous avons su rester soudés, alors merci d'avoir été là. Je t'aime de tout mon cœur et je n'ai qu'une hâte, celle de pouvoir repartager mon quotidien à tes côtés.

PS (sinon tu vas râler) : merci d'avoir contribué à l'écriture de cette thèse, via utilisation de certaines compétences modérées en informatique en me trouvant des articles inaccessibles et en me faisant passer pour une étudiante américaine pour l'écriture de mon flowchart.

A ma belle-famille, qui est devenue une deuxième maison pour moi, chez qui je suis toujours extrêmement bien accueillie et à qui je tiens beaucoup.

A mes ami(e)s et compagnons de toujours, depuis le début de cette aventure

A **Elise**, une des personnes les plus importantes de ma vie, tu es devenue ma sœur pendant cet internat et je n'en serais pas là sans toi. Tu ne cessera de m'impressionner et d'être un exemple pour moi.

A **Anna**, avec qui nous partageons les mêmes convictions, attentionnée, pleine d'amour (sauf au volant) et qui peut être prise de folie passagère en fonction de la musique qui passe.

A **Anne-Laure**, là depuis le début, à CHAUVIGNY !!!!! La sportive, qui essaie sans cesse de m'embarquée dans des courses toujours plus longues les unes que les autres.

A **Julien**, prêt à nous faire jouer jusqu'à 5 heures du matin à des jeux de sociétés et crier victoire parce que tout le monde s'est endormi.

A **Olivier**, toujours là pour nous faire rire, sans jamais se fatiguer et d'une incroyable générosité.

A **Augustin**, la marmotte, capable de dormir 26 heures sur 24 mais je dirais aussi l'érudit du groupe, qui m'a toujours impressionné.

A mes chats, **Albus** et **Ariana**, mes compagnons de route qui sont arrivés sans prévenir au cours de cet internat dont je ne pourrais plus me passer. Ronronnements, câlins et bêtises ont animé et embelli mes soirées.

A **Hélène GARDENEY**, maintenant Docteure au CHU de Poitiers, sans qui je ne serais peut-être pas devenue hématologue si ne n'avais pas croisé sa route au cours d'un stage d'externat et qui m'a transmis son amour pour l'hématologie.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Liste des abréviations

LAM : Leucémie Aiguë Myéloïde
CSH : Cellules Souches Hématopoïétiques
CHIP : Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential
CCUS : Clonal Cytopenia of Unknown Significance
SMD : Syndrome MyéloDysplasique
VAF : Fraction d'Allèles Variants
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
WHO : World Health Organization
ELN : European LeukemiaNet
TRM : Toxicity Related Mortality
GVH : Graft Versus Host
GvHa : Acute Graft Versus Host
GvL : Graft Versus Leukemia
RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
i.v. : intra-veineux(se)
LMMC : Leucémie MyéloMonocytaire Chronique
RC : Rémission Complète
HDAC : High-Dose CytArabine
IDAC : Intermediate-Dose CytArabine
GO : Gemtuzumab Ozogamycine (MYLOTARG®)
OR : Odds Ratio
95%CI : Intervalle de Confiance à 95%
EFS : Event Free Survival
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation
DLI : Donor Lymphocyte Infusion
CMF : CytoMétrie en Flux
LAIP : Leukemia Associated ImmunoPhenotype
LSC : Leukemic Stem Cell
NGS : New Generation Sequencing
RQ-PCR : Real-time Quantitative Polymerase Chain Reaction
dPCR : PCR digitale

FLT3-ITK : Inhibiteurs de Tyrosine Kinase anti-FLT3
NES : Séquence d'Export Nucléaire
NSL : Séquence de Localisation Nucléaire
NuLS : Séquence de Localisation Nucléolaire
CRM1 : Required for Chromosome Region Maintenance 1
HEXIM1 : HEXamethylene bis acetamide-inductible protéin 1
HDM2 : E3 ubiquitine ligase Human Double Minute 2
GADD45a : Growth Arrest and DNA Damage inducible gene alpha
APE1 : APEx nuclease 1
PCNA : Proliferating Cell Nuclear Antigen
RC1 : Rémission Cytologique obtenue après traitement de 1^{ère} ligne
SINE : Selective Inhibitor of Nuclear Export
CHU : Centre Hospitalo-Universitaire
PFS : Progression Free Survival

Table des matières

I. Introduction	25
I.1. Généralités sur les leucémies aiguës myéloïdes	25
I.1.1. Définition	25
I.1.2. Physiopathologie	25
I.1.3. Epidémiologie	27
I.1.4. Clinique	28
I.1.5. Critères diagnostiques	29
I.1.6. Impact pronostique et classification actuelle (ELN 2022)	30
I.1.7. Prise en charge des leucémies aiguë myéloblastique	33
I.1.7.1. Prise en charge initiale	33
I.1.7.2. Traitements des patients « fit » et âgés de moins de 75 ans	34
I.1.7.3. Traitements des patients « unfit » et/ou âgés de plus de 75 ans	38
I.1.7.4. Thérapies ciblées	38
I.1.7.4.1. Gemtuzumab Ozogamycine (MYLOTARG®)	38
I.1.7.4.2. Les inhibiteurs de tyrosine kinase anti-FLT3	39
I.1.7.4.2.1. Les FLT3-ITK de type I	39
I.1.7.4.2.2. Les FLT3-ITK de type II	40
I.1.7.4.3. Les inhibiteurs d'IDH1 et 2	40
I.1.7.4.3.1. Ivosidenib (TIBSOVO®)	40
I.1.7.4.3.2. Evosidenib	40
I.1.7.4.4. Autres	40
I.1.8. Suivi des LAM et impact de la maladie résiduelle	41
I.1.8.1. Définition de la maladie résiduelle (MRD)	41
I.1.8.2. Techniques de détection de la MRD	43
I.1.8.2.1. Cytométrie en flux (CMF)	43
I.1.8.2.2. Biologie moléculaire	43
I.1.8.2.3. New Generation Sequencing (NGS)	44
I.2. NPM1 au niveau moléculaire et cellulaire	45
I.2.1. Caractéristiques du gène NPM1 sauvage	45
I.2.2. Fonction physiologique de NPM1	46
I.2.3. Mutation de NPM1 dans les LAM	47
I.2.4. Conséquences d'une mutation de NPM1	48
I.2.5. Mécanismes oncogénétiques	49
I.3. Les leucémies aiguës myéloïde NPM1 muté (LAM NPM1+)	50
I.3.1. Généralité sur les LAM NPM1+	50
I.3.2. Paysage moléculaire des LAM NPM1+	51
I.3.3. Caractéristiques clinico-biologiques des LAM NPM1+	52
I.3.4. Prise en charge actuelle des LAM NPM1+	54
I.3.4.1. Patients fits	54
I.3.4.2. Patients unfits	56
I.3.5. Perspectives futures dans les LAM NPM1+	56
II. Matériels et méthodes	59
II.1. Design de l'étude	59
II.2. Collection des données	59
II.3. Objectifs de l'étude	59

II.3.1. Objectif principal	59
II.3.2. Objectifs secondaires	60
II.4. Définitions	60
II.5. Analyses statistiques	60
III. Résultats	62
III.1. Statistiques descriptives.....	62
III.1.1. Diagramme de flux	62
III.1.2. Analyse rapide des patients un-fit.....	64
III.1.3. Caractéristiques globales de la population étudiée	64
III.1.4. Devenir des patients de la cohorte	66
III.1.5. Rémission cytologique et rechute	68
III.1.6. Les patients allogreffés.....	69
III.2. Analyses statistiques univariées	70
III.2.1. Comparaison des patients en rechutes vs sans rechutes	70
III.2.2. Caractéristiques des décès précoces.	72
III.2.3. Décroissance de la MRD selon l'évolution des patients	72
III.2.4. Analyse des issues favorables et défavorables de l'allogreffe.....	73
IV. Discussion	74
IV.1. Analyses des résultats descriptifs.....	74
IV.1.1. Représentativité de notre cohorte par rapport aux données de la littérature.....	74
IV.1.2. Interprétation des résultats.....	74
IV.2. Interprétation des analyses univariées.....	75
IV.3. Conséquences et perspectives.....	76
Conclusion	78
Références bibliographiques	79
Annexes	87
Serment d'Hippocrate.....	92

Table des illustrations

Figure 1 : Paysage des mutations somatiques dans les néoplasies myéloïdes. (5)	26
Figure 2 : Evolution des hémopathies myéloïdes en fonction de leurs caractéristiques. (5) ..	27
Figure 3 : Survie nette selon le temps depuis le diagnostic de leucémies aiguës myéloïdes	28
Figure 4 : A. Survie sans rechute et B. Survie globale de 1 118 patients	31
Figure 5 : Paysage mutationnel chez 1 540 patients atteints de LAM. (15)	32
Figure 6 : Survie globale à 3 et 5 ans, d'adultes âgés, atteints de LAM secondaires,	35
Figure 7 : Survie après allogreffe dans le cadre d'une LAM en RC1, RC2 et plus ou réfractaire,	38
Figure 8 : Survie globale et maladie sans rechute stratifiés selon les résultats de MRD. (24)	42
Figure 9 : Principe de la maladie résiduelle leucémique. (48)	42
Figure 10 : Structure de la protéine NPM1. (28)	46
Figure 11 : Les mutations des NPM1 dans la LAM. (28)	48
Figure 12 : Mécanisme d'altération du trafic nucléocytoplasmique de NPM1 (immunofluorescence).	49
Figure 13 : Délocalisation des partenaires de NPM1 dans les LAM NPM1+. (28)	50
Figure 14 : Survie globale chez les patients atteints de LAM NPM1mut / FLT3-ITDneg/low .52	
Figure 15 : Blastes présentant des invaginations nucléaires = noyaux en cup-like (73)	53
Figure 16 : Incidence cumulée du taux de rechute des LAM NPM1mut vs NPM1wt.	53
Figure 17 : Algorithme de surveillance de la MRD dans les LAM NPM1+. (79)	55
Figure 18 : Survie globale des patients présentant une LAM NPM1+ ou CBF en RC1 sans rechute, avec rechute moléculaire ou avec rechute morphologique d'emblée (80)	55
Figure 19 : Stratification par machine learning des LAM NPM1+ selon les co-mutations associées (71)	56
Figure 20 : Diagramme de flux	63
Figure 21 : Courbe de survie de notre cohorte	67
Figure 22 : Courbe de survie des patients allogreffés.	70
Figure 23 : Evolution de la MRD en logarithme dans le temps	73

Table des tableaux

Tableau 1 : Classification (WHO et ELN 2022) des LAM avec le pourcentage de	29
Tableau 2 : Groupes pronostiques à la prise en charge initiale des LAM selon l'ELN 2022. .	31
Tableau 3 : Critères de réponse et mesure des résultats (10)	36
Tableau 4 : Posologie des consolidations à base de Cytarabine	37
Tableau 5 : Méthode de détection de la MRD dans les LAM. (10)	45
Tableau 6 : Caractéristiques de la cohorte	65
Tableau 7 : Survie sans rechute	66
Tableau 8 : Caractéristiques des décès.....	66
Tableau 9 : Taux de réponse selon les différentes lignes.	68
Tableau 10 : Caractéristiques des rechutes.....	68
Tableau 11 : Répartition des patients allogreffés.	69
Tableau 12 : Réponse à l'allogreffe	69
Tableau 13 : Caractéristiques des patients en rechute vs sans rechute.	71
Tableau 14 : Caractéristiques des décès précoces.	72
Tableau 15 : Caractéristiques des patients allogreffés selon leur évolution post-allogreffe...73	

I. Introduction

I.1. Généralités sur les leucémies aiguës myéloïdes

I.1.1. Définition

Les leucémies aiguës myéloïdes, ou myéloblastiques, représentent un ensemble d'hémopathies malignes caractérisées par une expansion clonale, dans la moelle osseuse, de précurseurs des cellules sanguines de la lignée myéloïde (globules blancs, globules rouges et plaquettes ; autres que les lymphocytes B et T) bloquées à un stade précoce de leur différenciation (1).

Cette multiplication incontrôlée de cellules anormales, appelées blastes, va venir envahir la moelle osseuse, l'empêchant d'assurer sa principale fonction, à savoir la production de cellules sanguines matures ; processus nommé l'hématopoïèse.

Lorsque la taille du contingent blastique devient conséquente, $\geq 10^{11}$ cellules, la néoplasie acquière la capacité de disséminer dans le sang et éventuellement dans d'autres organes, comme les ganglions, la rate, la peau, le LCR, etc., nous parlons alors de manifestations extra-médullaires.

La grande majorité des cas de LAM sont dus à l'acquisition d'altérations génétiques, sans agents causaux identifiables (2). Parfois, il est possible de mettre en évidence la présence de certains facteurs favorisants tels qu'une exposition à une chimiothérapie antérieure, à certains toxiques (comme les benzènes), ou à des radiations ionisantes (3). Certaines maladies constitutionnelles sont également connues pour être associées à un surrisque de développer ce type de maladie (par exemple : surrisque de LAM7 dans le syndrome de Down).

I.1.2. Physiopathologie

Les leucémies aiguës sont caractérisées par une accumulation d'altérations génétiques acquises (3). Ces altérations vont aboutir au blocage de maturation des précurseurs myéloïdes à un stade précoce de leur différenciation et à leur expansion clonale.

Au sein de l'organisme humain, il existe entre 10^5 et 10^6 cellules souches hématopoïétiques permettant la production quotidienne de 10^{12} cellules sanguines matures. Paradoxalement, chaque cellule souche se divisera en moyenne une seule fois par an, sous-tendant une dynamique d'amplification extrêmement importante. (4)

L'enjeu majeur du mécanisme de réplication impliqué dans ce processus est de dupliquer le génome avec la plus grande fidélité possible. Cependant, la machinerie de transduction du signal commet parfois des erreurs, appelées mutations, qui seront transmises à la cellule fille si celles-ci ne sont pas corrigées.

Avec l'âge, s'accumule un nombre croissant de mutations somatiques constituant une caractéristique du vieillissement. En moyenne, à l'âge de 70 ans, il devrait exister environ 70 mutations acquises par gène au sein du pool de cellules souches hématopoïétiques. (5)

Bien que la plupart de ces mutations n'aient que peu ou pas de conséquences fonctionnelles, il peut arriver qu'une mutation confère un avantage sélectif sur les autres, conduisant à la formation d'un clone. Caractéristique très répandue chez la personne âgée, ayant conduit à la création d'une nouvelle entité, appelée « CHIP » pour « hématopoïèse clonale à potentiel indéterminé », désignant toute excroissance clonale de cellules hématopoïétiques ayant atteint un seuil fixé arbitrairement à une fraction d'allèles variants à 2% (c'est-à-dire qu'au moins 2% des allèles séquencés devrons contenir la mutation).

L'existence d'une (ou plusieurs) population(s) clonale(s) est(sont) dans la grande majorité des cas sans conséquence sur l'organisme, de par l'acquisition d'un avantage compétitif insuffisant pour induire une réelle néoplasie. Pour aboutir à une LAM, le clone fondateur devra être victime de plusieurs mutations consécutives voire concomitantes. La compréhension de ce processus, a permis de déduire que le contingent blastique définissant la LAM n'était pas constitué d'une population cellulaire homogène, mais qu'il existait de manière concomitante plusieurs populations sous-clonales ayant une composition mutationnelle différente du clone principal.

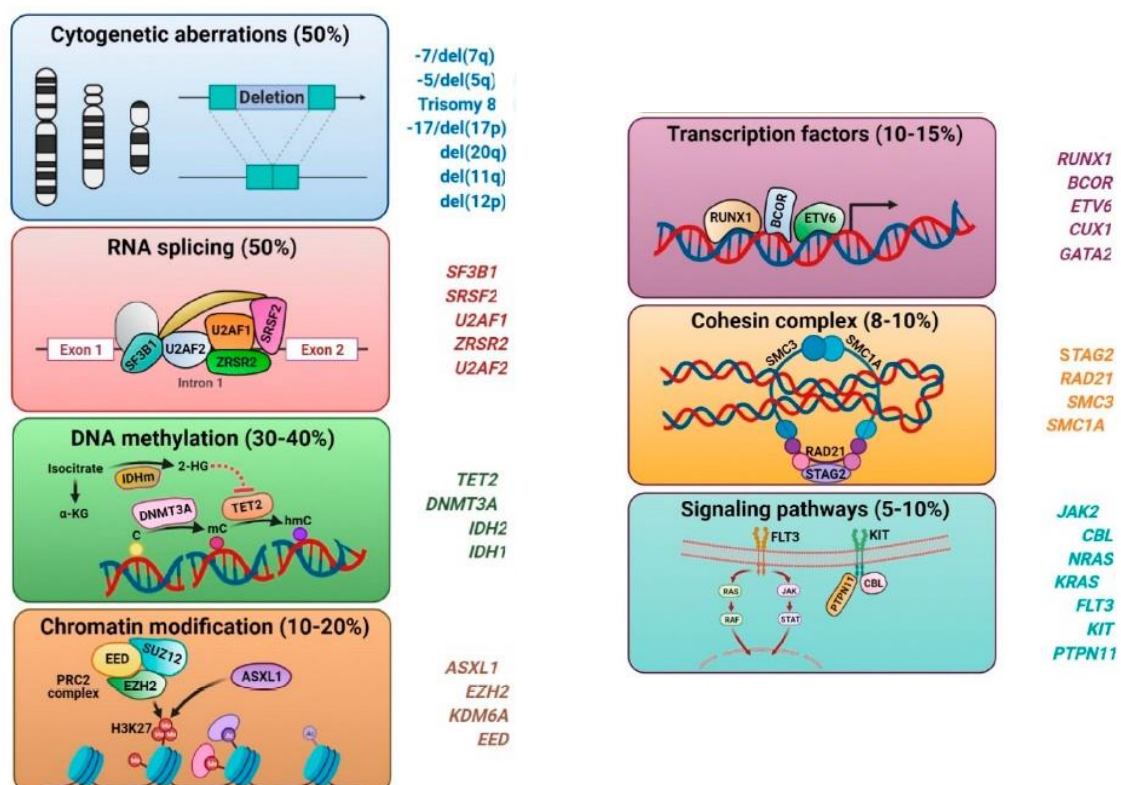


Figure 1 : Paysage des mutations somatiques dans les néoplasies myéloïdes. (5)

Il n'y a donc pas une leucémie aiguë myéloblastique mais des leucémies aiguës myéloblastiques, ayant une grande variabilité inter-individuelle, caractérisée par un paysage mutationnel qui leur est propre, complexifiant considérablement la prise en charge de cette pathologie. (6)

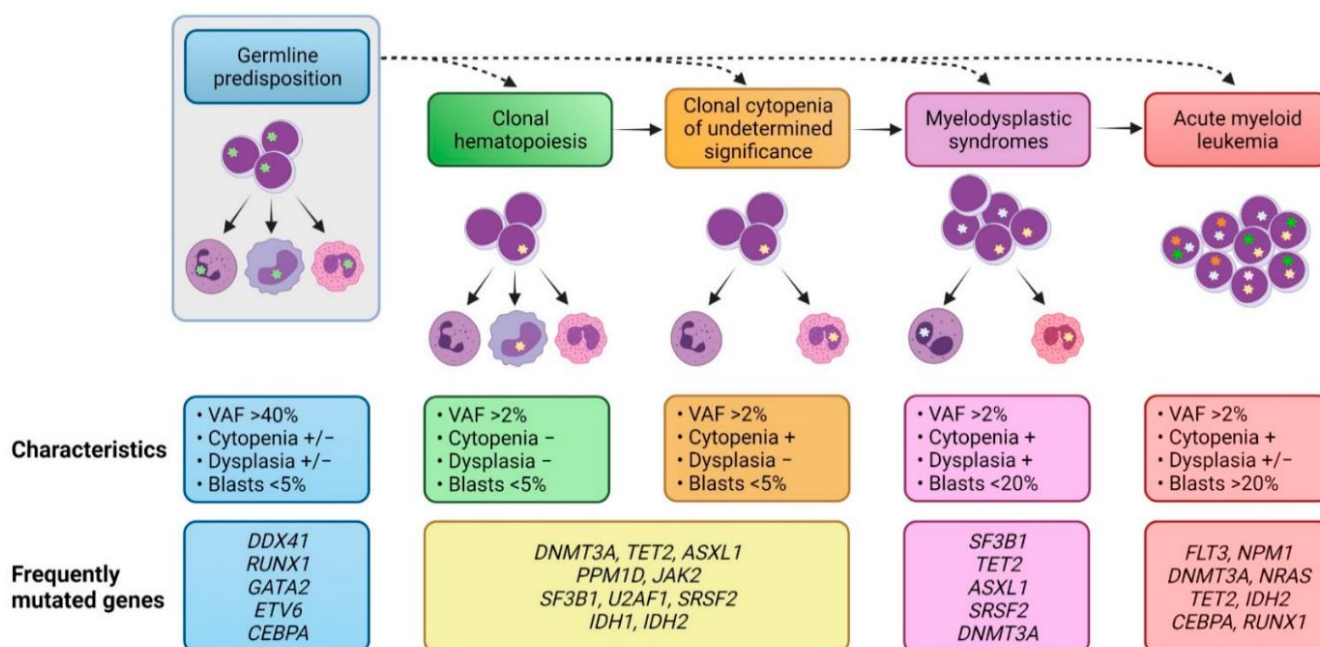


Figure 2 : Evolution des hémopathies myéloïdes en fonction de leurs caractéristiques. (5)

I.1.3. Épidémiologie

Les leucémies aiguës myéloblastiques contrairement aux leucémies aiguës lymphoblastiques touchent en majorité les adultes (80%), avec un taux d'incidence augmentant progressivement avec l'âge et un âge médian situé autour de 65 ans.

En 2018, 3 428 nouveaux cas ont été répertoriés en France métropolitaine dont 1 787 (52%) hommes et 1 641 (48%) femmes, soit un taux d'incidence standardisé de 3,1/100 000 chez l'homme et 2,3/100 000 chez la femme. Proportions équivalentes à un ratio homme/femme à 1,35, sans qu'il y ait de différence significative de prévalence entre les deux sexes. (7)

La LAM reste encore aujourd'hui une maladie extrêmement agressive, de pronostic réservé, avec une survie globale moyenne de 50% à 1 an et de 27% à 5 ans chez les patients diagnostiqués entre 2010 et 2015 ; avec une forte disparité de survie selon l'âge au diagnostic, avec des survies à 5 ans de 69% à 30 ans contre 6% à 80 ans. (8)

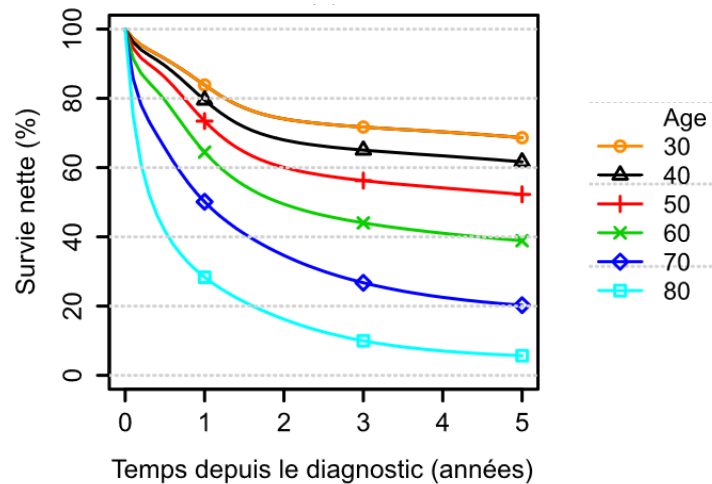


Figure 3 : Survie nette selon le temps depuis le diagnostic de leucémies aiguës myéloïdes pour différents âges, hommes et femmes confondu.

I.1.4. Clinique

Les signes cliniques apparaissent souvent de manière brutale et sont le plus souvent en rapport avec une insuffisance médullaire dont les conséquences sont :

- la survenue d'une anémie entraînant une asthénie, une pâleur cutanéo-muqueuse, une dyspnée plus ou moins marquée et/ou des palpitations.
- la survenue d'une neutropénie responsable d'infections diverses (notamment pulmonaires), plus ou moins sévères.
- la survenue d'une thrombopénie à l'origine de saignements, allant de la simple gingivorragie à l'hémorragie intracérébrale et d'anomalie de l'examen cutanéo-muqueux à type de purpura, d'ecchymoses et hématomes diffus.

L'accumulation des blastes dans la moelle osseuse, mais également dans le sang, voir dans d'autres organes, peuvent être à l'origine d'autres symptômes à type :

- de douleurs osseuses diffuses
- de leucostase pulmonaire et/ou neurologique
- d'infiltration pulmonaire
- d'hépatosplénomégalie
- d'adénopathies diffuses
- d'hypertrophie gingivale
- de leucémides (manifestation cutanée)
- de localisation cérébro-méningée

Tous ces symptômes ne sont pas systématiques et sont variables selon la profondeur des cytopénies et du degré d'hyperleucocytose ; parfois dans certains rares cas, le diagnostic est évoqué de façon fortuite sur un simple hémogramme de routine.

I.1.5. Critères diagnostiques

Durant de nombreuses années, le diagnostic de LAM reposait sur la présence d'une blastose médullaire ou sanguine à un taux supérieur ou égal à 20% (9).

Depuis, grâce à la compréhension de l'impact majeur de certaines aberrations génétiques sur le phénotype et l'issue de la maladie, une nouvelle mise à jour de la classification de l'organisation mondiale de la santé a été présentée en Septembre 2022, introduisant de nouvelles entités génétiques définissant les LAM, ainsi que des changements de seuils diagnostiques présentés dans le tableau ci-dessous. (10) (11)

Tableau 1 : Classification (WHO et ELN 2022) des LAM avec le pourcentage de blastes requis pour le diagnostic.

Groupes	Anomalies caryotypiques	Anomalies moléculaires	Seuil blastique nécessaire au diagnostic*
LAM avec anomalies cytogénétiques récurrentes	t(15;17) t(8;21) inv(16) ou t(16;16) t(9;11) t(6;9) inv(3) ou t(3;3) t(9;22) Autres translocations récurrentes rares**	PML::RARA et autres réarrangements de RARA RUNX1::RUNX1T1 CBFB::MYH11 MLLT3::KMT2A et autres réarrangements de KMT2A DEK::NUP214 GATA2, MECOM(EVI1) et autres réarrangements de MECOM NPM1 CEBPα (avec respect du cadre de lecture) BCR::ABL1	≥ 10% de blastes <i>(sauf pour les LAM avec t(9;22) = ≥ 20% de blastes ; entre 10 et 19% = LMC accélérée)</i>
LAM avec mutation TP53		TP53 (VAF ≥ 10%)	≥ 20% de blastes
LAM avec des mutations génétiques liée à la myélodysplasie		ASXL1 BCOR EZH2 RUNX1 SF3B1 SRSF2 STAG2 U2AF1 ZRSR2	≥ 20% de blastes

LAM avec anomalies cytogénétiques liées à la myélodysplasie	Caryotype complexe ($\geq$ 3 anomalies chromosomiques, sauf caryotypes hyperdiploïdes sans anomalies structurales) del(5q)/t(5q)/add(5q) -7/del(7q) +8 del(12p)/t(12p)/add(12p) i(17q), -17/add(17p)/del(17p) del(20q) idic(X)		$\geq$ 20% de blastes
LAM sans spécificité			$\geq$ 20% de blastes

**dans la moelle osseuse ou le sang*

****** t(1;3)/PRDM16::RPN1 ; t(1;22)/RBM15::MRTFA ; t(3;5)/NPM1::MLF1 ; t(5;11)/NUP98::NSD1 ; t(7;12)/ETV6::MX1 ; t(8;16)/KAT6A::CREBBP ; t(10;11)/PICALM::MLLT10 ; t(11;12)/NUP98::KMD5A ; LAM avec NUP98 et d'autres partenaires ; t(16;21)/FUS::ERG ; t(16;21)/RUNX1::CBFA2T3 ; inv(16)/CBFA2T3::GLIS2

I.1.6. Impact pronostique et classification actuelle (ELN 2022)

Les nouveaux critères diagnostiques décrits ci-dessus permettent d'initier une prise en charge plus précoce des malades présentant certaines caractéristiques cytogénétiques, de telle sorte qu'il n'est plus nécessaire d'attendre le seuil communément admis de 20% de blastose médullaire ou sanguine.

Cependant, il est indispensable de proposer un schéma thérapeutique adapté à chaque patient, prenant en compte :

- Le profil de chaque malade et principalement de leurs capacités à supporter les traitements qui vont être mis en place ; avec des effets secondaires, dans certains cas, très importants, pouvant directement menacer le pronostic vital.
- Les caractéristiques de leur maladie permettant d'en définir son pronostic à moyen et long terme, afin de pouvoir moduler l'intensité des thérapeutiques proposées et de limiter, si possible, leurs toxicités.

Grâce aux progrès effectués ces dernières années, l'impact pronostic de nombreuses altérations génétiques a pu être établi, permettant d'identifier 3 groupes de patients selon leur survie globale (10).

Tableau 2 : Groupes pronostiques à la prise en charge initiale des LAM selon l'ELN 2022.

Risk category†	Genetic abnormality	
Favorable	- t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1†,‡ - inv(16)(p13.1;q22) or t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11†,‡ - Mutated NPM1†,§ without FLT3-ITD - bZIP in-frame mutated CEBPA	*Frequencies, response rates and outcome measures should be reported by risk category, and, if sufficient numbers are available, by specific genetic lesions indicated. †Mainly based on results observed in intensively treated patients. Initial risk assignment may change during the treatment course based on the results from analyses of measurable residual disease. ‡Concurrent KIT and/or FLT3 gene mutation does not alter risk categorization. §AML with NPM1 mutation and adverse-risk cytogenetic abnormalities are categorized as adverse-risk. Only in-frame mutations affecting the basic leucine zipper (bZIP) region of CEBPA, irrespective whether they occur as monoallelic or biallelic mutations, have been associated with favorable outcome.
Intermediate	- Mutated NPM1†,§ with FLT3-ITD - Wild-type NPM1 with FLT3-ITD (without adverse-risk genetic lesions) - t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3::KMT2A†,¶ - Cytogenetic and/or molecular abnormalities not classified as favorable or adverse	¶The presence of t(9;11)(p21.3;q23.3) takes precedence over rare, concurrent adverse-risk gene mutations. #Excluding KMT2A partial tandem duplication (PTD).
Adverse	- 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.

L'enjeu majeur de cette classification repose principalement sur l'identification des patients devant bénéficier d'une allogreffe. En effet, l'indication d'une allogreffe se posera lorsque le risque de rechute est supérieur au risque de TRM (Toxicity Related Mortality) ainsi qu'au risque de morbidités entraînés par la survenue d'une GVH. Cette indication semble incontestable pour les LAM de pronostic défavorable et, à l'inverse, déraisonnable pour les LAM de pronostic favorable. En revanche pour les LAM de pronostic intermédiaire, cette indication sera fortement influencée par la réponse de la maladie aux traitements, la MRD (cf infra).

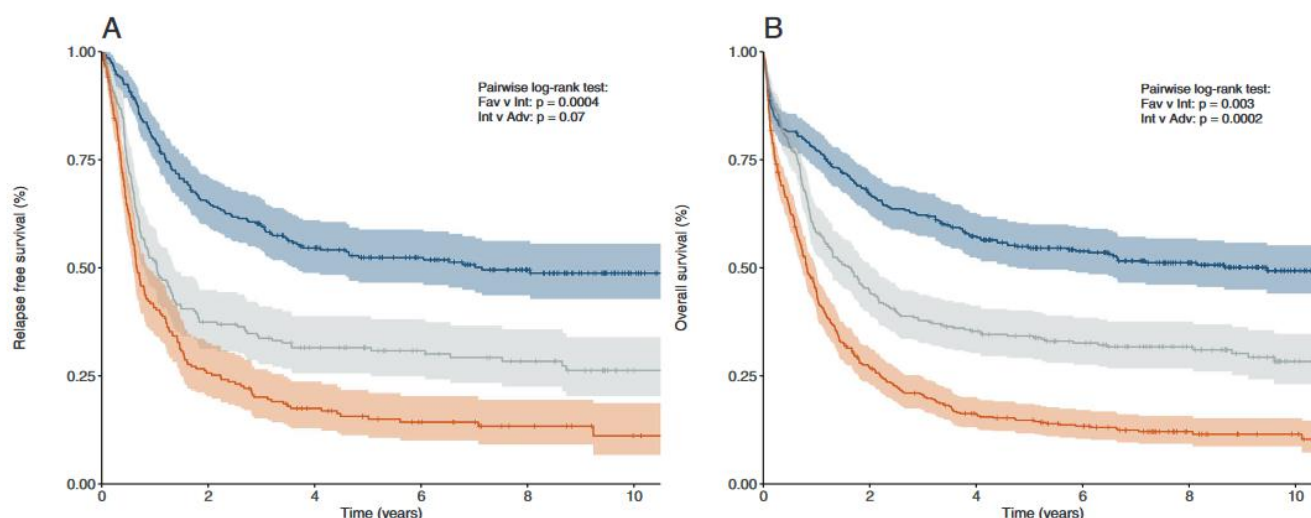


Figure 4 : A. Survie sans rechute et B. Survie globale de 118 patients selon les groupes à risque ELN 2022 (tranche d'âge : 18 – 86 ans). (12)

L'identification de certaines mutations aura également des conséquences thérapeutiques importantes grâce au développement de thérapies ciblées (cf infra).

La répartition des patients au sein de ces trois groupes est assez homogène avec environ 30% de patients de risque favorable ; 25% de risque intermédiaire et 40% de risque défavorable (12). Il est possible d'affiner encore la classification ELN 2022 sans inclure de marqueurs génétiques supplémentaires, notamment en reconnaissant comme très défavorables, les patients porteurs d'une mutation du gène TP53 et présentant un caryotype complexe avec une survie globale de 0% à 5 ans (vs 12% pour les défavorables), avec une absence de bénéfice des thérapies intensives (13). Il en est de même pour un sous-groupes particulièrement favorables comprenant les patients porteurs du transcrit CBFB::MYH11 ou de CEBPAbZIP-inf pouvant être séparé du reste des patients favorables. (14)

En plus des précisions sur les mutations affectant CEBPA (qu'elles soient mono- ou bi-alléliques), on note la disparition dans l'ELN 2022 du ratio allélique de la duplication en tandem de FLT3, avec initialement une distinction de FLT3-ITD haut ratio (≥ 0.5) ou faible ratio (<0.5).

Comme mentionné ci-dessus et représenté ci-dessous, les mutations associées aux LAM sont très variées, certaines sont fréquemment rencontrées (comme FLT3 et NPM1), tandis que d'autres sont nettement plus rares. De plus, certaines mutations, bien que largement décrites dans les LAM, ne confèrent pas, à l'heure actuelle d'affectation dans un groupe pronostic, notamment les mutations IDH1 et IDH2 mais sont la cible de nouvelles thérapeutiques.

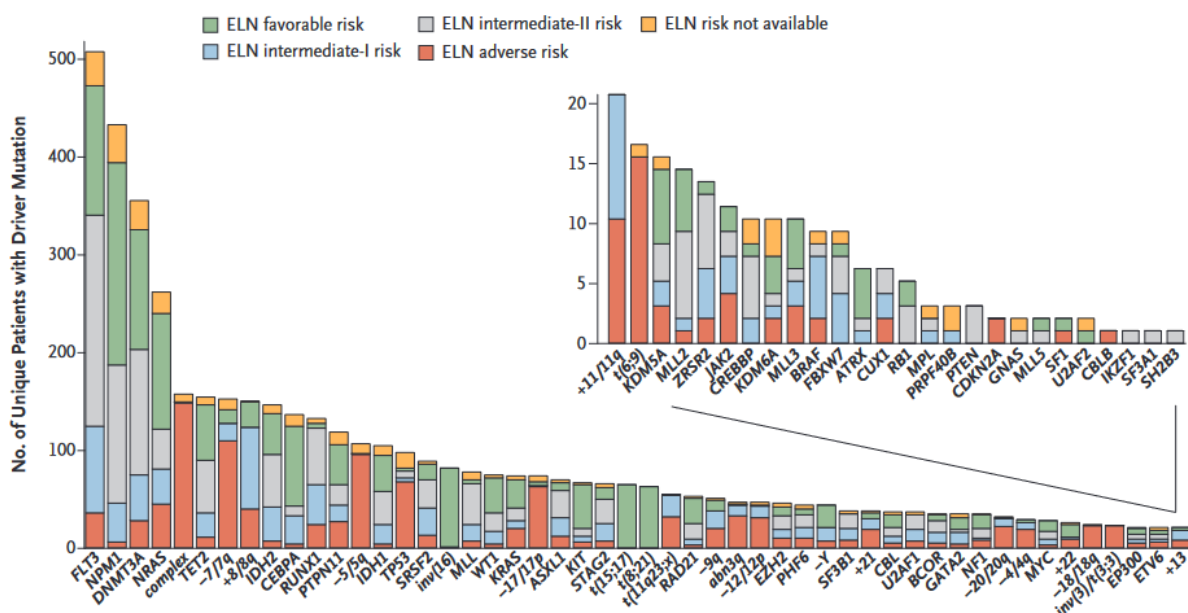


Figure 5 : Paysage mutationnel chez 1 540 patients atteints de LAM. (15)

Chaque barre représente une anomalie (comprenant des mutations génétiques, des aneuploïdies chromosomiques, des gènes de fusion et des caryotypes complexes).

Les couleurs de chaque barre indiquent le risque moléculaire selon la classification ELN 2010.

I.1.7. Prise en charge des leucémies aiguë myéloblastique

Avant d'initier une prise en charge thérapeutique, qui peut être extrêmement toxique, voire mortelle de par les effets secondaires engendrés, il est indispensable d'évaluer finement les patients atteints de leucémie aiguë myéloïde afin de leur proposer la meilleure option thérapeutique. L'objectif étant d'obtenir le meilleur rapport bénéfice / risque, compte tenu de l'agressivité de la pathologie et des ressources physiques et psychologiques du patient.

Cette évaluation doit prendre en compte plusieurs paramètres essentiels comme : l'âge du patient, ses comorbidités, son indice d'activité (Performans Status selon l'échelle OMS, cf annexe 1), son état nutritionnel, ses fonctions d'organes (rénale, cardiaque, hépatique et pulmonaire) et les caractéristiques de son hémopathie (cf supra, classification ELN 2022).

Dans tous les cas, le choix du traitement repose sur une décision collégiale, discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

I.1.7.1. Prise en charge initiale

Certaines complications propres aux leucémies aiguës nécessitent leur prise en charge immédiate, de par la mise en jeu du pronostic vital du patient à court terme.

La présence de **cytopénies profondes**, notamment une anémie et/ou une thrombopénie marquées peuvent conduire au décès du patient, via la survenue d'un infarctus du myocarde, d'une hémorragie massive ou d'un saignement intracérébral. Lorsque ces cytopénies sont inférieures à certaines limites exposant à un risque de complication trop important, fixé à 7 g/dL pour l'hémoglobine et de 10 G/L pour les plaquettes (hors cas particuliers), elles méritent d'être supplémentées via la réalisation de transfusions de produits sanguins labiles. (16)

Toute **neutropénie fébrile** doit être explorée et nécessite la mise en place précoce, d'une antibiothérapie probabiliste à large spectre, couvrant *Pseudomonas aeruginosa*, communément admise dans l'heure suivant l'admission un patient. (17) Elle pourra ensuite être secondairement adaptée en cas de mise en évidence d'une documentation microbiologique.

Le **syndrome de leucostase**, dû à une accumulation anormale de blastes dans les vaisseaux sanguins et notamment ceux de petits calibres responsables de pseudo-thromboses au niveau de la microcirculation, à l'origine de manifestations pulmonaires et/ou neurologiques. Généralement rencontré en cas de LAM hyperleucocytaire avec une blastose sanguine > 100 G/L, excepté en cas de LAM monoblastique (LAM 4 ou 5 de la classification FAB, cf annexe 2) pour lesquelles les symptômes surviennent plus précocement, dès 50 G/L, de par la présence de cellules de grandes tailles favorisant ce processus. Sa prise en charge repose sur la mise en place d'un traitement symptomatique à base d'oxygénothérapie, d'hyperhydratation et d'éviction des phénomènes aggravant tel que la transfusion de culots globulaires, associée à une chimiothérapie cytoréductrice à base d'HYDROXYUREE (50 à 75 mg/kg/jour) en association à une corticothérapie par DEXAMETHASONE (10 mg, toutes les 8

à 12h), afin de prévenir une infiltration pulmonaire. En l'absence d'amélioration un traitement à base d'ARACYTINE, d'ANTHRACYCLINE ou de PURINETOL pourra être ajouté.

L'infiltration pulmonaire leucémique est liée à une anomalie qualitative, et non quantitative, des blastes qui vont acquérir la capacité de pouvoir s'infiltrer dans les septas interlobaires. Complication traitée par la mise en place d'une corticothérapie par DEXAMETHASONE 10 mg i.v. toutes les 8 à 12 heures selon sa sévérité.

Le **syndrome de lyse tumorale**, spontané ou secondaire au traitement, est lié à une libération massive du contenu des cellules tumorales dans le secteur extra-cellulaire et est caractérisé biologiquement par la présence d'une hyperkaliémie, d'une hyperphosphorémie, d'une hyperuricémie et d'une hypocalcémie. La complication la plus fréquemment observée dans ce syndrome est la survenue d'une insuffisance rénale aiguë, due à une précipitation des cristaux phospho-calciques et/ou par néphropathie uratique. Cependant, d'autres manifestations peuvent être observées comme la survenue de crises convulsives ou de troubles du rythme ; avec dans les cas les plus sévères, l'apparition d'une défaillance multiviscérale liée à un mécanisme « sepsis-like ». Le traitement préventif et curatif de ce syndrome consiste en la mise en place d'une hyperhydratation isotonique abondante, sans supplémentation ionique, associée à l'introduction d'un traitement hypo-uricémiants, tel que le RASBURICASE (ou de l'ALLOPURINOL en cas de contre-indication). Dans les formes les plus sévères le recours à l'épuration extra-rénale pourra s'avérer nécessaire.

La **coagulation intravasculaire disséminée** est une activation incontrôlée et diffuse du processus de coagulation par libération massive de substance pro-coagulante, favorisant les événements thrombotiques et augmentant le risque hémorragique par consommation des facteurs de la coagulation et des plaquettes. Sa prise en charge repose sur le traitement étiologique d'une part et sur la supplémentation en facteurs déficitaires avec pour objectifs, des plaquettes > 50 G/L, un TP > 35%, un fibrinogène > 1 g/l et une hémoglobine > 7 g/dL.

L'introduction du traitement étiologique des LAM fait suite à la prise en charge des complications mentionnées ci-dessus.

A noter que la prise en charge des LAM promyélocytaire (LAM 3) nécessite une prise en charge spécifique et différente de celle des autres leucémies qui ne sera pas détaillée dans cette présentation.

I.1.7.2. Traitements des patients « fit » et âgés de moins de 75 ans

Les patients « fits », c'est-à-dire aptes à recevoir une chimiothérapie intensive (jeunes et ne présentant pas d'importantes comorbidités) vont bénéficier d'un traitement à visé curatif.

Ce traitement va être divisé en plusieurs phases ; la première appelée « chimiothérapie d'induction », est un traitement intense, basé sur un schéma appelé « 3 + 7 », combinant l'administration intraveineuse (10) (18) :

- d'un analogue des bases pyrimidiques : la Cytarabine, de 100 à 200 mg/m²/jour, en continu, pendant 7 jours
- d'une anthracycline : la Daunorubicine, 60 mg/m²/jour, en bolus, pendant 3 jours

Il existe une alternative à ce schéma traditionnel, le CPX-351 (VYXEOS®), médicament associant la Daunorubicine et la Cytarabine dans un rapport molaire fixe de 5:1, sous forme liposomal, avec un schéma de traitement basé sur une administration intraveineuse de :

- Cytarabine, 100 mg/m², les jours 1, 3 et 5
- Daunorubicine, 44 mg/m², les jours 1, 3 et 5

Il possède une AMM chez les patients âgés de 60 à 75 ans, présentant une LAM nouvellement diagnostiquée, secondaire à un traitement ou associées aux SMD (c'est-à-dire chez les patients présentant un antécédents de SMD ou de LMMC et chez les patients présentant une LAM de novo avec des anomalies cytogénétiques liées au SMD). (19)

En effet, le CPX-351 a permis d'améliorer le taux de réponse clinique et la survie globale par rapport au traitement d'induction classique présenté ci-dessus, avec survie globale à 5 ans de 18% dans le groupe VYXEOS vs 8%, sans augmentation de la toxicité (20). Il n'a pas encore d'AMM à l'heure actuelle pour les moins de 60 ans devant l'absence de données clinique. (10)

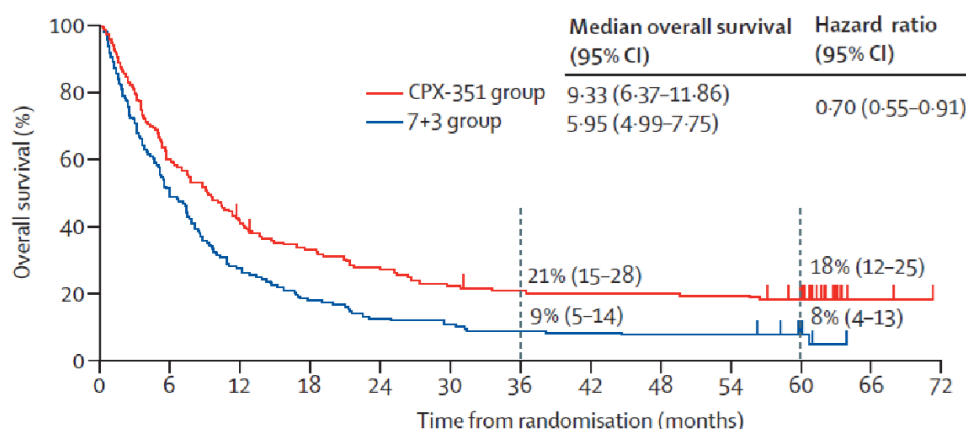


Figure 6 : Survie globale à 3 et 5 ans, d'adultes âgés, atteints de LAM secondaires, traités par le CPX-351 ou par un protocole 7+3.

Le but du traitement d'induction est d'obtenir une rémission complète (RC), à noter qu'il existe plusieurs types de rémission complète, détaillés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3 : Critères de réponse et mesure des résultats (10)

Type de réponses	Caractéristiques
Rémission complète (RC)	• < 5% de blastes dans la MO • Absence de blastes circulants • Absence de maladie extra-médullaire • PNN ≥ 1 G/L • Plaquette ≥ 100 G/L
Rémission complète avec récupération hématologique partielle (RCh)	• < 5% de blastes dans la MO • Absence de blastes circulants • Absence de maladie extra-médullaire • PNN entre 0,5 et 0,9 G/L • Plaquette entre 50 et 99 G/L
Rémission complète avec récupération hématologique incomplète (RCi)	• < 5% de blastes dans la MO • Absence de blastes circulants • Absence de maladie extra-médullaire • PNN < 0,5 G/L • Plaquette < 50 G/L
Réponse partielle (RP)	• Blastose médullaire compris entre 5 et 25% • ET diminution du pourcentage de blastes médullaires de $\geq 50\%$
Pas de réponse	• Blastose médullaire > 25% • OU blastose médullaire compris entre 5 et 25% sans diminution de $\geq 50\%$ par rapport au diagnostic initial
Maladie réfractaire	• Absence de réponse après deux cycles de traitement d'induction intensif (incluant au moins un cycle d'IDAC)
Maladie en rechute	• Après RC, RCh ou RCi • Réapparition d'une blastose médullaire à > 5 % • Et/ou réapparition de blastes sanguins sur ≥ 2 prélèvements périphériques à ≥ 1 semaine d'intervalle • Et/ou développement d'une maladie extra-médullaire

L'évaluation de la réponse au traitement, basée sur la réalisation d'un myélogramme, est faite autour de J45 du début de l'induction, avec un taux de RC de l'ordre de 70% (21).

En l'absence de RC, le patient est dit en échec et une chimiothérapie de rattrapage est alors proposée (essai clinique, thérapies ciblées, HDAC ou IDAC). Ce traitement permettra de rattraper environ 50% des patients en échec. En l'absence de RC après la réalisation de ce second traitement, dit de « rattrapage », on parle alors de maladie réfractaire.

Si le patient est en RC après induction (ou rattrapage), le traitement est poursuivi par la réalisation de chimiothérapies dites « de consolidation », pendant 1 à 3 cures (parfois 4). Traitement à base de cytarabine où la posologie est en cours d'évaluation dans l'essai Backbone Inter-Group-1 (BIG-1), comparant la cytarabine à haute dose vs à dose intermédiaire, dont les résultats sont en attente (18). Cependant dans l'ELN2022, l'option thérapeutique d'une consolidation par HDAC n'est plus mentionnée laissant présager une probable non infériorité de la cytarabine à dose intermédiaire.

Tableau 4 : Posologie des consolidations à base de Cytarabine

HDAC	Quel que soit l'âge du patient : Cytarabine, à 3 000 mg/m ² /12h, de J1 à J3
IDAC	Patient < 60 ans : Cytarabine, de 1 000 à 1 500 mg/m ² /12h, de J1 à J3
	Patient ≥ 60 ans : Cytarabine, de 500 à 1000 mg/m ² /12h, de J1 à J3

Un myélogramme sera prélevé à chaque fin de cure/début de nouvelle cure pour s'assurer de la persistance de la rémission cytologique et immuno-phénotypique ; de plus un suivi moléculaire pourra être réalisé simultanément s'il existe une cible monitorable.

Après la réalisation de ces deux premières phases thérapeutiques, la suite de la prise en charge dépendra des caractéristiques de la LAM et du patient ; plusieurs options thérapeutiques envisageables :

- Une surveillance seule avec un arrêt des thérapeutiques actives, valable pour les patients atteints de LAM de pronostic favorable en RC1, excepté en cas de mauvaise clairance de la MRD.
- Une allogreffe de CSH, à envisager quand la probabilité de rechute sans intervention est estimée à plus de 40% environ, soit :
 - Tous les patients atteints de LAM de pronostic défavorable.
 - La grande majorité des LAM de risque intermédiaire.
 - Les LAM de pronostic favorable en RC1, ayant une mauvaise décroissance de la MRD.
 - Tous les patients réfractaires ou en rechute (RC2 ou plus).
- Un traitement d'entretien, chez les patients ayant obtenu une RC après un traitement intensif dans le but de réduire le risque de rechute, à base de :
 - Midostaurine, pendant 12 cycles : dans le cadre des LAM FLT3+, allogreffées ou non. (22)
 - Azacitidine orale (ONUREG®), jusqu'à progression : pour les autres LAM FLT3-, non éligibles à une greffe allogénique, avec acquisition d'une contre-indication secondaire dans la majorité des cas. (23)

En cas de survenue d'une rechute d'une maladie initialement mise en rémission ou de la présence d'une maladie réfractaire, le traitement consistera en la réalisation d'une chimiothérapie de rattrapage (essai thérapeutique privilégié) afin d'obtenir une seconde rémission (RC2) dans le but de greffer rapidement le patient en rémission.

Dans certaines impasses thérapeutiques, le contrôle de la maladie avant la réalisation d'une allogreffe n'est pas atteignable, conduisant à la réalisation d'une allogreffe dite « séquentielle », sans contrôle préalable de la maladie, grevée de moins bon résultat.

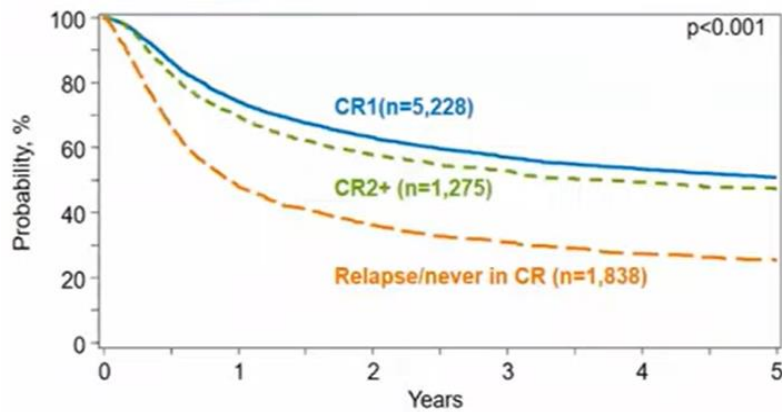


Figure 7 : Survie après allogreffe dans le cadre d'une LAM en RC1, RC2 et plus ou réfractaire, aux Etats-Unis, chez les plus de 18 ans, entre 2008 et 2018 (CIBMTR)

I.1.7.3. Traitements des patients « unfit » et/ou âgés de plus de 75 ans

Une alternative au traitement d'induction, moins toxique, doit être recherchée pour les patients âgés de 75 et plus, présentant un performans status > 2 et/ou des comorbidités telles que des troubles cardiaques sévères (ex : FeVG $\leq 50\%$), des troubles pulmonaires sévères (ex : DLCO $\leq 65\%$), une clairance de la créatinine ≤ 45 mL/min/1,73m², des troubles hépatiques (ex : bilirubine $\geq 1,5$ N) ou toutes autres comorbidités que le médecin juge incompatible avec une chimiothérapie intensive. (10)

A l'heure actuelle, plusieurs stratégies thérapeutiques sont disponibles, dont le choix repose sur les caractéristiques du patient et de sa maladie, ainsi que sur ses volontés :

- Traitement associant AZACITIDINE (sous-cutanée) et VENETOCLAX (per os) : traitement de référence chez ce type de patient
- Traitement associant CYTARABINE (faible dose, sous-cutanée) et VENETOCLAX (per os) : alternative possible
- Traitement associant AZACITIDINE (sous-cutanée) et IVOSIDENIB (per os) : alternative dans le cadre des LAM IDH1+
- IVOSIDENIB (per os) seul : dans le cadre des LAM IDH1+ chez les patients très fragiles
- Soins de support +/- traitement cytoréducteur par HYDROXYUREE.

I.1.7.4. Thérapies ciblées

I.1.7.4.1. Gemtuzumab Ozogamycine (MYLOTARG®)

Le Gemtuzumab Ozogamycine (GO) est un anticorps anti-CD33 couplé à une molécule de N-acétyl-gamma-calichéamicine. Cette molécule, une fois internalisée dans la cellule, après reconnaissance du CD33 via l'anticorps, va induire des ruptures des doubles brins d'ADN, aboutissant à une mort cellulaire apoptotique.

Dans les LAM de pronostic favorable et intermédiaire, un traitement par Gemtuzumab Ozogamycine peut être associé au traitement intensif traditionnel en phase d'induction et/ou de consolidation. En effet, l'étude de Lambert et al, parue en 2019, confirme le bénéfice de l'adjonction de ce dernier à une chimiothérapie intensive, en termes de survie globale, avec un OR de 0,47 (95%CI = 0,31 - 0,73) en cas de risque cytogénétique favorable et un OR de 0,84 (95%CI = 0,75 - 0,95) en cas de risque cytogénétique intermédiaire ; et d'EFS, avec un doublement de l'EFS médiane dans le groupe GO + chimiothérapie intensive vs chimiothérapie intensive seule (de 17.3 mois vs 9.5 mois). (24)

I.1.7.4.2. Les inhibiteurs de tyrosine kinase anti-FLT3

Classe thérapeutique permettant d'inhiber le récepteur tyrosine kinase « Fms-like tyrosine kinase 3 » en rentrant en compétition avec son substrat l'ATP. Il existe actuellement deux catégories d'ITK anti-FLT3, classées en fonction de configuration de la protéine, au niveau de poche de fixation de l'ATP, sur laquelle la molécule thérapeutique va pouvoir interagir (25) :

- Les FLT3-ITK de type I : ciblent les deux configurations possible du récepteur (accessible à l'ATP = « DFG-in » et inaccessible à l'ATP = « DFG-out ») et sont généralement efficaces sur les deux types de mutations FLT3-ITD et FLT3-TKD.
- Les FLT3-ITK de type II : ciblent exclusivement la conformation du récepteur où il est inaccessible à l'ATP, en permettant sa stabilisation. De par cette caractéristique, ces derniers seront efficaces uniquement sur les mutations FLT3-ITD.

I.1.7.4.2.1. Les FLT3-ITK de type I

La **Midostaurine (RYDAPT®)**, chef de file de sa catégorie, a obtenu l'AMM en association au schéma 3+7 pendant l'induction, pendant la consolidation et en entretien pendant 1 an, grâce principalement aux résultats dans l'essai RATIFY. (22)

Les autres inhibiteurs de FLT3 n'ont pas d'AMM en première ligne mais sont en cours d'évaluation dans plusieurs essais thérapeutiques.

Le **Giltéritinib**, anti-FLT3 de 2nd génération, est en cours d'évaluation dans plusieurs études :

- Etude de phase III, essai HOVON 156, ayant pour but de comparer en première ligne, en association à une chimiothérapie intensive, la midostaurine vs le giltéritinib. (26)
- Etude de phase III, là encore l'essai HOVON 156, étudiant le Giltéritinib en traitement de maintenance (26)
- Etude de phase III, essai ADMIRAL, étudiant le giltéritinib en monothérapie dans le traitement de rattrapage des LAM FLT3+ vs une chimiothérapie de sauvetage (27)
- Etude de phase précoce I et II sur l'utilisation de l'association Azacitidine-Venetoclax ou Azacitidine-Venetoclax-Giltéritinib. (28)

I.1.7.4.2.2. Les FLT3-ITK de type II

Le **Quizartinib**, en cours d'évaluation dans une étude de phase III, l'essai Quantum First, dans le but d'étudier l'association Quizartinib + 3+7 vs Placebo + 3+7 en traitement de première ligne en cas de LAM FLT3-ITD. (29)

Le **Sorafénib**, utilisable en traitement de maintenance post-allogreffe des LAM FLT3+. (30)

I.1.7.4.3. Les inhibiteurs d'IDH1 et 2

Les inhibiteurs d'IDH1 (Ivosidenib) ou IDH2 (Evosidenib) n'ont, à l'heure actuelle, pas d'AMM en première ligne.

I.1.7.4.3.1. Ivosidenib (TIBSOVO®)

L'ivosidenib dispose d'une ATU en monothérapie dans le cadre de LAM IDH1+ réfractaire ou en rechute (31) et d'une autorisation d'accès précoce, depuis Avril 2023, en association à l'azacitidine chez les patients ayant une LAM IDH1+, non éligibles à la chimiothérapie d'induction standard et aux alternatives disponibles. (32)

Plusieurs études sont en cours, dans le but d'évaluer l'intérêt de cette molécule :

- Etude de phase III, l'essai HOVON-150, étudiant l'ivosidenib en association à une chimiothérapie intensive vs une chimiothérapie intensive seule (33)
- Etude de phase III, essai HOVON-150, évaluant l'utilisation de l'ivosidenib en maintenance (33)
- Etude de phase III, menée par P. Montesinos, étudiant l'association azacitidine-ivosidenib, chez les patients non éligibles à la chimiothérapie d'induction standard (34)

I.1.7.4.3.2. Evosidenib

Dont l'étude de phase III, HOVON-150, est en cours afin d'évaluer son intérêt en association à une chimiothérapie intensive vs une chimiothérapie intensive seule dans les LAM IDH2+ ; ainsi qu'en traitement de maintenance. (33)

I.1.7.4.4. Autres

Bien d'autres molécules sont en cours d'évaluation et ne seront pas développées ici du fait de la précocité (phase I et II) des études disponibles : (35)

- Sabatolimab : anticorps anti-TIM3 présent à la fois sur les cellules immunitaires et les cellules blastiques ; essai Stimulus-AML1 (36)
- Magrolimab : anticorps monoclonal anti-CD47 ; essai ENHANCE-2 et 3. (37) (38)
- Pevonedistat : anticorps anti-NEDD8 (39)
- Cusatuzumab : anticorps anti-CD70 (40)
- Inhibiteur de Menin (MLL) (41)
- Immunomodulateur CC 90009 (42)
- Anticorps monoclonal anti-SIRP alpha (43)
- INA 03 : anticorps anti-CD71 (44)
- Anticorps bispécifique : Flotetuzumab (45)
- CAR-T cells anti-CLL1 (46)

I.1.8. Suivi des LAM et impact de la maladie résiduelle

I.1.8.1. Définition de la maladie résiduelle (MRD)

Malgré une meilleure stratification des patients à la prise en charge initiale, plus de 50% d'entre eux présenteront une rechute de leur maladie après le traitement. L'hétérogénéité phénotypique et moléculaire des LAM est à l'origine de la variabilité de la réponse aux traitements. Le principe de la MRD se base sur la persistance au cours du traitement de cellules leucémiques résiduelles, indétectables en cytologie, responsables des rechutes.

L'obtention d'une rémission cytologique est un facteur pronostique majeur de la réponse au traitement, mais peu sensible. En effet, un cytologiste sera capable de détecter la persistance d'un blaste parmi une centaine de cellules, soit un seuil de sensibilité de 10^{-2} . Il sera extrêmement fastidieux et source d'erreur, de lui demander d'augmenter sa sensibilité à 10^{-3} , c'est-à-dire de trouver un blaste parmi 1 000 cellules analysées.

Actuellement, il existe plusieurs techniques de suivi de la MDR permettant de connaître la profondeur de la rémission, c'est-à-dire d'estimer le nombre de cellules blastiques sur 1 000, 10 000 voire 100 000 cellules soit une sensibilité réciproquement de 10^{-3} , 10^{-4} et 10^{-5} .

La théorie soutiendrait que l'idéal serait d'obtenir d'une MRD indétectable avec la technique la plus sensible possible.

La valeur pronostique de la MRD sur le taux de rechute et la survie globale a d'ailleurs été démontrée dans plusieurs études et notamment dans une grande méta-analyse publiée en Décembre 2020, regroupant plus de 80 articles et 11 000 patients. (47)

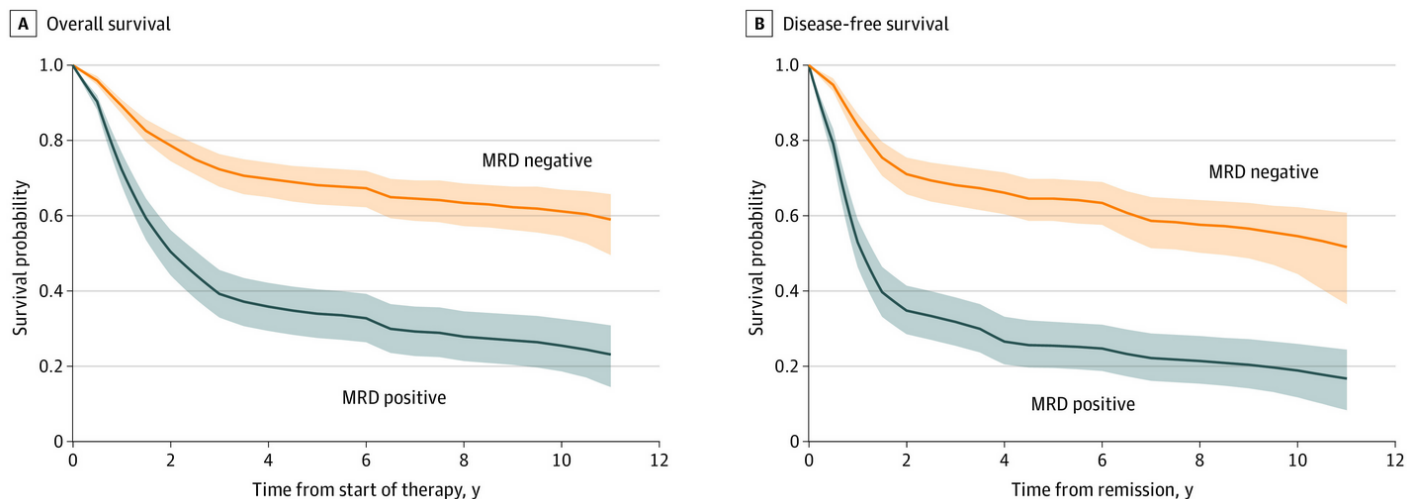


Figure 8 : Survie globale et maladie sans rechute stratifiés selon les résultats de MRD. (24)

Cependant, bien que la MRD soit un indicateur pronostique essentiel, elle est imparfaite : certains patients présentant une MRD négative rechuteront quand même et inversement, d'autres présentant une MRD encore positive ne rechuteront pas.

De manière général, la MRD permettrait :

- d'identifier les patients à haut risque de rechute en rémission cytologique
- de guider certaines stratégies thérapeutiques, notamment certaines indications d'allogreffe, des modification de conditionnement de greffe, des modulation immunosuppression post-allogreffe, mais également l'indication a l'adjonction de DLI ou d'un traitement de maintenance
- de détecter des rechutes plus précocement, avant la rechute cytologique

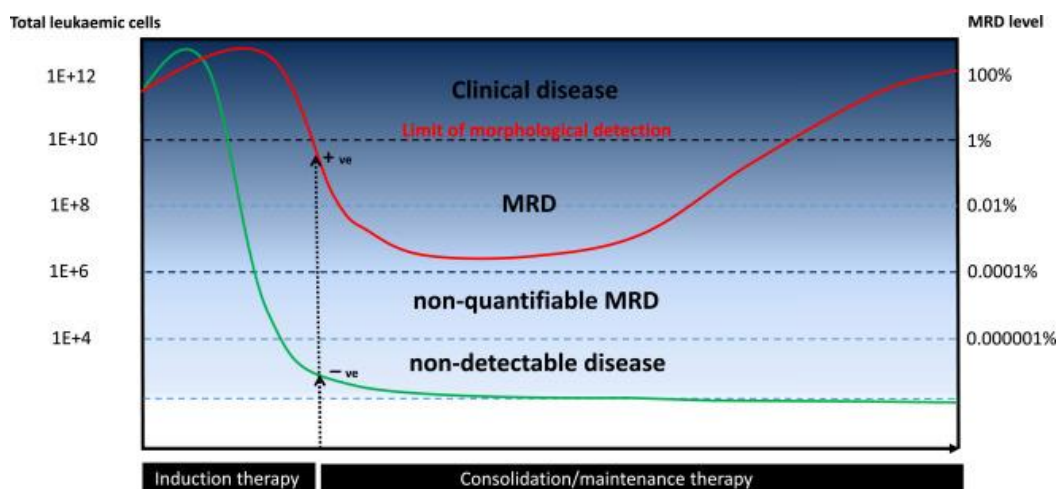


Figure 9 : Principe de la maladie résiduelle leucémique. (48)

I.1.8.2. Techniques de détection de la MRD

I.1.8.2.1. Cytométrie en flux (CMF)

La détection de la maladie résiduelle par cytométrie en flux repose sur les caractéristiques phénotypiques des cellules leucémiques par rapport aux cellules normales. Il existe deux types d'approches pour permettre de les analyser.

La première, appelée LAIP pour « Leukemia Associated ImmunoPhenotype », basée sur l'identification de la population blastique au diagnostic et appliquée lors des suivis. Population présentant la plupart du temps un immunophénotype aberrant (par exemple : l'expression du CD19, CD7 ou CD56 sur des blastes myéloïdes CD34+/CD33+) permettant d'identifier les clones au diagnostic et de suivre l'émergence de clones lors du suivi.

La seconde, méthode est basée sur la recherche de cellules souches leucémiques, appelée CSL. Ces cellules, CD34+/CD38^{low}, peuvent elles aussi présenter une ou plusieurs anomalies phénotypiques par rapport aux CSH physiologiques permettant de les identifier (par exemple : l'expression de CD45RA, de CLL-1, du CD123 et/ou du CD335, etc...).

La sensibilité de la MRD par CMF varie entre 10^{-3} et 10^{-4} , selon le nombre de cellules analysées, la méthode de fenêtrage, le nombre d'anticorps utilisés et le nombre de couleurs du cytomètre. Le seuil de 0.1%, est recommandé pour définir les sous-groupes « MRD positifs » et « MRD négatifs » (49). Bien que cette technique présente de multiples avantages, tels que la rapidité, le faible coût et l'applicabilité à près de 90% des LAM ; elle présente également certaines limites, la principale étant que les cellules leucémiques ne présentent pas toujours de phénotype anormal, que le phénotype peut changer au cours du temps, pouvant être la cause de faux négatifs. Enfin, cette technique manque d'uniformité entre les différents laboratoires.

I.1.8.2.2. Biologie moléculaire

Là aussi, il existe deux techniques :

La RQ-PCR ou qPCR pour « Real-time Quantitative Polymerase Chain Reaction », considérée comme le **gold standard**, est la technique la plus sensible pour la détection de la MRD, variant de 10^{-4} à 10^{-5} en fonction de la qualité de l'ARN/ADN utilisée. La RT-qPCR, repose sur l'utilisation d'amorces et de sondes fluorescentes qui détectent de façon sensible et spécifique les transcrits de fusion chimériques tels que : RUNX1-RUNX1T1, CBFB-MYH11, PML-RARA, NPM1, KMT2A-MLLT3 et DEK-NUP214. Cette approche n'est cependant applicable qu'à environ 50% des LAM ; en effet, la moitié d'entre elles ne présenteront pas de transcrit monitorable.

L'hyperexpression du gène WT1 n'est pas préconisée comme marqueur de MRD du fait de sa faible spécificité et sensibilité. Néanmoins, sa détermination peut s'avérer utile lorsque les patients ne présentent ni marqueur phénotypique ni transcrit aberrant.

On parle de rémission moléculaire chez les patients en rémission cytologique présentant une MRD en dessous d'un seuil défini en qPCR ou en CMF ; cependant le timing de l'impact de la MRD sur la décision thérapeutique, reste encore à définir.

A l'heure actuelle, l'ELN 2022 recommande une intensification thérapeutique en cas de mauvaise décroissance de la MRD en PCR en fin traitement. C'est-à-dire, la persistance après la fin de la chimiothérapie de consolidation, d'une MRD $\geq 2\%$ et/ou en cas de diminution du transcrit $< 3 - 4$ log par rapport au diagnostic. De même, pour les patients présentant toujours une MRD positive en CMF après 2 cycles de chimiothérapie intensive ou à la fin du traitement.

La rechute moléculaire est définie chez un patient en rémission cytologique soit par une augmentation de la MRD de plus d'un log entre deux prélèvements positifs soit par la conversion d'une MRD négative à positive ; toujours confirmé sur un deuxième échantillon.

La dPCR pour « PCR digitale », repose sur la quantification absolue des acides nucléiques. L'échantillon est partitionné en milliers de compartiments distincts dans lesquels est réalisée l'amplification de l'ADN cible. La détection de la réaction de PCR se fait, in fine, sur la détection d'une intensité de fluorescence. Cette quantification permet d'estimer très finement la quantité initiale de cibles présentes dans l'échantillon du départ. Cette technique présente une excellente reproductibilité mais son utilisation pour la détection de la MRD en pratique courante reste limitée à ce jour, en raison de son coût et son manque de standardisation.

I.1.8.2.3. New Generation Sequencing (NGS)

Le séquençage à haut débit permet la détection des mutations somatiques spécifiques à la maladie de chaque patient. La persistance, versus la disparition, de ces mutations pourrait donc être un marqueur de maladie résiduelle.

Cette méthode a l'avantage d'être applicable à tous les patients présentant des aberrations mutationnelles, soit quasiment 100% des cas. Cependant, certaines limites doivent être prises en compte ; tous d'abord le choix de la (des) cible(s) moléculaire(s) pertinente(s) pour le suivi de la MRD, tout en excluant les mutations germinales. Certaines mutations (ex : DNMT3A, TET2 ou ASXL1) fréquemment retrouvé dans les LAM, ne sont pas responsables de la maladie mais sont plutôt impliqués dans une hématopoïèse clonale pré-maligne (CHIP). Ces mutations sont souvent retrouvées au sein du clone fondateur et peuvent persister après l'obtention de la rémission complète, sans pour autant avoir d'impact négatif sur la survie globale (50). Des études supplémentaires sont nécessaires pour identifier et distinguer les mutations réellement indicatives d'une LAM résiduelle. La seconde difficulté du NGS réside dans le bruit de fond introduit lors de la préparation des bibliothèques et du séquençage, rendant délicate l'interprétation des mutations de faibles fréquences alléliques ($< 1\%$). Le dernier argument à prendre en compte est le coût important de ce type d'analyse. Ces multiples raisons justifient à l'heure actuelle, l'absence de son utilisation en routine dans le suivi de la MRD.

Tableau 5 : Méthode de détection de la MRD dans les LAM. (10)

	Method	Target	Sensitivity	Applicable in % of AML	Turn-around time (days)	Limitations/problems
Established	Multi-parameter flow cytometry (MFC)	Leukemia-associated immunophenotype (LAIP) or different from normal (DfN)	10^{-3} to 10^{-4}	85-90	2	Less sensitive, more subjective analysis
Established	Real-time quantitative PCR (RT-qPCR)	Robust data: <i>NPM1</i> , <i>CBFB::MYH11</i> , <i>RUNX1::RUNX1T1</i> Less validated: <i>KMT2A::MLLT3</i> , <i>DEK::NUP214</i> , <i>BCR::ABL1</i> , <i>WT1</i>	10^{-4} to 10^{-5}	40-50*	3-5	Limited applicability
Exploratory	Next-generation sequencing (NGS)†,‡	Potentially any somatic mutation†	10^{-2} to 10^{-4}	~100	5-10	Less sensitive, costly, technically challenging
Exploratory	Digital PCR (dPCR)	Specific targeted mutations	10^{-3} to 10^{-4}	~70	3-5	Specific assay necessary for every mutation, limited sensitivity

*Less frequent in elderly patients with AML.

†The NGS-MRD threshold has not been defined for individual mutations; NGS-MRD positivity is provisionally defined as $\geq 0.1\%$ variant allele frequency, excluding mutations related to clonal hematopoiesis and germline mutations.

‡Common gene mutations consistent with pre-malignant clonal hematopoiesis such as *DNMT3A*, *TET2*, and *AXSL1* excluded; further study is required to determine which mutations are truly indicative of residual AML and not clonal hematopoiesis.

I.2. NPM1 au niveau moléculaire et cellulaire

I.2.1. Caractéristiques du gène NPM1 sauvage

Ce gène, situé sur le chromosome 5, en position 5q35.1, est composé de 12 exons et de 3 isoformes. Il code pour la nucléoplasmine, une protéine ubiquitaire exprimée dans tous les tissus et impliquée dans de nombreux processus cellulaires (cf infra). C'est une protéine navette, capable de changer de compartiment cellulaire selon sa conformation et les signaux de localisation environnant, bien qu'elle reste majoritairement nucléolaire. (51)

Le gène NPM1 est composé :

- D'une extrémité N-terminale, hydrophobe, contenant 2 protéines d'export nucléaire, appelées NES, lui permettant de faire la navette entre les différents compartiments cellulaires via une exportine, appelée CRM1. Cette extrémité va également permettre d'adresser la protéine vers le nucléole grâce à son oligomérisation en pentamère. Elle est aussi responsable de l'activité chaperonne d'histone de NPM1 et médie l'interaction avec un certain nombres de protéines.
- D'une région centrale, constituée de deux domaines acides nécessaires à la fonction de chaperonne d'histone de NPM1. Elle porte également une activité ribonucléase

impliquée dans la biogénèse des ribosomes et contient un signal de localisation nucléaire bipartite, appelé NLS.

- D'une extrémité C-terminale, contenant un domaine de liaison aux acides nucléiques et des tryptophanes hautement conservés Trp-288 et Trp-290 constituant le signal de localisation nucléolaire, appelé NuLS.

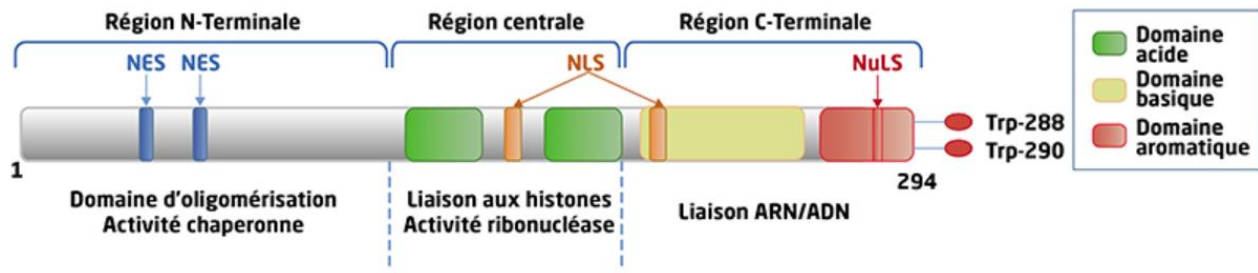


Figure 10 : Structure de la protéine NPM1. (28)

La localisation majoritaire de NPM1 dans les nucléoles dépend de la force des signaux d'import par rapport aux signaux d'export, de sa capacité à se lier aux protéines nucléaires, des modifications post-transcriptionnelles (à type de phosphorylation, d'acétylation, de sumoylation et d'ubiquitination) et de son oligomérisation (les formes monomériques étant nucléoplasmiques tandis que les formes pentamériques nucléolaires). (52)

I.2.2. Fonction physiologique de NPM1

Les fonctions du gène NPM1 à l'état physiologique sont diverses.

C'est un régulateur transcriptionnel qui en se liant au promoteur de l'oncogène c-MYC va permettre de faciliter sa transcription. Il entraîne également la dégradation d'HEXIM1 par le protéasome ; HEXIM1 étant un inhibiteur de l'ARN polymérase II. La surexpression de NPM1 aboutira in fine à une augmentation de la transcription, via une augmentation de la dégradation de l'inhibiteur de l'ARN polymérase II. (53)

Il intervient dans la biogénèse des ribosomes en régulant la transcription, la maturation, l'assemblage et l'export des ADN ribosomiques. La perte de NPM1 inhibe la maturation des pré-ARN, bloque l'export de certains ARNs et de certaines protéines ribosomales entraînant la mort cellulaire. (54)

C'est un senseur de stress cellulaire aboutissant à l'apoptose de la cellule. En intervenant dans la structure même du nucléole, en se liant aux ARN et aux protéines riches en arginines. En régulant l'expression de TP53, en se liant directement à lui permettant de le stabiliser et d'inhiber HDM2, enzyme ubiquitinyant TP53 aboutissant à sa dégradation par le protéasome. En cas de stress cellulaire, NPM1 se lie à HDM2 et l'inhibe, permettant d'augmenter l'expression de TP53 et donc d'induire l'apoptose de la cellule. Grâce à sa fonction de navette,

NPM1 permet l'importation d'un senseur de stress dans le noyau, le GADD45a, induisant un arrêt du cycle cellulaire en G2/M.

Il permet de réparer l'ADN de part une régulation de l'activité de l'APE1 et de la transcription de PCNA intervenant toutes deux dans la réparation de l'ADN. L'augmentation du taux de NPM1 est associée à une augmentation de la réparation de l'ADN. (55)

NPM1 intervient également dans la duplication des centrosomes en se liant aux centrosomes pour empêcher leur duplication afin de maintenir la stabilité du génome. Lors des besoins de duplication, notamment en phase G1, NPM1 est phosphorylé sur sa Thr-199 permettant de dissocier NPM1 des centrosomes. (56)

Ce gène possède également un rôle important au niveau des histones, via une activité chaperonne.

I.2.3. Mutation de NPM1 dans les LAM

La très grande majorité des mutations de NPM1 sont principalement localisées au niveau de l'exon 12 du gène ; exceptionnellement au niveau de l'exons 5, 9 ou 11. Ces mutations conduisent toutes à un changement de localisation de la protéine qui devient cytoplasmique et non plus nucléolaire.

Les mutations de NPM1 ont été découvertes par Brunangelo Falini en 2005. (57) Elles sont toujours hétérozygotes et sont des mutations drivers, présentes dans tous les sous-clones leucémiques. Cependant, elles ne sont pas impliquées dans l'émergence de l'hématopoïèse clonale, c'est-à-dire dans la création d'un clone pré-leucémique. Elles semblent apparaître dans un second temps, sur une population clonale préexistante induite par d'autres mutations telles qu'une mutation DNMT3A et/ou FLT3-ITD et/ou IDH1-2. (58)

Les mutations NPM1 ont le grand avantage de rester stable au cours du temps et donc d'être retrouvées de manière quasi-constante en cas de rechute, en faisant un bon marqueur de mesure de la maladie résiduelle par RT-qPCR.

Actuellement, une quarantaine de mutations de NPM1 ont été décrites mais 3 mutations sont largement majoritaires, toutes localisées en position 959 de l'exon 12, à savoir :

- Le variant A, correspondant à une duplication de quatre nucléotides TCTG (représentant 80% des cas de mutation NPM1)
- Le variant B, correspondant à une insertion de 4 nucléotides CATG (dans 9% des cas)
- Le variant D, correspondant à une insertion de 4 nucléotides CCTG (dans 4% des cas)

Ces mutations conduisent toutes à un décalage du cadre de lecture entraînant une perte des deux résidus tryptophanes 288 et 290, ou du résidu tryptophane 290 seul, entraînant une

déformation de la partie C-terminale de NPM1, avec la création d'une nouvelle protéine d'export nucléaire (NES) ainsi que la perte de la séquence de localisation nucléolaire (NuLS). NPM1 nucléaire muté est alors mieux reconnu par l'exportine CRM1, et donc transférée vers le cytoplasme, aboutissant à une localisation majoritairement cytoplasmique de NPM1.

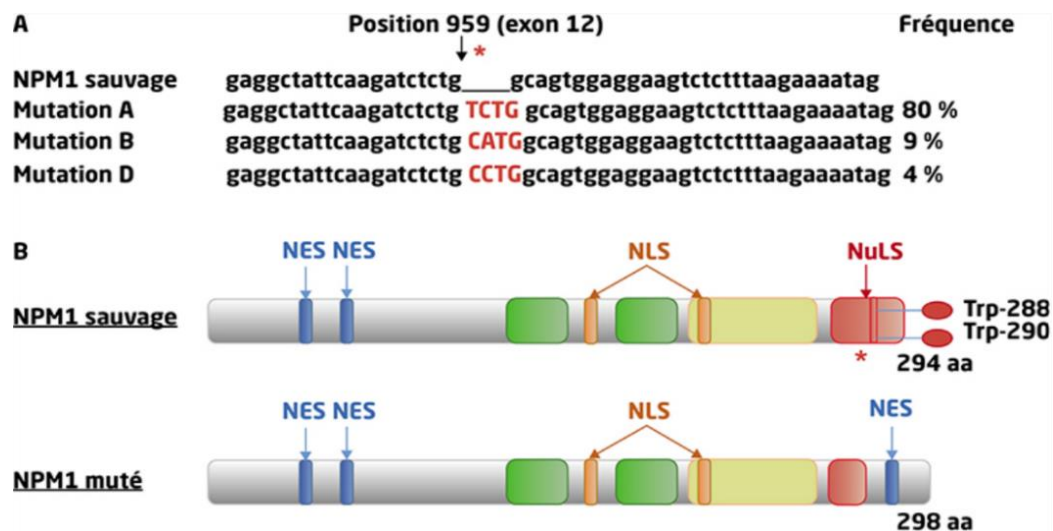


Figure 11 : Les mutations des NPM1 dans la LAM. (28)

- A. Séquence génomique de NPM1 sauvage et des 3 mutations majoritaires dans les LAM
 B. Conséquences au niveau protéique des mutations de NPM1.

I.2.4. Conséquences d'une mutation de NPM1

Les pertes de fonction de NPM1 entraînent de multiples retentissements au niveau cellulaire :

Une surexpression des gènes homeobox (notamment des gènes HOXA, HOXB et MEIS1), impliqués dans la prolifération, la différenciation et l'auto-renouvellement des cellules souches hématopoïétiques et participant donc à la leucémogénèse. Cependant on ignore encore le mécanisme exact d'activation des gènes homeobox par NPM1. (59)

Une dérégulation des micro-ARN non codants, qui régulent négativement l'expression des gènes au niveau post-transcriptionnel. L'appariement de ces micro-ARN avec un ARN messager entraîne le blocage de sa traduction en protéine et/ou sa dégradation.

Dans les LAM NPM1+, on observe une surexpression de certains micro-ARN, tel que le miR-10a et le miR-10b, responsable d'un blocage de la différenciation myéloïde, ainsi qu'une sous-expression d'autres micro-ARN, tel que le miR-22 et le miR-204, entraînant la surexpression d'HOXA10 et MEIS1 (deux gènes homeobox, cf supra).

Une dérégulation des long ARN non codants, régulateurs clé de l'ensemble des processus biologiques (transcriptionnel, épigénétique, épissage, stabilisation des ARN et des protéines,

traduction) via de multiples interactions avec différentes molécules (protéines, ARN et chromatine). Ils jouent un rôle clé à la fois dans l'oncogenèse et la suppression tumorale. 180 long ARN non codant sont exprimés différemment chez les patients présentant une LAM mutée NPM1 (par exemple, les LAM NPM1+ induisent une surexpression d'HOXB-AS3 entraînant une forte augmentation de la transcription des ARN conduisant à une prolifération cellulaire accrue).

I.2.5. Mécanismes oncogénétiques

Les mécanismes oncogénétiques d'acquisition d'une mutation NPM1 ne sont pas clairement identifiés à l'heure actuelle. Ils seraient principalement liés à la délocalisation de NPM1 dans le cytoplasme responsable d'une perte de ses fonctions nucléolaire et/ou de gain de fonctions cytoplasmique. (60)

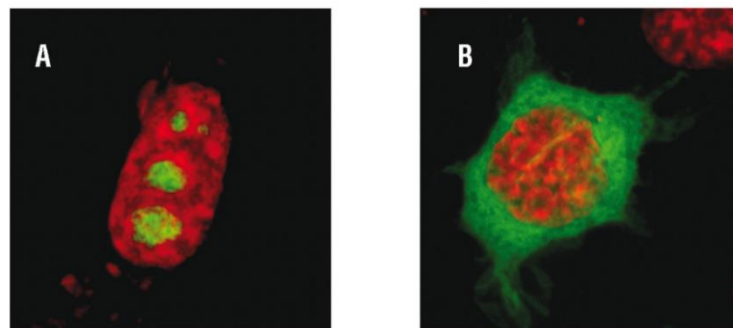


Figure 12 : Mécanisme d'altération du trafic nucléocytoplasmique de NPM1 (immunofluorescence).

A. Localisation nucléolaire de NPM1 dans des fibroblastes de souris sauvage.

B. Localisation cytoplasmique de NPM1 chez les souris mutantes.

La délocalisation de NPM1 dans le cytoplasme, entraîne avec elle certains de ses partenaires, notamment :

- FOXM1, qui va perdre sa capacité de régulateur de la transcription lorsqu'il est délocalisé dans le cytoplasme. (61)
- PU.1, qui, via le recrutement de coactivateurs sur les promoteurs de certains gènes, est impliqué dans la différenciation myéloïde terminale. En l'absence de PU.1 nucléaire, il va y avoir une absence de recrutement de coactivateur au profit de corépresseurs, aboutissant à un blocage de différenciation. (62)
- CTCF, qui lorsqu'il sera délocalisé au niveau cytoplasmique va perdre sa fonction, entraînant une surexpression de certains gènes homeobox et avoir une perte de régulation de l'épissage alternatif. (63)
- APE1, dont la perte nucléaire va aboutir à une diminution du mécanisme de réparation de l'ADN. (64)
- ARF, qui va être rapidement dégradée dans le cytoplasme, permettant la libération de son partenaire, l'E3-ubiquitine-ligase HDM2, qui va venir ubiquitinyler TP53, aboutissant à sa dégradation par le protéasome entraînant un blocage de l'apoptose. (65)

- FBW7 γ , elle aussi va être dégradée dans le cytoplasme ; hors cette dernière est une E3 ubiquitine ligase impliquée dans la dégradation de c-MYC par le protéasome. Sa dégradation est donc responsable d'une augmentation de l'expression de c-MYC. (41)
- LONA, long ARN non codant, va subir le phénomène inverse des autres molécules. Lorsque NPM1 est sauvage, LONA est exporté vers le cytoplasme ; la mutation de NPM1 provoque une rétention de LONA au niveau nucléaire, hors LONA est responsable d'un blocage de la différenciation myéloïde lorsqu'elle reste nucléaire.

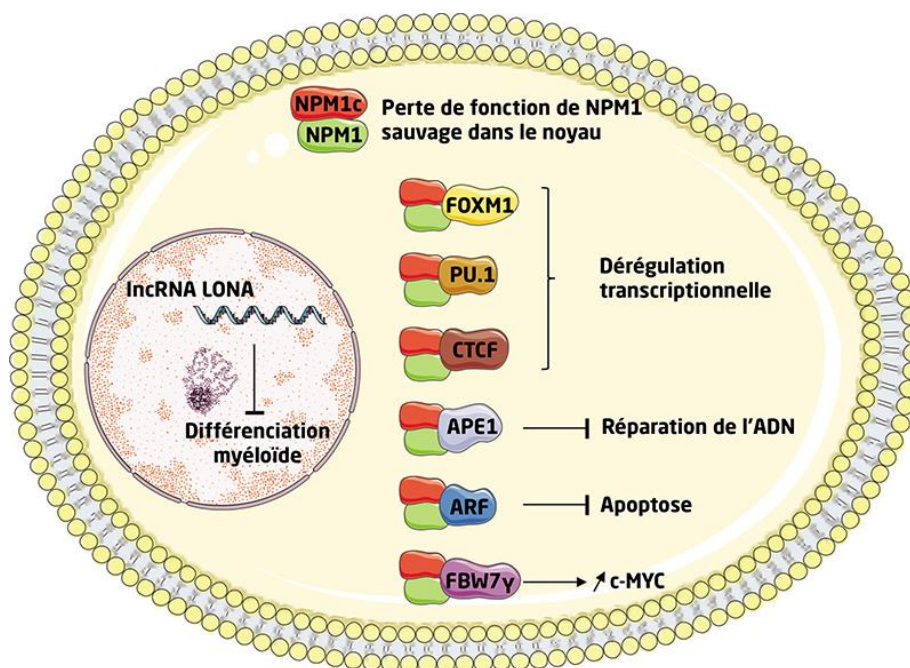


Figure 13 : Délocalisation des partenaires de NPM1 dans les LAM NPM1+. (28)

De plus, lorsque NPM1 muté se retrouve dans le cytoplasme cellulaire, il va venir se lier à la kinase ULK1 et la stabiliser, entraînant une surexpression de cette dernière. Hors ULK1 va permettre d'initier une prolifération cellulaire. (66)

A l'inverse, NPM1 cytoplasmique va venir inhiber les caspases 6 et 8, responsables d'un blocage de l'apoptose. (67)

I.3. Les leucémies aiguës myéloïde NPM1 muté (LAM NPM1+)

I.3.1. Généralité sur les LAM NPM1+

La mutation de NPM1 est l'altération génétique la plus fréquente dans les LAM. Les LAM NPM1+ représentent 30%, soit 1/3 des cas de l'ensemble des LAM et 50% des cas LAM à caryotype normal. (28) En effet, la grande majorité des LAM NPM1+ présentent un caryotype normal (85% des cas).

Les LAM NPM1+ sont reconnues comme étant une entité distincte depuis la classification de l'OMS de 2017 (9) et sont actuellement classées dans l'ELN 2022 dans la catégorie des LAM avec anomalies génétiques récurrentes, avec un seuil diagnostique $\geq 10\%$ de blastes dans la moelle osseuse ou le sang. (10)

Cette mutation acquise est toujours hétérozygote et semble survenir de manière très précoce dans le processus de leucémogénèse, on parle d'une mutation « gate-keeper », d'une des premières étapes vers la création d'un clone mutant. (68) En effet, à l'heure actuelle, aucun modèle de souris transgéniques mutées NPM1 n'a été suffisant pour induire une leucémie aigüe. Ceci suggère la nécessité d'acquisition d'une seconde (ou plusieurs) mutation(s) coopérative(s) pour développer une maladie manifeste. (69)

Cette altération génétique, critique dans le développement d'une leucémie, présente des implications cliniques, biologiques et pronostiques importantes.

I.3.2. Paysage moléculaire des LAM NPM1+

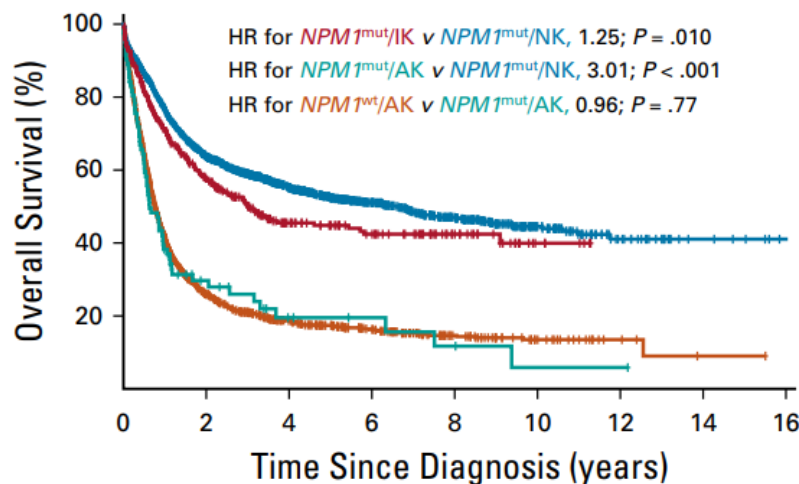
Comme énoncé ci-dessus, une majorité de patients atteints de LAM NPM1+ présentent diverses autres mutations associées, notamment :

- des gènes impliqués dans la régulation de la méthylation de l'ADN : DNMT3A, TET2, IDH1, IDH2
- des gènes de l'épissage de l'ARN : SRSF2, SF3B1
- des gènes du complexe cohésine : RAD21, SMC1A, SMC3, STAG2
- des voies de signalisation cellulaire : FLT3, NRAS et PTPN11

Les leucémies mutées NPM1, sans autre anomalie génétique sont considérées comme ayant un pronostic favorable.

Dans les nouvelles recommandations de l'ELN 2022, son association à une mutation FLT3-ITD, co-mutation d'acquisition secondaire contribuant à la leucémogénèse, classe ce type de leucémie en risque intermédiaire, avec disparition du ratio allélique de cette duplication en tandem.

De plus, les anomalies caryotypiques sont significativement associées à l'évolution des LAM NPM1+. En effet, les LAM présentant une cytogénétique de risque défavorable, malgré leur association à une mutation de NPM1, partagent le même pronostic défavorable. Ainsi, le risque cytogénétique prédomine sur le risque moléculaire dans les LAM NPM1+. (10) (70)



	No. at risk								
<i>NPM1</i> ^{mut} /NK	2,000	987	588	357	213	84	28	8	2
<i>NPM1</i> ^{mut} /IK	329	154	76	52	26	6	0	0	0
<i>NPM1</i> ^{mut} /AK	83	17	7	5	3	1	1	0	0
<i>NPM1</i> ^{wt} /AK	1,845	357	180	106	50	21	5	1	0

Figure 14 : Survie globale chez les patients atteints de LAM *NPM1*mut / FLT3-ITDneg/low en fonction des anomalies cytogénétiques associées

La question de savoir si la présence d'autres anomalies génétiques (par exemple, les mutations des gènes liés à la myélodysplasie) confèrent également une évolution défavorable à la LAM mutée *NPM1* est en cours d'étude.

Cependant, l'association d'une mutation *NPM1* aux mutations FLT3-ITD et DNMT3A, a déjà pu être décrite et a pour conséquence de rendre la maladie très agressive et résistante à la chimiothérapie, en raison d'une altération du remodelage des nucléosomes. Cette interaction, survenant dans environ 6% des cas de LAM, confère un pronostic extrêmement réservé avec un taux de rechute élevé et une survie globale très faible, similaire aux LAM mutées TP53. (12) (71)

I.3.3. Caractéristiques clinico-biologiques des LAM *NPM1*+

Les LAM *NPM1*⁺ sont classiquement caractérisées au diagnostic par la présence d'une blastose circulante élevée associée à une thrombocytose. Ce sont le plus souvent des LAM de novo et elles peuvent être retrouvées dans tous les sous-type de LAM de la classification FAB (cf annexe, sauf les LAM3). Cependant elles sont plus fréquemment retrouvées dans les LAM4, myélo-monocytaires et les LAM5, monocytaires. La présence d'une atteinte extra-médullaire est fréquente dans ce type de LAM, avec des hypertrophies gingivales et des adénopathies mais aussi des localisations cutanées spécifiques. (72)

En cytologie les blastes de ce type de LAM présentent un noyau caractéristique avec un aspect dit en « cup-like », c'est-à-dire un aspect de coup d'ongle à l'intérieur du noyau. De plus, sur

le frottis médullaire, environ 23% des LAM NPM1+ présente une dysplasie sur une ou plusieurs(s) lignée(s) cellulaire(s), notamment une dysmégacaryocytopoïèse.

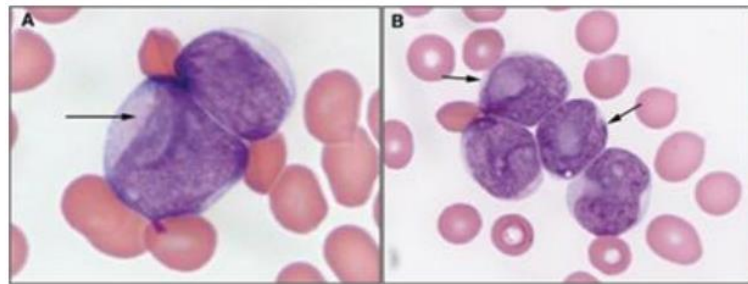


Figure 15 : Blastes présentant des invaginations nucléaires = noyaux en cup-like (73)

A l'immunophénotypage, les blastes sont souvent CD33+ et CD34- ou faible. (74)

Le caryotype médullaire est la plupart du temps normal ou associé à des anomalies non spécifiques, à type de duplication du chromosome 8 et 4 et de délétion du bras court du chromosome 9.

La mutation de NPM1 a l'avantage de ne pas être associée à une hématopoïèse clonale, ce qui en fait une cible idéale pour la surveillance de la MRD. Le contrôle d'expression de son transcrit, monitorable par PCR en biologie moléculaire, aura un impact important sur la prise en charge de la maladie (cf infra).

Les LAM NPM1+, contrairement aux autres LAM, ont pour caractéristique de présenter des rechutes tardives. En effet, 11,9% des rechutes surviendront après 5 ans en cas de LAM NPM1+ (soit 5,6% des patients en RC1) contre 2,5% en cas de LAM NPM1- (soit 1,4 % des patients en RC1). (75)

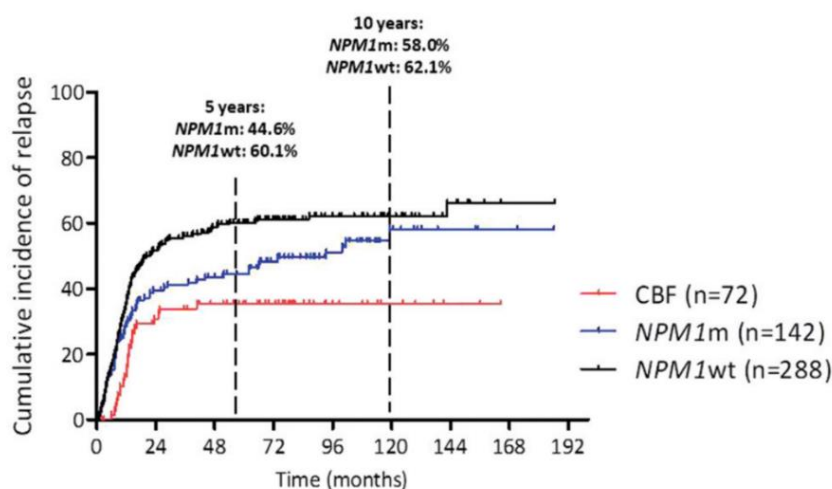


Figure 16 : Incidence cumulée du taux de rechute des LAM NPM1mut vs NPM1wt.

I.3.4. Prise en charge actuelle des LAM NPM1+

I.3.4.1. Patients fits

Le choix des modalités de traitement réalisées en première ligne va dépendre : du groupe pronostique initial selon l'ELN dans laquelle s'inscrit la maladie et surtout de la décroissance de la MRD au cours du traitement.

La totalité des patients fits vont bénéficier, dans un premier temps, d'un traitement d'induction « traditionnel » mentionné ci-dessus, appelé 3 + 7, avec l'adjonction selon les caractéristiques de leur maladie :

- d'un anti-FLT3, de type Midostaurine, si présence d'une mutation FLT3 additionnelle
- ou de Gemtuzumab Ozogamycine possiblement pour les LAM de pronostic favorable et intermédiaire ; cependant le bénéfice de l'adjonction de cette molécule dans les LAM NPM1+ reste encore à démontrer dans des études bien menées. Il semblerait bénéfique chez les patients âgés de moins de 60 ans et ne présentant pas de mutation FLT3-ITD associée, avec une diminution plus marquée du taux de rechute et donc une meilleure survie globale dans ce sous-groupe. A l'inverse il serait associé à une surmortalité, notamment précoce dans les 2 mois de traitement, chez les autres. (76)

Le traitement d'induction sera suivi de 2 à 3 cycles de consolidation à base de cytarabine décrits précédemment, avec pour principale question au décours, l'indication ou non à une allogreffe en RC1. Il est recommandé actuellement : (77)

- Pour les LAM NPM1+ de pronostic favorable : de ne pas allogreffer les patients en RC1 en cas de bonne décroissance de la MRD (cf infra).
- Pour les LAM NPM1+ de pronostic intermédiaire : la plupart des études recommandent la réalisation d'une allogreffe en RC1. Cependant les patients obtenant une très bonne réponse avec une MRD négative pourraient ne pas profiter de l'adjonction d'une greffe à leur schéma de traitement ; ce sous-groupe doit être étudié dans le cadre d'essais cliniques prospectifs afin d'obtenir plus de réponse.
- Pour les LAM NPM1+ de pronostic défavorable : d'allogreffer tous les patients et ceux quels que soit les résultats de MRD. La persistance d'une MRD positive avant transplantation est associée à de moins bons résultats avec une augmentation du risque de rechute. Cependant il n'y a pas de preuves, à l'heure actuelle, en faveur de l'adjonction d'un traitement supplémentaire avant la transplantation pour atteindre une MRD négative. (78)

L'ELN 2022 recommande l'utilisation de la MRD par RQ-PCR de fin de traitement comme critère de choix d'indication ou non à une allogreffe ; contrairement aux pratiques ultérieures s'appuyant sur la MRD obtenue après deux cycles de traitement (la MRD2). Les seuils retenus pour conclure à une MRD négative sont : la présence d'un taux de transcrit en RQ-PCR < 2% soit 0,02 associée à une réduction du taux de transcrit de > 3 log dans la moelle osseuse et > 4 log dans le sang périphérique. (10)

La MRD NPM1+ sera ensuite étroitement contrôlée, selon les recommandations, tous les 3 mois pour la moelle osseuse, ainsi que toutes les 4 à 6 semaines pour le sang, au cours des 2 premières années de suivi.

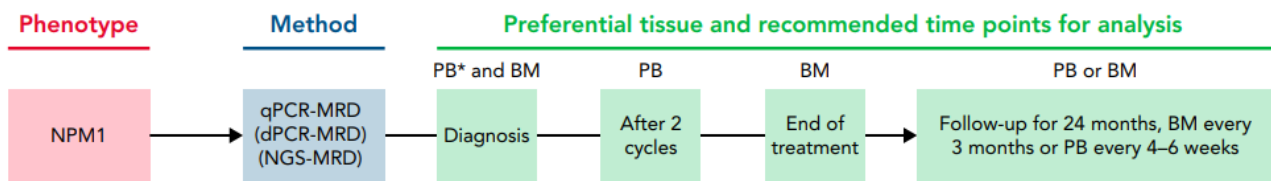


Figure 17 : Algorithme de surveillance de la MRD dans les LAM NPM1+. (79)

Dans le cadre du traitement de seconde ligne, l'allogreffe est alors recommandée chez la totalité des patients, après obtention d'une seconde rémission via l'administration d'un traitement dit « de rattrapage ». Cela concerne également les patients encore en RC1 mais présentant une rechute moléculaire, c'est-à-dire la conversion d'une MRD négative à positive et/ou d'une augmentation de leur MRD de plus d'un logarithme (confirmé sur 2 échantillons). En effet, une rechute moléculaire prédit de manière fiable une rechute hématologique dans les 3 mois.

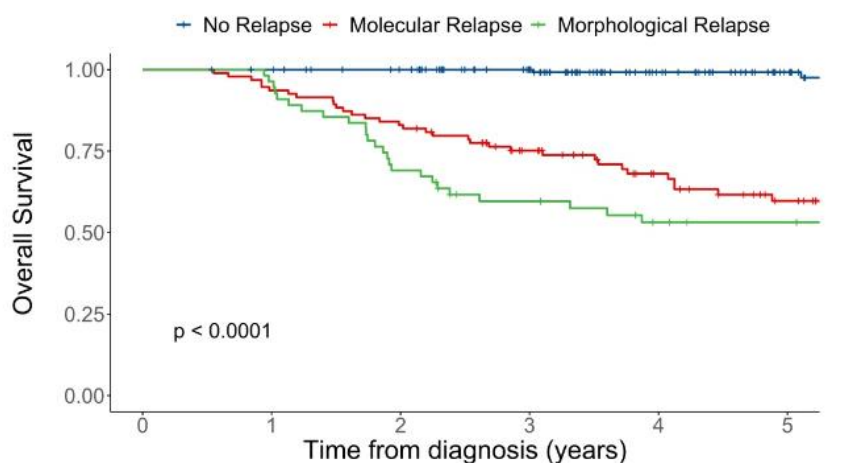


Figure 18 : Survie globale des patients présentant une LAM NPM1+ ou CBF en RC1 sans rechute, avec rechute moléculaire ou avec rechute morphologique d'emblée (80)

Il est important de noter que la MRD moléculaire peut rester détectable à de faibles niveaux sans signification clinique, uniquement si les valeurs restent inférieures au seuil pronostic. (53)

A l'heure actuelle il n'existe pas de recommandation sur la mise en place d'un traitement préemptif en cas de rechute moléculaire sans rechute hématologique. Sans oublier qu'environ 5 à 10% des LAM NPM1 peuvent présenter une rechute sans mutation NPM1. (81) Dans le cas d'une LAM récidivante, l'impact pronostic de la persistance de la mutation NPM1 n'est pas établi.

I.3.4.2. Patients unfits

Chez les patients les plus âgés et/ou présentant des comorbidités ne leur permettant pas de recevoir un traitement intensif, l'association VIDAZA - VENETOCLAX est actuellement le gold standard. (77) Traitement à poursuivre jusqu'à progression de la maladie permettant l'obtention d'une rémission complète dans environ 66% des cas avec une survie globale médiane de 14,7 mois. (68)

Dans certains centres, il est possible de proposer chez les patients éligibles, une inclusion dans un essai thérapeutique de phase précoce (par exemple : proposant l'association VIDAZA - VENETOCLAX à un anti-FLT3).

Chez les patients les plus fragiles le traitement standard peut être allégé, jusqu'à l'utilisation de soins de supports exclusifs pour les patients les plus comorbides.

I.3.5. Perspectives futures dans les LAM NPM1+

De nombreux progrès restent encore à faire dans la stratification pronostic des LAM et notamment dans le sous-groupe des LAM NPM1+. De nombreuses mutations peuvent coexister, responsables d'interactions moléculaires qu'il est nécessaire de prendre en compte pour stratifier précisément le risque. C'est dans cet objectif que Sanchez et son équipe ont développé un modèle d'apprentissage automatique appelé « Harmony Alliance Platform », ayant pour objectif de mieux prédire individuellement le risque de chaque leucémie aiguë. (82) (71)

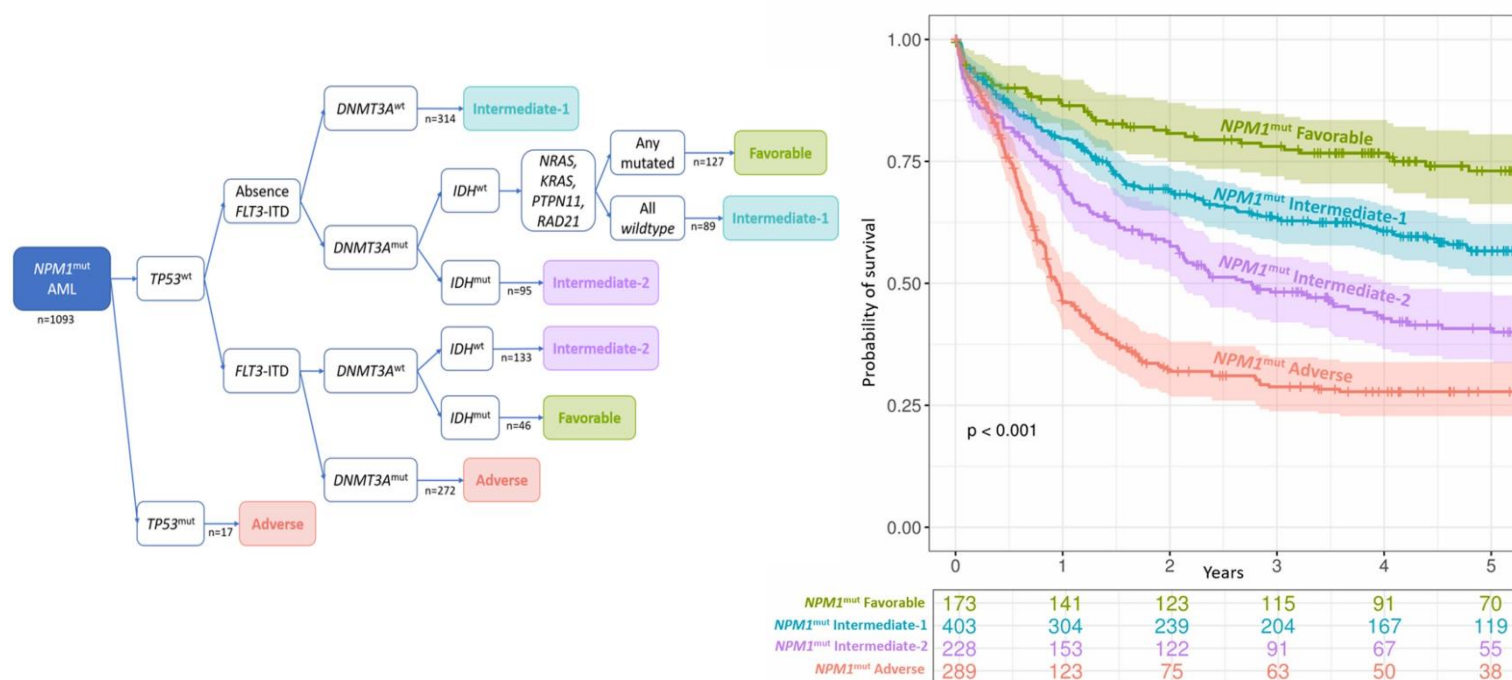


Figure 19 : Stratification par machine learning des LAM NPM1+ selon les co-mutations associées (71)

Plusieurs études sont également en cours dont l'objectif est d'optimiser la prise en charge des LAM NPM1+, mais aussi d'identifier de nouvelles cibles ainsi que certains antigènes de surface spécifiques aux cellules leucémiques qui pourrait permettre l'obtention de nouvelles thérapies ciblées efficaces. C'est le cas par exemple :

- Inhibiteur d'XPO = de l'exportine 1 = de CRM1

Protéines impliquées dans l'exportation nucléaire et la localisation cytoplasmique de NPM1 lorsqu'il est muté. Cette nouvelle stratégie de traitement a donné naissance à une nouvelle classe thérapeutique appelée : « inhibiteur sélectif de l'exportation nucléaire » (SINE), dont le premier représentant est : le SELINEXOR (83). Une seconde molécule, l'ELTANEXOR s'est avérée plus prometteuse dans des études précliniques, en raison de moindres effets secondaires que son prédécesseur, mais dont le bénéfice reste à confirmer dans des essais de phase plus avancée (84).

- Inhibiteur de Menin

Inhibiteur spécifique de KMT2A, anciennement appelé MLL ; NPM1 interagit avec KMT2A pour induire une surexpression du gène HOXA9 impliquée dans la leucémogénèse (85)(86). Des études de phase précoce sont en cours afin d'évaluer l'efficacité du REVUMENIB (41) et du ZIFTOMENIB (87).

- Inhibiteur de PD-1

Une forte expression de PD-L1 a été observée dans les LAM NPM+ (88). Le rôle du PEMBROLIZUMAB, anti PD-1, est en cours d'étude de phase II en association avec de l'AZACITIDINE dans le traitement préemptif des rechutes moléculaires.

- CAR-T cells

La mutation de NPM1 permet la formation de néo-antigènes qui ont l'avantage d'être exprimés de manière uniforme dans toutes les cellules tumorales. En effet, de part la création d'un cadre de lecture alterné, de multiples peptides (par exemple : CLAVEEVSL, AIQDLCLAV), ont été identifiés et sont présentés à la surface des cellules via l'HLA-A2. La construction de récepteurs antigéniques chimériques identifiant le complexe NPM1_{mut}-HLA-A2 ont montré une forte activité dans des études précliniques (89)

De même le CD33 et le CD123 sont également considérés comme des cibles idéales du fait de leur forte expression par les blastes NPM1+. Le problème de ces 2 dernières étant leur co-expression par les autres cellules souches hématopoïétiques pour CD33 et par les cellules endothéliales vasculaires pour CD123, responsable d'une myéloablation sévère et prolongée ainsi que d'une fuite capillaire. (90)

- Dactinomycine

Cet antibiotique, du groupe des actinomycines, est capable d'induire un stress nucléolaire en inhibant la RNA polymérase I. Or dans les LAM NPM1+, les nucléoles blastiques sont plus vulnérables aux drogues induisant un stress nucléolaire.

Plusieurs études de phase précoce ont pu démontrer une certaine efficacité de la dactinomycine (autour de 20 - 30% de RC) chez les patients non éligibles à une chimiothérapie intensive et/ou en cas de LAM NPM1+ en rechute ou réfractaire. (91) (92)

II. Matériels et méthodes

II.1. Design de l'étude

Cette analyse est une étude de cohorte observationnelle, descriptive, rétrospective et comparative, réalisée dans un centre unique.

Les patients suivis au centre hospitalo-universitaire (CHU) de Limoges ont été inclus sur une période s'étendant du 1^{er} Janvier 2010 au 1^{er} Janvier 2023 ; avec une date de fin de collecte des données fixée au 1^{er} janvier 2024.

Les patients sélectionnés dans notre étude possèdent les caractéristiques suivantes :

- être majeurs
- être diagnostiqués d'une LAM, c'est-à-dire présenter au moins 10% de blastes dans la moelle et/ou le sang
- présenter une mutation NPM1, détectée par PCR spécifique et/ou au NGS
- posséder un bon état général, dit « fit »

Ne seront pas inclus les patients :

- n'ayant pas bénéficié de chimiothérapie intensive, c'est-à-dire les patients « un-fit »
- dont la majorité du traitement n'a pas été effectué à Limoges par manque de données
- les patients s'étant opposés à l'analyse de leurs données personnelles

II.2. Collection des données

Le référencement des malades éligibles à l'étude, a été effectué via extraction des données du logiciel GLIMS V9 des patients ayant bénéficié d'une PCR NPM1 positive entre 2010 et 2023 par le service d'hématologie biologique du CHU de Limoges.

À partir de cette population de patients, leur sélection puis le recueil des données cibles ont été effectués grâce à la revue des dossiers médicaux électroniques de chaque patient par le biais des logiciels « Crossway » et « CyberLab » du CHU de Limoges. Les données collectées ont ensuite été colligées dans un tableur Excel et anonymisées.

II.3. Objectifs de l'étude

II.3.1. Objectif principal

L'objectif principal de cette étude est de réaliser une analyse descriptive des caractéristiques des patients traités par chimiothérapie intensive pour une LAM NPM1+ en fonction de leur évolution.

II.3.2. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires de notre analyse sont les suivants :

- Evaluer des facteurs prédictifs de décès précoces.
- Evaluer l'impact de l'allogreffe sur l'évolution des patients.
- Evaluer la cinétique des MRD selon l'évolution des patients.

II.4. Définitions

Afin d'assurer une meilleure clarté dans les analyses ultérieures, certains termes nécessitent d'être précisés.

Un traitement de **première ligne** désigne l'ensemble des thérapeutiques administrés au patient contre sa leucémie, naïf de tout autre traitement préalable.

Un traitement de **seconde ligne** correspond à l'initiation d'un nouvel ensemble de traitements en cas d'échec du traitement de première ligne (c'est-à-dire en cas de maladie réfractaire) ou en cas de rechute de la leucémie (qu'elle soit cytologique et/ou moléculaire). Pour rappel, une rechute cytologique correspond à la réapparition d'une blastose médullaire à $> 5\%$ et/ou développement d'une maladie extra-médullaire ; une rechute moléculaire équivaut à la conversion d'une MRD négative à positive et/ou à une augmentation de la MRD de plus d'un logarithme entre deux prélèvements positifs, confirmé sur un deuxième échantillon.

Un traitement de **troisième ligne** comprend l'ensemble des traitements mis en place en cas de seconde rechute de la pathologie (qu'elle soit cytologique et/ou moléculaire) ou en cas de résistance de la maladie au traitement de seconde ligne, c'est-à-dire à l'absence d'obtention d'une rémission cytologique après l'administration d'un traitement de seconde ligne.

Aucune de ses trois définitions ne présage du contenu des thérapeutiques qu'elles contiennent.

II.5. Analyses statistiques

Dans cette étude, les données quantitatives sont décrites à l'aide de la médiane et de l'intervalle interquartile (iQR). Les données qualitatives sont décrites à l'aide du dénombrement et de la proportion.

Les survies ont été estimées en utilisant la méthode de Kaplan-Meier. Le délai de suivi est défini comme le temps écoulé entre la date de diagnostic et la date de décès. Les patients vivants ont été censurés à la date de fin de l'étude.

Pour les analyses exploratoires des sous-groupes, si nécessaire, les variables quantitatives ont été comparées en utilisant le test non paramétrique de Wilcoxon . Les variables qualitatives ont été comparées en utilisant le test du khi2 ou le test exact de Fisher en fonction de la taille des effectifs. Les tests sont considérés comme significatives pour des valeurs de $p < 0,05$.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel JMP de SAS Institute.

III. Résultats

III.1. Statistiques descriptives

III.1.1. Diagramme de flux

Après extraction des données, 95 patients ont bénéficié d'une PCR NPM1 positive au CHU de Limoges sur la période d'éligibilité.

Sur cette population, 34 patients ne seront finalement pas inclus :

- 1 patient mineur
- 3 patients présentant un diagnostic de LAM avant Janvier 2010
- 19 patients n'ayant pas bénéficiés d'une chimiothérapie intensive
- 1 patient non atteint de LAM NPM1+
- 10 patients non pris en charge au CHU de Limoges (majoritairement suivi à Centre Hospitalier de Brive-La-Gaillarde)

Notre population d'étude sera donc finalement constituée de 61 patients.

Sur ces 61 patients bénéficiant d'une chimiothérapie intensive en première ligne, 7 (11%) décéderont précocement, pendant ou avant le traitement d'induction, 51 (84%) malades seront mis en rémission cytologique n°1 et 3 (5%) présenteront une maladie réfractaire à la prise en charge initiale.

37 patients (61%) devront bénéficier d'un traitement de seconde ligne, dont 3 (8%) dans le cadre d'une rechute moléculaire isolée, 31 (84%) pour une rechute cytologique et 3 (8%) pour une maladie réfractaire.

22 patients (36%) présenteront une maladie active après le traitement de seconde ligne dont 5 (23%) secondairement à une rechute de leur maladie et 17 (77%) dans le cadre d'une maladie réfractaire à ce traitement. La quasi-totalité de ces patients, 21 (95%), décèderont, principalement d'une évolutivité de leur maladie pour 18 d'entre eux (soit 82%), contre 3 décès de complications (soit 14%).

De manière générale, 31 patients (51%) seront mis en rémission pérenne, sans rechute, dont 17 (55%) après un traitement de première ligne, 13 (42%) après un traitement de seconde ligne et 1 (3%) après traitement de troisième ligne.

Légende

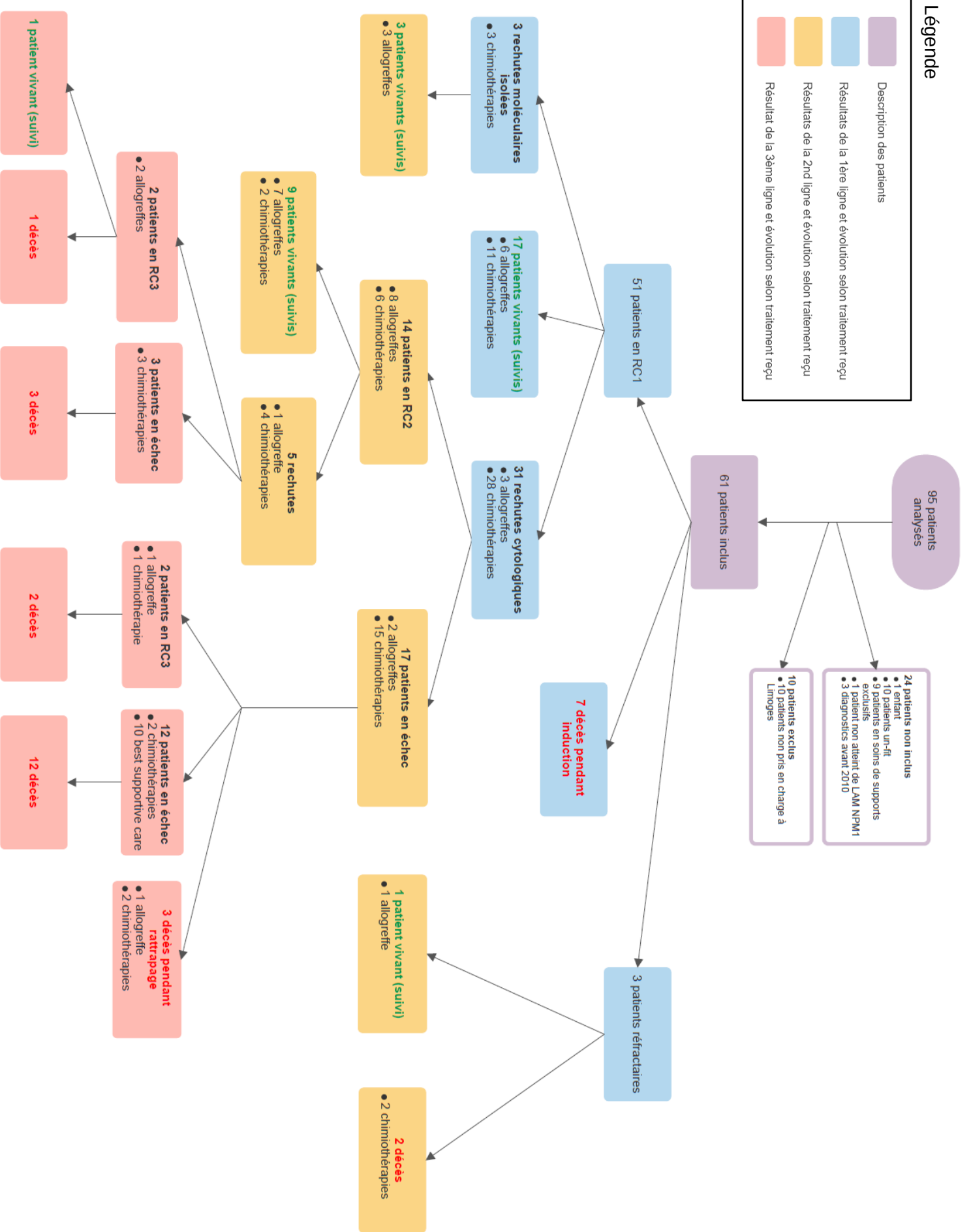
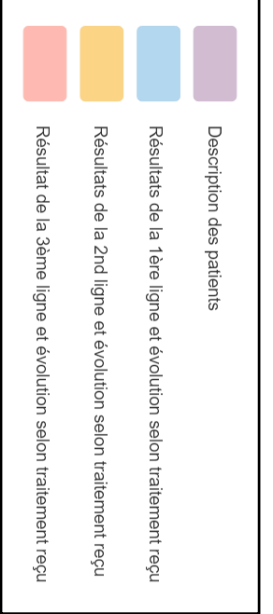


Figure 20 : Diagramme de flux

III.1.2. Analyse rapide des patients un-fit

Sur la totalité de la population initiale, 19 patients (20%) n'étaient pas éligibles à une chimiothérapie intensive. Cette population, plus âgée que la cohorte étudiée, avait un âge médian de 78 +/- 2,75 ans et présentait une proportion équitable d'hommes (47%) et de femmes (53%).

La prise en charge proposée a été :

- dans 47% des cas, des soins de supports exclusifs
- dans 32% des cas, la mise sous VIDAZA seul ; proportion principalement expliquée par l'absence d'AMM de l'association VIDAZA-VENETOCLAX avant Septembre 2021 (93)
- dans 11% des cas, la mise sous VIDAZA-VENETOCLAX
- dans 10% des cas, l'introduction d'un autre traitement, principalement à base de thérapies ciblées

L'évolution de la majorité des patients a été défavorable, avec un décès pour 17 d'entre eux, soit 89,5% des cas ; avec une médiane de survie de 6 mois chez les patients traités.

III.1.3. Caractéristiques globales de la population étudiée

Les caractéristiques de la population étudiée sont présentées dans le tableau 5, ci-dessous.

Notre cohorte est constituée d'une population dont l'âge médian est de $58 \pm 7,5$ ans. Il existe une discrète prédominance masculine, de l'ordre de 56%.

90% des patients ne présentaient pas d'antécédents de chimiothérapie et/ou de radiothérapie au diagnostic de leur maladie.

A la prise en charge initiale, les patients présentaient une hyperleucocytose médiane de $25,26 \pm 21,79$ G/L ; avec des LAM classées dans 59% des cas de bon pronostic selon l'ELN 2022 contre 8% classées de pronostic défavorable en raison de la présence d'anomalies chromosomiques à haut risque. Le variant mutationnel de NPM1 le plus représenté dans notre cohorte est le variant A (dans 88% des cas contre 3% pour le variant B et 7% pour le variant D).

Tableau 6 : Caractéristiques de la cohorte

Caractéristiques	Nombre de patients (%)
Age médian (années)	58
< 60 ans	33 (54%)
≥ 60 ans	28 (46%)
Sexe	
Homme	34 (56%)
Femme	27 (44%)
Performans status	
0	15 (25%)
1	27 (44%)
2	15 (25%)
3	4 (6%)
Type de mutation NPM1	
A	54 (88%)
B	2 (3%)
D	4 (7%)
Autres	1 (2%)
Leucocytose initiale médiane (G/L)	25,26
≤ 50 G/L	46 (75%)
> 50 G/L	15 (25%)
Caractéristiques initiales de la maladie	
Infiltration médullaire médiane (%)	73
Taux d'hémoglobine médian (g/dL)	10,2
Taux de PNN médian (G/L)	1,89
Taux de plaquettes médian (G/L)	67
Type de LAM	
LAM de novo	55 (90%)
LAM secondaire	6 (10%)
Groupe pronostique ELN 2022	
Favorable	36 (59%)
Intermédiaire	21 (34%)
Défavorable	5 (8%)
Caryotype	
Normal	43 (71%)
Non classant	8 (13%)
Défavorable	5 (8%)
Echec	5 (8%)
Mutations FLT3-ITD	21 (34%)
Bas ratio (< 0,5)	9 (43%)
Haut ratio (≥ 0,5)	5 (24%)
Inconnue	7 (33%)
Autres co-mutations additionnelles	
FLT3 (hors FLT3-ITD)	10 (16,4%)
IDH 1	6 (9,8%)
IDH 2	4 (6,6%)
TP53	1 (1,6%)
DMT3A	8 (13,1%)
ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1 et/ou ZRSR2	8 (13,1%)
CEBPA	2 (3,3%)
Taux de transcrit au diagnostic médian	
Médullaire	406,4
Sanguin	273,83175

III.1.4. Devenir des patients de la cohorte

Sur la totalité de notre cohorte, 31 patients (50,8%) survivront à leur maladie, avec l'obtention d'une mise en rémission associée à la mise en place d'une surveillance au long court.

Dans le tableau 6 est représenté la proportion de patients ayant obtenu une mise en rémission durable en fonction des différentes lignes thérapeutiques ainsi que de leur statut allogreffé ou non.

Tableau 7 : Survie sans rechute

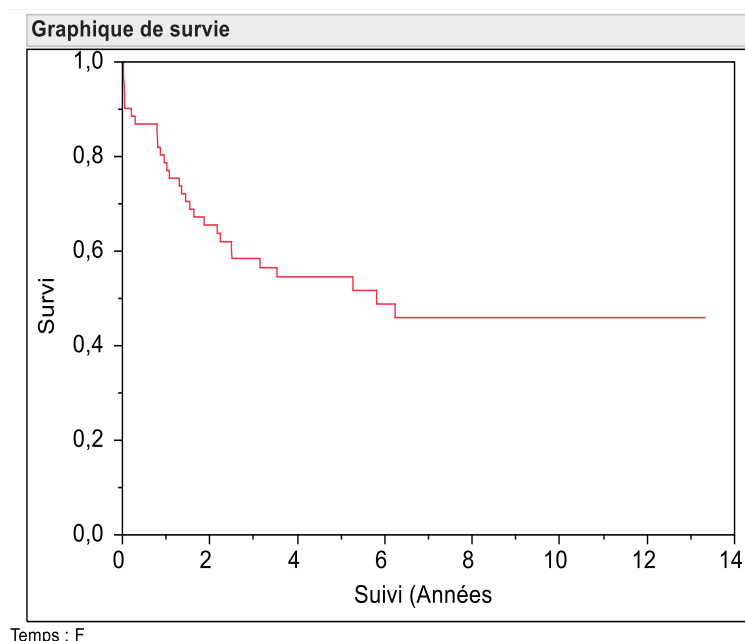
Caractéristiques	Nb de patient sans rechute	Nb de patient total	%
Première ligne	17	61	28%
Chimiothérapie seule	11	52	21%
Avec allogreffe	6	9	67%
Deuxième ligne	13	37	35%
Chimiothérapie seule	2	23	9%
Avec allogreffe	11	14	79%
Troisième ligne	1	22	5%
Chimiothérapie seule	0	8	0%
Avec allogreffe	1	4	25%

Le reste des patients, soit 30 malades (49,2%) décéderont au cours de leur prise en charge avec pour principale cause, dans 67% des cas, la présence d'une maladie échappant à toutes ressources thérapeutiques. Il est important de souligner que 7 patients (11%) décéderont précocement, c'est-à-dire au cours de leur prise en charge initiale et que 4 patients (7%) décéderont d'une toxicité du traitement mis en place (dont la moitié, soit 2 patients, de complications liées à la procédure d'allogreffe).

Tableau 8 : Caractéristiques des décès

Caractéristiques	Nb de patients décédés	Nb de patient total	%
Nombre total de patients décédés	30	61	49%
Décès toxique	4	30	13%
Décès pour cause infectieuse	3	30	10%
Décès pour hémorragie intra-cranienne	3	30	10%
Décès sur évolutivité LAM	18	30	60%
Autre ou inconnue	2	30	7%
Décès précoce (avant ou pendant induction)	7	61	11%
Hémorragie intra-cranienne	3	7	43%
Infection	2	7	29%
Toxique	2	7	29%
Avant induction	1	7	14%

La durée médiane de survie de notre cohorte est de 5,82 ans ; avec une survie à 1 an de 77% et une survie se stabilisant à 45% après plus de 6 ans de suivi.



Résumé				
Groupe	Nb. d'échecs	Nb. de censures	Moyenne	Erreur standard
Combiné	30	31	3,92544	0,33595

Quantiles				
Groupe	Temps médian	Inférieur à 95 %	Supérieur à 95 %	25 % d'échecs
Combiné	5,8152	2,2396		1,3005

Combiné									
FU	Survie	Échec	Erreur standard de la survie	Nb. d'échecs	Nb. de censures	À risque	FU	Survie	Échec
0,0000	1,0000	0,0000	0,0000	0	0	61	3,1458	0,5650	0,4350
0,0246	0,9672	0,0328	0,0228	2	0	61	3,5346	0,5455	0,4545
0,0411	0,9508	0,0492	0,0277	1	0	59	3,7207	0,5455	0,4545
0,0465	0,9344	0,0656	0,0317	1	0	58	3,9288	0,5455	0,4545
0,0493	0,9180	0,0820	0,0351	1	0	57	3,9316	0,5455	0,4545
0,0520	0,9016	0,0984	0,0381	1	0	56	3,9836	0,5455	0,4545
0,2053	0,8852	0,1148	0,0408	1	0	55	4,2793	0,5455	0,4545
0,2902	0,8689	0,1311	0,0432	1	0	54	4,4408	0,5455	0,4545
0,7912	0,8525	0,1475	0,0454	1	0	53	4,6242	0,5455	0,4545
0,8022	0,8361	0,1639	0,0474	1	0	52	5,0595	0,5455	0,4545
0,8077	0,8197	0,1803	0,0492	1	0	51	5,1554	0,5455	0,4545
0,8679	0,8033	0,1967	0,0509	1	0	50	5,2731	0,5168	0,4832
0,9555	0,7869	0,2131	0,0524	1	0	49	5,8152	0,4881	0,5119
1,0157	0,7705	0,2295	0,0538	1	0	48	6,2368	0,4594	0,5406
1,0732	0,7541	0,2459	0,0551	1	0	47	6,5133	0,4594	0,5406
1,3005	0,7377	0,2623	0,0563	1	0	46	6,6940	0,4594	0,5406
1,3525	0,7213	0,2787	0,0574	1	0	45	7,3785	0,4594	0,5406
1,4456	0,7049	0,2951	0,0584	1	0	44	8,5284	0,4594	0,5406
1,5414	0,6885	0,3115	0,0593	1	0	43	8,6270	0,4594	0,5406
1,6345	0,6721	0,3279	0,0601	1	0	42	9,4593	0,4594	0,5406
1,8070	0,6721	0,3279	0,0601	0	1	41	10,3874	0,4594	0,5406
1,8672	0,6553	0,3447	0,0609	1	0	40	10,9185	0,4594	0,5406
2,0342	0,6553	0,3447	0,0609	0	1	39	10,9815	0,4594	0,5406
2,0534	0,6553	0,3447	0,0609	0	1	38	11,0198	0,4594	0,5406
2,1684	0,6376	0,3624	0,0618	1	0	37	11,9589	0,4594	0,5406
2,2396	0,6199	0,3801	0,0626	1	0	36	12,0520	0,4594	0,5406
2,4942	0,6022	0,3978	0,0632	1	0	35	12,8816	0,4594	0,5406
2,5051	0,5845	0,4155	0,0638	1	0	34	13,2348	0,4594	0,5406
2,5161	0,5845	0,4155	0,0638	0	1	33	13,3388	0,4594	0,5406
2,5927	0,5845	0,4155	0,0638	0	1	32			
2,6968	0,5845	0,4155	0,0638	0	1	31			

Figure 21 : Courbe de survie de notre cohorte.

III.1.5. Rémission cytologique et rechute

51 patients (84%) seront mis en rémission cytologique n°1 contrairement à 3 autres patients (5%) dont la maladie sera réfractaire au traitement de première ligne. Sur ces 51 patients, 34 (soit 67%) rechuteront de leur maladie. Il est important de souligner que 72% des patients ayant bénéficié de chimiothérapie exclusive présenteront une rechute de leur maladie contre 33% des patients ayant reçu une allogreffe de CSH en RC1 sur des caractéristiques défavorables.

18 des 37 patients bénéficiant d'un traitement de seconde ligne seront mis en rémission cytologique n°2, soit 49% des malades. 19 patients (51%) présenteront une maladie réfractaire au traitement de second ligne dont 2 patients ayant bénéficiés d'une allogreffe séquentielle. Sur ces 18 patients mis en rémission, 5 rechuteront de leur maladie (28%) avec une large majorité de patients non allogreffés (4 patients sur 5, soit 80%).

Pour finir, seulement 18% des patients (4/22) seront rattrapés par un traitement de troisième ligne, avec un taux de rechute important chez les patients en RC3, de l'ordre de 75%.

Tableau 9 : Taux de réponse selon les différentes lignes.

Caractéristiques	Nb de RC	% de RC	Nb d'échec	% d'échec	Décès pd ttt	% décès	Nb de patient total
Première ligne	51	84%	3	5%	7	11%	61
Chimiothérapie intensive seule	42	81%	3	6%	7	13%	52
Chimiothérapie intensive puis allogreffe	9	100%	0	0%	0	0%	9
Deuxième ligne	18	49%	17	46%	2	5%	37
Allogreffe en RC1 pour rechute moléculaire isolée	3	100%	0	0%	0	0%	3
Allogreffe en RC2 (après chimiothérapie de rattrapage)	6	100%	0	0%	0	0%	6
Allogreffe séquentielle	3	60%	2	40%	0	0%	5
Chimiothérapie sans allogreffe	6	26%	15	65%	2	9%	23
Troisième ligne	4	18%	15	68%	3	14%	22
Allogreffe séquentielle	3	75%	0	0%	1	25%	4
Chimiothérapie sans allogreffe	1	13%	5	63%	2	25%	8
Best supportive care	0	0%	10	100%	/	/	10

Tableau 10 : Caractéristiques des rechutes.

Caractéristiques	Nb de patient en rechute	Nb de patient total	%
Première ligne	34	51	67%
Chimiothérapie intensive seule	31	42	74%
Chimiothérapie intensive puis allogreffe	3	9	33%
Deuxième ligne	5	18	28%
Allogreffe en RC1 pour rechute moléculaire isolée	0	3	0%
Allogreffe en RC2 (après chimiothérapie de rattrapage)	0	6	0%
Allogreffe séquentielle	1	3	33%
Chimiothérapie sans allogreffe	4	6	67%
Troisième ligne	3	4	75%
Allogreffe séquentielle	2	3	67%
Chimiothérapie sans allogreffe	1	1	100%

III.1.6. Les patients allogreffés

27 patients (soit 44%) bénéficieront d'une allogreffe de CSH, dont 9 en première ligne, 14 en seconde ligne et 4 en troisième ligne. Sur les 27 allogreffes, 9 patients bénéficieront d'une allogreffe séquentielle (soit 33%).

Tableau 11 : Répartition des patients allogreffés.

Caractéristiques	Nb de patients concernés	Nb de patient total	%
Allogreffe totale	27	61	44%
Allogreffe en première ligne	9	51	18%
Allogreffe en RC1 sur mauvaise décroissance de la MRD	3	9	33%
Allogreffe en RC1 sur ELN défavorable	2	9	22%
Allogreffe en RC1 sur ELN intermédiaire	3	9	33%
Allogreffe pour autre maladie	1	9	11%
Allogreffe en seconde ligne	14	38	37%
Allogreffe en RC1 en rechute moléculaire isolée	3	14	21%
Allogreffe sur maladie réfractaire	1	14	7%
Allogreffe en RC2 après chimiothérapie de rattrapage	6	14	43%
Allogreffe d'emblée en 1ère rechute	4	14	29%
Allogreffe en troisième ligne	4	22	18%
Allogreffe patient réfractaire à la 2nd ligne	2	4	50%
Allogreffe en RC2 sur rechute moléculaire isolée	1	4	25%
Allogreffe d'emblée en 2nd rechute	1	4	25%

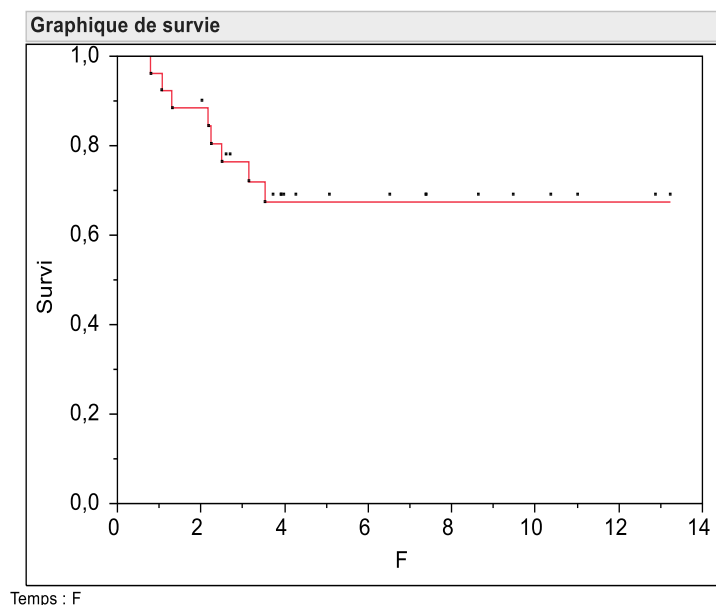
18 de ces 27 patients obtiendront une rémission durable de leur LAM (soit 67%). L'allogreffe en deuxième ligne chez les patients en RC obtient le meilleur taux de réponse avec une absence de rechute observable dans notre cohorte. 67% des patients seront guéris suite à une allogreffe en première ligne. L'allogreffe chez les patients réfractaire ou en rechute après la seconde ligne obtient de moins bons résultats avec 25% des patients sans rechute.

Tableau 12 : Réponse à l'allogreffe

Caractéristiques	Nb de patient sans rechute	Nb de patient total	%
Allogreffe totale	18	27	67%
Allogreffe en première ligne	6	9	67%
Allogreffe en RC1 sur mauvaise décroissance de la MRD	2	3	67%
Allogreffe en RC1 sur ELN défavorable	1	2	50%
Allogreffe en RC1 sur ELN intermédiaire	2	3	67%
Allogreffe pour autre maladie	1	1	100%
Allogreffe en seconde ligne	11	14	79%
Allogreffe en RC1 en rechute moléculaire isolée	3	3	100%
Allogreffe sur maladie réfractaire	1	1	100%
Allogreffe en RC2 après chimiothérapie de rattrapage	6	6	100%
Allogreffe d'emblée en 1ère rechute	1	4	25%
Allogreffe en troisième ligne	1	4	25%
Allogreffe patient réfractaire à la 2nd ligne	0	2	0%
Allogreffe en RC2 sur rechute moléculaire isolée	1	1	100%
Allogreffe d'emblée en 2nd rechute	0	1	0%

Deux patients sur les 27 (4%) sont décédés de toxicité directement liée à la procédure d'allogreffe. Le premier est décédé très précocement d'une maladie veino-occlusive à J4 d'une allogreffe séquentielle. Le second est également décédé d'une maladie veino-occlusive un peu plus de 2 mois d'une allogreffe génoidentique.

La médiane de survie globale des patients allogreffés est non atteinte dans notre cohorte, avec une stabilisation de la courbe de survie en plateau observable à partir de 3,5 ans avec 67% de survie globale.



Résumé						
Grouper	Nb. d'échecs	Nb. de censures	Moyenne	Erreur standard		
Combin	8	18	3,08215	Biais	0,17674	
Quantiles						
Grouper	Temps médian	Inférieur à 95 %	Supérieur à 95 %	25 % d'échecs	75 % d'échecs	
Combin	.	3,1458	.	3,1458	.	
Combiné						
FU	Survie	Échec	Erreur standard de la survie	Nb. d'échecs	Nb. de censures	À risque
0,0000	1,0000	0,0000	0,0000	0	0	26
0,7912	0,9615	0,0385	0,0377	1	0	26
1,0732	0,9231	0,0769	0,0523	1	0	25
1,3005	0,8846	0,1154	0,0627	1	0	24
2,0342	0,8846	0,1154	0,0627	0	1	23
2,1684	0,8444	0,1556	0,0716	1	0	22
2,2396	0,8042	0,1958	0,0786	1	0	21
2,4942	0,7640	0,2360	0,0844	1	0	20
2,5927	0,7640	0,2360	0,0844	0	1	19
2,6968	0,7640	0,2360	0,0844	0	1	18
3,1458	0,7190	0,2810	0,0906	1	0	17
3,5346	0,6741	0,3259	0,0954	1	0	16
3,7207	0,6741	0,3259	0,0954	0	1	15
3,9288	0,6741	0,3259	0,0954	0	1	14
3,9316	0,6741	0,3259	0,0954	0	1	13
3,9836	0,6741	0,3259	0,0954	0	1	12
4,2793	0,6741	0,3259	0,0954	0	1	11
5,0595	0,6741	0,3259	0,0954	0	1	10
6,5133	0,6741	0,3259	0,0954	0	1	9
7,3785	0,6741	0,3259	0,0954	0	2	8
8,6270	0,6741	0,3259	0,0954	0	1	6
9,4593	0,6741	0,3259	0,0954	0	1	5
10,3874	0,6741	0,3259	0,0954	0	1	4
11,0198	0,6741	0,3259	0,0954	0	1	3
12,8816	0,6741	0,3259	0,0954	0	1	2
13,2348	0,6741	0,3259	0,0954	0	1	1

Figure 22 : Courbe de survie des patients allogreffés.

III.2. Analyses statistiques univariées

III.2.1. Comparaison des patients en rechutes vs sans rechutes

Nous avons tout d'abord recherché les facteurs prédictifs de rechute de la maladie, dépendant à la fois des caractéristiques initiales de la LAM (comme le groupe ELN, les antécédents de néoplasie, la présence d'une hyperleucocytose initiale, le type de variant ou encore le taux de transcrit médullaire et sanguin au diagnostic) mais aussi de la réponse initiale de la maladie au traitement (comme l'obtention d'une rémission complète n°1 en une ou deux cures ainsi que la MRD1 et MRD2).

Malheureusement aucun de ces paramètres ne reviendra significatif.

Tableau 13 : Caractéristiques des patients en rechute vs sans rechute.

Caractéristiques	Patients sans rechute (17)	Patients avec rechute (34)	P-Value
Groupe pronostique ELN 2022, n(%)			
Favorable	9 (53)	21 (62)	0,51
Intermédiaire	7 (41)	9 (27)	
Défavorable	1 (6)	4 (12)	
Antécédant de néoplasie, n (%)			
Oui	1 (6)	4 (12)	0,51
Non	16 (94)	30 (88)	
Leucocytose initiale médiane (G/L) , n(%)			
≤ 50 G/L	14 (82)	24 (73)	0,45
> 50 G/L	3 (18)	9 (27)	
Type de variant , n(%)			
A	15 (88)	30 (88)	0,88
B	1 (6)	1 (3)	
D	1 (6)	2 (6)	
Inconnu	0 (0)	1 (3)	
Taux médian de transcrit au diagnostic			
Médullaire (median IQR)	535,6 [168,1-1344,1]	336,4 [161,0-901,5]	0,37
Sanguin (median IQR)	312,4 [216,8-516,9]	257,9 [93,0-513,8]	0,49
Obtension d'une RC1 , n(%)			
en 1 cure	16 (100)	31 (92)	0,47
en 2 cures	0 (0)	1 (3)	
Echec		2 (6)	
MRD1 Moelle n (%)			
1	0 (0)	1 (6)	0,77
2	1 (17)	1 (6)	
3	1 (17)	5 (31)	
4	3 (50)	5 (31)	
5	1 (17)	4 (25)	
MRD1 Sang n (%)			
2	0 (0)	2 (11)	0,69
3	1 (10)	3 (16)	
4	3 (30)	5 (26)	
5	6 (60)	9 (47)	
MRD2 Moelle n (%)			
2	2 (33)	1 (6)	0,44
3	1 (17)	4 (22)	
4	1 (17)	2 (11)	
5	2 (33)	11 (61)	
MRD2 Sang n (%)			
3	0 (0)	1 (6)	0,8
4	1 (17)	4 (24)	
5	5 (83)	12 (70)	
Présence de co-mutations , n(%)			
FLT3-ITD , n(%)	7 (41)	9 (27)	0,35
TP53 , n(%)	0 (0)	1 (3)	1
DMT3A , n(%)	1 (6)	5 (15)	0,65
ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1 et/ou ZRSR2 , n(%)	2 (11,8)	5 (15)	1
CEBPA , n(%)	1 (6)	1 (3)	1
FLT3-ITD et DNMT3A , n(%)	0 (0)	1 (3)	1

III.2.2. Caractéristiques des décès précoces.

Nous nous sommes également intéressés aux facteurs prédictifs de mortalité précoce, dépendant des caractéristiques du patient et de sa maladie dont la significativité ne sera pas atteinte dans notre étude.

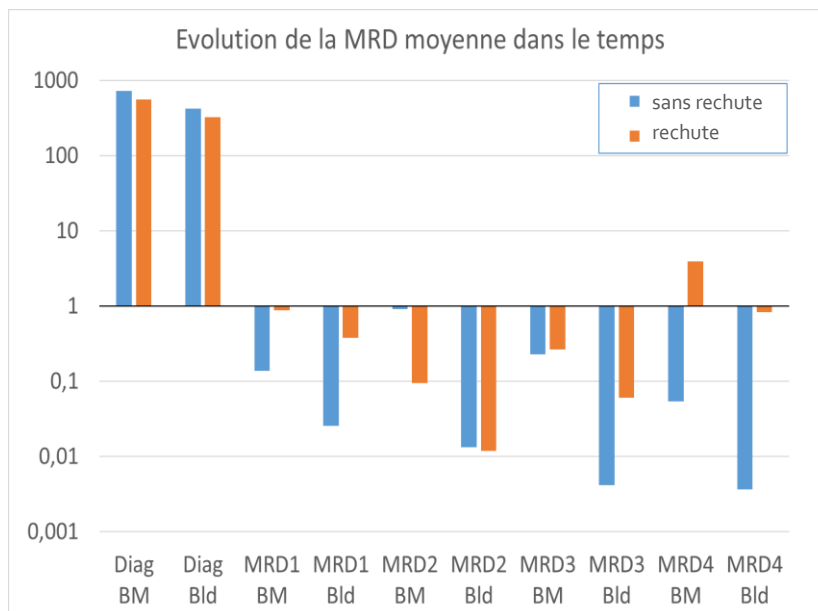
Tableau 14 : Caractéristiques des décès précoces.

Caractéristiques au diagnostic	Décès précoce (7)	Autres patients (54)	P-Value
Age (median IQR)	61 [47-68]	58 [51-66]	0,77
OMS (median IQR)	1 [1-2]	1 [0-2]	0,16
Leucocytose initiale (median IQR)	32,0 [23,0-72,8]	24,6 [6,3-52,2]	0,25
Taux d'hémoglobine (median IQR)	9,3 [8,5-10,3]	10,2 [8,7-11,5]	0,33
Taux de plaquette (median IQR)	34 [18-131]	70 [39,8-148,5]	0,25
Groupe ELN 2022 , n(%)			
Favorable	3 (43)	32 (59)	0,36
Intermédiaire	4 (57)	17 (32)	
Défavorable	0 (0)	5 (9)	
Taux de transcrit médullaire au diagnsotic			
Médullaire (median IQR)	581,3 [213,9-1020,7]	381,8 [154,7-919,7]	0,59
Sanguin (median IQR)	462,7 [198,5-1896,8]	258,9 [154,9-496,5]	0,27
Présence de co-mutations , n(%)			
FLT3-ITD	4 (57)	17 (32)	0,22
TP53	0 (0)	1 (2)	1
DMT3A	2 (29)	6 (11)	0,23
ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1 et/ou ZRSR2	0 (0)	8 (15)	0,56
CEBPA	0 (0)	2 (4)	1
FLT3-ITD et DNMT3A	1 (14)	1 (2)	0,22

III.2.3. Décroissance de la MRD selon l'évolution des patients

Nous avons voulu comparer les décroissances de MRD (en log) dans le temps en fonction de l'évolution des malades. Notre analyse n'a pas retrouvé de différence significative entre les deux groupes pour chaque point de MRD (cf annexe 4).

Il est important de souligner ici le nombre important de données manquantes, concernant 63% des points de MRD, soit par absence de prélèvement envoyé en biologie moléculaire (dans 55% des cas), soit par échec à la technique (dans 8% des cas).



BM : bone marrow ; Bld : Blood

Figure 23 : Evolution de la MRD en logarithme dans le temps.

III.2.4. Analyse des issues favorables et défavorables de l'allogreffe

Dans ce dernier tableau d'analyse, nous avons voulu évaluer les facteurs prédictifs de réponse durable à l'allogreffe. Là encore, nous n'obtenons pas de résultats significatifs, bien que certains soient proches de la significativité, notamment le statut de la maladie avant la greffe, où la présence d'une maladie contrôlée avant la procédure d'allogreffe serait associées à une absence de rechute, ainsi que la profondeur de décroissance de la MRD à J28 post-allogreffe.

Tableau 15 : Caractéristiques des patients allogreffés selon leur évolution post-allogreffe.

Caractéristiques	Patients sans rechute post-allogreffe (18)	Patients avec rechute ou en échec (8)	P-Value
Timing de réalisation de l'allogreffe , n(%)			
1ère ligne	6 (33)	3 (37,5)	0,13
2nd ligne	8 (44)	2 (25)	
3ème ligne	1 (6)	3 (37,5)	
Allogreffe sur rechute moléculaire isolée	3 (17)	0	
Statut pré-greffe , n(%)			
Maladie en RC	15 (83)	3 (38)	p=0,06
Maladie active = allogreffes séquentielles	3 (17)	5 (62)	
Présence d'une GvH post-allogreffe , n(%)			
Oui	12 (67)	6 (75)	1
Non	6 (33)	2(25)	
Diminution de la MRD à J28 post-allogreffe par rapport au diagnostic dans la moelle , n(%)			
3 log	1 (12)	4 (80)	p=0,05
4 log	1 (12)	0 (0)	
5 log	6 (75)	1 (20)	
Diminution de la MRD à J28 post-allogreffe par rapport au diagnostic dans le sang , n(%)			
3 log	1 (10)	4 (57)	p=0,10
4 log	0 (0)	0 (0)	
5 log	9 (90)	3 (43)	

IV. Discussion

IV.1. Analyses des résultats descriptifs

IV.1.1. Représentativité de notre cohorte par rapport aux données de la littérature

Notre population d'étude présente des caractéristiques similaires à celle que l'on peut retrouver dans la littérature.

En effet, notre cohorte présente un âge médian de 58 ans, qui reste concordant avec les publications ultérieures, variant selon les études entre 50 et 60 ans. La répartition de nos patients selon les groupes pronostiques de l'ELN 2022 reste également en accord à ce que nous pouvons retrouver dans de plus importantes databases, comme celles publiées dans l'étude de Jad Othman (94) ou celle issue de l'HARMONY Alliance AML database (95). Comme attendu, les LAM de notre cohorte sont majoritairement associées à la présence d'un caryotype normal, 77% à Limoges contre 86 et 88% dans de plus larges études (94,96).

On observe une survie globale se stabilisant autour de 45% à partir de 6 ans de suivi ; avec une survie à 5 ans de l'ordre de 54,55%. Là encore, les résultats obtenus aux CHU de Limoges sont cohérents avec ceux pouvant être observés dans d'autres études ; par exemple celle du Dr Sylvain Garciaz publiée en Février 2024 (97) avec une survie à 5 ans de 54% chez les moins de 65 ans. Toujours en comparaison avec cette étude, nous pouvons observer d'importantes similarités en termes de pourcentage de patients ayant obtenu une réponse complète n°1, de 89,3% dans la publication contre 84% dans notre cohorte, de pourcentage de patients primo-réfractaires, 6,7% dans l'étude contre 5% à Limoges, ainsi que de pourcentage de patients allogreffés en première ligne de 18,4% dans l'étude contre 18% ici.

IV.1.2. Interprétation des résultats

Sur les 61 patients présentant une LAM NPM1+ aux CHU de Limoges, une importante proportion de patients (84%) seront mis en RC1. Malgré l'obtention de cette rémission, 55% des patients rechuteront de leur maladie et seulement 49% des patients en rechutes seront rattrapés par une chimiothérapie de deuxième ligne. La proportion de rechutes chez les patients en RC1 est principalement observée chez ceux ayant reçu une chimiothérapie intensive exclusive (74%), contrairement aux patients allogreffés d'emblée sur des caractéristiques défavorables (33%). Raison pour laquelle il est extrêmement important d'identifier rapidement et efficacement les patients pouvant bénéficier d'une allogreffe (cf analyses univariés).

Notre étude souligne l'importance du contrôle de la maladie avant la réalisation d'une procédure d'allogreffe. En effet, aucune rechute n'a été observée chez les patients allogreffés

en seconde ligne ayant été mis en rémission cytologique au préalable ; il en est de même pour les patients allogreffés uniquement sur une rechute moléculaire isolée.

A contrario, l'allogreffe sans contrôle préalable de la maladie se retrouvera en échec dans 60% des cas (soit par le caractère réfractaire à la greffe dans 40% des cas soit par la survenue d'une rechute post-allogreffe dans 33% des cas). Les patients ayant obtenu une rémission complète n°2 sans allogreffe de clôture rechuteront dans 67% des cas.

Les patients qui rechutes ou sont réfractaires au traitement de seconde ligne sont très difficiles à rattraper (18%) et ceux même avec une allogreffe. Une majorité des patients en RC3 finiront par rechuter dans 75% de cas. Dans notre cohorte seul un patient allogreffé pour une rechute moléculaire post-RC2 est encore en vie, sous réserve d'un suivi post-allogreffe encore modéré d'un an et demi.

27 patients soit 44% des patients ont bénéficié d'une allogreffe de CSH, avec une courbe de survie se stabilisant autour de 67% à partir d'un suivi de 3,5 ans, témoignant d'une absence de rechute à partir de 42 mois de suivi dans notre cohorte. Une majorité des allogreffes ont été réalisées en seconde ligne (51%) et ce sont elles qui obtiennent les meilleurs résultats, comme mentionné précédemment ; probablement en raison du fait que les patients atteints des maladies les plus défavorables ont été allogreffés en RC1.

IV.2. Interprétation des analyses univariées

Nous avons voulu analyser, dans un premier temps, les facteurs pronostiques de rechute. Malheureusement, probablement en raison d'un manque de puissance, dû au faible effectif de notre cohorte, aucune analyse ne reviendra significative. L'absence de significativité retrouvée sur des facteurs pronostiques connus, comme le groupe ELN 2022, nous conforte dans l'idée d'un très probable manque de puissance et nous empêche de conclure sur le caractère pronostique négatif des autres facteurs étudiés.

Par exemple l'association des mutations NPM1, FLT3-ITD et DNMT3A, de plus en plus décrite comme péjorative (95), n'a été observée que chez 2 patients dans notre étude, le premier décédé d'un choc septique lors de la prise en charge initiale et le second décédé d'une rechute non rattrapée par un traitement de seconde ligne, empêchant de tirer des conclusions pertinentes à plus grande échelle.

Il faut cependant souligner que les patients diagnostiqués d'une LAM NPM1+ présentant des caractéristiques péjoratives, identifiés ou non, sont probablement associés à une mauvaise décroissance de leurs MRD en cours de traitement et donc rattrapés grâce à cette surveillance.

Cette amélioration dans l'identification des facteurs pronostiques pourrait être profitable aux patients en rechute post-RC1, qui ne seront jamais rattrapés par les chimiothérapies de deuxième et troisième lignes et qui aurait pu profiter d'une allogreffe en RC1.

Nous avons également voulu nous intéresser aux facteurs de risque de décès précoce, concernant 11% de notre population, revenant là encore non significatifs. Des signes d'activités plus intenses de la maladie semble concerner le groupe des décès précoces, avec des cytopénies (anémie et thrombopénie) qui ont tendance à être plus marquées, un score OMS légèrement plus élevé, une leucocytose également plus haute et des taux de transcrit NPM1 plus élevés au diagnostic que dans le groupe témoin, sans pouvoir le confirmer.

Notre troisième analyse, abordant la décroissance du taux de transcrit NPM1 au cours du temps selon l'évolution des patients, n'a là encore pas démontré de résultats significatifs, malgré une impression visuelle d'une décroissance moins marquée dans le groupe des rechutes, notamment sur la MRD4. Ce quatrième point de MRD, ou MRD de fin de traitement, est dorénavant recommandé par l'ELN 2022 comme critère pour décider de l'indication ou non d'une allogreffe. Il est également important de souligner la mise en place de mesures correctrices chez les patients ne bénéficiant pas d'une décroissance suffisante de leur taux de MRD. En effet, l'intensification des thérapeutiques chez les patients mauvais répondeurs a très probablement atténué la différence de résultat entre ces deux groupes.

Le dernier tableau d'analyse, s'intéresse uniquement à l'évolution des patients allogreffés, dont certains facteurs pronostiques frôle la significativité, notamment des facteurs là aussi déjà démontrés dans la littérature, comme le contrôle de la maladie avant la greffe.

Le facteur le moins proche de la significativité ici, concerne le statut de la GvHa post-allogreffe, dont le bénéfice de la réduction du risque de rechute, attribué à un effet GvL plus marqué en cas de survenue de GvHa, serait compensé par une mortalité liée au traitement (TRM) plus élevée dans le groupe présentant une GvHa (98,99).

IV.3. Conséquences et perspectives

Cette étude, en vie réelle, nous permet de prendre du recul sur la prise en charge des LAM NPM1+ des sujets fits aux CHU de Limoges. En effet, nous avons pu constater une survie globale, des taux de rechute ainsi qu'une proportion de patients allogreffés similaires à la littérature, soutenant ainsi la pratique clinique appliquée au sein de ce centre.

Grâce à l'informatisation des dossiers, nous avons pu recueillir l'ensemble des données disponibles concernant l'intégralité des patients traités de façon curative à Limoges, ce qui nous permet d'obtenir une représentation exhaustive de la population étudiée, constituant ainsi un atout essentiel de notre étude.

Cette étude présente également l'avantage de bénéficier d'une longue durée de suivi, de plus de 12 ans dans certains cas, permettant une évaluation approfondie des résultats à long terme et une meilleure compréhension de l'évolution clinique des patients sur une large période.

Notre étude, comporte cependant de nombreuses limites, la principale étant son manque de puissance, imputable à la faible prévalence des leucémies aiguës ainsi qu'au caractère monocentrique de notre étude, empêchant l'obtention de résultats statistiquement significatifs lors des analyses univariées ; raison pour laquelle nous avons décidé de ne pas réaliser d'analyse multivariée ici.

Le schéma rétrospectif engendre également la présence de données manquantes en raison de données censurées, notamment en termes de collecte des points de MRD. En effet, le recueil des données ayant débuté en 2010, les connaissances en terme d'impact pronostique de la MRD étaient moins développées qu'actuellement, raison pour laquelle les dosages étaient réalisés de façon moins systématiques qu'aujourd'hui. De plus, pour les patients les plus anciens, les PCR NPM1 n'étaient pas réalisées au laboratoire du CHU de Limoges ayant pu occasionner des pertes d'informations par non intégration des résultats dans le dossier informatisé des patients.

Une autre limite imputable à une longue période de recrutement concerne l'importante homogénéité des traitements reçus (cf annexe 3), dépendant des recommandations évoluant au fil du temps, des AMM délivrées durant cette période ainsi que des protocoles en vigueur.

Cette thèse démontre l'importance de mieux déterminer les facteurs pronostiques d'évolution défavorable des LAM NPM1+, afin d'identifier le plus précocement possible les patients devant bénéficier d'une procédure d'allogreffe de CSH. En effet, avec les connaissances actuelles, il n'est pas possible d'expliquer la rechute de la maladie chez certains patients ayant des caractéristiques initiales dites « favorables », associée à une décroissance satisfaisante de leur MRD au cours du temps. Des études de plus grande puissance, menées par une équipe dédiée devraient permettre de répondre à cette question importante.

Des progrès en termes de prise en charge thérapeutique restent encore à faire, car la présence d'une maladie réfractaire, échappant à toute ressource thérapeutique, demeure la principale cause de mortalité, à hauteur de 60% des cas aux CHU de Limoges.

Conclusion

Les LAM présentant une mutation du gène NPM1 représentent l'un des sous-types de leucémies aiguës les plus fréquemment rencontrés, dans environ 30% des cas. Bien que classiquement associée à un pronostic favorable, il existe encore une part trop importante de rechutes et de décès liés à cette maladie.

Nous avons voulu étudier l'évolution des 61 patients traités pour une LAM NPM1+ au sein du CHU de Limoges entre Janvier 2010 et Janvier 2024. Nous obtenons des données cohérentes avec celles présentées dans la littérature, avec une survie médiane de 5,82 ans, un taux de rechute de 61% chez les patients ayant obtenu une RC1 ainsi qu'un total de 44% de patients allogreffés, avec des résultats particulièrement encourageant en cas de mise en rémission complète avant l'initiation de la procédure d'allogreffe.

L'importante proportion de rechute, bien que rattrapée dans la moitié des cas, souligne l'importance de déterminer de façon plus précise les facteurs associés à cette évolution insatisfaisante. En raison d'un très probable manque de puissance, notre étude ne permettra pas d'identifier de potentiels facteurs pronostiques associés à la mutation NPM1 ; plusieurs pistes sont cependant en cours d'étude, notamment l'association NPM1, DNMT3A et FLT3-ITD.

Ce travail nous aura tout de même permis de prendre du recul sur la prise en charge des LAM NPM1+ au sein du CHU de Limoges.

Références bibliographiques

1. Pelcovits A, Niroula R. Acute Myeloid Leukemia: A Review. *R I Med J* (2013). 1 avr 2020;103(3):38-40.
2. Grimwade D, Ivey A, Huntly BJP. Molecular landscape of acute myeloid leukemia in younger adults and its clinical relevance. *Blood*. 7 janv 2016;127(1):29-41.
3. Fohrer-Sonntag, Lioure Bruno. Leucémies aiguës. *La Revue du Praticien*. févr 2012;62(2):275-82.
4. Lee-Six H, Øbro NF, Shepherd MS, Grossmann S, Dawson K, Belmonte M, et al. Population dynamics of normal human blood inferred from somatic mutations. *Nature*. sept 2018;561(7724):473-8.
5. Jaiswal S, Ebert BL. Clonal hematopoiesis in human aging and disease. *Science*. nov 2019;366(6465):eaan4673.
6. The evolutionary dynamics and fitness landscape of clonal hematopoiesis [Internet]. [cité 24 août 2023]. Disponible sur: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.aay9333>
7. Le Guyader-Peyrou S, Defossez G, Dantony E, Mounier M, Cornet E, Uhry Z, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. *Santé publique France*, 2019. Volume 2 – Hémopathies malignes:169.
8. Mounier M, Meynadié M, Troussard X, Orazio S, Monnereau A, Cornet E et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 – Leucémies aiguës myéloïdes. *Institut national du cancer*. sept 2020;12.
9. 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.
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. 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.
12. Rausch C, Rothenberg-Thurley M, Dufour A, Schneider S, Gittinger H, Sauerland C, et al. Validation and refinement of the 2022 European LeukemiaNet genetic risk stratification of acute myeloid leukemia. *Leukemia*. juin 2023;37(6):1234-44.
13. Mrózek K, Eisfeld AK, Kohlschmidt J, Carroll AJ, Walker CJ, Nicolet D, et al. Complex karyotype in de novo acute myeloid leukemia: typical and atypical subtypes differ molecularly and clinically. *Leukemia*. juill 2019;33(7):1620-34.
14. 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.

15. 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.
16. transfusion_de_globules_rouges_homologues_-_produits_indications_alternatives_-_recommandations.pdf [Internet]. [cité 8 oct 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-02/transfusion_de_globules_rouges_homologues_-_produits_indications_alternatives_-_recommandations.pdf
17. DU REAMID. Infection chez les patients neutropéniques. Diplôme universitaire présenté à; 2022 avr 8; Paris.
18. Ifrah N, Dombret H. TITRE ABRÉGÉ : BIG-.
19. vyxeos-liposomal-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 8 oct 2023]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vyxeos-liposomal-epar-product-information_fr.pdf
20. Thomas X, Plesa A. CPX-351: an attractive option for the treatment of older patients with high-risk or secondary acute myeloid leukaemia. *The Lancet Haematology*. 1 juill 2021;8(7):e468-9.
21. Estey EH. Acute myeloid leukemia: 2021 update on risk-stratification and management. *American Journal of Hematology*. 2020;95(11):1368-98.
22. 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.
23. Wei AH, Döhner H, Pocock C, Montesinos P, Afanasyev B, Dombret H, et al. Oral Azacitidine Maintenance Therapy for Acute Myeloid Leukemia in First Remission. *N Engl J Med*. 24 déc 2020;383(26):2526-37.
24. Lambert J, Pautas C, Terré C, Raffoux E, Turlure P, Caillot D, et al. Gemtuzumab ozogamicin for de novo acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open-label, phase III ALFA-0701 trial. *Haematologica*. janv 2019;104(1):113.
25. Inhibiteurs-de-tyrosine-kinase-anti-FLT3.pdf [Internet]. [cité 30 mars 2024]. Disponible sur: <https://horizonshemato.com/wp-content/uploads/2019/01/Inhibiteurs-de-tyrosine-kinase-anti-FLT3.pdf>
26. <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Le-registre-des-essais-cliniques/Le-registre-des-essais-cliniques/Etudes-cliniques/Etude-HOVON-156-AML-etude-de-phase-3-randomisee-comparant-le-gilteritinib-a-la-midostaurine-en-association-avec-un-traitement-d-induction-et-de-consolidation-suivie-d-un-traitement-d-entretien-d-un-an-chez-des-patients-nouvellement-diagnostiques-ayant> [Internet]. [cité 5 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Le-registre-des-essais-cliniques/Le-registre-des-essais-cliniques/Etudes-cliniques/Etude-HOVON-156-AML-etude-de-phase-3-randomisee-comparant-le-gilteritinib-a-la-midostaurine-en-association-avec-un-traitement-d-induction-et-de-consolidation-suivie-d-un-traitement-d-entretien-d-un-an-chez-des-patients-nouvellement-diagnostiques-ayant>

27. 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.
28. Short NJ, DiNardo CD, Daver N, Nguyen D, Yilmaz M, Kadia TM, et al. A Triplet Combination of Azacitidine, Venetoclax and Gilteritinib for Patients with FLT3-Mutated Acute Myeloid Leukemia: Results from a Phase I/II Study. *Blood*. 5 nov 2021;138(Supplement 1):696.
29. 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. *The Lancet*. 13 mai 2023;401(10388):1571-83.
30. 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). *JCO*. 10 sept 2020;38(26):2993-3002.
31. ivosidenib_servier_aap_decision_et_avisct_ap169.pdf [Internet]. [cité 5 avr 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-04/ivosidenib_servier_aap_decision_et_avisct_ap169.pdf
32. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 5 avr 2024]. TIBSOVO (ivosidenib) - Leucémie aiguë myéloïde (LAM). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3467526/fr/tibsovo-ivosidenib-leucemie-aigue-myeloide-lam
33. H.E.C.T.O.R. - HOVON 150 AML [Internet]. [cité 5 avr 2024]. Disponible sur: <http://hector-essais-cliniques.fr/essais-clinique/2248>
34. Montesinos P, Recher C, Vives S, Zarzycka E, Wang J, Bertani G, et al. Ivosidenib and Azacitidine in IDH1-Mutated Acute Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 21 avr 2022;386(16):1519-31.
35. BERTOLI S. Leucémies aiguës myéloïdes : diagnostic, thérapies, critères d'évaluation de la réponse. 17es Rencontres de Recherche Clinique; 2022 nov 23; DIJON – Palais des Congrès.
36. <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Le-registre-des-essais-cliniques/Le-registre-des-essais-cliniques/Etudes-cliniques/Etude-STIMULUS-AML1-etude-de-phase-2-evaluant-la-securite-d-emploi-et-l-efficacite-de-span-style-color-rgb-77-81-86-sabatolimab-nbsp-span-MBG453-en-association-avec-l-azacitidine-et-le-venetoclax-chez-des-patients-ayanr-une-leucemie-aigue> [Internet]. [cité 5 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Le-registre-des-essais-cliniques/Le-registre-des-essais-cliniques/Etudes-cliniques/Etude-STIMULUS-AML1-etude-de-phase-2-evaluant-la-securite-d-emploi-et-l-efficacite-de-span-style-color-rgb-77-81-86-sabatolimab-nbsp-span-MBG453-en-association-avec-l-azacitidine-et-le-venetoclax-chez-des-patients-ayanr-une-leucemie-aigue>
37. <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Le-registre-des-essais-cliniques/Le-registre-des-essais-cliniques/Etudes-cliniques/Etude-ENHANCE-2-etude-de-phase-3-randomisee-evaluant-l-efficacite-et-l-innocuite-du-pembrolizumab-MK-3475-associe-au-lenvatinib-E7080-MK-7902-et-a-une-chimiotherapie-par-rapport-aux-soins-de-reference-comme-traitement-de-premiere-ligne-chez-des> [Internet]. [cité 5 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Le-registre-des-essais-cliniques/Le-registre-des-essais-cliniques/Etudes-cliniques/Etude-ENHANCE-2-etude-de-phase-3-randomisee-evaluant-l-efficacite-et-l-innocuite-du-pembrolizumab-MK-3475-associe-au-lenvatinib-E7080-MK-7902-et-a-une-chimiotherapie-par-rapport-aux-soins-de-reference-comme-traitement-de-premiere-ligne-chez-des>

registre-des-essais-cliniques/Etudes-cliniques/Etude-ENHANCE-2-etude-de-phase-3-randomisee-evaluant-l-efficacite-et-l-innocuite-du-pembrolizumab-MK-3475-associe-au-lenvatinib-E7080-MK-7902-et-a-une-chimiotherapie-par-rapport-aux-soins-de-reference-comme-traitement-de-premiere-ligne-chez-des

38. Orphanet: ENHANCE-3: A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Safety and Efficacy of Magrolimab versus Placebo in Combination with Venetoclax and Azacitidine in Newly Diagnosed, Previously Untreated Patients with Acute Myeloid Leukemia Who Are Ineligible for Intensive Chemotherapy - PL [Internet]. [cité 5 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/fr/research-trials/clinical-trial/660945?name=&mode=&country=&recruiting=0&terminated=0>
39. Adès L, Girshova L, Doronin VA, Díez-Campelo M, Valcárcel D, Kambhampati S, et al. Pevonedistat plus azacitidine vs azacitidine alone in higher-risk MDS/chronic myelomonocytic leukemia or low-blast-percentage AML. *Blood Adv.* 2 sept 2022;6(17):5132-45.
40. Pabst T, Vey N, Adès L, Bacher U, Bargetzi M, Fung S, et al. Results from a phase I/II trial of cusatuzumab combined with azacitidine in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia who are ineligible for intensive chemotherapy. *Haematologica.* 9 févr 2023;108(7):1793-802.
41. Issa GC, Aldoss I, DiPersio JF, Cuglievan B, Stone RM, Arellano ML, et al. The Menin Inhibitor SNDX-5613 (revumenib) Leads to Durable Responses in Patients (Pts) with KMT2A-Rearranged or NPM1 Mutant AML: Updated Results of a Phase (Ph) 1 Study. *Blood.* 15 nov 2022;140(Supplement 1):150-2.
42. NCT04336982 | BMS Study Connect [Internet]. [cité 5 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.bmsstudyconnect.com/ca/fr/clinical-trials/NCT04336982.html>
43. Lu Q, Chen X, Wang S, Lu Y, Yang C, Jiang G. Potential New Cancer Immunotherapy: Anti-CD47-SIRPα Antibodies. *OncoTargets and therapy.* 2020;13:9323.
44. PR-First-in-man-in-acute-leukemias.pdf [Internet]. [cité 5 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.institutpaolicalmettes.fr/wp-content/uploads/2022/07/PR-First-in-man-in-acute-leukemias.pdf>
45. Uy GL, Aldoss I, Foster MC, Sayre PH, Wieduwilt MJ, Advani AS, et al. Flotetuzumab as salvage immunotherapy for refractory acute myeloid leukemia. *Blood.* 11 févr 2021;137(6):751-62.
46. Jin X, Zhang M, Sun R, Lyu H, Xiao X, Zhang X, et al. First-in-human phase I study of CLL-1 CAR-T cells in adults with relapsed/refractory acute myeloid leukemia. *Journal of Hematology & Oncology.* 7 juill 2022;15(1):88.
47. 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. *JAMA Oncol.* déc 2020;6(12):1890-9.
48. Bartram J, Patel B, Fielding AK. Monitoring MRD in ALL: Methodologies, technical aspects and optimal time points for measurement. *Seminars in Hematology.* 1 juill 2020;57(3):142-8.

49. Schuurhuis GJ, Heuser M, Freeman S, Béné MC, Buccisano F, Cloos J, et al. Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood*. 22 mars 2018;131(12):1275-91.
50. Jongen-Lavrencic M, Grob T, Hanekamp D, Kavelaars FG, Al Hinai A, Zeilemaker A, et al. Molecular Minimal Residual Disease in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 29 mars 2018;378(13):1189-99.
51. Bousquet M. La leucémie aiguë myéloblastique avec mutation de *NPM1*. *Hématologie*. 1 janv 2023;29(1):47-64.
52. Jian Y, Gao Z, Sun J, Shen Q, Feng F, Jing Y, et al. RNA aptamers interfering with nucleophosmin oligomerization induce apoptosis of cancer cells. *Oncogene*. 26 nov 2009;28(47):4201-11.
53. Gurumurthy M, Tan CH, Ng R, Zeiger L, Lau J, Lee J, et al. Nucleophosmin interacts with HEXIM1 and regulates RNA polymerase II transcription. *J Mol Biol*. 25 avr 2008;378(2):302-17.
54. Yu Y, Maggi LB, Brady SN, Apicelli AJ, Dai MS, Lu H, et al. Nucleophosmin is essential for ribosomal protein L5 nuclear export. *Mol Cell Biol*. mai 2006;26(10):3798-809.
55. Wu MH, Chang JH, Yung BYM. Resistance to UV-induced cell-killing in nucleophosmin/B23 over-expressed NIH 3T3 fibroblasts: enhancement of DNA repair and up-regulation of PCNA in association with nucleophosmin/B23 over-expression. *Carcinogenesis*. janv 2002;23(1):93-100.
56. Okuda M, Horn HF, Tarapore P, Tokuyama Y, Smulian AG, Chan PK, et al. Nucleophosmin/B23 is a target of CDK2/cyclin E in centrosome duplication. *Cell*. 29 sept 2000;103(1):127-40.
57. Falini B, Mecucci C, Tiacci E, Alcalay M, Rosati R, Pasqualucci L, et al. Cytoplasmic nucleophosmin in acute myelogenous leukemia with a normal karyotype. *N Engl J Med*. 20 janv 2005;352(3):254-66.
58. Shlush LI, Zandi S, Mitchell A, Chen WC, Brandwein JM, Gupta V, et al. Identification of pre-leukaemic haematopoietic stem cells in acute leukaemia. *Nature*. 20 févr 2014;506(7488):328-33.
59. Brunetti L, Gundry MC, Sorcini D, Guzman AG, Huang YH, Ramabadran R, et al. Mutant NPM1 Maintains the Leukemic State through HOX Expression. *Cancer Cell*. 10 sept 2018;34(3):499-512.e9.
60. Falini B, Nicoletti I, Bolli N, Martelli MP, Liso A, Gorello P, et al. Translocations and mutations involving the nucleophosmin (NPM1) gene in lymphomas and leukemias. *Haematologica*. 1 avr 2007;92(4):519-32.
61. Khan I, Halasi M, Patel A, Schultz R, Kalakota N, Chen YH, et al. FOXM1 contributes to treatment failure in acute myeloid leukemia. *JCI Insight*. 3(15):e121583.
62. Gu X, Ebrahim Q, Mahfouz RZ, Hasipek M, Enane F, Radivoyevitch T, et al. Leukemogenic nucleophosmin mutation disrupts the transcription factor hub that regulates granulomonocytic fates. *J Clin Invest*. 1 oct 2018;128(10):4260-79.

63. Wang AJ, Han Y, Jia N, Chen P, Minden MD. NPM1c impedes CTCF functions through cytoplasmic mislocalization in acute myeloid leukemia. *Leukemia*. mai 2020;34(5):1278-90.
64. Vascotto C, Lirussi L, Poletto M, Tiribelli M, Damiani D, Fabbro D, et al. Functional regulation of the apurinic/aprimidinic endonuclease 1 by nucleophosmin: impact on tumor biology. *Oncogene*. 29 mai 2014;33(22):2876-87.
65. Colombo E, Martinelli P, Zamponi R, Shing DC, Bonetti P, Luzi L, et al. Delocalization and destabilization of the Arf tumor suppressor by the leukemia-associated NPM mutant. *Cancer Res*. 15 mars 2006;66(6):3044-50.
66. Tang Y, Tao Y, Wang L, Yang L, Jing Y, Jiang X, et al. NPM1 mutant maintains ULK1 protein stability via TRAF6-dependent ubiquitination to promote autophagic cell survival in leukemia. *FASEB J*. févr 2021;35(2):e21192.
67. Leong SM, Tan BX, Bte Ahmad B, Yan T, Chee LY, Ang ST, et al. Mutant nucleophosmin deregulates cell death and myeloid differentiation through excessive caspase-6 and -8 inhibition. *Blood*. 28 oct 2010;116(17):3286-96.
68. Sharma N, Liesveld JL. NPM 1 Mutations in AML-The Landscape in 2023. *Cancers (Basel)*. 12 févr 2023;15(4):1177.
69. Cheng K, Sportoletti P, Ito K, Clohessy JG, Teruya-Feldstein J, Kutok JL, et al. The cytoplasmic NPM mutant induces myeloproliferation in a transgenic mouse model. *Blood*. 22 avr 2010;115(16):3341-5.
70. Angenendt L, Röllig C, Montesinos P, Martínez-Cuadrón D, Barragan E, García R, et al. Chromosomal Abnormalities and Prognosis in NPM1-Mutated Acute Myeloid Leukemia: A Pooled Analysis of Individual Patient Data From Nine International Cohorts. *J Clin Oncol*. 10 oct 2019;37(29):2632-42.
71. Hernández Sánchez A, Villaverde Ramiro A, Sträng E, Gastone C, Heckman CA, Versluis J, et al. Machine Learning Allows the Identification of New Co-Mutational Patterns with Prognostic Implications in NPM1 Mutated AML - Results of the European Harmony Alliance. *Blood*. 15 nov 2022;140(Supplement 1):739-42.
72. Boddu P, Kantarjian H, Borthakur G, Kadia T, Daver N, Pierce S, et al. Co-occurrence of FLT3-TKD and NPM1 mutations defines a highly favorable prognostic AML group. *Blood Adv*. 17 août 2017;1(19):1546-50.
73. Chen W, Konoplev S, Medeiros LJ, Koeppen H, Leventaki V, Vadhan-Raj S, et al. CUPLIKE NUCLEI (PROMINENT NUCLEAR INVAGINATIONS) IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA ARE HIGHLY ASSOCIATED WITH FLT3-ITD AND NPM1 MUTATIONS. *Cancer*. 1 déc 2009;115(23):5481-9.
74. Coombs CC, Zehir A, Devlin SM, Kishtagari A, Syed A, Jonsson P, et al. Therapy-related clonal hematopoiesis in patients with non-hematologic cancers is common and impacts clinical outcome. *Cell Stem Cell*. 7 sept 2017;21(3):374-382.e4.
75. Bertoli S, Tavitian S, Bérard E, Mansat-De Mas V, Largeaud L, Gadaud N, et al. More than ten percent of relapses occur after five years in AML patients with *NPM1* mutation. *Leukemia & Lymphoma*. 15 avr 2020;61(5):1226-9.
76. Döhner H, Weber D, Krzykalla J, Fiedler W, Kühn MWM, Schroeder T, et al. Intensive chemotherapy with or without gemtuzumab ozogamicin in patients with NPM1-mutated

acute myeloid leukaemia (AMLSG 09-09): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* juill 2023;10(7):e495-509.

77. Falini B, Brunetti L, Martelli MP. How I diagnose and treat NPM1-mutated AML. *Blood.* 4 févr 2021;137(5):589-99.
78. Buckley SA, Wood BL, Othus M, Hourigan CS, Ustun C, Linden MA, et al. Minimal residual disease prior to allogeneic hematopoietic cell transplantation in acute myeloid leukemia: a meta-analysis. *Haematologica.* mai 2017;102(5):865-73.
79. 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.
80. Orvain C. Molecular Relapse after First-Line Intensive Therapy in Patients with Core-Binding Factor and *NPM1*-Mutated Acute Myeloid Leukemia – a Filo Study. In ASH; 2023 [cité 7 avr 2024]. Disponible sur: <https://ash.confex.com/ash/2023/webprogram/Paper184848.html>
81. Höllein A, Meggendorfer M, Dicker F, Jeromin S, Nadarajah N, Kern W, et al. NPM1 mutated AML can relapse with wild-type NPM1: persistent clonal hematopoiesis can drive relapse. *Blood Adv.* 19 nov 2018;2(22):3118-25.
82. Big Data Platform [Internet]. [cité 1 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.harmony-alliance.eu/bigdata-platform/big-data-platform>
83. Garzon R, Savona M, Baz R, Andreeff M, Gabrail N, Gutierrez M, et al. A phase 1 clinical trial of single-agent selinexor in acute myeloid leukemia. *Blood.* 15 juin 2017;129(24):3165-74.
84. Etchin J, Berezovskaya A, Conway AS, Galinsky IA, Stone RM, Baloglu E, et al. KPT-8602, a second-generation inhibitor of XPO1-mediated nuclear export, is well tolerated and highly active against AML blasts and leukemia-initiating cells. *Leukemia.* janv 2017;31(1):143-50.
85. Chen SL, Qin ZY, Hu F, Wang Y, Dai YJ, Liang Y. The Role of the HOXA Gene Family in Acute Myeloid Leukemia. *Genes (Basel).* 16 août 2019;10(8):621.
86. Klossowski S, Miao H, Kempinska K, Wu T, Purohit T, Kim E, et al. Menin inhibitor MI-3454 induces remission in MLL1-rearranged and NPM1-mutated models of leukemia. *J Clin Invest.* 130(2):981-97.
87. OncLive [Internet]. 2022 [cité 7 mars 2024]. Update on a Phase 1/2 First-in-Human Study of the Menin-KMT2A (MLL) Inhibitor Ziftomenib (KO-539) in Patients with Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. Disponible sur: <https://www.onclive.com/view/menin-kmt2a-mlt-inhibitor-ziftomenib-ko-539-in-patients-with-relapsed-or-refractory-acute-myeloid-leukemia>
88. Greiner J, Hofmann S, Schmitt M, Götz M, Wiesneth M, Schrezenmeier H, et al. Acute myeloid leukemia with mutated nucleophosmin 1: an immunogenic acute myeloid leukemia subtype and potential candidate for immune checkpoint inhibition. *Haematologica.* déc 2017;102(12):e499-501.

89. Xie G, Ivica NA, Jia B, Li Y, Dong H, Liang Y, et al. CAR-T cells targeting a nucleophosmin neoepitope exhibit potent specific activity in mouse models of acute myeloid leukaemia. *Nat Biomed Eng.* 12 oct 2020;10.1038/s41551-020-00625-5.
90. Perriello VM, Rotiroti MC, Pisani I, Alberti G, Pianigiani G, Rossi R, et al. CD123 and CD33 Co-Targeting By Balanced Signaling on CAR-Clk Cells Reduces Potential Off-Target Toxicity While Preserving the Anti-Leukemic Activity of Acute Myeloid Leukemia. *Blood.* 5 nov 2021;138(Supplement 1):1699.
91. Dactinomycin in NPM1-Mutated Acute Myeloid Leukemia | *New England Journal of Medicine* [Internet]. [cité 7 avr 2024]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc1509584>
92. Gionfriddo I, Brunetti L, Mezzasoma F, Milano F, Cardinali V, Ranieri R, et al. Dactinomycin induces complete remission associated with nucleolar stress response in relapsed/refractory NPM1-mutated AML. *Leukemia.* 2021;35(9):2552-62.
93. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 7 juill 2024]. VENCLYXTO (vénétoclax) (Leucémie Aiguë Myéloïde). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3284614/fr/venclxto-venetoclax-leucemie-aigue-myeloide
94. Othman J, Meggendorfer M, Tiacci E, Thiede C, Schlenk R, Dillon R, et al. Overlapping features of therapy-related and de novo NPM1-mutated AML. *Blood.* 13 avr 2023;141(15):1846-57.
95. Hernández-Sánchez A, Villaverde-Ramiro Á, Martínez EliceGUI J, González T, Benner A, Sträng E, et al. S130: Npm1 Mutated Aml: Impact of Co-Mutational Patterns - Results of the European Harmony Alliance. *HemaSphere.* 2022;6(S3):31-2.
96. Haferlach C, Mecucci C, Schnittger S, Kohlmann A, Mancini M, Cuneo A, et al. AML with mutated NPM1 carrying a normal or aberrant karyotype show overlapping biologic, pathologic, immunophenotypic, and prognostic features. *Blood.* 1 oct 2009;114(14):3024-32.
97. Garciaz S, Berton G, Hospital MA, Guille A, Adélaïde J, Saillard C, et al. Long-term survival of NPM1 AML treated with intensive chemotherapy with extensive molecular data available. *Leukemia & Lymphoma.* 15 avr 2024;65(5):700-3.
98. Stern M, de Wreede LC, Brand R, van Biezen A, Dreger P, Mohty M, et al. Sensitivity of hematological malignancies to graft-versus-host effects: an EBMT megafile analysis. *Leukemia.* nov 2014;28(11):2235-40.
99. Weisdorf D, Zhang MJ, Arora M, Horowitz MM, Rizzo JD, Eapen M. Graft vs. Host Disease Induced Graft vs. Leukemia Effect: Greater Impact on Relapse and Disease-Free Survival Following Reduced Intensity Conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant.* nov 2012;18(11):1727-33.

Annexes

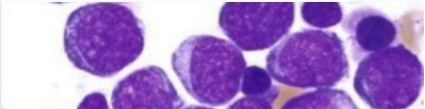
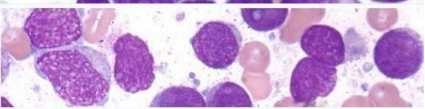
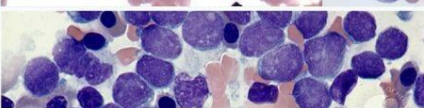
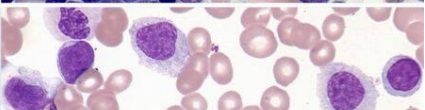
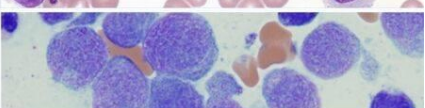
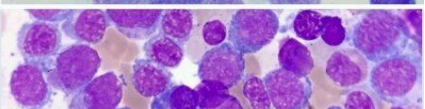
Annexe 1. Performans Status (PS) selon l'échelle OMS/ECOG.....	88
Annexe 2. Classification FAB (French-Amerian-British)	89
Annexe 3. Type de chimiothérapies reçues	90
Annexe 4. Analyse univarié des points de décroissance de MRD selon l'évolution des patients.....	91

Annexe 1. Performans Status (PS) selon l'échelle OMS/ECOG

Tableau1. INDICE D'ACTIVITÉ SELON L'ÉCHELLE OMS/ECOG	
OMS/ECOG	Description
0	Asymptomatique (activité normale : aucune restriction à poursuivre les activités précédant l'affection).
1	Symptomatique (gêné pour les activités physiques soutenues mais capable de se déplacer seul et d'assurer un travail léger ou sédentaire, par exemple un travail de bureau ou le ménage).
2	Symptomatique, alité moins de 50 % de la journée (capable de se déplacer seul et de s'occuper de soi-même mais incapable de produire un travail léger).
3	Symptomatique, alité plus de 50 % de la journée, sans y être confiné (capable de prendre soin de soi-même de manière limitée, alité ou confiné au fauteuil plus de 50 % de la journée).
4	Confiné au lit (totalement dépendant, incapable de prendre soin de soi-même, confiné au lit ou au fauteuil).

Annexe 2. Classification FAB (French-Amerian-British)

Elle représente la première tentative de catégorisation des LAM, basée sur l'observation morphologique des frottis médullaires colorés au May-Grunwald Giemsa, permettant de classer initialement les LAM en 6 sous-types en 1976. Après deux révisions ultérieures, elle sera finalement composée de 8 sous-groupes (après adjonction des LAM 7 en 1985 et des LAM 0 en 1987).

FAB CLASSIFICATION SYSTEM OF ACUTE MYELOID LEUKAEMIA		
M0	AML with minimal differentiation	
M1	AML without maturation	
M2	AML with maturation	
M3	Acute promyelocytic leukaemia	
M4	Acute myelomonocytic leukaemia	
M5	Acute monoblastic and monocytic leukaemia	
M6	Pure erythroid leukaemia	
M7	Acute megakaryoblastic leukemia	

WWW.BLOOD-ACADEMY.COM

Annexe 3. Type de chimiothérapies reçues

Caractéristiques	Nb de patients	Nb de patient total	%
Traitement initial			
3 + 7	9	61	15%
3 + 7 + Midostaurine	1	61	2%
Alpha 1200	14	61	23%
Alpha + Midostaurine	6	61	10%
BIG	16	61	26%
CLARA	5	61	8%
HOVON Giltéritinib	1	61	2%
HOVON Ivosidénib	3	61	5%
MYLOFRANCE 4	5	61	8%
Traitement de la rechute cytologique (ou moléculaire) n°1			
Allogreffe après AZA-VEN	3	38	8%
Réinduction	7	38	18%
MIDAM	4	38	11%
IDAM	1	38	3%
IDAM + Midostaurine	1	38	3%
Vidaza - Venetoclax	2	38	5%
Vidaza - Venetoclax - Giltéritinib	2	38	5%
Allogreffe d'emblée (séquentielle)	5	38	13%
Vidaza	8	38	21%
Vidaza + Ivosidenib	1	38	3%
Vidaza + Sorafenib	1	38	3%
Giltéritinib	1	38	3%
Radiothérapie	1	38	3%
Traitement de la rechute cytologique (ou moléculaire) n°2			
Allogreffe séquentielle	4	22	18%
Dactinomycine	2	22	9%
Vidaza-Venetoclax	5	22	23%
IDAM	1	22	5%
Best supportive care	10	22	45%

Annexe 4. Analyse univarié des points de décroissance de MRD selon l'évolution des patients.

Analyse de contingence de log(MRD1 MOELLE) par Rechute

Graphique en mosaïque

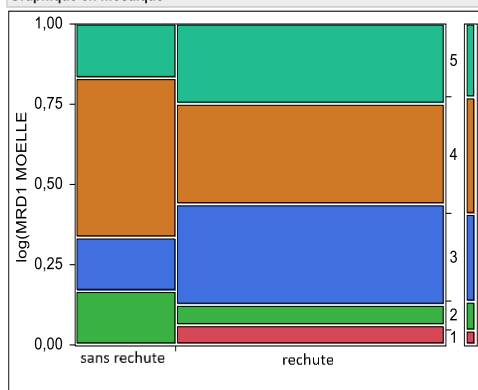


Tableau de contingence

		log(MRD1 MOELLE)				
		2	3	4	5	
Dénombrement 1	% du total	0	1	1	3	1
% de colonnes		0,00	4,55	4,55	13,64	4,55
% de lignes		0,00	50,00	16,67	37,50	20,00
Rechute		0,00	16,67	16,67	50,00	16,67
1		1	1	5	5	4
		4,55	4,55	22,73	22,73	18,18
		100,00	50,00	83,33	62,50	80,00
		6,25	6,25	31,25	31,25	25,00
		1	2	6	8	5
		4,55	9,09	27,27	36,36	22,73

Tests

Nombre d'observations	Degrés de liberté	-Log-vraisemblance	R carré (U)
22	4	1,0067780	0,0323

Test	Khi deux	Prob.>Khi deux
Rapport de vraisemblance	2,014	0,7333
Pearson	1,791	0,7741

Analyse de contingence de log(MRD1 SANG) par Rechute

Graphique en mosaïque

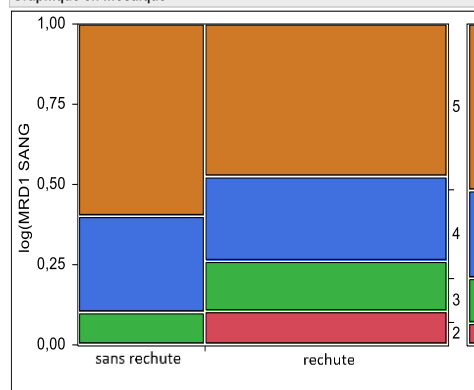


Tableau de contingence

		log(MRD1 SANG)				
		3	4	5		
Dénombrement 2	% du total	0	1	3	6	10
% de colonnes		0,00	3,45	10,34	20,69	34,48
% de lignes		0,00	25,00	37,50	40,00	
Rechute		0,00	10,00	30,00	60,00	
1		2	3	5	9	19
		6,90	10,34	17,24	31,03	65,52
		100,00	75,00	62,50	60,00	
		10,53	15,79	26,32	47,37	
		2	4	8	15	29
		6,90	13,79	27,59	51,72	

Tests

Nombre d'observations	Degrés de liberté	-Log-vraisemblance	R carré (U)
29	3	1,0443660	0,0312

Test	Khi deux	Prob.>Khi deux
Rapport de vraisemblance	2,089	0,5542
Pearson	1,446	0,6947

Analyse de contingence de log MRD2 BM sur moelle (AA) post-C1 par Rechute

Graphique en mosaïque

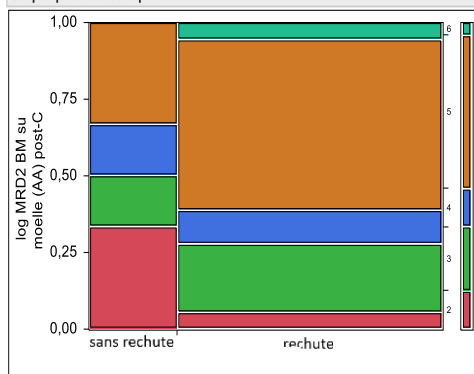


Tableau de contingence

		log MRD2 BM sur moelle (AA) post-C1					
		2	3	4	5	6	
Dénombrement 2	% du total	2	1	1	2	0	6
% de colonnes		8,33	4,17	4,17	8,33	0,00	25,00
% de lignes		66,67	20,00	33,33	16,67	0,00	
Rechute		33,33	16,67	16,67	33,33	0,00	
1		1	4	2	10	1	18
		4,17	16,67	8,33	41,67	4,17	75,00
		33,33	80,00	66,67	83,33	100,00	
		5,56	22,22	11,11	55,56	5,56	
		3	5	3	12	1	24
		12,50	20,83	12,50	50,00	4,17	

Tests

Nombre d'observations	Degrés de liberté	-Log-vraisemblance	R carré (U)
24	4	1,7682118	0,0556

Test	Khi deux	Prob.>Khi deux
Rapport de vraisemblance	3,536	0,4724
Pearson	3,733	0,4433

Analyse de contingence de log MRD2 BM sur sang (AB) post-C1 par Rechute

Graphique en mosaïque

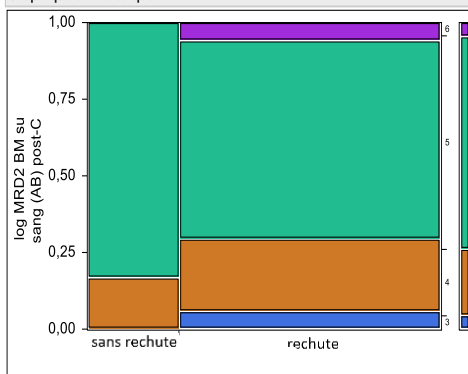


Tableau de contingence

		log MRD2 BM sur sang (AB) post-C1					
		1	3	4	5	6	
Dénombrement 0	% du total	0	0	0	1	5	6
% de colonnes		0,00	0,00	0,00	4,35	21,74	26,09
% de lignes		0,00	0,00	0,00	20,00	31,25	0,00
Rechute		0,00	0,00	0,00	16,67	83,33	0,00
1		0	0	1	4	11	17
		0,00	0,00	4,35	17,39	47,83	73,91
		0,00	0,00	100,00	80,00	68,75	100,00
		0,00	0,00	5,88	23,53	64,71	5,88
		0	0	1	5	16	23
		0,00	0,00	4,35	21,74	69,57	4,35

Tests

Nombre d'observations	Degrés de liberté	-Log-vraisemblance	R carré (U)
23	3	0,76178919	0,0387

Test	Khi deux	Prob.>Khi deux
Rapport de vraisemblance	1,524	0,6768
Pearson	1,023	0,7956

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Devenir des patients atteints de leucémie aiguë myéloblastique NPM1 mutée au CHU de Limoges : étude de cohorte rétrospective.

Introduction : Les leucémies aiguës myéloblastiques présentant une mutation NPM1 sont celles les plus fréquemment observées, dans environ 30 % des cas. Bien que classiquement associée à un pronostic favorable, il existe encore une part trop importante de rechutes et de décès liés à cette maladie. L'objectif de notre étude était de réaliser une analyse descriptive des patients pris en charge à Limoges puis d'identifier des facteurs associés à une rechute de la maladie.

Méthode : Il s'agit d'une étude de cohorte observationnelle, descriptive et comparative, rétrospective, monocentrique, réalisée chez les patients hospitalisés au Centre Hospitalier Universitaire DUPUYTREN de Limoges entre le 1^{er} Janvier 2010 et le 1^{er} Janvier 2024.

Résultats : 61 patients ont été inclus dans notre étude, avec un âge médian de $58 \pm 7,5$ ans, 56% d'hommes, un caryotype normal dans 77% des cas et un pronostic favorable dans 59% des cas. La survie médiane de notre cohorte est de 5,82 ans avec un plateau se stabilisant autour de 45% de survie et 11% de décès précoce. Une absence de rechute sera constatée chez 28% des patients en RC1, 35% des patients en RC2 et 5% des patients en RC3. Au total, 44% des patients auront bénéficié d'une allogreffe. Aucun facteur prédictif de rechute ne s'avérera statistiquement significatif en analyse univariée.

Conclusion : Identifier rapidement et efficacement les patients atteints de LAM NPM1 mutée à haut risque de rechute est en enjeu majeur afin de pouvoir leur proposer une prise en charge la plus adaptée possible.

Mots-clés : LAM, NPM1, MRD, allogreffe

Outcome of patients with NPM1 mutated acute myeloblastic leukaemia at Limoges University Hospital : retrospective cohort study.

Introduction : Acute myeloblastic leukaemia with an NPM1 mutation is the most frequently observed form of leukaemia, accounting for around 30% of cases. Although classically associated with a favourable prognosis, there are still too many relapses and deaths associated with this disease. The aim of our study was to carry out a descriptive analysis of patients treated in Limoges and to identify factors associated with relapse of the disease.

Method : This was a single-centre, retrospective, descriptive and comparative observational cohort study of patients hospitalised at the DUPUYTREN University Hospital Centre in Limoges between 1st January 2010 and 1st January 2024.

Results : 61 patients were included in our study, with a median age of 58 ± 7.5 years, 56% men, a normal karyotype in 77% of cases and a favourable prognosis in 59% of cases. Median survival in our cohort was 5.82 years, with a plateau stabilising at around 45% survival and 11% early death. No relapse was observed in 28% of patients in CR1, 35% in CR2 and 5% in CR3. In all, 44% of patients will have received an allograft. No factor predictive of relapse was found to be statistically significant in univariate analysis.

Conclusion : Rapid and effective identification of patients with NPM1 mutated AML at high risk of relapse is a major challenge in order to be able to offer them the most appropriate treatment possible.

Keywords : AML, NPM1, MRD, allograft, allogeneic stem cell transplantation

