

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2022

2022 TOU3 1557

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Pierre-Luc MOUCHEL

le 24 mai 2022

VITAMINOTHERAPIES DANS LES LEUCEMIES
AIGUES MYELOIDES

Directeur de thèse : Pr Christian RECHER

JURY

Monsieur le Professeur Loïc YSEBAERT

Président

Monsieur le Professeur Christian RECHER

Assesseur

Madame le MCU-PH Sarah BERTOLI

Assesseur

Monsieur le le MCU-PH François VERGEZ

Assesseur

Madame le Docteur Suzanne TAVITIAN

Suppléant



TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2020

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. ADOUE Daniel	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire associé	M. NICODEME Robert
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. BONNEVILLE Paul	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire Associé	M. BROS Bernard	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. RISCHMANN Pascal
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. RIVIERE Daniel
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges		
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette		
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline		
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean		
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel		
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.		
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique		
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy		
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel		
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri		
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean		
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.		
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel		
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean		
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard		
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard		
Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles		
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard		
Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques		
Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle		
Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles		
Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques		
Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves		
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis		
Professeur Honoraire	M. GRAND Alain		
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard		
Professeur Honoraire	M. HOFF Jean		
Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis		
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves		
Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques		
Professeur Honoraire	M. LANG Thierry		
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche		
Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy		
Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck		
Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Yves		
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul		
		Professeur Honoraire	M. ALBAREDE Jean-Louis
		Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis
		Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe
		Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth
		Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri
		Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck
		Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard
		Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude
		Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard
		Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues
		Professeur Honoraire	M. CONTE Jean
		Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel
		Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri
		Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
		Professeur Honoraire	M. DELISLE Marie-Bernadette
		Professeur Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard
		Professeur Honoraire	M. GRAND Alain
		Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
		Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
		Professeur Honoraire	M. LANG Thierry
		Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
		Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Yves
		Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
		Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
		Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
		Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
		Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
		Professeur Honoraire	M. MURAT
		Professeur Honoraire	M. RISCHMANN Pascal
		Professeur Honoraire	M. RIVIERE Daniel
		Professeur Honoraire	M. ROQUES-LATRILLE Christian

Professeurs Emérites

Professeur ADER Jean-Louis	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur SARRAMON Jean-Pierre
Professeur ARBUS Louis	Professeur SIMON Jacques

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : D. CARRIE

P.U. - P.H.

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

2ème classe

M. AMAR Jacques	Thérapeutique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BLANCHER Antoine (C.E)	Immunologie (option Biologique)
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT David	Neurologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique
M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-entérologie
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. GAME Xavier	Urologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'urgence
M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale
M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. MALAVALD Bernard	Urologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU Bruno	Maladies Infectieuses
M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
Mme MOYAL Elisabeth (C.E)	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PAUL Carle (C.E)	Dermatologie
M. PAYOUX Pierre	Biophysique
M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. PERON Jean-Marie	Hépatogastro-entérologie
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. RECHER Christian(C.E)	Hématologie
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire
M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépatogastro-entérologie

Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. CAVAINAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. PAGES Jean-Christophe	Biologie cellulaire
Mme PASQUET Marlène	Pédiatrie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. SIZUN Jacques	Pédiatrie
Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

P.U. Médecine générale

M. MESTHÉ Pierre

Professeur Associé Médecine générale

M. ABITTEBOUL Yves
M. POUTRAIN Jean-Christophe

Professeur Associé en Bactériologie-Hygiène

Mme MALAVALD Sandra

P.U. Médecine générale

M. OUSTRIC Stéphane (C.E)

Professeur Associé de Médecine Générale

Mme IRI-DELAHAYE Motoko

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
M. BERRY Antoine	Parasitologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Amaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. DELORD Jean-Pierre (C.E)	Cancérologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Héliène (C.E)	Endocrinologie
M. HUYGHE Eric	Urologie
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie
M. MARQUE Philippe (C.E)	Médecine Physique et Réadaptation
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. SAILLER Laurent (C.E)	Médecine Interne
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme URO-COSTE Emmanuelle (C.E)	Anatomie Pathologique
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie

Professeur Associé de Médecine Générale

M. STILLMUNKES André

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H.

2ème classe

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Oto-rhino-laryngologie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FARUCH BILFELD Marie	Radiologie et imagerie médicale
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
Mme LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MARCHÉIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. PUGNET Grégory	Médecine interne
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. TACK Ivan	Physiologie
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. YSEBAERT Loïc	Hématologie

P.U. Médecine générale

Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

Professeur Associé de Médecine Générale

M. BOYER Pierre

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN
37, allées Jules Guesde – 31062 Toulouse Cedex

M.C.U. - P.H.

M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie
Mme BELLIERES-FABRE Julie	Néphrologie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion
M. BIETH Eric	Génétiq
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAGNE Myriam	Ophtalmologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
M. CURROT Jonathan	Neurologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDI Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MASSIP Clémence	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
Mme PERROT Aurore	Hématologie
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie

M.C.A. Médecine Générale

Mme FREYENS Anne
M. CHICOLAA Bruno
Mme PUECH Marielle

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE- RANGUEIL
133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE cedex

M.C.U. - P.H

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme BREHIN Camille	Pneumologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
M. CHASSAING Nicolas	Génétiq
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme CORRE Jil	Hématologie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
M. GUERBY Paul	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et médecine nucléaire
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme SIEGFRIED Aurore	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
Mme VIJA Lavinia	Biophysique et médecine nucléaire
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie d'adultes

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel
M. ESCOURROU Emile

M.C.A. Médecine Générale

M. BIREBENT Jordan
Mme BOURGEOIS Odile
Mme BOUSSIER Nathalie
Mme LATROUS Leila

Remerciements

**VITAMINOTHERAPIES DANS LES LEUCEMIES
AIGUES MYELOIDES**

Table des matières

TABLE DES FIGURES	4
TABLE DES TABLEAUX	6
ABRÉVIATIONS	8
INTRODUCTION	1
A. Leucémies Aigues Myéloïdes	1
1. Epidémiologie	1
2. Leucémogénèse	2
a) Hématopoïèse normale	2
b) Cellule souche leucémique (CSL)	4
c) Le modèle « double HIT »	6
d) Hématopoïèse clonale	9
e) LAM et niche hématopoïétique	14
3. Signes cliniques	15
4. Diagnostic	16
5. Classification	17
6. Pronostic des LAM	20
a) Les facteurs intrinsèques au patient	20
b) Impact de la cytogénétique	21
c) Apport de la biologie moléculaire	23
7. Traitement des LAM	27
a) Phase d'induction	28
b) Phase de consolidation	34
c) Phase d'entretien	35
d) Evaluation de la réponse et maladie résiduelle	36
e) Patients non éligibles à la chimiothérapie à haute dose ou en rechute	Erreur ! Signet non défini.
B. La vitamine D	41
1. Généralités	41
2. Apport et statut en France	43
3. Mécanisme d'action de la vitamine D	44
4. Vitamine D et LAM	45
C. La vitamine C	49
1. Généralités	49
2. Apport et statut en France	50
3. Principaux mécanismes d'action de la vitamine C	51
4. Vitamine C et LAM	52
D. HYPOTHESES ET OBJECTIFS	59

II.	MATERIELS ET METHODE	60
A. Population de l'étude		60
B. Protocoles thérapeutiques entre 2015 et 2020		61
1. En première ligne		61
2. En deuxième ligne		62
C. Critères, normes et définitions employés		66
D. Recueil des données		68
E. Analyses statistiques		69
II.	RÉSULTATS	71
A. Description de la population d'étude		71
1. Au diagnostic		71
2. Caractéristiques des traitements reçus		79
3. Taux de complications		80
B. Impact de la supplémentation sur le statut vitaminique		83
1. Sur la vitamine C		83
2. Sur la vitamine D		84
C. Effet de la supplémentation sur la réponse au traitement		87
1. Impact de la supplémentation sur le taux de RC/RCi		87
a) Analyse univariée		87
b) Analyse multivariée		91
2. Impact de la supplémentation sur le taux de MRD1 négative		92
a. Analyse univariée		92
b. Analyse multivariée		94
c. Analyse des autres MRD		94
D. Effet de la supplémentation sur la survie globale		97
1. Analyse univariée		97
2. Analyse multivariée		99
E. Effet de la supplémentation sur L'EFS, la RFS et la CIR		103
1. Sur la survie sans événement (EFS)		103
2. Sur la survie sans rechute (RFS)		104
3. Sur l'incidence cumulée de rechute (CIR)		106
III.	DISCUSSION	109
A. Représentativité et taux de réponse		109

B. Impact sur le statut vitaminique	112
1. La vitamine C	112
2. La vitamine D	114
C. Impact sur les LAM <i>NPM1</i> mutées	115
D. Principales limites de notre étude	117
IV.	CONCLUSION
	119
ANNEXES	122
BIBLIOGRAPHIE	131

Table des figures

Figure 1 : Le modèle historique de l'hématopoïèse⁵ (Kaushansky NEJM, 2006).

Figure 2 : Le modèle du CLOUD-HSPCs⁸ (Velten Nat Cell Biol, 2017).

Figure 3 : Première approche de la hiérarchisation cellulaire dans la LAM¹¹ (Wang Trend Cell Biol, 2005).

Figure 4 : Complexité mutationnelle et pronostique dans les LAM à risque intermédiaire (A-B)³⁴ (Patel NEJM, 2012).

Figure 5 : A) Schéma de l'évolution d'une mutation au sein de la population de CSH. B) Evolution d'une CH lié à l'âge C) Evolution d'une CH par pression sélective externe (chimiothérapie)⁵¹ (Bowman Cell Stem Cell, 2018).

Figure 6 : Les différentes voies possibles pouvant aboutir à une LAM⁵¹ (Bowman Cell Stem Cell, 2018).

Figure 7 : Evolution clonale post traitement avec enrichissement d'une population de sous-clones minoritaire, disparition du clone majoritaire au diagnostic et acquisition d'événements secondaires⁶² (Walter NEJM, 2012).

Figure 8 : Les différentes étapes du métabolisme de la cytarabine avant d'arriver à la forme active Ara-CTP (Jatinder, 2018).

Figure 9 : Mécanisme d'action des anthracyclines¹²¹ (Henninger Cell Death Disease, 2017). Pour diminuer les supertours, les TOPII induisent une cassure double brin, avec passage contrôlé d'un des brins à travers la cassure créée. En présence d'anthracyclines, la TOPII n'est pas capable de religuer les brins d'ADN ce qui va aboutir à la dégradation du complexe TOPII/ADN/anthracycline et la formation d'une cassure double brin.

Figure 10 : Impact pronostique de la persistance des mutations récurrentes des LAM (Hasserjian Blood, 2020).

Figure 11 : Facteurs influençant la synthèse de la vitamine D¹⁵¹ (Passeron Br J Dermatol, 2019).

Figure 12 : Exemple de quantité de vitamine D dans certains produits de l'alimentation (Base de données Ciqual, ANSES).

Figure 13 : Apport satisfaisant (AS) et Limite supérieur de sécurité (LSS) des apports en vitamine D en µg/jour, d'après l'ANSES en mars 2022.

Figure 14 : Effet de la vitamine D sur les CSH et les CSL¹⁶³ (Paubelle Cell Rep, 2020).

Figure 15 : Oxydation de la vitamine C par l'oxygène.

Figure 16 : Exemple de quantité de vitamine C dans certains produits de l'alimentation (Base de données Ciqual, ANSES).

Figure 17 : Rôles physiologiques de la vitamine C (Doseděl Nutrients, 2021).

Figure 18 : Fonctionnement de TET2 et de son cofacteur la vitamine C²²⁴ (Yue Blood, 2020).

Figure 19 : Fonctionnement normal et aberrant des IDH (Marta Mellai livre : Evolution of the Molecular Biology of Brain Tumors and the Therapeutic Implications 2012).

Figure 20 : Leucémogénèse induite par les mutations *TET2/IDH_{1/2}/WT1¹⁷⁶* (Wang Mol Cell chem, 2015).

Figure 21 : Action de la vitamine C sur les mutations *TET2/IDH_{1/2}/WT1²³⁵* (Das Blood Cancer Journal, 2019).

Figure 22 : Impact de la vitaminothérapie sur le taux médian de vitamine C

Figure 23 : Impact de la vitaminothérapie sur le taux médian de vitamine D

Figure 24 : Courbes de survie globale des deux groupes de notre cohorte

Figure 25 : Courbes de survie globale dans le sous-groupe de LAM avec mutation de *NPM1*.

Figure 26 : Courbes de survie globale dans le sous-groupe de LAM sans mutation de *NPM1*.

Figure 27 : Courbes de l'EFS

Figure 28 : Courbes de la RFS

Figure 29 : Courbes de la CIR

Table des tableaux

Tableau 1 : Classification FAB⁷⁷ (Bennett BJH, 1976).

Tableau 1 : Classification OMS 2016⁷⁴ (Arber Blood, 2016).

Tableau 3 : Classification pronostique des anomalies cytogénétiques de LAM du Medical Research Council MRC⁸⁸ (Grimwade Blood, 2010).

Tableau 4 : Classification moléculaire et cytogénétique des LAM d'après les guidelines de l'ELN2017⁷⁵ (Döhner Blood, 2017).

Tableau 5 : Adaptés des critères de réponse de l'ELN2017⁷⁵ (Döhner *et al*, Blood, 2017).

Tableau 6 : D'après les critères 2021 de l'ELN sur la MRD⁹⁹ (Heuser Blood, 2021).

Tableau 7 : Caractéristiques cliniques des patients au diagnostic.

Tableau 8 : Caractéristiques biologiques des patients au diagnostic.

Tableau 9 : Caractéristiques pronostiques des LAM de notre cohorte au diagnostic.

Tableau 10 : Caractéristiques moléculaires des LAM de notre cohorte au diagnostic.

Tableau 11 : Caractéristiques vitaminiques des inclus de notre cohorte au diagnostic.

Tableau 12 : Thérapeutiques anti leucémique reçus par les patients de notre cohorte.

Tableau 13 : Complications au cours de l'induction.

Tableau 14 : Effet biologique de la supplémentation en fin d'induction

Tableau 15 : Taux sanguin de vitamine C à J1 et J21 dans le groupe supplémenté

Tableau 16: Comparaison des taux de vitamine D entre les deux groupes.

Tableau 17 : Principaux facteurs cliniques prédictifs de la RC/RCi

Tableau 18 : Principaux facteurs biologiques prédictifs des LAM au diagnostic de la RC/RCi

Tableau 19 : Autres facteurs biologiques prédictifs de la RC/RCi

Tableau 20 : Facteurs prédictifs de la réponse composite en analyse multivariée

Tableau 21 : Facteurs prédictifs d'une MRD1 négative en analyse univariée

Tableau 22 : Facteurs prédictifs de MRD1 négative en analyse multivariée

Tableau 23 : Analyse univariée portant sur les autres MRD

Tableau 24 : Facteurs prédictifs de la survie globale en analyse univariée

Tableau 25 : Analyse multivariée des facteurs prédictifs de la survie globale chez les patients *NPM1* mutés.

Tableau 26 : Analyse multivariée des facteurs prédictifs de l'EFS

Tableau 27 : Analyse multivariée des facteurs prédictifs de la RFS

Tableau 28 : Analyse multivariée des facteurs prédictifs de l'incidence cumulée de rechute

Abréviations

2

2-HG: 2 hydroxyglutarate

5

5,6-EC: 5,6 epoxycholesterol

A

ABC: ATP binding cassette
ACD: autophagic cell death
AEBS: antiestrogen binding site
Akt: Protein Kinase B
AKT: protein kinase T
AP: autophagosome
ARAC: Aracytine
ASXL1: additional sex combs like
ATP: adenosine tri-phosphate

B

BAD: BCL2 associated agonist of cell death
BAK: BCL2 antagonist killer
Bax: BCL2 associated X apoptosis
Bcl-2: B Cell Lymphoma 2
Bcl-XL: B Cell Lymphoma extra large
BFU-E: Burst Forming Unit Erythroid
BID: BH3 interacting domain death agonist
BOM: Biopsie Ostéo-Médullaire

C

CBF: core binding factor
CEBP: CCAAT Enhancer Binding Protein
CEBPA: CCAAT enhancer binding protein alpha
CFU: colony-forming unit
CFU-E: Colony Forming Unit Erythroid
CFU-GEMM: Colony forming Unit Granulocyte Erythrocyte Macrophage and Megakaryocyte
CFU-GM: Colony forming Unit Granulocyte and Macrophage
CFU-L: colony forming unit leukemia
CFU-Meg: Colony Forming Unit Megakaryocyte

CFU-S: Colony Forming unit Spleen
ChEH: cholesterol epoxyde hydrolase
CIR: Incidence Cumulée de Rechute

CLDX: cell line derived xenograft
CLR: cellule leucémique résistante
CRTC1: CREB regulated transcription co-activator 1
CSH: cellule souche hématopoïétique
CSL: Cellule souche leucémique
CSM: cellule souche mésenchymateuse
CT-CSH: court term cellule souche hématopoïétique
CXCL12: C-X-X motif chemokine ligand 12
CXCR4: C-X-C chemokine receptor type 4

D

DD: Death Domaine
DED: Death Effector Domaine
DNA: dexoxyribonucleotide
DNMT3A: Dexoxyribonucleotide cytosine 5 methyltransferase 3A

E

EFS: Survie sans évènement
EPO: Erythropoietine
ERR α : estrogen related receptor alpha

F

FAB: French-American-British
FADD: Fas-associated protein with death domain
FAO: fatty acid oxidation
FLT3: Fms-Like Tyrosine Kinase type 3
FLT3-ITD: FLT3 internal tandem duplication

G

GATA1: Globin Transcription Factor 1
GATA2: Globin Transcription Factor 2
GM-CSF: Granulocyte and Macrophage Colony Stimulating Factor

G-SCF: Granulocyte Colony-Stimulating Factor

H

HIF-1 α : Hypoxia inducible factor 1 alpha

I

IDA: Idarubicine

IDH: Isocitrate dehydrogenase

J

JNK: c Jun N terminal kinase

L

LAL: Leucémie Aiguë Lymphoblastique

LAM: Leucémie Aiguë Myéloïde

LDL: low density lipoprotein

LDLR: LDL receptor, 50

LTC-IC: Long Term culture initiating cells

LT-CSH: Long Term cellule souche hématopoïétique

CT-CSH: Court Term cellule souche hématopoïétique

LXR: liver X receptor

M

MAPK: Mitogen Activated Protein Kinase

M-CSF: Macrophage Colony Stimulating Factor

MDR: multi drug resistance

MIM: membrane interne mitochondriale

MLL: Mixed Lineage Leukemia

Mixed-Lineage Leukemia

MOMP: mitochondrial outer membrane permeabilization

MTOC: microtubule organisateur centre

N

NF- κ B: Nuclear Factor κ B

NK: Natural Killer

NPM1: nucléophosmine

NRF: nuclear respiratory factor

O

ORP: oxysterols binding protein related protein

OS: Survie Global

OxPHOS: oxidative phosphorylation

P

PE: phosphatidylethanolamine

PFKFB3: phosphofructo-2kinase fructose 2.6 biphosphatase 3

PGC-1 α : PPARy coactivateur 1 α

PHF6: PHD Finger protein 6

PI3K: Phosphoinositide 3 Kinase

PINK1: PTEN induced putative kinase 1

PML: Promyelocytic Leukemia

R

RARalpha: Retinoic Acid Receptor alpha

RC: Rémission Complete

RFS: Survie Sans Rechute

ROS: Réactive Oxygene Species

RUNX1: Runt-Related Transcription Factor 1

RXR: recepteur X des rétinoïdes

S

Sca: stem cell antigen

SCF: Colony stimulating factor

SCID: Severe Combined ImmunoDeficiency

SMD: syndrome myélodysplasique

STAT3: signal transducer and activator of transcription 3

STAT5: signal transducer and activator of transcription 5

T

TET2: Tet Methylcytosine dioxygenase 2

TP53: tumor protein 53

TRAIL: TNF-related apoptosis-inducing ligand

U

ULK1/2: UNC51 like Ser/Thr Kinases
1/2

V

VEGF: Vascular Endothelial Growth
Factor

W

WT1: Wilms' tumor protein 1

INTRODUCTION

A. Leucémies Aigües Myéloïdes

En grec ancien, *leukos* signifiait « blanc » et *haima* le « sang ». Littéralement, leucémie veut dire « sang blanc », en raison de la couleur plus pâle voire blanchâtre du sang des patients hyperleucocytaires atteints de cette pathologie. Les leucémies aigües myéloïdes (LAM) représentent un groupe très hétérogène d'hémopathies malignes dont le dénominateur commun est d'être caractérisées par une prolifération clonale de cellules souches hématopoïétiques ou de progéniteurs myéloïdes dans la moelle osseuse et le sang¹ (Döhner NEJM, 2015). Ces cellules sont bloquées à un stade précoce de la différenciation hématopoïétique et sont appelées des blastes. La prolifération clonale s'accompagne d'une inhibition de l'hématopoïèse normale entraînant une insuffisance médullaire. Cette dernière engendre un déficit de production des différentes lignées de cellules sanguines et devient responsable de nombreuses cytopénies.

1. Epidémiologie

La LAM touche majoritairement les adultes avec une médiane d'âge au diagnostic de 68 ans. L'incidence augmente après 70 ans. D'après le rapport de l'institut national de veille sanitaire de 2018, et le rapport du SEER, Surveillance Epidemiology End Result Program, (<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/leuks.html>), les LAM restent des « cancers » relativement rares et représentent moins de 3,5% de l'ensemble des pathologies oncologiques d'après le. Le vieillissement de la population augmentant *de facto* leur incidence, on s'attend également à voir une augmentation des LAM secondaires aux traitements par chimiothérapies au vu de l'importante amélioration de la survie en oncologie solide² (Le Guyader-Peyrou, Institut national du cancer 2019). En France l'incidence des LAM était de 3430 cas en 2018 soit un taux d'incidence standardisé de 3,1 pour 100 000 personne-année chez l'homme et de 2,3 chez la femme. Chaque année, un peu plus de 210 nouveaux cas sont diagnostiqués dans l'ex région région Midi-Pyrénées (229 en 2018 ; 211 en 2019 ; 213 en 2020), les trois quarts étant âgés de plus de 60 ans (données DATAML). Chez l'adulte, les LAM affectent préférentiellement les hommes avec un sex-ratio de 1,1. Il existe relativement peu de facteurs de risque de développer une LAM. Dans la majorité de cas, aucune

étiologie n'est retrouvée, la LAM est alors qualifiée de « *de novo* ». On retrouve parmi les facteurs de risques identifiés :

- la trisomie 21, ou certaines anomalies génétiques,
 - l'exposition à des rayonnements ionisants,
 - certains produits chimiques (benzènes, hydrocarbures aromatiques...),
 - les thérapies anticancéreuses (agents alkylants, inhibiteurs de la topoisomérase-II...)
- qui peuvent favoriser le développement d'une LAM³ (Smith Blood, 2013). On qualifiera ces LAM de « therapy-related » (LAM-t). De même certaines hémopathies (syndrome myélodysplasique, syndromes myéloprolifératifs...) peuvent évoluer ultérieurement en LAM qui seront alors qualifiées de LAM secondaire⁴ (Dunbar Blood, 2020), et qui sont classiquement comme les LAM-t de moins bon pronostic que les LAM *de novo*.

2. Leucémogénèse

a) Hématopoïèse normale

Le tissu hématopoïétique présente une organisation pyramidale avec à son sommet la cellule souche hématopoïétique (CSH). Cette cellule pluripotente peut aisément être qualifiée de « cellule mère » de toutes les cellules sanguines. Elle possède des capacités d'auto-renouvellement et de différenciation. C'est la somme de ces deux propriétés qui permet aux CSH d'assurer l'homéostasie de toutes les cellules sanguines. La CSH va être à l'origine des progéniteurs, qui sont des cellules déjà engagées dans une voie de différenciation et qui ont donc perdu leur caractère pluripotent. En revanche les progéniteurs possèdent toujours leur capacité d'auto-renouvellement et ont acquis une capacité de prolifération accrue. Ces progéniteurs vont à leur tour mûrir en précurseurs qui sont des cellules possédant déjà les caractéristiques propres d'un seul lignage. Les précurseurs n'ont plus aucune capacité d'auto-renouvellement et leur potentiel prolifératif est faible. Ces derniers vont rapidement donner naissance aux cellules matures qui sortiront de la moelle pour rejoindre la circulation sanguine. L'hématopoïèse est finement régulée par un ensemble de signaux intrinsèques et extrinsèques. La finesse de cette régulation, modulée par les besoins de l'organisme, va permettre de contrôler le niveau de prolifération, de différenciation et d'auto-renouvellement de la CSH et de ses cellules filles, afin de maintenir un taux en cellules matures toujours adapté aux besoins de l'organisme. C'est cette harmonie qui va être bouleversée dans la leucémie aigüe.

Les progéniteurs se distinguent initialement selon leurs caractères : lymphoïdes ou myéloïdes, puis selon leur niveau d'engagement en différenciation dans les branches de l'hématopoïèse. On distinguait historiquement deux branches au sein de l'hématopoïèse. La branche dite lymphoïde qui donne naissance aux lymphocytes B et T ainsi qu'aux natural killer (NK), et la branche dite myéloïde qui donne naissance aux plaquettes, aux érythrocytes, aux monocytes et aux polynucléaires éosinophiles, basophiles et neutrophiles.

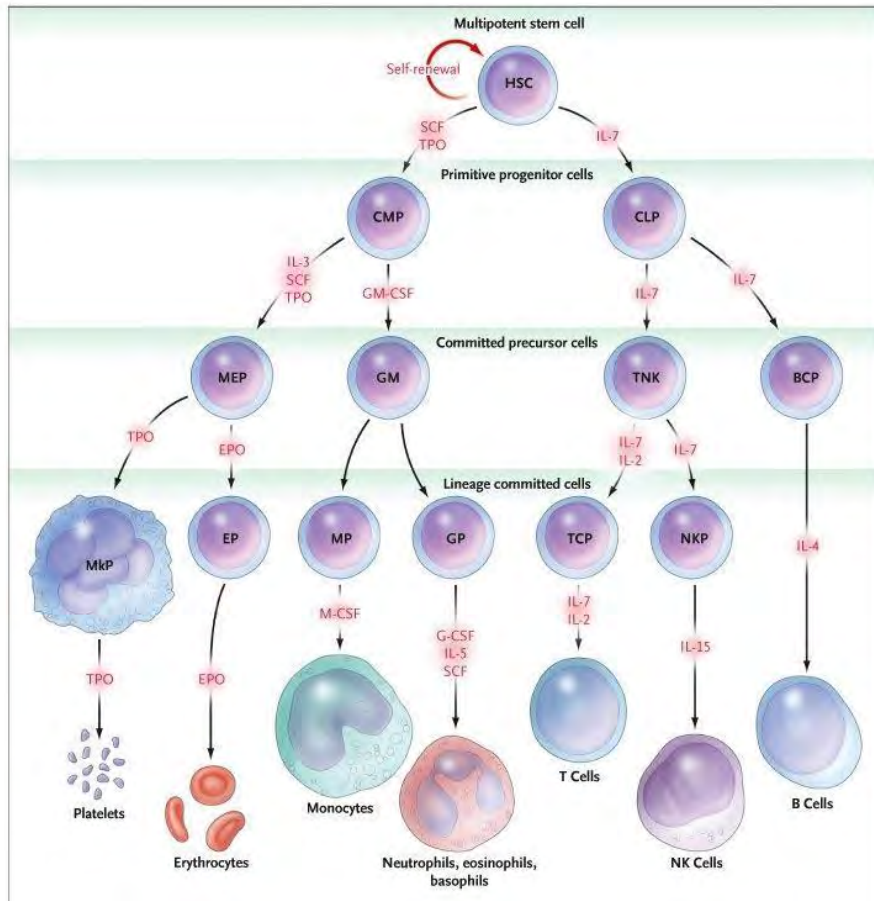


Figure 1 : Le modèle historique de l'hématopoïèse⁵ (Kaushansky NEJM, 2006).

Un autre modèle se développe dès 2013, notamment via les travaux de Görgens qui retrouvent que les polynucléaires neutrophiles ne proviennent que du LMPP alors que les éosinophiles et les basophiles ne peuvent provenir que du « common myeloid progenitor », le CMP⁶ (Görgens Cell rep, 2013). Il est supputé dès 2013 que les progéniteurs érythroïdes et mégacaryocytaires seraient directement connectés à la cellule souche hématopoïétique en étant le premier lignage perdu par la CSH⁷ (Yamamoto Cell, 2013). Progressivement, des études vont remettre de plus en plus en cause le caractère séquentiel de la différenciation hématopoïétique en

démontrant que des progéniteurs unipotents à long terme peuvent provenir directement des CSH. Les progrès technologiques dans les domaines de la transcriptomique, de la protéomique et l'avènement des analyses en « single cell » vont finir de déconstruire le modèle historique séquentiel de l'hématopoïèse au profit d'un modèle reposant sur un continuum de CSH faiblement engagées et donnant naissance à des progéniteurs à long terme unipotents : le « Continuum of LOW primed UnDifferentiated Hematopoietic stem- and Progenitor Cells », CLOUD-HSPCs⁸ (Velten Nat Cell Biol, 2017).

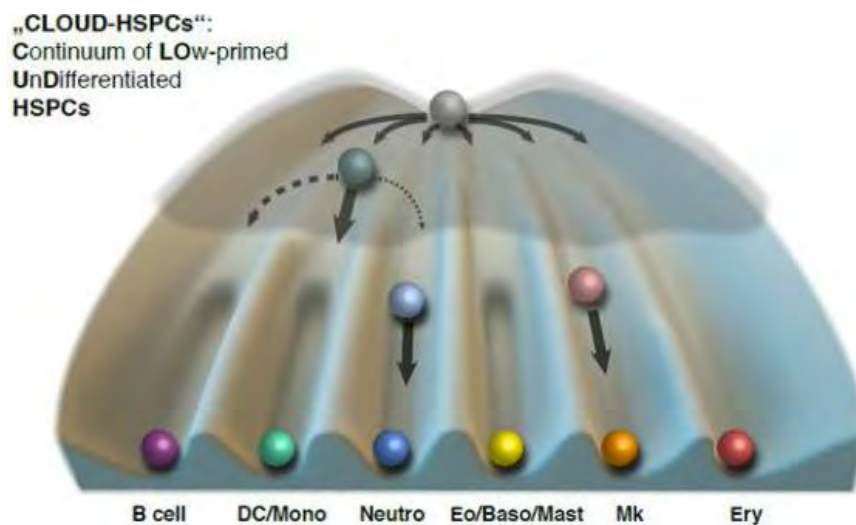


Figure 2 : Le modèle du CLOUD-HSPCs⁸ (Velten Nat Cell Biol, 2017)

La dérégulation de cette fine mécanique par le biais de mutations ou de remaniements chromosomiques peut conduire à une prolifération anormale de cellules matures d'une lignée, ou bien au blocage à un stade de la différenciation hématopoïétique d'un progéniteur dont l'expansion clonale aboutira à une leucémie aigüe.

b) Cellule souche leucémique (CSL)

L'hématopoïèse leucémique dérivant de l'hématopoïèse saine, elle peut s'envisager comme hiérarchisée de façon similaire. Tout en haut de la pyramide on retrouve la cellule souche leucémique (CSL) qui partagerait un certain nombre de points communs avec son homologue saine : quiescence, chimiorésistance... La principale caractéristique fonctionnelle des CSL est leur capacité à initier la maladie lors d'expériences de xénotransplantations chez des souris immunodéprimées et cela de façon sériée prouvant ainsi leur capacité d'auto-renouvellement⁹ (Bonnet Nat Med,

1997), on parle maintenant de « Leukemic Initiating Cell, LIC »¹⁰ (Hill Cancer Cell, 2006). Le niveau suivant correspond à des cellules ayant perdu la capacité d'auto-renouvellement au profit d'un fort pouvoir prolifératif et clonogénique. Cette population leucémique peut se voir comme le pendant des progéniteurs sains. Enfin tout en bas de la pyramide, on trouve le Bulk leucémique qui correspond à la majorité des cellules leucémiques bloquées en différenciation. Les rechutes peuvent aisément s'expliquer par la persistance de CSL chimiorésistantes et quiescentes qui vont réinitier la maladie à distance des chimiothérapies.

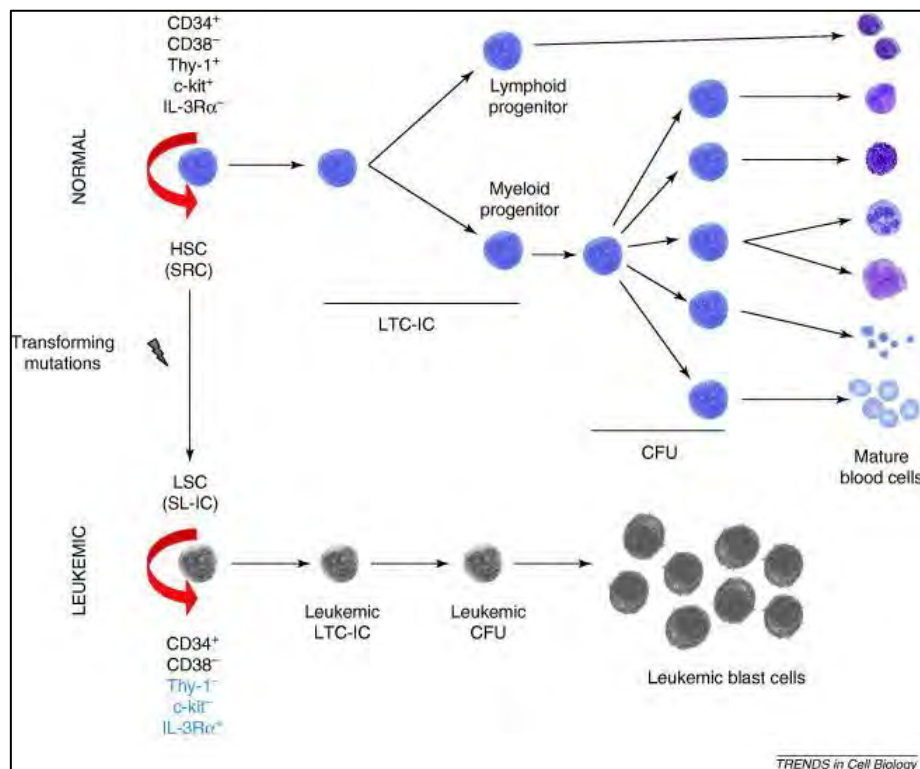


Figure 3 : Première approche de la hiérarchisation cellulaire dans la LAM¹¹ (Wang Trend Cell Biol, 2005)

Les CSL représentent donc la population d'intérêt à cibler dans la leucémie aiguë. Cependant leur rareté, moins de 1%, et leur hétérogénéité⁹ rend difficile leur caractérisation. Celle-ci repose sur les mêmes techniques que pour les CSH : cytométrie en flux, xélogreffes sériées, biologie moléculaire... Les caractéristiques de la CSL sont assez proches de celles de la CSH avec une fréquence augmentée dans le compartiment CD34+CD38-¹² (Lapidot Nature, 1994) et plus précisément le compartiment CD34+CD38-HLADR-Lin-CD71-¹³ (Blair Blood, 1998). La surreprésentation des CSL dans les compartiments immatures à l'image des CSH et leur rôle central dans la rechute se traduit cliniquement par un pronostic défavorable

pour les patients ayant plus de 1% de blastes CD34+CD38-CD123+¹⁴⁻¹⁶ (Vergez Haematologica, 2011; Zeijlemaker Leukemia, 2019; Vergez Cancers, 2020). Même s'il a été montré que le compartiment immature CD34+ CD38- est enrichi en CSL, les autres fractions cellulaires comportent également des CSL à des fréquences variables d'un patient à l'autre¹⁷ (Sarry JCI,2011). Cette caractérisation de la sous-population des CSL n'est pas sans conséquences cliniques. Il a été montré que le CD123 était sur-exprimé dans le compartiment immature CD34+CD38-¹⁸ (Jordan Leukemia, 2000), et de nombreux essais cliniques ciblant des protéines de surface dont le CD123 *via* des anticorps monoclonaux ou bispécifiques sont actuellement en cours pour tenter d'éradiquer les CSL¹⁹ (Uy Blood, 2021). Un enjeu majeur en oncologie est donc la compréhension des mécanismes ayant initié le processus de formation des CSL. Comprendre la leucémogénèse et mieux caractériser les événements ainsi que la cellule à la base de ce processus permettra idéalement de mieux traiter et guérir la LAM. L'analyse des mutations retrouvées dans les LAM a permis de mettre en évidence l'implication de très nombreuses familles de gènes.

c) Le modèle « double HIT »

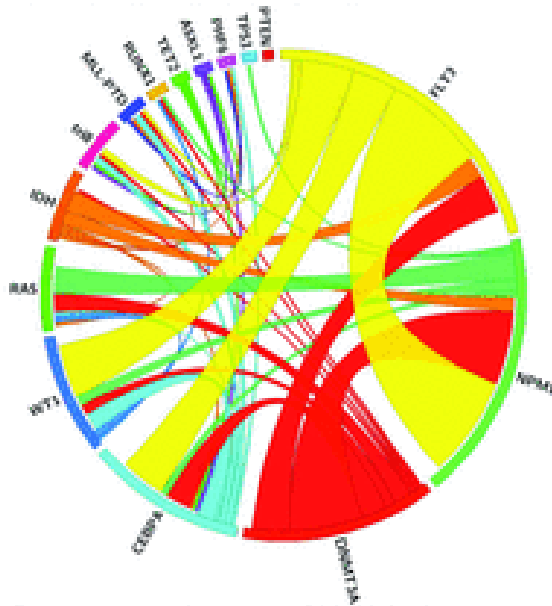
Pendant de nombreuses années, le développement de l'hématopoïèse leucémique a été basé sur le modèle du « two hits ». Cette théorie explique l'apparition d'une LAM par la coopération d'au moins deux événements oncogéniques²⁰ (Gilliland Cancer Cell, 2002). Ces deux événements mutationnels sont nécessaires pour induire la transformation leucémique des CSH ou des progéniteurs myéloïdes et se répartissent en deux catégories. Les mutations de type 1 correspondent à des modifications génétiques qui affectent principalement les gènes codant pour des acteurs du cycle cellulaire ou de la mort cellulaire. Ces mutations confèrent aux cellules un avantage de survie et/ou de prolifération cellulaire (FLT3, KIT, N-RAS ou K-RAS). Ces mutations vont aboutir à l'activation constitutive de voies de signalisation de survie ou de prolifération comme la voie des Mitogen-Activated Protein Kinases (MAPK), des Phosphoinositides 3-kinases (PI3K)/Akt (ou Protein Kinase B), des Signal Transducer and Activator of Transcription (STAT) ou du Nuclear Factor κB (NF-κB)²¹⁻²⁵ (Guzman Blood, 2001; Speck Nat Rev Cancer, 2002, Recher Blood, 2005; Guzman Blood, 2005; Dai BJH, 2010). Les mutations de type 2 correspondent à des anomalies génétiques qui vont bloquer la différenciation normale des cellules en perturbant la fonction des facteurs de transcription impliqués dans la régulation de la différenciation myéloïde

normale (AML1-ETO, AML-RARA)²⁶ (Kihara Nature, 2014), ou directement par la mutation de gènes codant pour des facteurs de transcription (CEBPa, MLL, GATA-1)²⁷ (Chan Cell Cycle, 2004).

Plusieurs grands projets de séquençage génétique en oncologie, dont le « Cancer genome atlas network », ont permis de mieux décrire le paysage mutationnel des LAM. La première découverte fut le faible nombre de mutations retrouvées, 13 en moyenne pour les patients atteints de LAM, en comparaison aux autres cancers (plus de 200 pour le cancer de vessie et plus de 600 pour le mélanome)^{28,29} (Greenman Nature, 2009; Cancer Genome Atlas Research Network NEJM, 2013). Le projet du « Cancer genome atlas network » a également permis de mieux caractériser les mutations présentes dans les blastes leucémiques de LAM. Celles plus fréquemment retrouvées portent principalement sur des gènes impliqués dans la différenciation, la prolifération ou le métabolisme. L'observation des co-occurrences montre que les mutations au sein des gènes de la signalisation (FLT3, KIT, RAS) sont associées aux translocations impliquant des facteurs de transcription (PML-RARA, CBFβ-MYH11, RUNX1-RUNX1T1). Le modèle « double HIT » illustre bien les mutations fréquemment retrouvées dans les LAM CBF (Flt3, Kit, Ras)³⁰ (Deguchi Leukemia, 2002). Cependant ce modèle ne fonctionne pas pour près de 40% des patients qui ne présentent pas de mutation au niveau des gènes de la signalisation³¹ (Grimwade Blood, 2016).

Les progrès du séquençage ont permis de mettre en évidence un nombre toujours plus grand de mutations dont certaines ne peuvent être définies comme de type 1 ou 2³¹⁻³³ (Shih Nat Rev Cancer, 2012; wang Science, 2013; Grimwalde Blood, 2016), on parle de mutations de type 3. Parmi les gènes mutés fréquemment retrouvés on peut citer les gènes du métabolisme avec *IDH1* et *IDH2* ainsi que les gènes régulant l'épigénome (*DNMT3A* (DNA (cytosine-5)-methyltransferase 3A), *TET2* (tet methylcytosine dioxygenase 2), *PHF6* (PHD Finger Protein 6), *ASXL1* (Additional Sex Combs Like 1). Ces mutations témoignent de la complexité de la biologie des LAM.

A Intermediate Cytogenetic Risk AML with Intermediate Mutational Risk Profile



B Intermediate Cytogenetic Risk AML with Unfavorable Mutational Risk Profile

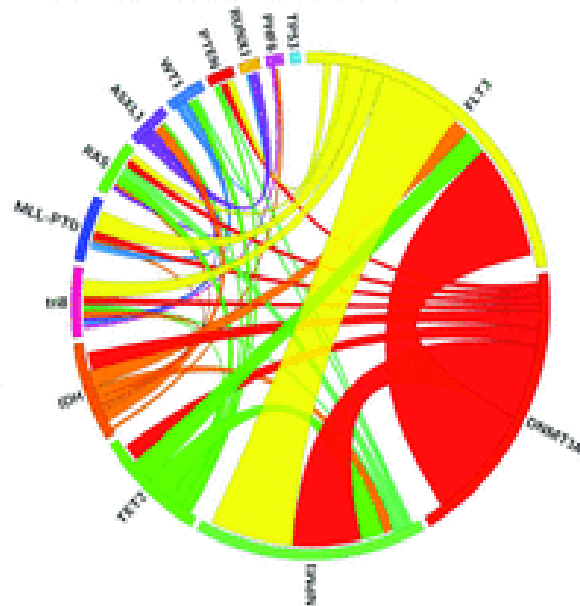


Figure 4: Complexité mutationnelle et pronostique dans les LAM à risque intermédiaire (A-B)³⁴ (Patel NEJM, 2012).

Initialement la leucémogénèse pouvait s'expliquer par l'apparition de cellules souches leucémiques (CSL) de deux façons différentes³⁵ (Jordan Oncogene, 2004) :

- soit la CSH a été la cible des événements oncogéniques
- soit un progéniteur l'a été.

En effet des études de profil d'expression génique ont permis de prouver que les CSL pouvaient provenir de progéniteurs hématopoïétiques plus matures ayant réacquis un potentiel d'auto-renouvellement, *via* des mutations comme *CEBPA*³⁶ (Kirstetter Cancer Cell, 2008), ou des remaniements chromosomiques comme *MLL-AF9*³⁷ (Krivtsov, Nature 2006). Lorsque les modifications touchent directement la CSH, cela nécessite moins d'événements que dans les progéniteurs puisque la capacité d'auto-renouvellement est déjà présente et n'a pas besoin d'être réactivée. La persistance des CSH durant toute la vie est un autre argument en faveur de la plus grande fréquence de leur implication dans la LAM. Les CSH vont pouvoir accumuler durant toute la vie des remaniements chromosomiques, des mutations et d'autres événements cytogénétiques. Au contraire, un progéniteur qui a une durée de vie limitée, va finir de se différencier et les cellules-filles qui en découleront vont mourir, sauf s'il a acquis une mutation lui conférant spécifiquement une capacité d'auto-renouvellement. La principale problématique rencontrée avec ce modèle porte sur le

réservoir des cellules pouvant accumuler ces mutations. En effet chez les CSH le taux de mutations est partiellement corrélé au taux de division, la nécessité d'acquérir plusieurs mutations dans une CSH semble donc statistiquement incompatible avec l'incidence des LAM en France. Lorsqu'un premier événement oncogénique a eu lieu, il est donc nécessaire que le nombre de cellules mutées s'expande largement afin que les phénomènes de dérive génétique, d'acquisition de nouvelles mutations et de sélection puissent avoir lieu. Le paradoxe de l'existence d'un tel réservoir de cellules pré-leucémiques a récemment été élucidé au travers d'un phénomène qui apparaît au cours du vieillissement est connu sous le nom d'hématopoïèse clonale.

d) Hématopoïèse clonale

Au cours de leur vie, les organismes accumulent des mutations voire des aberrations chromosomiques qui seront majoritairement sans conséquence clinique car survenant dans des régions non codantes ou n'intervenant pas sur des gènes codant pour des protéines capitales³⁸ (Alexandrov Nature, 2013). Cependant certaines de ces mutations vont conférer un avantage sélectif aux cellules (prolifération accélérée, résistance à l'apoptose, etc...) responsable d'une expansion clonale de la cellule dans laquelle elles ont eu lieu. Si ces cellules échappent à la surveillance du système immunitaire, elles pourront constituer un réservoir pour le développement de nombreuses maladies notamment oncologiques^{39,40} (Collado Nature, 2005; Schreiber Science, 2011). Le système hématopoïétique, composé de milliards de cellules avec un haut niveau de renouvellement, constitue un modèle parfait pour observer ces phénomènes. Comme vu précédemment, le système hématopoïétique est extrêmement structuré et hiérarchisé. La majorité des mutations, en particulier si elles surviennent dans des progéniteurs engagés en différenciation et ne bloquant pas cette dernière, seront éliminées par la simple différenciation terminale des cellules et leur mort programmée. Cependant, bien que la plupart des mutations somatiques présentent un effet qualifié de neutre⁴¹ (Welch Cell, 2012), certaines peuvent augmenter les capacités d'auto-renouvellement de la cellule souche, limiter ses capacités de différenciation ou augmenter sa résistance à l'apoptose. Cet effet aura pour conséquence de donner un avantage sélectif à la CSH concernée et pourra aboutir à son expansion clonale bien au-delà numériquement de l'expansion normale des autres CSH. L'avantage sélectif donné par ce type de mutation est le moteur de l'apparition de l'hématopoïèse clonale (CH). D'autres mécanismes vont ensuite

pouvoir entrer en jeu, comme la dérive stochastique des clones, la sélection de mutations secondaires et tertiaires dans la CSH ou les progéniteurs qui en découlent; l'une des conséquences possibles de cet état dit permissif est le développement d'une leucémie aigüe^{9,41-44} (Bonnet Nat Med, 1997; Reya Nature, 2001; Corces-Zimmerman PNAS, 2014; Welch Cell, 2012; Shlush Nature, 2014).

Depuis la découverte d'un biais de répartition de l'inactivation du chromosome X dans l'hématopoïèse en 1996⁴⁵ (Busque Blood, 1996), les progrès rapides de la biologie moléculaire et du séquençage haut-débit ont permis de détecter l'existence d'une hématopoïèse clonale à des niveaux toujours plus bas (actuellement moins de 0,0003%⁴⁶ (Young Nat Com, 2016)). Les premières études ciblant des gènes connus pour être impliqués dans le développement d'hémopathies dont la LAM ont permis de mettre en évidence l'implication de *TET2* ou de *DNMT3A*^{44,47} (Busque Nat Genet, 2012; Shlush Nature, 2014) dans l'hématopoïèse clonale des sujets âgés sains. Des études de séquençage haut débit non biaisées par le ciblage de gènes spécifiques comme le TCGA ont pu mettre en évidence l'implication de *DNMT3A*, *TET2*, *JAK2*, *ASXL1*, *SF3B1*, *PPM1D* et *TP53* ; tous ces gènes étant connus pour être impliqués dans la LAM ou le SMD⁴⁸⁻⁵⁰ (Xie Nat Med, 2014 ; Zink Blood, 2017 ; Lindsley NEJM, 2017).

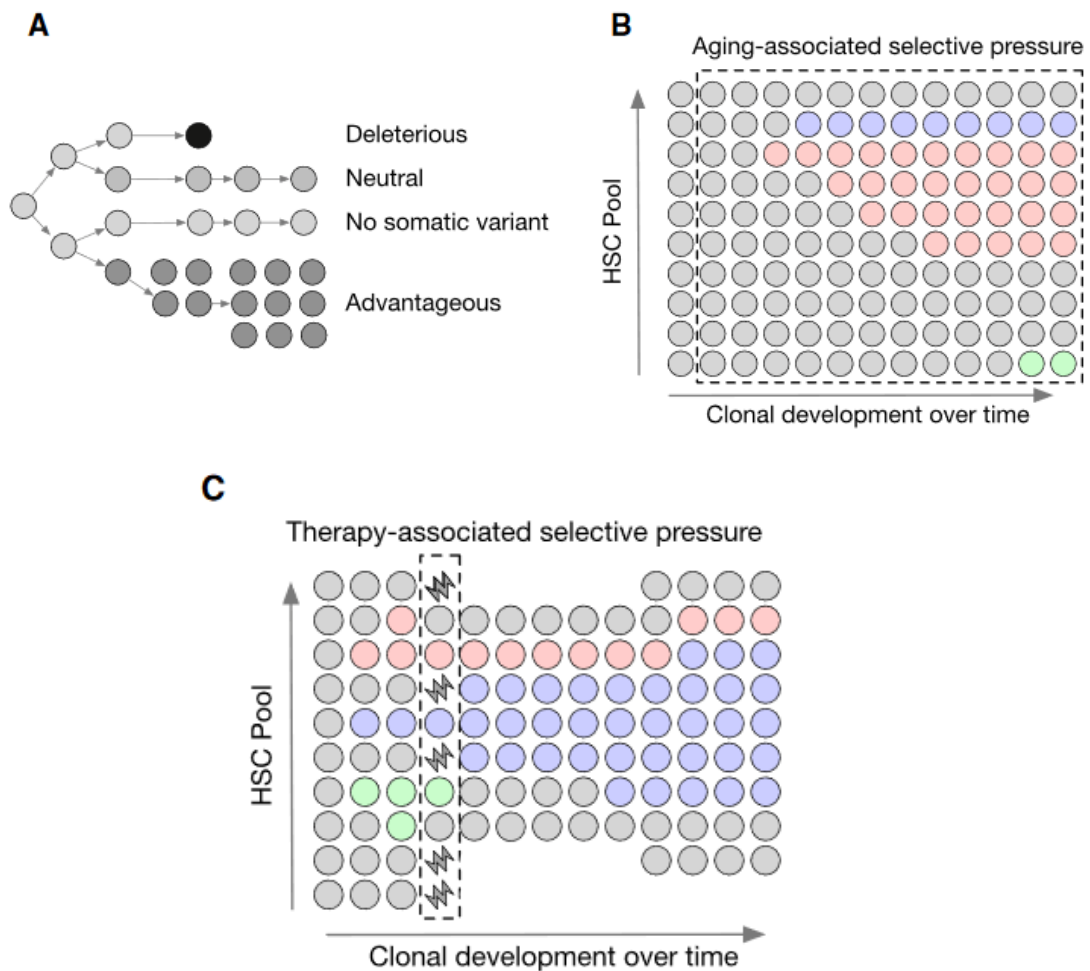


Figure 5 : A) Schéma de l'évolution d'une mutation au sein de la population de CSH. B) Evolution d'une CH lié à l'âge C) Evolution d'une CH par pression sélective externe (chimiothérapie)⁵¹ (Bowman Cell Stem Cell, 2018).

En plus de son impact sur le développement des hémopathies, il a été montré que la CH augmentait le risque cardio-vasculaire mais aussi probablement le risque d'autres cancers ou de diabète⁵²⁻⁵⁴ (Jaiswal NEJM, 2017; Coombs Cell Stem Cell, 2017; Jaiswal Science, 2019). Il a été clairement établi que l'existence d'une hématopoïèse clonale constituait un état pré-leucémique comme en témoigne l'augmentation du taux de LAM ou de SMD chez les patients atteints de CH et ayant par ailleurs une formule sanguine normale^{53,55} (Coombs Cell Stem cell, 2017 ; Genovese NEJM, 2014). Devant l'accumulation des données quant aux rôles de la CH dans l'apparition d'une hémopathie, il a été décidé de les classer comme suit :

- La CHIP pour Clonal hematopoiesis of undetermined significance - par analogie avec les gammopathies monoclonales,
- L'ARCH pour Age-Related CH,

- L'ICUS pour Idiopathic Cytopenias of Undetermined Significance,
- La CCUS pour Clonal Cytopenias of Undetermined Significance qui sont des états pré-SMD dans lesquels la CH est associée à des cytopénies sans signe cytologique de myélodysplasie.

Cette dernière entité évolue dans 75% des cas en un authentique SMD. La frontière entre ces entités est incertaine en raison du continuum qui peut exister entre CH et SMD. L'apparition d'une LAM peut être dépendante ou non de l'existence préalable d'une CH. En revanche une CH peut aboutir à une LAM de deux façons, soit par transformation du clone de la CH via l'acquisition de mutations secondaires et tertiaires, soit par l'évolution progressive de la CH en CCUS puis SMD puis LAM, ce qui est plus particulièrement fréquent chez les sujets âgés⁵¹ (Bowman Cell Stem Cell, 2018).

L'abaissement régulier des niveaux de détection interroge sur la notion de seuil à partir duquel la CH doit être considérée comme pathologique et non plus comme une simple évolution bénigne liée à l'âge. Il a été montré que 95% des sujets sains âgés de 50 à 60 ans présentaient une CH⁴⁶ (Young Nat Com, 2016), devant de tels résultats certains auteurs proposent un seuil de VAF (Variant Allelic Frequency) à 2% ; ce taux est cependant hautement dépendant du gène muté^{56,57} (Steensma Blood, 2015; Steensma Blood, 2020). Il semble également important, outre la détermination d'un seuil, d'identifier les ensembles géniques les plus à risque d'évoluer en LAM. Il a par exemple été démontré que les mutations TP53 et U2AF1 évoluaient plus fréquemment en LAM⁵⁸ (Abelson Nature, 2018). Il a également été récemment prouvé que les mutations de IDH1/2 pouvaient être retrouvées plusieurs années avant le développement d'une LAM et que leur présence engendraient un risque élevé de développer une LAM⁵⁹ (Desai Nat Med, 2018). De tels résultats suggèrent qu'il serait donc possible de détecter les patients les plus à risque avant l'apparition des symptômes, de les surveiller, voire de prévenir l'apparition d'une LAM en cas de mutations ciblables par exemple.

Les gènes associés à la modulation de l'épigénome sont les plus fréquemment retrouvés mutés dans l'hématopoïèse clonale. Les principaux sont *TET2*, *DNMT3A* et *ASXL1*. D'autres gènes fréquemment mutés dans les LAM comme *FLT3*, *NPM1* ou *IDH1/2*, sont rarement retrouvés mutés dans la l'hématopoïèse clonale. Bien que la

notion de gènes « drivers » soit débattue dans la LAM, cette différence de représentation des gènes pouvant aboutir à une LAM témoigne d'une sélection génétique et de processus différents entre LAM dérivant de CH et LAM de novo⁶⁰ (Inoue Cancer Cell, 2016). Il existe donc potentiellement deux mécanismes diamétralement opposés dans la physiopathologie des LAM. Le premier fait appel à un événement oncogénique majeur avec des échanges de matériels chromosomiques ou à une mutation dite driver qui va générer un état pré-leucémique aboutissant rapidement à une LAM. C'est le modèle qui se rapproche le plus des théories du « double hit » et dans lequel on va trouver les LAM avec des réarrangements cytogénétiques comme les CBF. Le second modèle passe par le développement d'une hématopoïèse clonale qui par sélection et expansion des clones va donner une LAM, ou un SMD pouvant lui-même devenir une LAM.

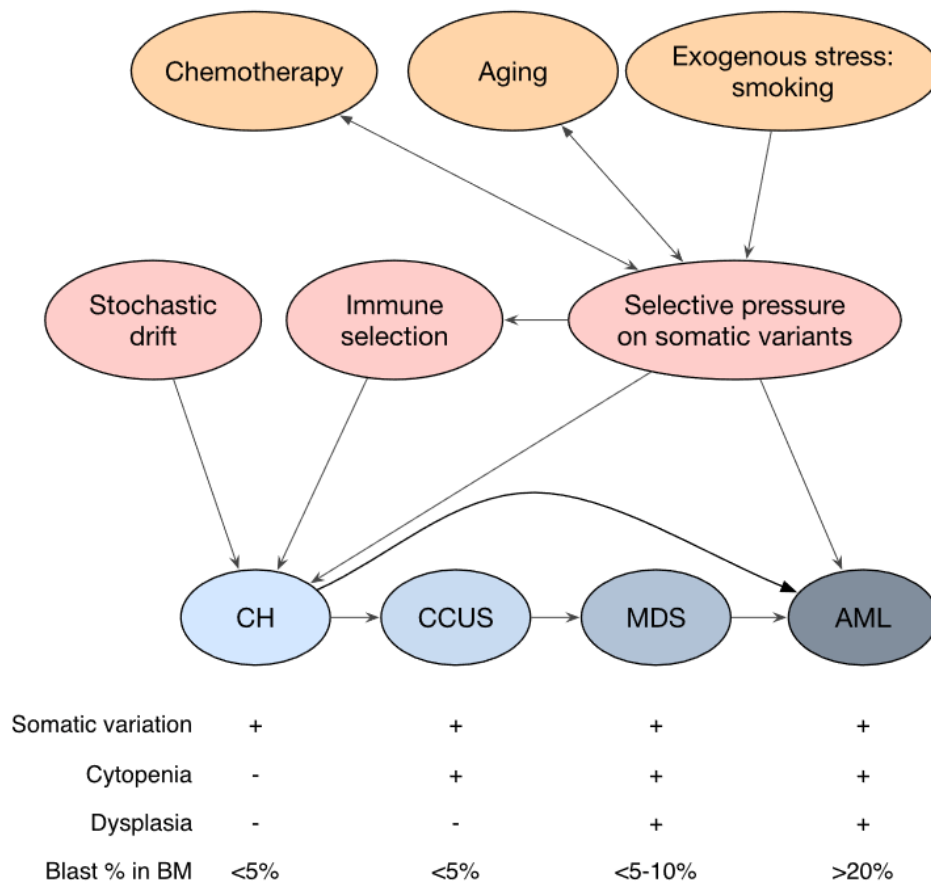


Figure 6: Les différentes voies possibles pouvant aboutir à une LAM⁵¹ (Bowman Cell Stem Cell, 2018)

Les LAM possèdent plusieurs clones de CHIP au diagnostic qui peuvent être considérés comme pré-leucémiques. En rémission post chimiothérapie, ces clones de CHIP peuvent avoir été éradiqués ou persister, leur persistance pouvant conduire à une rechute ou à l'apparition d'une seconde maladie. La sélection clonale ne s'arrête pas avec l'initiation de la chimiothérapie. Des travaux de séquençage au diagnostic et à la rechute ont permis de démontrer que le clone responsable de la rechute pouvait être : soit le clone originel ayant ou non acquis des mutations, soit un sous-clone déjà présent au diagnostic mais qui était alors minoritaire⁶¹ (Ding Nature, 2012).

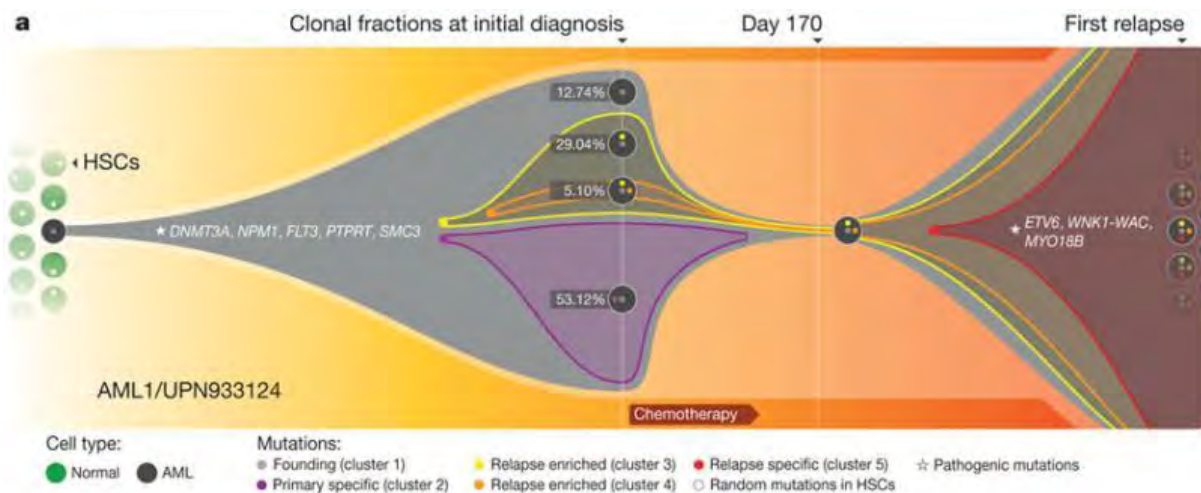


Figure 7: Evolution clonale post traitement avec enrichissement d'une population de sous-clones minoritaire, disparition du clone majoritaire au diagnostic et acquisition d'événements secondaires⁶² (Walter NEJM, 2012).

Le large éventail des possibilités induites par l'application des théories darwiniennes va aboutir à une grande diversité de LAM. L'ontogénèse des LAM est donc définie par le type de mutations précocement acquises⁶³ (Lindsley Blood, 2015) que la LAM provienne ou non d'une CH. Cependant cette vision phylogénique des LAM se préoccupe essentiellement de la cellule souche hématopoïétique ayant subi les événements oncogéniques alors qu'il est de plus en plus démontré que la LAM n'est pas seulement une maladie de la CSH mais bien de tout le microenvironnement.

e) LAM et niche hématopoïétique

Il a été prouvé que les cellules leucémiques sont dépendantes de leur micro-environnement qu'elles détournent à leur profit afin de faciliter leur prolifération et leur survie, favorisant ainsi la progression de la maladie⁶⁴ (Krause Nat med, 2013). Une des premières preuves de cette dépendance a été la démonstration *in vivo* d'un effet

anti-leucémique d'anticorps anti CD44⁶⁵ (Jin Nat Med, 2006). La prolifération rapide et incontrôlée des blastes leucémiques va aboutir à la création d'un microenvironnement plus pauvre en oxygène, on parle alors d'expansion de la niche hypoxique. Le composant HIF-1 α , régulé positivement par le manque d'oxygène se retrouve alors surexprimé dans les cellules leucémiques⁶⁶ (Forristal Leukemia, 2015) et va être utilisé par les blastes leucémiques comme un facteur pro-survie⁶⁷ (Koh Mol Cancer Therapeutics, 2008). Les cellules leucémiques vont également dénaturer les cellules stromales. Par exemple, le CXCR4 est surexprimé dans les cellules leucémiques post-chimiothérapie⁶⁸ (Sison BJH, 2013) et son blocage par un anticorps monoclonal a un effet anti-leucémique dans la LAM, en empêchant le homing correct des CSL qui ne peuvent alors pas exploiter les signaux pro-survie du microenvironnement⁶⁹ (Ladikou BJH, 2020). Il a même été récemment montré que les cellules stromales en contexte de stress sont capables de transférer leurs mitochondries fonctionnelles aux cellules de LAM. Ce transfert unidirectionnel de mitochondries est induit par les chimiothérapies classiquement utilisées chez les patients atteints de LAM et son abolition sensibilise les cellules de LAM aux agents cytotoxiques, prouvant qu'il s'agit d'un mécanisme de chimiorésistance⁷⁰ (Moschoi blood, 2016). Certaines études indiquent que le micro-environnement n'est pas seulement remodelé par la LAM mais pourrait même dans certains cas en être à l'origine. La mutation du gène *Dicer1* dans les CSM induit chez la souris un SMD et à terme une LAM⁷¹ (Raaijmakers Nature, 2010). Dans la LMC, la surexpression de la voie β -caténine/Notch ligand chez les ostéoblastes matures favoriserait la transformation leucémique⁷² (Kode Nature, 2014). Il a été prouvé dans un modèle murin que la mutation du gène *Sbds* dans les CSM induit un SMD comme dans le syndrome de Shwachman-Diamond alors que la mutation semble sans effet quand elle est générée dans les CSH⁷³ (Zambetti Cell Stem Cell, 2016). Ces résultats témoignent que la leucémie aigüe n'est pas simplement la maladie d'une cellule mais bien de tout son microenvironnement.

3. Signes cliniques

Les signes cliniques peuvent se diviser en deux catégories. Ceux directement liés à l'insuffisance médullaire, et ceux liés au syndrome tumoral qui concerne surtout les patients dits « hyperleucocytaires » c'est-à-dire ayant un taux élevé de cellules leucémiques dans le sang.

Les signes d'insuffisance médullaire peuvent se subdiviser en 3 catégories dont la sévérité peut varier d'un patient à l'autre :

- le syndrome anémique caractérisé par la pâleur, la fatigue, la dyspnée, ...
- le syndrome infectieux lié à la neutropénie qui doit être considéré comme une urgence thérapeutique même en l'absence de signe de gravité,
- le syndrome hémorragique induit par la thrombopénie et ou la présence d'une CIVD.

Les manifestations du syndrome tumoral sont par ordre de gravité décroissant :

- la leucostase cérébrale et pulmonaire,
- l'atteinte du système nerveux central, rare mais de mauvais pronostic,
- les chloromes
- la splénomégalie et les adénopathies,
- l'hypertrophie gingivale,
- les leucémides cutanées.

Les signes cliniques sont extrêmement variables d'un malade à l'autre selon le degré d'envahissement médullaire, mais aussi sanguin, par les cellules leucémiques. L'insuffisance médullaire peut ainsi être plus ou moins profonde, et le syndrome tumoral est fréquemment absent chez les patients non hyperleucocytaires au diagnostic. La symptomatologie peut donc être nulle, le diagnostic étant réalisé fortuitement lors d'un bilan sanguin de routine, ou se manifester par des signes allant d'une asthénie modérée à une détresse respiratoire sévère...

4. Diagnostic

Le diagnostic de LAM est porté grâce à une cytoponction de la moelle osseuse appelé myélogramme. Il est classiquement réalisé au sternum en l'absence de contre-indication (sternotomie, irradiation thoracique) ou en iliaque postérieur. Le myélogramme objective le plus souvent une moelle riche avec quasi disparition des lignées hématopoïétiques et un envahissement médullaire par 20% ou plus de blastes. Le diagnostic peut être affirmé lorsque le taux de blastes médullaires est supérieur ou égal à 20% sauf en cas d'anomalies chromosomiques récurrentes : t(8;21)(q22;q22.1), inv(16)(p13.1q22), t(16;16)(p13.1q22) ou t(15;17)(q22;q12) dont la seule présence permet de poser le diagnostic^{74,75} (Arber Blood, 2016; Döhner Blood, 2017). Lorsque l'os est trop dur ou que la moelle est inaspirable comme dans le cas des LAM7 et

des LAM secondaires à une myélofibrose notamment, une biopsie ostéo-médullaire (BOM) est réalisée.

Un immunophénotypage, un caryotype et des examens de biologie moléculaire devant comprendre au minimum pour les caryotypes normaux la recherche de mutations des gènes *NPM1*, *FLT3*, *IDH1/2*, *CEBP α* , *TP53* *RUNX1* et *ASXL1* sont également réalisés sur la cytoponction de moelle afin de préciser le sous-type de LAM, selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé des pathologies myéloïdes de 2016 qui fait actuellement référence. Ces examens vont également permettre de renseigner sur le pronostic afin de guider le choix et les décisions thérapeutiques comme le recours à une allogreffe de moelle. De plus la présence de certaines mutations peut permettre le recours à une thérapie⁷⁶ (Stone NEJM, 2017).

5. Classification

La première classification des LAM est cytologique : les LAM ont initialement été classées en fonction de critères morphologiques et cytochimiques, identifiés par l'œil de cytologistes chevronnés. C'est ce travail de caractérisation morphologique qui a permis l'avènement de la classification FAB (French-American-British) dans les années 70. Cette classification comporte 9 types de LAM : de M0 à M7 avec un sous-type M4eo, chaque stade correspondant à un blocage de maturation particulier⁷⁷ (Bennett BJH, 1976).

Type de LAM	Caractéristiques	Immunophénotypage	Anomalies chromosomiques	Incidence (%)
M0	Indifférenciée	CD33+CD13+CD34+CD15+CD16-	-7, +8,-X, -Y	3
M1	Myéloblastique Sans différenciation	CD33+CD34+HLADR+CD13+CD16 -	Très rare association avec t(19;22)	15-20
M2	Myéloblastique avec différenciation	CD33+CD34+HLADR+CD13+CD16 +	t(8;21) mais non exclusif	25-30
M3	Promyélocytaire	CD34-HLADR-CD13+	t(15;17)	5-10
M4	Myélomonocytaire	CD34+HLADR+	Inv16	25-30

		CD14+ (<50%) CD16+ (< 50%)		
M4E0	Myélomonocytaire avec éosinophiles		Inv16	
M5	Monoblastique/ monocytaire	CD34+HLADR+ CD14+ (> 50%) CD16+ (>50%)	11q23, Del(11), t(8;16)	2-10
M6	Erythroleucémie	CD34+HLADR+GPA+	Très complexe	<5
M7	Mégacaryoblastique	CD34+/- CD41+CD41b+HLADR+CD42+		<5

Tableau 2 : Classification **FAB**⁷⁷ (Bennett BJH, 1976).

Cependant, même si cette classification présente l'intérêt de pouvoir étiqueter rapidement les LAM en sous-groupes au moment du diagnostic, elle ne présente qu'un faible caractère pronostique, à l'exception des LAM3, LAM4Eo et des LAM6 et LAM7. L'amélioration des technologies de biologie moléculaire et de cytogénétique a permis l'apparition d'une nouvelle classification des LAM : la classification OMS en 2008, postérieurement modifiée en 2016 pour ajouter certaines mutations récurrentes. Ainsi les LAM sont classées en douze groupes majeurs plus précis^{74,78} (Vardiman Blood, 2009, Arber Blood, 2016).

Type de LAM	Caractéristiques
LAM avec anomalies génétiques récurrentes	LAM avec t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> LAM avec inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i> LAM avec t(15;17)(q22;q12) <i>PML-RARA</i> LAM avec t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLLT3-KMT2A</i> LAM avec t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i> LAM avec inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2, MECOM</i>

	LAM (megacaryoblastique) avec t(1;22)(p13.3;q13.3) ; <i>RBM15-MKL1</i>
Entité provisoire LAM avec BCR-ABL1	
LAM avec mutation NPM1	
LAM avec mutations bi allélique de CEBPA	
LAM avec mutation RUNX1	
« LAM associées à anomalies de type myélodysplasie », LAM-MRC	
LAM induite par une thérapie	Suite à l'utilisation d'agents alkylants ou d'autres composés
LAM sans spécificité particulière (LAM NOS)	<p>LAM avec différenciation minimale</p> <p>LAM sans maturation</p> <p>LAM avec maturation</p> <p>Leucémies aiguës myélo-monocytaires</p> <p>Leucémies aiguës monoblastique/monocytaires</p> <p>Leucémies aiguës érythroïdes</p> <p>Leucémies aiguës mégacaryoblastiques</p> <p>Leucémies aiguës basophiliques</p> <p>Panmyélose aiguë avec myélofibrose</p>
Sarcomes myéloïdes	
Prolifération myéloïdes liées au syndrome de Down (trisomie 21)	

Néoplasie à cellules dendritiques blastiques plasmocytoides	
Leucémies aiguës à lignage ambigu	<p>Leucémies aiguës indifférenciées</p> <p>« Mixed phenotype acute leukemia » (MPAL) avec t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i></p> <p>MPAL avec t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> réarrangé</p> <p>MPAL, B/myéloïde, NOS</p> <p>MPAL, T/myéloïde, NOS</p>

Tableau 3 : Classification OMS 2016⁷⁴ (Arber Blood, 2016).

6. Pronostic des LAM

Définir avec précision le pronostic d'un patient a toujours été un enjeu majeur quelle que soit la pathologie concernée. Mais il revêt une importance encore plus grande quand les traitements d'une maladie sont extrêmement lourds et potentiellement grevés d'une importante morbi-mortalité, bien que cette dernière ne cesse de baisser grâce au progrès des soins de supports et à une meilleure évaluation des risques intrinsèques liés au patient. L'objectif à terme est de pouvoir proposer le traitement le plus adapté à chaque patient afin de maximiser ses chances de guérison tout en réduisant la toxicité.

a) Les facteurs intrinsèques au patient

L'âge croissant, les comorbidités du patient et un « performance status » élevé (qui évalue l'état de santé général et la capacité à réaliser les activités du quotidien) prédisent souvent la mort prématurée liée au traitement⁷⁹ (Kantarjian cancer, 2006). Parmi tous les facteurs intrinsèques pouvant influencer le pronostic, l'âge a un impact majeur - cependant l'âge réel ne reflète pas toujours l'âge physiologique. Les polychimiothérapies intensives de l'induction et de la consolidation pouvant s'avérer toxiques chez des patients de plus de 60 ans⁸⁰ (Olin Blood, 2019). Des scores gériatriques ont été développés pour mieux prédire la tolérance afin d'éviter au maximum de sous ou de sur-traiter ces patients. Le plus reconnu à l'heure actuelle est le « Geriatric Assessment in Hematology », GAH^{81,82} (Wildiers JCO, 2014; Bonanad J Geria Oncol, 2015). Il a récemment été montré que l'évaluation gériatrique avec

réalisation d'un GAH modifiait la décision thérapeutique en hématologie chez un nombre significatif de patients témoignant de l'importance d'une prise en charge oncogériatrique⁸³ (Garric Eur J Haematol, 2020).

Les LAM des sujets âgés sont souvent de plus mauvais pronostic avec une prévalence accrue de caryotypes complexes et une plus grande fréquence de LAM secondaires à un syndrome myélodysplasique ou à un cancer traité par radiochimiothérapie, ce qui participe à expliquer les moins bons résultats thérapeutiques dans cette population. Mais même lorsqu'elles ne sont pas secondaires à un SMD ou au traitement d'un cancer, les LAM des sujets âgés présentent un pattern de mutations différent de celui des sujets jeunes⁸⁴ (Appelbaum Blood, 2006). Comme évoqué précédemment, ce phénomène s'explique par une leucémogénèse différente dérivant essentiellement d'une hématopoïèse clonale, qui elle-même a subi une importante sélection liée à l'âge⁵¹ (Bowman Cell stem Cell, 2018). L'existence de cette CH ayant déjà dérivé est un facteur de risque de rechute ou d'apparition d'une seconde LAM se développant à partir d'un clone de CH. Concernant le profil mutationnel, on retrouve logiquement une plus grande proportion de mutations *DNMT3A*, *ASXL1* et *TET2* qui sont les mutations classiquement fondatrices des CH, et de *TP53*^{63,75} (Lindsley Blood, 2015 ; Döhner Blood, 2017).

b) Impact de la cytogénétique

La résistance des cellules de LAM aux agents cytotoxiques est responsable du taux élevé de rechutes et de décès chez les patients. Les traitements vont sélectionner selon un modèle darwinien les clones chimio-résistants qui vont ensuite proliférer et rendre la maladie de moins en moins sensible à ces mêmes traitements. Malgré les avancées de la biologie moléculaire, les caractéristiques cytogénétiques établies depuis maintenant vingt ans avec la classification du MRC représentent toujours le facteur pronostique indépendant le plus important des LAM de *novo*⁸⁵⁻⁸⁸ (Grimwade Blood, 1998; Byrd et al., Blood 2002; Slovak Blood, 2000; Grimwade Blood, 2010). Aujourd'hui, afin de pallier les éventuels échecs de réalisation du caryotype et pour ne pas méconnaître des réarrangements cryptiques, les techniques de cytogénétiques conventionnelles sont complétées par des techniques de « Fluorescent In Situ Hybridization » (FISH).

- Caryotype de pronostic favorable

Parmi les LAM définies par un réarrangement chromosomique, on retrouve la LAM3, ou leucémie aiguë promyélocytaire. L'existence d'une thérapie ciblée et spécifique de cette leucémie aiguë la classe maintenant parmi le groupe dit de pronostic favorable. En dehors des LAM3, ce groupe est essentiellement composé par les LAM « Core Binding Factor » (CBF). Le CBF est un facteur de transcription hétérodimérique composé d'une sous-unité CBF α (AML1, aussi appelé RUNX1) liant l'ADN au niveau de régions régulatrices de type « enhancer », et d'une sous-unité ne liant pas l'ADN, CBF β . Les LAM-CBF sont porteuses soit de la translocation chromosomique t(8;21)(q22;q22) soit de l'inversion du chromosome 16 (p13;q22)(p13;q22) conduisant à la génération des protéines chimériques RUNX1-RUNX1T1 et CBF β -MYH11. Ces protéines chimériques conduisent à un blocage de la différenciation myéloïde. La protéine de fusion RUNX1-RUNX1T1 induit un blocage des LAM classiquement au stade M2. L'hétérodimère AML1/CBF β -MYH11 (fréquemment retrouvé dans les LAM4Eo ou LAM4 à éosinophiles) se comporte également comme un répresseur de la transcription en recrutant d'autres répresseurs et en modifiant l'acétylation des histones²² (Speck Nat reviews Cancer, 2002). Les LAM-CBF sont associées à des mutations du récepteur *KIT* dans 30% des cas et de *RAS*, ce qui est alors de pronostic moins favorable.

- Caryotype de pronostic intermédiaire

Ce groupe comporte les LAM à caryotype normal (50% des caryotypes) ou avec des anomalies chromosomiques dont la valeur pronostique est soit intermédiaire soit non encore clairement établie.

- Caryotype de pronostic défavorable

Les caryotypes complexes et monosomiques et d'autres anomalies de mauvais pronostic composent ce dernier groupe. Les LAM à caryotype complexe sont définies dans la classification du MRC comme comportant strictement plus de 3 anomalies et l'absence des anomalies favorables reconnue dans la classification OMS 2016.

Pronostic	Cytogénétique et anomalies associées	commentaire
Favorable	t(15;17)(q22;q21) t(8;21)(q22;q22) inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22)	Quelles que soient les anomalies additionnelles
Intermédiaire	Entités non classées comme favorable ou défavorable	
Défavorable	anomalie(3q) [sauf t(3;5)(q21~25;q31~35)] inv(3)(q21q26)/t(3;3)(q21;q26), add(5q), del(5q), -5, -7, add(7q)/del(7q), t(6;11)(q27;q23), t(10;11)(p11~13;q23), t(11q23) [sauf t(9;11)(p21~22;q23) et t(11;19) (q23;p13)] t(9;22)(q34;q11), -17/ anomalies (17p), Complexe (> 3 anomalies indépendantes)	Sauf anomalie associée à un pronostic favorable

Tableau 3 : Classification pronostique des anomalies cytogénétiques de LAM du Medical Research Council MRC⁸⁸ (Grimwade Blood, 2010)

c) Apport de la biologie moléculaire

L'apport de la biologie moléculaire^{31,63,75,89,90} (Schoch Leukemia, 2005; Lindsley Blood, 2015; Papaemmanuil NEJM,2016; Grimwade Blood, 2016; Döhner Blood, 2017) a permis d'affiner ces classifications pour aboutir à une classification cytogénétique et moléculaire des LAM en trois groupes pronostiques (Tableau 4).

Pronostic	Fréquence	Cytogénétiques et anomalies associées	Réponse à la CTI
Favorable	- sujet jeune : 10 à 15% - sujet âgé : <5%	t (8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i> CN avec mutation <i>NPM1</i> sans <i>FLT3-ITD</i> ou avec <i>FLT3-ITD^{faible}</i> CN avec mutation bi allélique de <i>CEBPA</i>	-Survie sans maladie à 5 ans de 70%.
Intermédiaire	65% des LAM	CN avec mutation <i>NPM1</i> et <i>FLT3-ITD^{haut}</i> CN sans mutation <i>NPM1</i> sans <i>FLT3-ITD</i> ou avec <i>FLT3-ITD^{faible}</i> t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLLT3-KMT2A</i> anomalie cytogénétique classée ni en favorable ni en défavorable	Taux de RC : 85% Survie sans maladie à 5 ans de 40 à 60%.
Défavorable	- sujet jeune : 20 à 25% - sujet âgé : 25 à 30%	t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i> t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> réarrangé t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i> inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2,MECOM(EVI1)</i> -5 or del(5q); -7; -17/abn(17p) Caryotype complexe (≥3 anomalies) Caryotype monosomique CN sans mutation <i>NPM1</i> et avec <i>FLT3-ITD^{haut}</i> mutation <i>RUNX1</i> mutation <i>ASXL1</i> mutation <i>TP53</i>	- Taux de RC 50% et durée de RC plus courte (6-8 mois) -Survie sans maladie à 5 ans de quelques % à 20%.

Tableau 4: Classification moléculaire et cytogénétique des LAM d'après les guidelines de l'ELN 2017⁷⁵ (Döhner Blood, 2017) (CN : caryotype normal).

Parmi les gènes impliqués dans cette classification et fréquemment mutés on retrouve :

Nucléophosmine (NPM1) : Elle appartient à la famille des protéines chaperonnes nucléaires⁹¹ (Borer Cell, 1989). C'est une protéine ubiquitaire. Elle est principalement impliquée dans la régulation de la synthèse des ribosomes, le contrôle de la duplication du centrosome et l'apoptose. Elle joue également un rôle dans la différenciation myéloïde. La mutation *NPM1* est retrouvée dans presque 50% des LAM de pronostic intermédiaire ce qui en fait la mutation la plus fréquente dans les LAM⁹⁰ (Papaemmanuil NEJM, 2016). Du fait d'insertions au sein de l'exon 12, la mutation va entraîner une relocalisation cytoplasmique aberrante⁹² (Falini NEJM, 2005). En plus de son caractère pronostique, cette mutation présente l'intérêt d'être stable et le plus souvent de persister à la rechute ce qui permet son utilisation pour quantifier moléculairement la maladie résiduelle⁹³⁻⁹⁵. (Haferlach Blood 2009; Hasserjian Blood, 2020; Heuser Blood, 2021).

CCAT/enhancer binding protein (CEBPA) est un facteur de transcription impliqué dans la prolifération cellulaire et la différenciation myéloïde⁹⁶ (Radomska Mol cell biology, 1998). Les mutations *CEBPA* sont présentes dans 10% des LAM, principalement les LAM1 et LAM2⁹⁷ (Schlenk NEJM, 2008). Les mutations sont de type « perte de fonction » *via* le blocage de la capacité de liaison à l'ADN de la protéine *CEBPA*. Elles confèrent un bon pronostic pour les patients ayant une LAM à caryotype normal. En l'absence de mutation défavorable, les mutations bi-alléliques de *CEBPA* sont de bon pronostic.

FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3) : qui est un récepteur à activité tyrosine kinase de type III. Il joue principalement un rôle dans la survie, la prolifération et la différenciation cellulaire. Les « mutations » du gène *FLT3* aboutissent à son activation constitutive. La deuxième mutation la plus fréquente est une mutation ponctuelle au sein du domaine tyrosine kinase, par substitution de l'acide aspartique D835 (mutation *FLT3*-TKD). Elle est présente dans 7 à 10% des cas⁹¹ (Thiede Blood, 2002). Sa valeur pronostique est mal établie. La mutation la plus fréquente consiste en l'insertion de courtes duplications en tandem d'acides aminés au sein de la région juxta-membranaire. Ces mutations sont appelées *FLT3-ITD* pour "*internal tandem duplication*". Elles sont présentes dans 25 à 30% des LAM à caryotype normal,

principalement des LAM *de novo*⁹¹. Elles sont souvent associées à une hyperleucocytose et à un plus mauvais pronostic. Concernant le seuil pronostique du ratio *FLT3-ITD* entre faible et élevé, il est de 0,5⁹² (Scheteling Blood, 2017). Une étude rétrospective a récemment pu confirmer cette séparation en 3 groupes de pronostic différent, basée sur la présence des deux mutations *NPM1* et *FLT3*⁹³ (Döhner Blood, 2020). A noter que des études récentes ont montré une amélioration significative du pronostic des patients *FLT3-ITD*⁹⁴ (Reville Am J Hematol, 2022).

Additional Sex combs Like 1 (ASXL1) code pour une protéine capable de se lier à la chromatine et responsable du remodelage de cette dernière, modulant ainsi l'expression de nombreux gènes. Les mutations d'*ASXL1* sont des événements impliqués dans l'hématopoïèse clonale et donc extrêmement précoces dans la leucémogénèse. De par leur implication dans l'hématopoïèse clonale ils sont plus fréquemment retrouvés chez les patients âgés (16%) que chez les sujets jeunes (3%) et contribuent ainsi au plus mauvais pronostic des patients âgés atteints de LAM.

Runt-related transcription factor 1 (RUNX1) code pour une des deux sous unités du « *Core Binding Factor (CBF)* ». Ce dernier est exprimé dans les cellules hématopoïétiques et régule de nombreux gènes impliqués dans l'hématopoïèse. La principale anomalie de *RUNX1* est la translocation t(8;21) qui est responsable du transcrit de fusion *AML1-ETO*. Cependant il existe également des mutations ponctuelles retrouvées dans environ 10% des LAM. Elles touchent généralement le domaine *RUNT* qui permet la dimérisation de *RUNX1* avec *CBFβ* et la liaison à l'ADN. Elles sont plus fréquemment retrouvées chez le sujet âgé et dans le groupe de cytogénétique intermédiaire où elles confèrent un pronostic défavorable.

Tumor Protein 53 (TP53) est le gène suppresseur de tumeur le plus important d'où son surnom de « genome keeper », le gardien du génome. Il est localisé sur le chromosome 17, plus précisément en 17p13, et code pour la protéine p53 qui est un facteur de transcription régulant de nombreux gènes du cycle cellulaire, de l'apoptose, de réparation de l'ADN⁹⁸... (Levine Nature, 1991). Les mutations de *TP53* sont présentes dans environ 10% des LAM, avec une augmentation de leur incidence dans les LAM secondaires aux traitements par chimiothérapies (LAM-t)⁹⁹ (Christiansen JCO, 2001) mais également chez les sujets âgés. Les anomalies de *TP53* dans les

LAM peuvent être soit des mutations ponctuelles soit des délétions. Les mutations de *TP53* sont également fréquemment retrouvées dans les LAM avec des anomalies caryotypiques de mauvais pronostic comme les del(17p), les caryotypes monosomiques et les caryotypes complexes où sa fréquence peut atteindre plus de 50%^{100,101} (Bowen Leukemia, 2009; Rucker Blood, 2012). Les mutations de *TP53* sont aujourd'hui considérées comme un des facteurs les plus importants de mauvais pronostic.

Certaines mutations également fréquentes des LAM seront détaillées plus en détails dans la partie sur la vitamine C. Cependant ces classifications actuelles basées sur le couple cytogénétique/biologie moléculaire risquent d'être remplacées dans les années à venir par une approche de « Whole Genome Sequencing », WGS. Les coûts d'un WGS ont en effet énormément diminué de même que le temps nécessaire à sa réalisation, et il a été très récemment publié qu'une approche par WGS permettait une meilleure stratification pronostique que celle actuelle de l'ELN 2017 basée sur le couple biologie moléculaire/cytogénétique¹⁰² (Duncavage NEJM, 2021).

7. Traitement des LAM

Dans cette partie nous développerons principalement la première ligne thérapeutique des patients éligibles à un traitement intensif. En l'absence de traitement, la survie d'un patient atteint de LAM n'excède pas quelques mois. L'objectif thérapeutique est donc d'allonger la survie tout en assurant une qualité de vie le plus acceptable possible. Si le patient est apte à supporter une chimiothérapie intensive, une chimiothérapie d'induction doit être débutée car la chimiothérapie intensive est aujourd'hui la seule stratégie ayant démontré sa capacité à guérir certains patients. La prise en charge varie en fonction des facteurs intrinsèques au patient et les caractéristiques de la maladie. L'objectif tend à une prise en charge de plus en plus individualisée de la maladie et du malade afin de maximiser les chances de succès tout en minimisant la iatrogénie. Les principaux déterminants de la prise en charge sont les facteurs pronostiques intrinsèques à la maladie et les facteurs intrinsèques au patient comme l'âge et les comorbidités. Le traitement conventionnel d'une LAM chez les sujets éligibles à un traitement curatif est basé sur une polychimiothérapie à haute dose. Leur principal effet secondaire, en dehors des problèmes gastro-intestinaux à type de vomissements, diarrhées et de mucite ou dans les cas les plus sévères

d'entérocolite neutropénique, est l'aplasie dite « post-chimiothérapie ». Cet état témoigne de l'incapacité transitoire de la moelle à fabriquer les cellules du sang en raison de la toxicité des chimiothérapies sur les progéniteurs hématopoïétiques sains. Le risque infectieux est alors maximal durant cette période. Le traitement standard s'est construit autour de deux classes médicamenteuses : la cytarabine (ARAC) et les anthracyclines¹⁰³ (Kreiter Med Klin, 1968). Le traitement se divise en 2 phases : une phase dite d'induction et une phase dite de consolidation.

a) Phase d'induction

Le traitement d'induction a pour objectif d'obtenir une rémission complète (RC), définie par une moelle comprenant moins de 5% de blastes, une disparition totale du syndrome tumoral, plus de 1G/L de polynucléaires neutrophiles et plus de 100G/L de plaquettes à l'hémogramme. Aujourd'hui cet objectif peut être revu à la hausse avec l'obtention d'une réponse moléculaire complète (RC MRDneg). Cette dernière se définit par l'obtention d'une RC associée à l'absence de détection d'un marqueur génétique par RT-qPCR ou l'absence de détection de maladie résiduelle par cytométrie en flux⁷⁵ (Döhner Blood, 2017). L'évaluation de la réponse au traitement et l'importance de la MRD seront détaillés ultérieurement.

Le traitement d'induction repose sur un schéma classiquement dit « 3+7 » associant une anthracycline, la daunorubicine, l'idarubicine ou la mitoxantrone, à la cytarabine. Depuis les années 70^{103,104} (Kreiter Med Klin, 1968; Preisler Blood, 1979), de nombreuses études ont essayé d'améliorer ce schéma. Bien qu'elles n'aient pas réussi jusqu'à très récemment à le modifier en profondeur, elles ont permis une lente optimisation des doses, des cinétiques et surtout des soins de supports (facteurs de croissances granulocytaires, anti-infectieux, chambres à flux...) qui ont permis malgré l'absence de nouvelles molécules d'améliorer significativement la survie en particulier chez les patients de moins de 60 ans¹⁰⁵ (Bertoli Blood Cancer J, 2017).

La cytarabine

L'ARAC appartient à la classe des antimétabolites^{106,107} (Brunner Med Klin, 1968; Ellison Blood, 1968), c'est un analogue pyrimidique donc une molécule interférant avec la synthèse des constituants de l'ADN, et plus précisément avec les bases pyrimidiques. L'ARAC est un dérivé hémi-synthétique de la spongothymidine, une

molécule naturelle issue d'une éponge de la mer des Caraïbes nommée *Thetya crypta*. La spongothymidine est un arabinosylnucléotide, c'est-à-dire un nucléotide dont le sucre est un arabinose et non un désoxyribose comme dans l'ADN. L'ARAC est obtenue en remplaçant la thymine de la spongothymidine par de la cytosine, ce qui permet d'aboutir à l'arabinosylcytidine dont la structure est très proche de la cytidine, ne différant que par son sucre. L'ARAC peut rentrer dans les cellules *via* plusieurs transporteurs membranaires : OCTN1, OATP1B2, MATE1 et ENT1, ce dernier semblant être le plus déterminant d'entre eux dans la LAM¹⁰⁸ (Galmarini Leukemia, 2011). Dans l'organisme, l'ARAC va être métabolisée une première fois en ARAC-CMP par la déoxycytidine-kinase formant ainsi un nucléotide monophosphaté. Ce dernier va ensuite subir deux nouvelles phosphorylations pour aboutir à un nucléotide triphosphaté l'ARA-CTP. L'ARA-CTP peut être incorporée dans l'ADN à la place d'une cytidine. L'activité cytotoxique a lieu principalement en phase S, *via* l'inhibition de l'ADN polymérase par l'ARA-CTP et l'inhibition de la transformation de la cytidine en désoxycytidine. Elle interfère également avec le système enzymatique de la réparation *via* l'inhibition des polymérases α et β .

Durant la phase d'induction elle s'administre en association avec une anthracycline en continu durant sept jours à la dose de 200mg/m²/jour pour les patients de moins de 60 ans ou à 100mg/m²/jour pour les sujets âgés⁷⁵. L'une des principales toxicités de la cytarabine, outre celles hématologiques et digestives précédemment évoquées, est la toxicité neurologique (cérébellite). Cette dernière survenant aux fortes doses de cytarabine chez les patients insuffisants rénaux peut engendrer de lourds séquelles irréversibles et contre indique donc formellement sa réutilisation (Baker JCO, 1991).

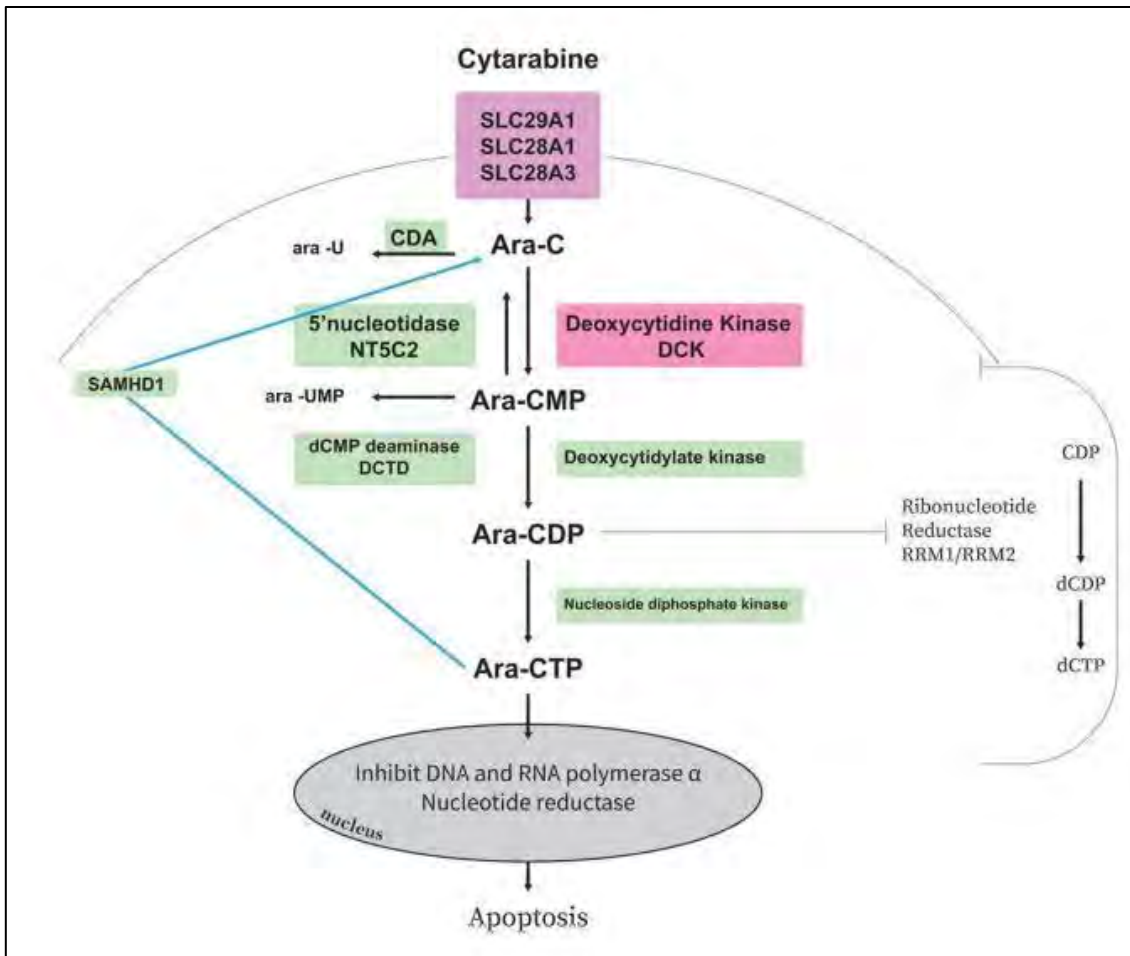


Figure 8: Les différentes étapes du métabolisme de la cytarabine avant d'arriver à la forme active Ara-CTP (Jatinder, 2018).

On retrouve parmi les mécanismes classiques de résistance : la modification de l'affinité de l'ADN polymérase pour l'ARA-CTP, la modification des taux d'enzymes intervenant dans les processus de dégradation de l'ARAC ou de ses métabolites, une délétion de la désoxycytidine kinase, ou plus simplement une augmentation du pool intracellulaire de dCTP qui entre en compétition avec l'ARA-CTP (Derissen Clin Pharmako, 2020). La protéine SAMHD1 est ainsi une cible potentielle dans la LAM : elle a la capacité d'hydrolyser l'Ara-CTP - ce qui induit une importante baisse du pool d'Ara-CTP - et il a été montré que son inhibition sensibilisait les blastes leucémiques à l'ARAC¹⁰⁹ (Schneider Nat Med, 2017).

Les Anthracyclines

La famille des anthracyclines a été découverte à partir des bactéries du groupe Streptomyces et elles sont toutes caractérisées par la présence d'une structure polycyclique. L'association anthracyclines et ARAC est devenue le traitement de

référence des LAM dès les années 1968^{106,107}. Les anthracyclines sont des agents intercalants de l'ADN, c'est-à-dire qu'elles se placent de façon non covalente entre les bases de la double hélice¹¹⁰ (Ross Biochim biophys acta, 1989). Leur effet cytotoxique dans la LAM est classiquement lié à l'inhibition de la topoisomérase II¹¹¹ (Quillet-Mary Leukemia, 1996). Les ADN topoisomérases sont des enzymes indispensables qui contrôlent la structure topologique de l'ADN en générant des coupures transitoires dans celui-ci et en catalysant le passage des segments d'ADN à travers ces coupures avant de les refermer. En réalisant ce travail, elles modulent le nombre de supertours dans l'ADN et régulent ainsi son niveau de compaction. Elles jouent un rôle essentiel et souvent non substituable lors de nombreuses étapes de la vie cellulaire : réplication, transcription, séparation des chromosomes... Le mécanisme d'action des anthracyclines, via l'inhibition des topoisomérases, les rend efficaces dans la phase S mais également en phase G1¹¹² (Economides Expert opin Pharma, 2019). Les anthracyclines vont également induire la formation de radicaux libres oxygénés qui seront en partie responsables de leur toxicité, notamment cardiaque, mais qui peuvent également participer à leur efficacité en tant qu'agent anti-cancéreux¹¹³ (Fabiani Heart Fail Rev, 2020). De plus les anthracyclines possèdent une action toxique sur les mitochondries, jouant possiblement un rôle dans le très important stress oxydant qu'elles génèrent. La mort induite par les anthracyclines n'est pas une catastrophe mitotique mais est au contraire finement régulée par un ensemble de signaux membranaires et intra-cellulaires dépendant de l'activation de la voie des MAP kinases et de JNK via l'accumulation de ceramide^{114,115} (Obeid, Science 1993; Jaffrezou Embo, 1996). Très récemment, il a été montré que l'activation de la Sphingosine-1-phosphate receptor 3 (impliqué dans le métabolisme des ceramides) favorisait la différenciation des CSL et ainsi leur éradication¹¹⁶ (Xie Blood Cancer Discovery, 2021).

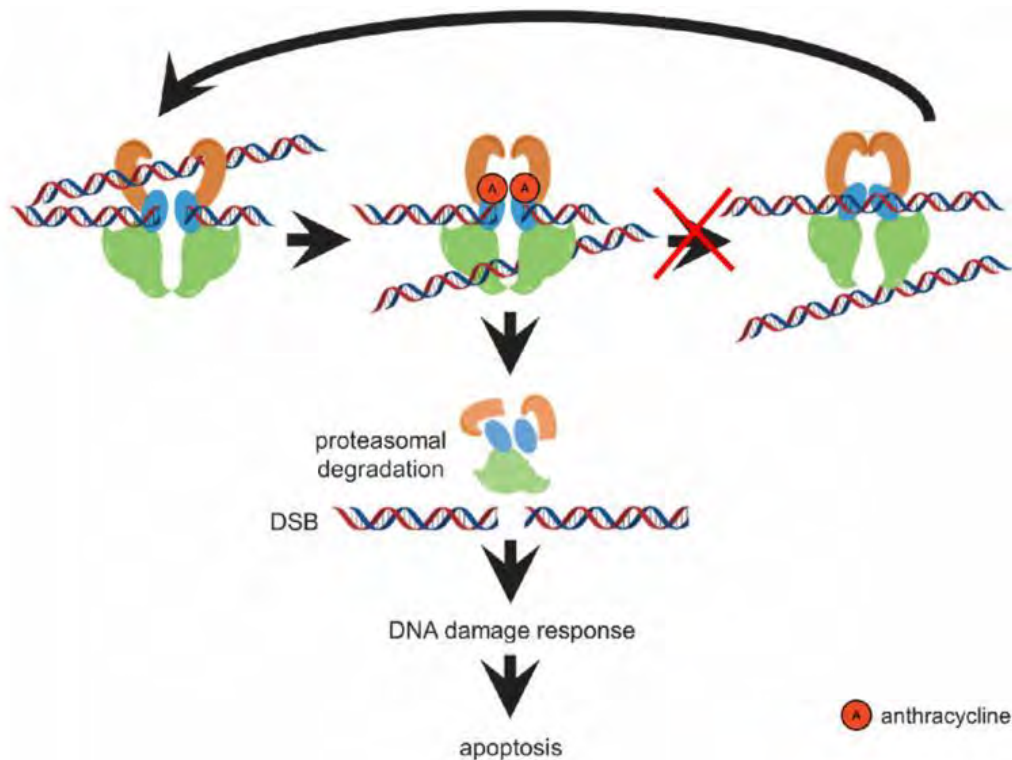


Figure 9: Mécanisme d'action des anthracyclines¹¹⁷ (Henninger Cell Death Disease, 2017). Pour diminuer les supertours, les TOPII induisent une cassure double brin, avec passage contrôlé d'un des brins à travers la cassure créée. En présence d'anthracyclines, la TOPII n'est pas capable de religuer les brins d'ADN ce qui va aboutir à la dégradation du complexe TOPII/ADN/anthracycline et la formation d'une cassure double brin.

La daunorubicine est l'anthracycline historiquement la plus utilisée dans le monde même si l'idarubicine est de plus en plus utilisée. Concernant la dose à administrer au cours de l'induction, plusieurs grandes études randomisées ont démontré en survie globale la supériorité de 90mg/m²/jour pendant 3 jours *versus* 45mg/m²/jour chez les sujets jeunes¹¹⁸⁻¹²⁰ (Fernandez NEJM, 2009; Lowenberg NEJM, 2009; Lee Blood, 2011). D'autres études se sont attachées à comparer la dose de 90mg/m²/jour *versus* 60mg/m²/jour qui était alors largement utilisée. Bien qu'il n'y ait pas de différence significative entre les deux doses, des analyses en sous-groupe ont permis de constater un bénéfice en survie pour les LAM-CBF¹²¹ (Prebet Haematologica, 2014) et également dans l'essai britannique AML17 pour les LAM *FLT3*-ITD mutés¹²² (Burnett Blood, 2015).

Concernant l'idarubicine, plusieurs études ont démontré la supériorité en terme de survie d'une dose de 12mg/m²/jour pendant 3 jours par rapport à la daunorubicine à la dose de 50mg/m²/jour ou 45mg/m²/jour^{123,124} (Berman Blood, 1991; Wiernik Blood,

1992). Une étude française a comparé le schéma à 60 mg/m² de daunorubicine pendant 3 jours à celui à 8 mg/m² d'idarubicine pendant 5 jours sans résultats significatifs sur la survie ou le taux de rémission¹²⁹ (Recher Leukemia, 2014). Une étude prospective randomisée multicentrique de phase III est actuellement en cours dans les centres français afin de comparer ces deux anthracyclines chez les sujets de moins de 60 ans avec comme doses retenues 9 mg/m²/jour pendant 5 jours pour l'idarubicine et 90mg/m²/jour pendant 3 jours pour la daunorubicine (protocole BIG-1). Concernant les effets secondaires, en plus de ceux classiquement retrouvés avec les chimiothérapies, les anthracyclines présentent une toxicité cardiaque imposant une évaluation de la fraction d'éjection ventriculaire gauche en pré-thérapeutique. Il s'agit également de molécules vésicantes nécessitant donc la pose d'une voie veineuse centrale.

Pour résumer, le standard international reste le « 7 + 3 » avec une association soit de daunorubicine à au moins 60 mg/m²/jour (max 90 mg/m²/jour) soit de l'idarubicine à 12 mg/m²/jour soit de mitoxantrone à 12 mg/m²/jour pendant 3 jours et de la cytarabine à 100 ou 200 mg/m²/jour pendant 7 jours. L'autre possibilité actuellement en évaluation face à ce schéma est l'idarubicine à 9 mg/m²/jour pendant 5 jours toujours en association à de la cytarabine 100 à 200 mg/m²/jour pendant 7 jours.

Les nouvelles molécules

D'autres molécules ont récemment été ajoutées à cette association :

La lomustine (CCNU) qui est un agent alkylant de la famille des nitroso-urées. Dans un essai de phase III randomisé avec 424 patients âgés, l'adjonction de lomustine à la chimiothérapie a permis d'améliorer significativement le taux de rémission et la survie globale à 2 ans (Pigneux JCO, 2018)¹²⁵. Son adjonction serait particulièrement bénéfique pour les LAM de cytogénétique intermédiaire mais de pronostic défavorable selon l'ELN 2017¹²⁶ (Largeaud L Leukemia, 2020). Chez le sujet âgé, l'adjonction de lomustine à l'induction est devenue le standard dans le groupe coopérateur français FILO.

Le CPX-351 : il s'agit d'une forme liposomale associant de la cytarabine à la daunorubicine à un ratio 5 pour 1. Une étude de phase II n'a pas retrouvé de différence

significative en survie chez le sujet âgé en comparaison à l'association daunorubicine plus cytarabine, mais une étude en sous-groupe montrait un bénéfice significatif dans les LAM secondaires, les LAM MRC et les LAM « therapy-related »¹²⁷ (Lancet Blood, 2014). Ceci a été confirmé par une autre étude^{128,129} (Lancet JCO, 2018; Lin Blood Adv, 2021). Les études n'ont pas retrouvé de différence en terme de toxicité en dehors d'une durée de neutropénie supérieure avec le CPX-351. Cependant la pratique clinique objective une meilleure tolérance digestive et générale, ainsi que l'absence d'alopécie, ce qui n'avait pas été évalué dans les études¹³⁰ (Chiche Blood Adv, 2021).

La midostaurine a obtenu une AMM en 2018 chez les patients présentant une mutation FLT3-ITD ou FLT3-TKD. Dans un essai de phase III (RATIFY) l'adjonction de midostaurine à la dose de 50mg deux fois par jour pendant 14 jours, de J8 à J21 durant l'induction, la consolidation et en traitement d'entretien pendant un an a significativement augmenté la survie globale⁷⁶ (Stone NEJM, 2017).

Les essais cliniques : de nouvelles molécules sont actuellement en essai clinique en traitement de première ligne en association avec les chimiothérapies intensives. Nous mentionnerons tout particulièrement le cas de l'ivosidenib, l'enasidenib et du gilteritinib qui sont des inhibiteurs respectivement d'IDH1 et 2 et de FLT3 qui ont déjà démontré leur efficacité en deuxième ligne¹³¹⁻¹³⁴ (Stein Blood, 2017; DiNardo NEJM, 2018; Perl NEJM, 2019; Pau Montesinos NEJM, 2022), et qui sont actuellement testés dans le cadre de l'essai HOVON 150 et 156. La dexaméthasone, qui a déjà démontré un bénéfice en survie dans une étude rétrospective chez les patients hyperleucocytaire¹³⁵ (Bertoli Haematologica, 2018), et le venetoclax sont eux actuellement en essai dans le cadre du protocole BIG1.

Ces traitements permettent d'obtenir une RC chez 70 à 80% des patients, pour lesquels peut alors débiter la deuxième phase du traitement : la consolidation.

b) Phase de consolidation

Le traitement de consolidation a pour but de renforcer la réponse obtenue par l'induction en éradiquant les cellules leucémiques résiduelles, afin d'éviter la rechute du patient. Les recommandations de l'ELN2017⁷⁵ (Döhner Blood, 2017) proposent pour les patients de risque favorable, et ceux de risque intermédiaire sans donneur potentiel, 2 à 4 cures de cytarabine à dose intermédiaire comprenant chacune 6

administrations séquentielles de cytarabine à 1000-1500 mg/m². Cette posologie est basée sur le résultat d'une étude retrouvant une absence de bénéfice clinique des fortes doses de cytarabine et une plus grande toxicité¹³⁶ (Burnett *et al*, JCO, 2013). Cependant d'autres études dont une méta analyse retrouvent un bénéfice des hautes doses de cytarabine (3000mg/m²) pour le groupe des cytogénétiques favorables¹³⁷⁻¹³⁹ (Miyawaki Blood, 2011; Magina Blood, 2017; Dumas Blood Adv, 2020). Le bénéfice du recours à des chimiothérapies intensives post obtention d'une RC chez les sujets âgés n'est pas clairement établi^{141,142} (Itzykson Haematologica, 2011; Bouchacourt Ann Hematol, 2020). C'est pourquoi les patients âgés peuvent quant à eux bénéficier d'un traitement de consolidation comportant jusqu'à 6 cures d'une association de cytarabine à doses standard associé à une dose unique d'anthracycline¹⁴³ (Galtier BCJ, 2021).

Pour les patients jeunes à risque élevé ou à risque intermédiaire avec donneur potentiel, ou à risque favorable mais en réponse moléculaire insuffisante, les recommandations sont de réaliser une allogreffe de CSH éventuellement associée à une cure d'ARAC d'attente. Bien que l'allogreffe de CSH soit un excellent traitement de consolidation et donne de très bons résultats en termes de survie sans progression, sa toxicité immédiate et la morbi-mortalité qui en découle font que ce traitement n'est proposé en première intention qu'aux patients donc le risque de rechute est élevé. En plus de l'existence d'un donneur, la réalisation d'une allogreffe chez les sujets jeunes s'appuie donc sur l'évaluation du risque de rechute du patient grâce aux facteurs intrinsèques de sa maladie mais aussi en fonction de sa réponse précoce au traitement.

c) Phase d'entretien

Aujourd'hui il existe de plus en plus d'indications à un traitement d'entretien dans la LAM. La midostaurine chez les patients présentant une LAM avec mutation de *FLT3*-ITD ou TKD, peut se donner à la dose de 50mg deux fois par jour pendant un an après la fin des consolidations. Un essai de phase III a récemment démontré qu'une forme orale d'azacitidine le CC-486 utilisé en maintenance 14jours sur 28 améliorerait significativement la survie chez les sujets âgés sans allogreffe de moelle¹⁴⁰. (Wei NEJM, 2020).

En prenant en compte tous les sous-types de LAM hors LAM3, la survie globale à 5 ans est d'environ 50% chez les patients jeunes éligibles à la chimiothérapie intensive^{90,105} (Papaemmanuil NEJM, 2016; Bertoli BCJ, 2017).

d) Evaluation de la réponse et maladie résiduelle

La chimiorésistance est une problématique complexe et multifactorielle faisant appel à des mécanismes intrinsèques aux cellules tumorales mais également aux cellules du microenvironnement. Cette complexité peut rendre les facteurs pronostiques obtenus au diagnostic insuffisants pour décider ou non de la réalisation d'une allogreffe de CSH. C'est pourquoi les standards actuels incluent l'évaluation précoce de la MRD dans la stratification du risque de rechute afin de guider la réalisation ou non d'une allogreffe de CSH^{141,142} (Jongen-Lavrencic NEJM, 2018; Schuurhuis Blood, 2018). Il a par exemple été clairement établi que pour les LAM à caryotype de risque intermédiaire et présentant une mutation *NPM1*, l'évaluation de la MRD était un facteur pronostique indépendant^{143,144} (Ivey NEJM, 2016; Falini Blood, 2021). C'est pour cela que les critères de réponse actuellement utilisés sont ceux publiés en 2017 par l'European LeukemiaNet⁷⁵ (Döhner *et al*, Blood, 2017), incluant la notion de rémission complète avec maladie résiduelle négative (RC_{MRD-}).

Catégorie	Définition
Réponse	
Rémission complète avec maladie résiduelle négative (RC MRD-)	Si étudié en pré thérapeutique, RC avec négativité pour un marqueur génétique par RT-qPCR, ou par CMF
Rémission complète	Blastes médullaires < 5% ; Absence de blastes circulants ; Absence de signe extra-médullaire de la maladie ; PNN ≥1,0 x G/L et plaquettes ≥100 G/L
Rémission complète avec récupération hématologique incomplète (RCi)	Tous les critères de RC à l'exception d'une neutropénie résiduelle (< 1 G/ L) ou d'une thrombopénie (< 100 G/ L)
Absence de signe morphologique de leucémie (MLFS = "Morphologic leukemia-free state")	Blastes médullaires < 5% ; Absence de blastes avec corps d'Auer ; Absence de signe extra-médullaire de la maladie ; Pas de récupération hématologique nécessaire
Rémission partielle (RP)	Tous les critères hématologiques de la RC ; Blastes médullaires entre 5% et 25% ; Et diminution d'au moins 50% du pourcentage de blastes médullaires pré-traitement

Échec de traitement		
Maladie réfractaire primaire		Pas de RC ou RCi après 2 cures de traitement d'induction intensif ; à l'exclusion des patients décédés en aplasie ou de cause indéterminée
Décès en aplasie		Décès survenant ≥ 7 j après la fin du traitement initial, chez un patient cytopénique ; avec une moelle aplasique ou hypoplasique dans les 7 jours précédant le décès, sans preuve de leucémie persistante
Décès de cause indéterminée		Décès survenant avant la fin du traitement, ou < 7 jours après la fin du traitement ; ou décès survenant ≥ 7 jours après la fin du traitement initial, sans blastes circulants, mais sans examen de la moelle osseuse disponible
Maladie stable		Absence de RC/MRD-, RC, RCi, RP, MLFS ; et critères de MP non remplis
Maladie en progression (MP)		Preuve d'une augmentation du pourcentage de blastes médullaires et/ou une augmentation du nombre absolu de blastes circulants : - $>50\%$ d'augmentation de blastes médullaires par rapport au départ ; ou au minimum une augmentation de 15% si baseline à $< 30\%$, ou blastose médullaire $> 70\%$ pendant au moins 3 mois ET au moins l'absence d'amélioration du taux de PNN ($>0,5\text{G/L}$) ou de plaquettes ($> 50\text{G/L}$) - Ou $>50\%$ d'augmentation du nombre de blastes périphériques $> 25 \text{ G/L}$ (en l'absence d'un syndrome de différenciation) - Nouvelle maladie extra-médullaire
Rechute		
Rechute hématologique (après RC/MRD-, RC, RCi)		Blastes médullaires $\geq 5\%$; ou réapparition de blastes circulants ; ou développement d'une maladie extra-médullaire
Rechute moléculaire (après RC/MRD-)		Si étudié avant traitement, réapparition de la MRD évaluée par RT-qPCR ou par CMF

Tableau 5 : Adaptés des critères de réponse de l'ELN2017⁷⁵ (Döhner *et al*, Blood, 2017).

Cependant, de par l'origine même des LAM, toutes les mutations ne peuvent être suivies en MRD avec la même valeur pronostique. Nous avons vu précédemment que certaines mutations fréquentes dans les LAM comme *DNMT3a* étaient présentes dans la CH dont dérivait ces LAM. Il n'est donc pas surprenant de voir la persistance de la mutation *DNMT3a* même après l'élimination des blastes et la guérison de la LAM. Il a donc été établi pour chaque mutation récurrente son pouvoir prédictif. L'ensemble de ces données devra bien évidemment être réévalué à l'aune des thérapies ciblées

puisque qu'elles sont actuellement presque exclusivement basées sur les génotoxiques.

Genetic abnormality	Type	Techniques for detection	Usually cleared after successful therapy	Persistence after therapy associated with adverse outcome
RUNX1-RUNX1T1, CBFβ-MYH11, PML-RARA	AML-related	qPCR	Yes	Yes
NPM1	AML-related	qPCR	Yes	Yes
KMT2A rearrangement, DEK-NUP214, BCR-ABL1	AML-related	qPCR	Unknown	Unknown
NRAS/KRAS	AML-related	NGS	Yes	Yes
FLT3-ITD/FLT3-TKD	AML-related	NGS PCR	Yes (but may be lost at relapse or acquired at relapse of previously FLT3 wild-type AML)	Unknown
KIT	AML-related	NGS PCR	Yes	Yes
PTPN11	AML-related	NGS	Yes	Yes
GATA2	Likely AML-related	NGS	Yes	Unknown
CEBPA	Likely AML-related	NGS	Yes	Unknown
WT1	Likely AML-related	NGS	Yes	Unknown
RUNX1	CH (potentially AML-related)	NGS	Variable	Yes
IDH1/IDH2	CH (potentially AML-related)	NGS ddPCR	Variable	Yes
DNMT3A	CH	NGS	Usually not	No
ASXL1	CH	NGS	Variable	No
TET2	CH	NGS	Usually not	No
SRSF2	CH	NGS	Variable	No
BCOR	CH	NGS	Variable	No
TP53	CH	NGS	Variable	Yes

Figure 10 : Impact pronostique de la persistance des mutations récurrentes des LAM (Hasserjian Blood, 2020).

C'est dans ce contexte que la MRD a récemment fait l'objet d'une actualisation par l'European LeukemiaNet qui précise les seuils de détection minimaux en fonction du type de gène et la technique employée. Cette actualisation introduit également la notion de MRD de faible niveau, MRD-II⁹⁵ (Heuser Blood, 2021).

e) Patients non éligibles à la chimiothérapie intensive

Cette partie se veut être un bref aperçu des possibilités pour les patients non éligibles à la chimiothérapie à haute dose qui bien que non pris en compte dans cette étude représentent presque 50% de l'ensemble des patients atteints de LAM. Ces

patients sont principalement âgés et/ou présentent des comorbidités ne permettant pas l'usage d'une chimiothérapie à haute dose. En plus des soins de support, et hors essai clinique, le principal traitement utilisé est l'azacitidine, un agent déméthylant et depuis peu en association avec le venetoclax, un inhibiteur de BCL2¹⁴⁷⁻¹⁴⁹ (Konopleva cancer Discovery, 2016; DiNardo Blood, 2019; DiNardo NEJM, 2020).¹³⁴⁻¹³⁶. Certains patients peuvent bénéficier de l'inclusion dans des essais thérapeutiques testant au diagnostic les thérapies ciblées disponibles à la rechute, en monothérapie ou en association avec l'azacitidine, avec l'ARAC faible dose ou plus récemment avec l'azacitidine et le venetoclax. Il a par exemple été récemment montré qu'en monothérapie au diagnostic chez les sujets âgés ou inéligibles à la chimiothérapie haute dose, l'enasidenib permettait d'obtenir un taux de réponse composite (RC+RCi) de 21% (Pollyea Leukemia, 2019), et un taux de 42,4% pour l'ivosidenib¹⁵⁰ (Roboz Blood, 2020). Il a également été prouvé que les patients traités par l'association azacitidine-ivosidenib présentaient une meilleure médiane de survie (24mois) que ceux traités uniquement par azaicitidine (7,9 mois)¹³⁷ (Pau Montesinos NEJM, 2022). Il existe également des essais testant de nouvelles molécules innovantes dans le cadre d'études de phase I seules ou en association. Cependant, et malgré l'amélioration des soins de supports et l'arrivée de ces thérapies ciblées, le pronostic de ces patients reste extrêmement sombre^{80,109} (Bertoli BCJ, 2017; Olin Blood, 2019).

f) Patients en rechute

Chez les patients qui ont bénéficié d'une chimiothérapie intensive en première ligne et ayant malheureusement rechuté ou étant réfractaire, le pronostic est sombre. L'objectif est d'obtenir une deuxième réponse complète et pour les sujets jeunes n'ayant pas été allogreffés en première ligne, de réaliser une allogreffe de moelle. A la rechute, ces patients peuvent bénéficier d'une thérapie ciblée s'ils présentent un profil mutationnel ciblable: l'enasidenib (anti-IDH2), l'ivosidenib (anti-IDH1) ou le gilteritinib (anti-FLT3)¹³⁴⁻¹³⁷ (Stein Blood, 2017; DiNardo NEJM, 2018; Perl NEJM, 2019). Le traitement de la rechute n'est pas totalement codifié. Son choix doit prendre en compte l'état général du patient, ses comorbidités et les caractéristiques de la maladie à la rechute (données moléculaires et cytogénétiques...). Les patients en bon état général ne présentant pas de profils mutationnels particuliers peuvent bénéficier à nouveau d'une chimiothérapie intensive, souvent basée sur la cytarabine à haute dose, ou d'une immunochimiothérapie: le gemtuzumab-ozogamycine, Mylotarg®,

principalement utilisé pour les LAM de cytogénétique favorable. Pour les patients présentant une mutation du gène *FLT3* en rechute ou réfractaire, un essai de phase III a randomisé le gilteritinib, inhibiteur sélectif de FLT3 et d'AXL, contre une chimiothérapie intensive de rattrapage (MEC ou Flag-IDA), ou une chimiothérapie à base d'azacitidine ou de faibles doses de cytarabine. Le gilteritinib a permis une augmentation du taux de réponse complète, une amélioration de la survie globale au prix d'une toxicité moindre permettant l'obtention d'une AMM¹³⁶ (Perl NEJM, 2019). Des immunothérapies sont actuellement en cours d'essai et notamment des anticorps bi-spécifiques anti-CD3-CD123 dont certains comme le flotetuzumab¹⁹ (Uy Blood, 2021) ont déjà démontré un effet anti leucémique chez des patients réfractaires. Les patients présentant une mutation IDH1/2 peuvent également bénéficier d'une thérapie ciblée (ivosidenib/enasidenib) qui ont déjà démontré leur efficacité^{134,135,137,150,151} (Stein Blood, 2017; DiNardo NEJM, 2018; Pollyea Leukemia, 2019; Roboz Blood, 2020; Pau Montesinos NEJM, 2022), mais ces traitements n'ont pas encore prouvé leur supériorité par rapport à la chimiothérapie intensive et seront donc réservés soit à des patients inclus dans des essais cliniques en association ou non à d'autres molécules soit aux patients inéligibles à une chimiothérapie de rattrapage intensive dans le cadre d'une ATU. Pour les patients en rechute pour lesquels la chimiothérapie intensive n'est pas l'option privilégiée, en plus des essais cliniques, ils peuvent bénéficier d'un traitement par l'azacitidine, en association avec le venetoclax¹⁴⁶⁻¹⁴⁸ (Konopleva cancer Discovery, 2016; DiNardo Blood, 2019; DiNardo NEJM, 2020). Enfin pour les patients dont l'état général ne permet plus de réaliser un traitement de deuxième ligne, une prise en charge palliative qui se focalisera sur le confort sera alors mis en place.

B. La vitamine D

1. Généralités

La vitamine D est découverte en 1920 par Mac Collum et Mellanbourg qui vont mettre en évidence l'association entre une substance de l'huile de foie de morue, la vitamine D, et une maladie touchant les enfants des régions pauvres et peu ensoleillées : le rachitisme. La vitamine D appartient à la famille des stéroïdes et plus précisément à la sous-classe des sécostéroïdes. La vitamine D est présente sous 4 principales formes dans l'organisme:

- l'ergocalciférol
- le cholécalciférol « D3 » (forme majoritaire)
- la 25-hydroxyvitamine D ou calcidiol (25(OH)D) qui est la forme circulante
- le calcitriol ou la 1,25-dihydroxyvitamine D (1,25(OH)₂D) qui est la forme la plus active.

Le rôle physiologique principal du calcitriol est la régulation du métabolisme phosphocalcique et de la minéralisation osseuse, rôle qu'il exerce soit via un mode autocrine soit via un mode paracrine. La vitamine D a deux origines: exogène et endogène que nous allons brièvement développer.

La synthèse endogène de vitamine D a lieu au niveau de l'épiderme qui est capable de la produire en grande quantité lors d'une exposition aux rayonnements ultraviolets B (UVB). Elle est réalisée à partir du 7-déhydrocholestérol, un dérivé du cholestérol¹⁴⁵ (Passeron Br J Dermatol, 2019). On estime que 80% et 90% de la vitamine D de l'organisme provient de l'exposition solaire¹⁴⁶ (Holick Adv Exp Med Biol, 2020). Cette synthèse de vitamine D, de par sa forte dépendance au rayonnement solaire, est donc maximale entre 10H et 15H sous nos latitudes du mois de mai à septembre.

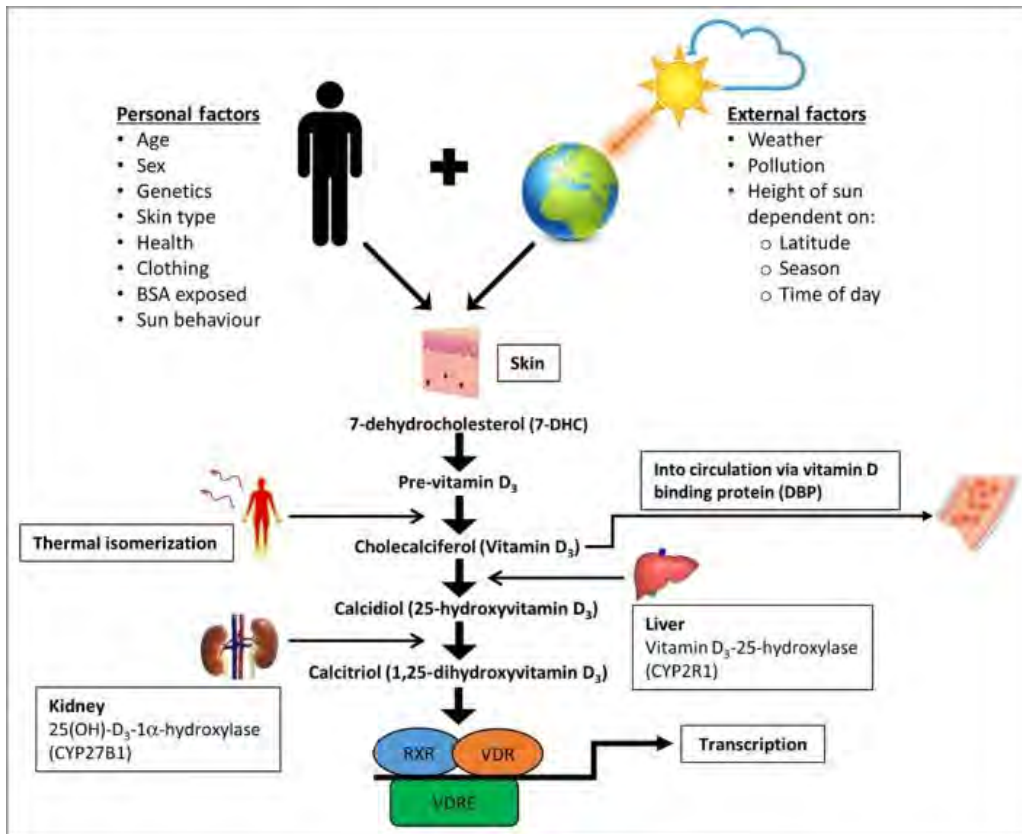


Figure 11 : Facteurs influençant la synthèse de la vitamine D¹⁴⁵ (Passeron Br J Dermatol, 2019)

La synthèse exogène provient de l'alimentation. La vitamine D provient soit des végétaux sous la forme de vitamine D2 (ergocalciférol) soit d'origine animale sous la forme de vitamine D3 (cholécalficérol). Elles sont liposolubles et relativement stables ce qui explique qu'on les trouve essentiellement dans les huiles de foie de poissons, dans certains poissons gras (saumons, sardines, harengs, maquereaux), dans le jaune d'œuf ou encore dans le foie. La présence de vitamine D étant relativement rare dans l'alimentation humaine et sa synthèse endogène dépendante de nombreux paramètres comme l'ensoleillement, le lieu de vie, le phototype... Ces données expliquent l'incidence élevée des carences en vitamine D.

Produits	µg/100g*
<i>huile de foie de morue</i>	200
<i>saumon, hareng, anchois, pilchard</i>	12-20
<i>sardine, truite arc en ciel, maquereau, margarine</i>	8-12
<i>anguille, thon, huître, caviar, jaune d'œuf</i>	3-8
<i>truite des rivières, limande, œufs de lompe</i>	1,5-3
<i>rouget, foies de génisse et d'agneau, beurre, jambon, lard, pâtés, champignons.</i>	0,6-1,5

Figure 12: Exemple de quantité de vitamine D dans certains produits de l'alimentation (Base de données Ciqual, ANSES)

2. Apport et statut en France

Les Apports Nutritionnels Conseillés (ANC) en mars 2022 pour la population adulte française étaient de 15 µg/jour (soit 600 UI/jour). L'ANSES (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du travail) a récemment fixé les valeurs suivantes :

Groupes de population	AS	LSS
Nourrissons de moins de 6 mois	10	25
Nourrissons de 6 mois et plus	10	25
Enfants de 1 à 3 ans	15	50
Enfants de 4 à 10 ans	15	50
Adolescents de 11 à 17 ans	15	100
Hommes et femmes de 18 ans et plus	15	100
Femmes enceintes ou allaitantes	15	100

Figure 13 : Apport satisfaisant (AS) et Limite supérieur de sécurité (LSS) des apports en vitamine D en µg/jour, d'après l'ANSES en mars 2022.

En France, la troisième étude INCA (Etude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires) de 2017 a de nouveau mis en exergue les trop faibles apports alimentaires en vitamine D qui ne sont que 3,1 µg/jour (124 UI/jour) chez

l'adulte et 2,9 µg/jour (116 UI/jour) chez l'enfant et l'adolescent, très loin des apports recommandés.

Le niveau sanguin de 25(OH)D totale est actuellement l'indicateur de référence du statut en vitamine D. Les taux définissant la notion de carence ou d'insuffisance sont variables selon les comités d'experts et les pays. En France lorsque le taux sérique de 25(OH)D est compris entre 30-100ng/ml, les réserves sont dites suffisantes et le statut vitaminique est qualifié d'optimal. A contrario on parle d'insuffisance entre 12 et 30ng/ml et de carence en dessous de 12ng/ml d'après la note de cadrage sur la vitamine D de la HAS publié en 2013¹⁴⁷. En France l'étude nationale Nutrition Santé 2006-2007, publiée dans le BEH de 2012¹⁴⁸, montre que 79 % des hommes et 81 % des femmes avaient une concentration sérique en 25(OH)D inférieure à 30ng/ml et que 4 % des hommes et 6 % des femmes présentaient un déficit sévère (<12ng/ml).

3. Mécanisme d'action de la vitamine D

Le mode d'action le plus connu du calcitriol est la modulation transcriptomique de gènes cibles via sa capacité à se lier au Vitamine D Receptor (VDR) qui appartient à la super famille des récepteurs des hormones stéroïdiennes. Il est présent dans de très nombreux tissus rendant presque tous les types cellulaires potentiellement sensibles à des modulations de la concentration en vitamine D^{149,150} (Bouillon Endoc Rev, 2008; Long J Cell Physiol, 2015). Ainsi la vitamine D est impliquée in vitro dans la régulation de gènes du métabolisme du calcium, de la prolifération, de la différenciation cellulaire, de l'inflammation, et même de l'apoptose comme nous allons le détailler par la suite. Une fois le calcitriol lié au VDR, ce dernier va être transloqué au noyau où il va pouvoir s'hétérodimériser avec le Retinoid X Receptor (RXR¹⁵⁰). Une fois dans le noyau, le complexe ligand-RXR-VDR va se lier à l'ADN sur des sites spécifiques appelés VDRE pour Vitamin D response element, pour moduler l'expression de ses gènes cibles. Comme fréquemment en biologie cellulaire, l'effet activateur ou répresseur de la liaison de l'hétérodimère au site VDRE est un phénomène complexe dépendant des coactivateurs et corépresseurs qui vont être recrutés lors de la fixation du ligand au VDR mais également du niveau de méthylation et d'acétylation de l'ADN au moment de la formation du complexe^{150,151} (Rosen Endoc Rev, 2012).

La vitamine D possède également des effets non génomiques directs. Elle peut notamment réguler le niveau d'expression et le recrutement de certaines histones méthylases et de certaines ADN méthyltransférases modulant ainsi globalement le niveau épigénétique des cellules¹⁵² (Fu Plos One, 2013). Nous citerons également les effets passant par le récepteur membranaire « Protein disulfide isomerase family A member 3 », Pdia3, qui en association avec le VDR peut activer de nombreuses voies de transduction dont celles des MAP kinases^{153,154} (Nemere J Biol Chem, 2010; Chen Cell signal, 2013).

4. Vitamine D et LAM

La vitamine D participe au développement de l'hématopoïèse mais son rôle ainsi que son mode d'action restent encore à éclaircir. Il a par exemple été démontré que chez les souris KO pour le VDR, seule la réponse lymphocytaire T était altérée mais pas la myélopoïèse, suggérant un faible rôle dans le développement des cellules myéloïdes¹⁵⁵ (O'Kelly J Clin Invest, 2002). Un résultat d'autant plus surprenant quand on sait que le VDR fait partie de la liste des 33 gènes surexprimés dans les « Induced Hematopoietic Stem Cells » iHSC de souris¹⁵⁶ (Riddell Cell, 2014). Cependant ce résultat est à pondérer car les progéniteurs myéloïdes semblent moins fréquents et les tests de formation de colonies suggèrent un biais de différenciation¹⁵⁷ (Paubelle Cell Rep, 2020). A contrario, chez le zebrafish, la vitamine D participe clairement via le CXCL8 à la régulation du pool de CSH¹⁵⁸ (Cortes Cell Rep, 2016). Chez l'homme il a été montré *in vitro* que la vitamine D participe à la différenciation monocyttaire¹⁵⁹ (Kreutz Blood, 1993). Les enfants atteints de rachitisme présentent également une hématopoïèse perturbée avec présence d'hématopoïèse extra médullaire suggérant, si ce n'est un rôle direct sur l'hématopoïèse, au moins un rôle sur le microenvironnement médullaire. En plus de son rôle certain bien qu'encore à élucider dans l'hématopoïèse, la vitamine D présente des propriétés différenciantes et anti-prolifératives¹⁶⁰⁻¹⁶² (Peehl Cancer Res, 1994; Samuel Nut rev, 2008; Campbell Endocrinol Metab Clin North Am, 2017) qui lui confèrent de potentiels effets anti-cancéreux¹⁶³⁻¹⁶⁵ (Giovannucci J Natl Cancer inst, 2006; Jacobs J cancer, 2016; Zhang BMJ, 2019). Enfin le VDR appartient à la même famille de récepteurs nucléaires que le « Retinoic Acid Receptor », RAR. Ce dernier est au cœur de la leucémogénèse de la LAM3 via la translocation t(15;17) et sa stimulation par l'ATRA, un puissant agoniste, a permis de transformer le traitement et le pronostic de la LAM3.

Il n'est donc pas surprenant qu'un certain nombre d'études aient démontré *in vitro* le rôle différenciant et anti leucémique de la vitamine D notamment dans les cellules HL-60, et ce en partie via une importante reprogrammation de la voie Pi3K-AKT¹⁶⁶⁻¹⁶⁹ (Munker J Clin invest, 1986; Nagler exp Hematol, 1986; Bunce Leukemia, 1996; Rao Steroids, 2001), la modulation de l'autophagie¹⁷⁰ (Wang Moll Cell Biochem, 2021), la voie NF-κB en association avec les anti-oxydants¹⁷¹ (Sokoloski Leukemia, 1997) et également via la voie des céramides et de la sphingomyélinase¹⁷² (Hughes Leuk research, 2010). Cette dernière voie est très impliquée dans la mort par apoptose médiée par les anthracyclines^{114,115}. Il a par ailleurs été montré que les cellules HL-60 présentaient une résistance accrue aux anthracyclines lorsqu'elles étaient prétraitées avec de la vitamine D^{173,174} (Ketley Blood, 1997; Ketley Leukemia, 2000). Ces résultats peuvent paraître contradictoires avec les nombreuses données suggérant plutôt un effet anti cancéreux mais elles sont en lien avec le blocage du cycle cellulaire induit par la vitamine D et l'ATRA dans ces modèles. La vitamine D semble faire plus que jouer sur la quiescence des cellules, il a très récemment été démontré dans un modèle murin de cellules leucémiques issues de souris KO pour le *VDR* que la vitamine D diminuait le nombre de cellules souches leucémiques¹⁵⁷ (Paubelle Cell Rep, 2020). Très récemment dans des cellules primaires ou de lignées mutées *IDH* il a été démontré que ces cellules présentaient une transcription induite par le récepteur à la vitamine D altérée, qui les sensibilisaient à l'ATRA¹⁸⁴ (Sabatier Cancers, 2021). Malheureusement les effets anti leucémiques *in vitro* n'ont pour l'instant pas pu être validés dans des essais cliniques utilisant des analogues, principalement en raison des complications induites comme l'hypercalcémie^{175,176} (Kim Cancer Letter, 2012; Cao Exp Hematol, 2017). Il a été prouvé que le métabolisme du fer et la ferroptose sont très importants dans la LAM^{135,177,178} (Callens J Ex Med, 2010; Bertoli Eur J Haematol, 2018; Birsén Hematologica, 2022). La vitamine D étant également impliquée dans l'inflammation et le métabolisme du fer, il n'est pas surprenant qu'il ait été montré que l'association Deferasirox et vitamine D prolongeait la survie des patients âgés atteints de LAM traités par azacitidine¹⁷⁹ (Paubelle Plos One, 2013), ce que suggéraient déjà des résultats *in vitro* sur l'association decitabine-Vitamine D¹⁸⁰ (Koschmieder Int J Oncol, 2007).

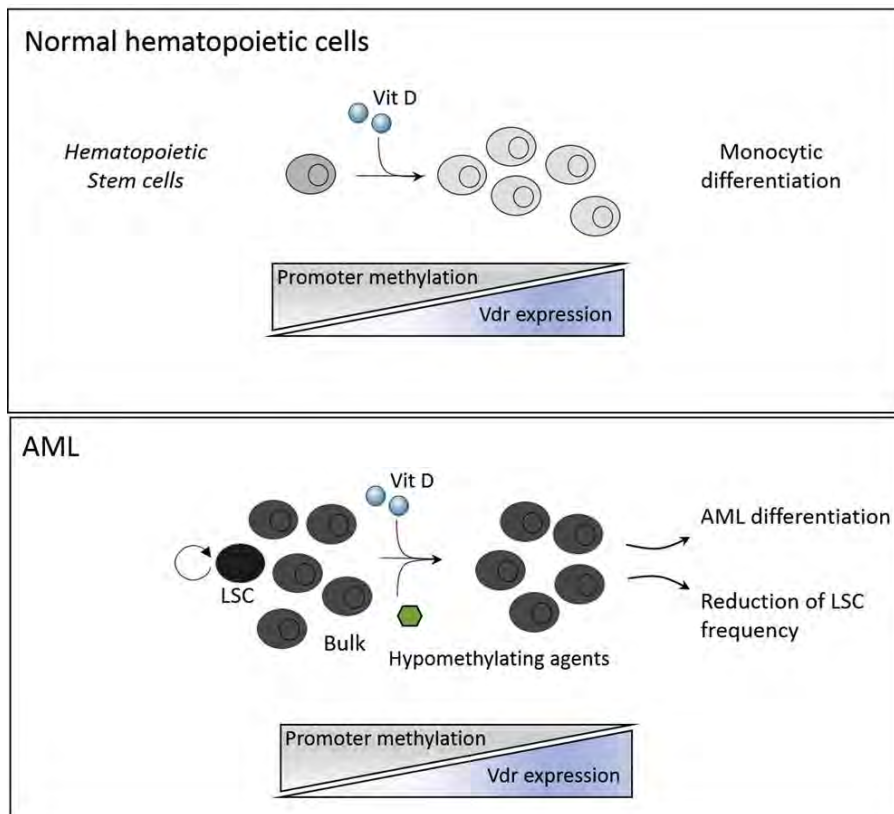


Figure 14: Effet de la vitamine D sur les CSH et les CSL¹⁵⁷ (Paubelle Cell Rep, 2020).

La vitamine D présentant un potentiel effet anti leucémique et sa carence étant fréquente, son taux chez les patients atteints de LAM avant et pendant traitement a été particulièrement étudié. Les patients atteints de LAM présentent en outre une photosensibilisation induite par la chimiothérapie et par certains médicaments fréquemment utilisés comme le voriconazole, limitant leur exposition au soleil durant les intercures et majorant encore le risque de carence en vitamine D.

Il a été montré qu'un faible niveau en 25(OH) D3 est associé à un moins bon pronostic chez les patients traités pour une LAM par chimiothérapie intensive¹⁸¹ (Lee Cancer, 2014), mais également chez les sujets âgés traités par une association d'agents hypométhylants et de deferasirox¹⁷⁹ (Paubelle PLoS One, 2013). De même, un taux faible de vitamine D prégreffe est associé à un moins bon pronostic chez les patients atteints de pathologies myéloïdes¹⁸² (Radujkovic JCO, 2017). Les carences en vitamine D qu'il est difficile de corriger en post allogreffe¹⁹⁰ (Massenkeil Leukemia, 2001) sont également responsables de nombreuses complications en post allogreffe¹⁸³ (Sproat Biol Blood Marrow Transplant, 2017). Ces résultats ont très récemment été confirmés par une méta-analyse qui confirme l'impact en survie du taux

de vitamine D au diagnostic dans les pathologies myéloïdes et également son impact dans l'allogreffe de moelle¹⁸⁴ (Ito Blood Adv, 2022).

C. La vitamine C

1. Généralités

La vitamine C, ou acide ascorbique, est une vitamine hydrosoluble. Comme toutes les vraies vitamines, elle ne peut être synthétisée par l'organisme et doit donc être nécessairement apportée par l'alimentation. Il s'agit même de la vitamine la plus fragile puisqu'elle est sensible à : l'eau, la chaleur, l'air et la lumière, un aliment pouvant perdre la moitié de sa teneur en vitamine C en moins de 24h (rapport ANSES 2019). La carence en vitamine C est à l'origine du scorbut dont les principaux symptômes sont le déchaussement des dents et la purulence des gencives, des hémorragies pouvant aboutir pour les formes extrêmement sévères au décès. La vitamine C est au cœur du premier essai clinique de l'histoire de la médecine qui a eu lieu au XVIIIe siècle lorsque le médecin James Lind réalisa un test sur des marins atteints de scorbut et où il put montrer que le groupe ayant reçu des oranges et des citrons avait rapidement guéri contrairement aux autres groupes. L'acide ascorbique est absorbé dans l'intestin par la protéine SVCT1 qui régule également sa réabsorption par le rein¹⁸⁵ (Savini Amino Acids, 2008). La vitamine C exerce un rétrocontrôle sur la SVCT1, ce qui limite la quantité d'acide ascorbique absorbable per os¹⁸⁶ (MacDonald Br J Nutr, 2002) et impose ainsi le recours à la voie intra veineuse pour atteindre des concentrations plus élevées. Il s'agit d'un puissant anti-oxydant capable de moduler le taux de « Reactive Oxygen Species » (ROS) intra cellulaire et qui joue un rôle dans de très nombreuses voies métaboliques comme pour la synthèse du collagène, l'inflammation, le métabolisme du fer, l'hématopoïèse et l'inflammation comme cofacteur enzymatique.

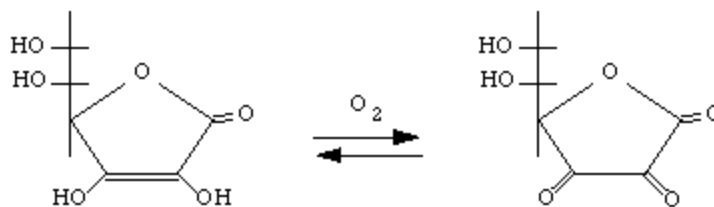


Figure 15 : Oxydation de la vitamine C par l'oxygène

Elle est connue auprès du grand public pour avoir un effet « anti fatigue ». Cette propriété a fait l'objet de plusieurs essais randomisés contre placebo qui ont montré un effet très modeste, principalement chez les patients carencés, et surtout hautement

transitoire et ce malgré des doses importantes administrées par voie intraveineuse^{187,188} (Suh Neutr J,2012; Sim Eur J Nutr, 2022).

2. Apport et statut en France

Les aliments les plus naturellement riches en vitamine C sont certains fruits rouges (acérola, goyave, cassis...), certaines herbes aromatiques (thym, persil...), le poivron, le kiwi et les agrumes, auxquels s'ajoutent en France les aliments enrichis en vitamine C, comme les barres de céréales et les jus dits « multivitaminés » (données du CIQUAL de 2017).

Aliment	Teneur moyenne en mg/100g
Cerise acérola	2850
Goyave	492
Cassis	181
Persil, frais	177
Thym, frais	160
Citron, zeste, cru	129
Brocoli, purée	90
Céréales pour petit déjeuner aux fruits, enrichies en vitamines et minéraux	77,4
Chou vert, cru	69

Figure 16 : Exemple de quantité de vitamine C dans certains produits de l'alimentation (Base de données Ciqual, ANSES).

Les ANC publiés en 2016 par l'ANSES sont d'environ 110 mg/jour pour les hommes et les femmes et ont été estimés à partir d'une concentration plasmatique de vitamine C de 60 $\mu\text{mol/L}$ soit 10,5mg/L, considérée comme optimale car elle permet d'atteindre le pouvoir antioxydant maximal pour la prévention des maladies cardiovasculaires et neurodégénératives, des cancers, des cataractes... (ANSES 2019) Les ANC pour prévenir le scorbut sont de seulement 10 mg/j. L'étude INCA3 révèle que les apports journaliers moyens des français adultes se situent aux alentours de 90 mg/j soit légèrement en dessous des ANC. Le scorbut est défini selon les recommandations de la HAS publiées en 2018 (Dosage de la vitamine C dans le sang HAS 2018) comme un seuil de vitamine C inférieur à 2 ou 2,5mg/L. le seuil

d'hypovitaminose C est en revanche beaucoup moins consensuel et varie de 4 mg/L à 10 mg/L (HAS 2018). Bien que la prévalence du scorbut soit relativement rare, la prévalence de l'hypovitaminose C est relativement fréquente et concernerait 5 à 20% de la population des pays industrialisés selon les seuils retenus^{189,190} (Galan Int J Vitam Nutr Res, 2003; Lindblad Nutrients, 2013). Cette prévalence peut être bien plus importante chez certaines populations à risque comme les personnes âgées, ceux atteints de cancers ou d'infections chroniques ou les personnes issues de milieux défavorisés.

3. Principaux mécanismes d'action de la vitamine C

Peu d'effets secondaires ont été recensés dans le cadre d'une supplémentation en vitamine C, en dehors d'une plus grande fréquence d'oxalaturie potentiellement responsable de colique néphrétique et dans les cas extrêmes d'insuffisance rénale. Ainsi il n'existe pas d'apport maximal recommandé. A l'inverse de nombreuses propriétés lui sont connues. La vitamine C, de par son puissant pouvoir réducteur, intervient dans de nombreuses réactions biochimiques, classiquement par hydroxylation : l'adjonction d'un groupe hydroxyle (-OH) à une molécule. La vitamine C est un cofacteur essentiel de la proline oxydase et de la lysine oxydase toutes deux indispensables à la synthèse du collagène, ce qui explique la physiopathologie du scorbut qui entraîne une fragilité du collagène. La vitamine C est également un cofacteur des précurseurs des catécholamines en assurant la transformation de la phénylalanine en tyrosine et de la dopamine en noradrénaline. Elle permet également la synthèse de la carnitine qui sert au transport des acides gras via la lysine et la méthionine¹⁹¹⁻¹⁹³ (Robertson Biochim biophys Acta, 1963; Englard Annu Rev nutr, 1986; Arrigoni Biochim biophys Acta, 2002). La vitamine C participe également à la conversion du cholestérol en acides biliaires, au métabolisme des hormones stéroïdiennes et au catabolisme des toxiques via son action sur les cytochromes P450¹⁹⁴ (Doseděl Nutrients, 2021). Elle joue un rôle dans le métabolisme du fer où elle va réduire le fer «non héminique» Fe³⁺ des végétaux sous forme de fer «héminique» Fe²⁺ favorisant ainsi son absorption. Elle permet également la mobilisation du fer en facilitant la conversion entre fer circulant lié à la sidérophiline et fer de réserve lié à la ferritine. La vitamine C ralentit également l'oxydation irréversible de l'acide tétrahydrofolique qui est la forme active de l'acide folique, elle augmente la mobilité des leucocytes et favorise l'agrégation plaquettaire.

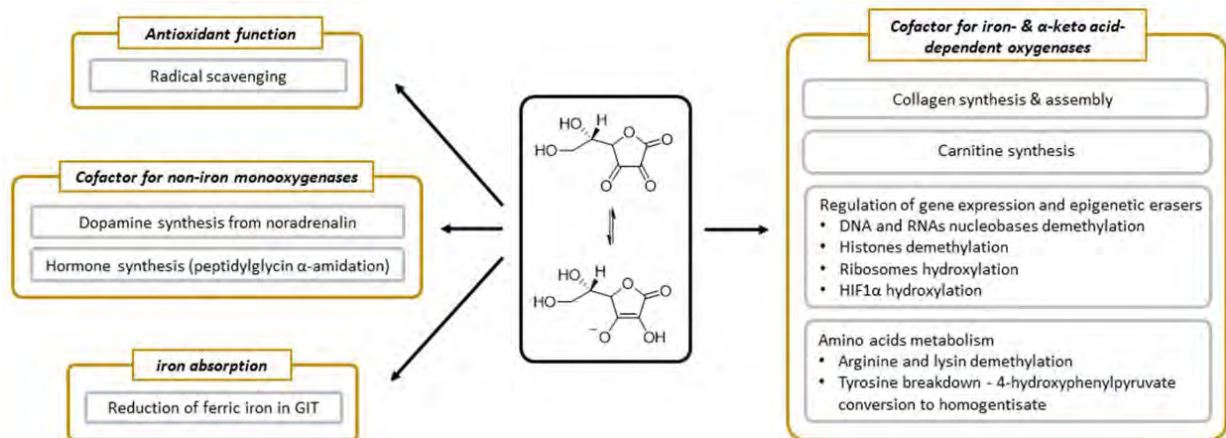


Figure 17 : Rôles physiologiques de la vitamine C (Dosedël Nutrients, 2021)

Toutes ces réactions chimiques pour lesquelles la vitamine C joue un rôle essentiel sont liées à son caractère réducteur qu'elle partage avec seulement trois autres molécules issues de l'alimentation : le bêta-carotène, la vitamine E et le sélénium. Elle est considérée comme le principal anti-oxydant non enzymatique avec le glutathion, ce qui en fait l'une des principales molécules impliquées dans le contrôle des radicaux libres oxygénés responsables de lésions à l'ADN et impliqués dans la carcinogénèse. Cet effet a amené très tôt à postuler un pouvoir protecteur de la vitamine C dans le cancer, ce qui est l'objet d'importantes recherches que ce soit en tant que traitement^{195,196} (Klimant curr oncol, 2018; Ngo Nat rev cancer, 2019) ou en tant que facteur protecteur^{197,198} (Harris Eur J Cancer, 2014; Fu BMC med, 2021).

4. Vitamine C et LAM

Comme pour la vitamine D, il a été montré que les patients atteints d'hémopathies malignes et traités par chimiothérapie et/ou allogreffe de moelle présentaient un taux diminué de vitamine C au diagnostic¹⁹⁹ (Huijskens Results immunol, 2016) ou en post allogreffe de moelle²⁰⁰ (Rasheed Eur J Haematol, 2019). Les ROS jouent un rôle dans le processus de leucémogénèse de par l'instabilité génétique qu'ils engendrent. Cependant leur rôle physiologique est beaucoup plus complexe. Il est aujourd'hui montré que les ROS jouent un rôle dans la signalisation des cytokines impliquées dans l'hématopoïèse et dans de nombreuses voies aux carrefours de la prolifération et de la différenciation cellulaire comme FOXO, STAT5, AKT, MEK, ou encore ERK dont l'activation est inhibée en présence d'antioxydant²⁰¹⁻²⁰³ (Jeon Nature, 2012; Harris Cancer Cell, 2015; Hayes Cancer Cell, 2020). Il n'est donc pas surprenant de constater qu'un taux élevé de ROSs soit observé dans les

syndromes myélodysplasiques, les LAM ou la leucémie myéloïde chronique (LMC)²⁰⁴ (Hole Blood, 2011). De plus les ROS jouent également un rôle important dans le maintien en quiescence et la différenciation des CSH saines²⁰⁵⁻²⁰⁷ (Tothova Cell Stem Cell, 2007; Juntilla PNAS, 2010; Bejarano-Garcia Cell Death Dis, 2016). En tant que puissant anti oxydant, Il est particulièrement important de s'intéresser à l'impact qu'une carence ou qu'une supplémentation en vitamine C pourrait avoir sur le devenir d'une leucémie. L'existence d'une relation particulière entre la vitamine C et les LAM ou les SMD est connue depuis longtemps. Au début des années 90 des travaux ont démontré que la vitamine C modulait les capacités de prolifération et de différenciation des cellules hématopoïétiques de patients atteints de SMD. Il a également été démontré dès 1994 que les cellules leucémiques HL60 accumulaient la vitamine C sous sa forme réduite et qu'elles faisaient entrer via un transporteur du glucose²⁰⁸ (Vera Blood, 1994). Comme développé précédemment, la vitamine D en association avec certains anti-oxydant a des propriétés différenciantes via la modulation de la voie NF-κB. L'un des anti-oxydants testé et ayant fonctionné était justement la vitamine C¹⁷¹ (Sokoloski Leukemia, 1997) et concernant la voie ERK précédemment mentionnée. Il a été montré que cette voie pouvait également être activée dans des cellules de LAM par la vitamine C et induire la mort de ces dernières par apoptose (Park Cell signal, 2005). Cette sensibilité particulière à la vitamine C des cellules de LAM est donc connue depuis longtemps mais elle n'a été moléculairement expliquée et mieux comprise que très récemment. Pour parler de l'effet anti leucémique de la vitamine C il est indispensable de détailler le fonctionnement de quatre mutations fréquentes dans la LAM et qui concernent les gènes *TET2*, *IDH1*, *IDH2*, *WT1*.

Le gène *TET2* appartient à une famille de trois gènes homologues (*TET1*, *TET2*, *TET3*) tous impliqués dans la régulation épigénétique, notamment via la déméthylation de l'ADN²⁰⁹⁻²¹¹ (Ito Nature, 2010; Ko Nature, 2010; Ito Science, 2011). La mutation *TET2* est présente dans environ 10-15% des LAM de novo^{212,213} (Abdel-Wahab Blood, 2009; Delhommeau NEJM, 2009;) avec une augmentation de son incidence chez les sujets âgés⁴⁷ (Busque Nat Genetics, 2012). La mutation de *TET2* entraîne une perte de fonction du gène *TET2* ce qui entraîne une altération du niveau de méthylation - principalement une hyperméthylation - de l'ADN. Il est particulièrement impliqué dans la leucémogénèse et notamment dans le développement de l'hématopoïèse clonale^{46,55} (genovese NEJM, 2012; Young Nat Com, 2016), d'où sa sur-représentation dans les

LAM du sujet âgés. Il s'avère que la vitamine C, en plus d'augmenter la quantité de Fe²⁺ comme nous l'avons vu, est un cofacteur de TET2 dont elle stimule l'activité²¹⁴⁻²¹⁶ (Dickson Biophys chem Res com, 2013; Minor J Biol Chem, 2013; Blaschke Nature, 2013).

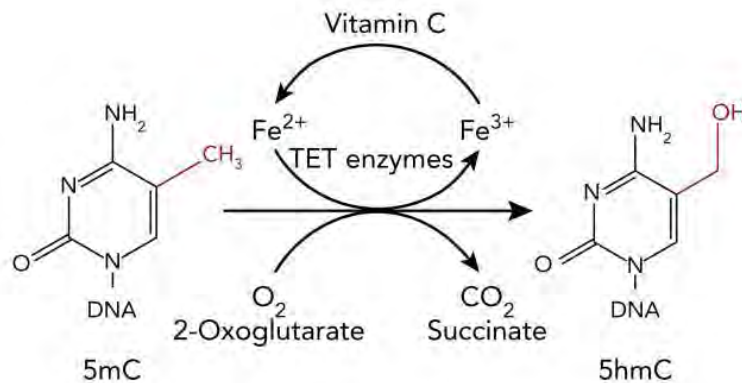


Figure 18 : Fonctionnement de TET2 et de son cofacteur la vitamine²¹⁷ (Yue Blood, 2020).

Les gènes *IDH1* et *IDH2* pour isocitrate déshydrogénase 1 et 2 codent pour des enzymes qui lorsque leurs gènes ne sont pas mutés, catalysent la carboxylation oxydative de l'isocitrate en α -cétoglutarate et CO₂. *IDH1* est la forme cytosolique tandis que *IDH2* est la forme mitochondriale. La présence d'une mutation d'*IDH1* ou 2 est retrouvée dans presque 25% des LAM principalement à caryotype normal^{218,219} (Mardis NEJM, 2009; Thol Blood, 2010) mais leur impact pronostique reste encore à déterminer, surtout depuis l'avènement de thérapies ciblées qui leur sont spécifiques^{34,90} (Patel NEJM, 2012; Papaemmanuil NEJM, 2016). En conséquence cette entité n'est pas encore individualisée dans les classifications actuelles⁷⁵ (Döhner Blood, 2017). L'*IDH* mutée va se lier à l' α -cétoglutarate et le convertir en 2-hydroxyglutarate (2-HG)²²⁰ (Ward Cancer Cell, 2010). Ce dernier est un oncométabolite qui via sa capacité à inhiber de nombreuses enzymes, va induire la transformation oncogénique^{221,222} (Xu Cancer Cell, 2011; Yang Oncogene, 2013). Il va entraîner une inhibition de *TET2*, ce qui va entraîner une hyperméthylation de l'ADN comme chez les LAM présentant une mutation de *TET2*²²³ (Figuroa Cancer Cell, 2010).

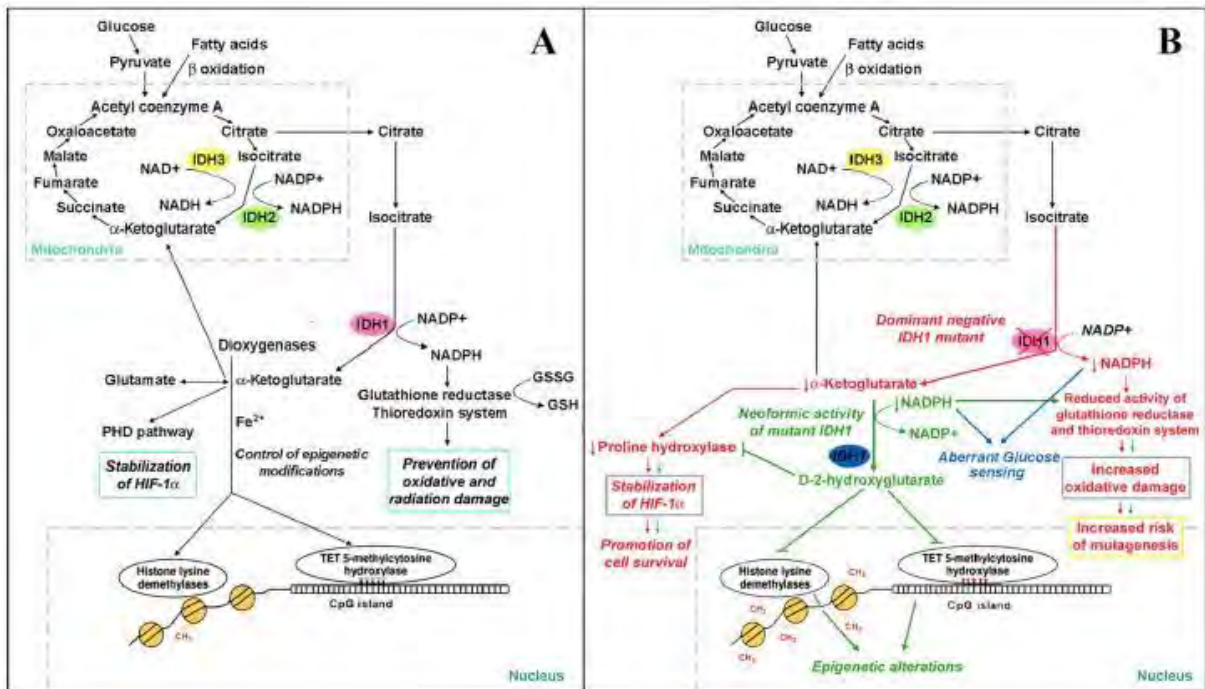


Figure 19 : Fonctionnement normal et aberrant des IDH (Marta Mellai livre : Evolution of the Molecular Biology of Brain Tumors and the Therapeutic Implications 2012).

Le gène *WT1* code pour un facteur de transcription de type « zinc finger ». Une mutation de ce gène est retrouvée dans 6-15% des LAM, quasi exclusivement en association avec une mutation du gène *TET2* ou *IDH1/2*. *WT1* est capable de recruter *TET2* afin d'activer ses gènes cibles via la déméthylation de l'ADN induite par *TET2* contribuant ainsi au développement de la LAM^{213,224} (Delhommeau NEJM, 2009; Pronier Blood, 2018).

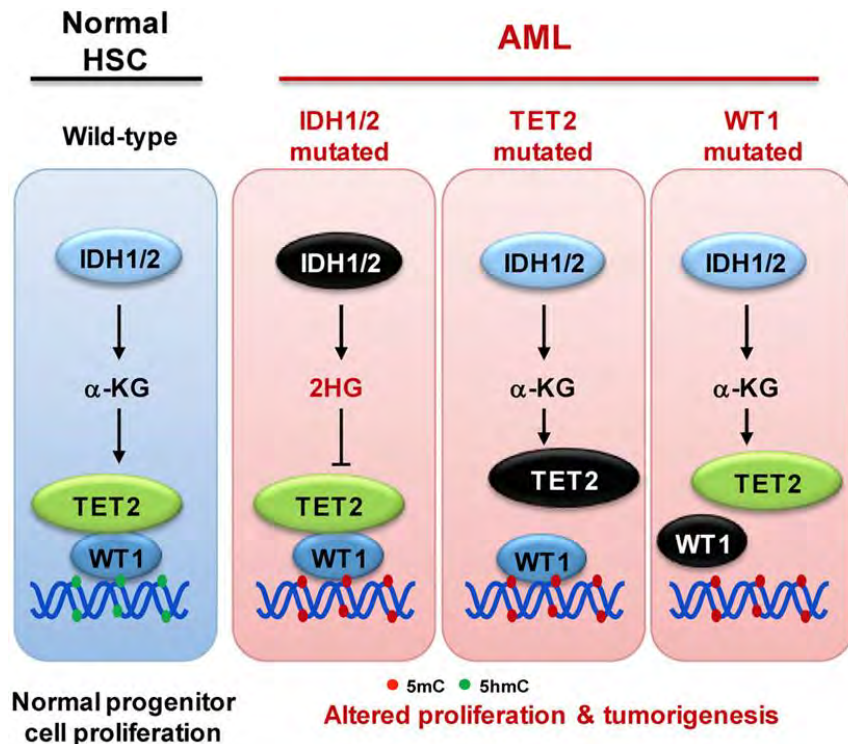


Figure 20 : Leucémogénèse induite par les mutations $TET2/IDH_{1/2}/WT1^{170}$ (Wang Mol Cell chem, 2015)

Il semblait donc probable que dans les LAM mutées $WT1/TET2/IDH_{1/2}$, la restauration de la fonction de $TET2$ pourrait s'avérer être un mécanisme anti leucémique majeur. La vitamine C en tant que cofacteur a donc été testée. Il a ainsi pu être montré que la vitamine C via la modulation de l'activité de $TET2$ régulaient l'hématopoïèse saine et que la déplétion en vitamine C pouvait contribuer à la leucémogénèse²²⁵ (Agathocleous nature 2017). A l'inverse, un traitement par vitamine C permettait le rétablissement d'une activité de $TET2$ dans des blastes leucémiques modulant ainsi le méthylome et permettant de traiter des PDX « patients derived xenograft » murin²²⁶ (Cimmino Cell, 2017). D'autres travaux ont continué de démontrer in vivo le rôle de la vitamine C via la modulation de $TET2$ comme très récemment un article qui a montré que la faible expression de $SL2A3$, qui code pour un des transporteurs de glucose capable de faire rentrer la vitamine C, était un facteur de mauvais pronostic. Les auteurs ont pu montrer que sa réexpression permettait de resensibiliser les blastes leucémiques à la vitamine C²²⁷ (Liu Br J Cancer, 2020), rendant possible l'usage de $SL2A3$ comme facteur prédictif de réponse à la vitamine C.

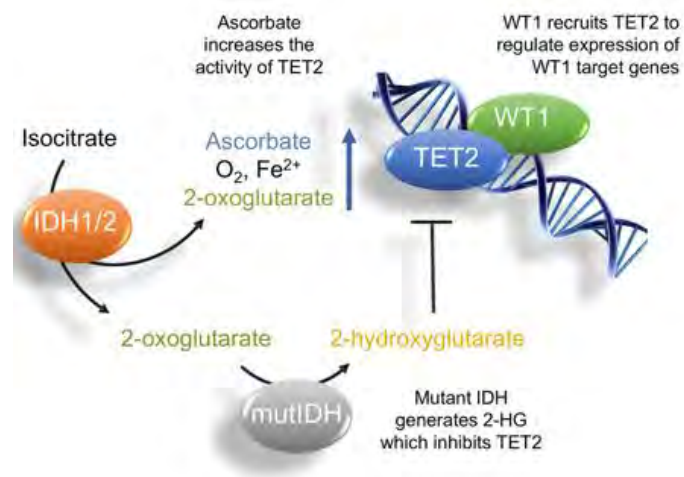


Figure 21 : Action de la vitamine C sur les mutations *TET2/IDH_{1/2}/WT1*²²⁸ (Das Blood Cancer Journal, 2019)

²²⁹Cliniquement il a été montré par Premnath dans un poster récemment présenté à l'ASH²³⁶ qu'en plus d'un taux élevé de carence en vitamine C élevé chez les patients atteints de pathologies myéloïdes, ces dernières sont plus fréquentes chez les patients mutés *IDH*. Les premières tentatives de supplémentation en vitamine C furent assez peu concluantes^{237,238} (Park Eur J Haematol, 2009; Aldoss Ann Hematol, 2014) mais ont toutes confirmé la très faible toxicité de ce traitement. Plus récemment une étude non contrôlée a démontré que la supplémentation en vitamine C était associée à un meilleur pronostic chez les sujets âgés traités par DGAG (Decitabine+G-CSF+Cytarabine+Aclarubicine) sans augmentation de la toxicité du traitement²³² (Zhao Leukemia Research, 2018). Il a également été rapporté deux cas de patients traités par vitamine C à haute dose (respectivement 70g x 2/sem et 95g x 2/sem) sans effets secondaires particuliers. Ce traitement a permis une normalisation de la formule sanguine ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie chez un premier patient qui était atteint d'une LAM en rechute avec une réponse cytologique incomplète (RCi) post chimiothérapie²³³ (Foster Antioxidants, 2018). Chez le second patient atteint d'une LAM avec mutation de *TET2* et *WT1* réfractaire, le traitement a permis l'obtention d'une réponse cytologique complète²²⁸ (Das Blood Cancer J, 2019).

Au total les vitamines C et D sont donc au carrefour de très nombreuses voies physiologiques indispensables à la santé des patients comme des individus sains. Au vu de ce bref résumé de la littérature, il semble que les patients atteints de LAM souffrent fréquemment d'hypovitaminose C et D. Ce statut est d'autant plus préjudiciable que les vitamines C et D relèvent d'une grande importance en cancérologie et pourrait même avoir des propriétés anti-leucémiques. Concernant la vitamine D, la nécessité déjà établie d'avoir un taux normal en pré-allogreffe de moelle est un argument supplémentaire pour mettre en place dans le cadre des soins de supports des patients atteints de LAM une supplémentation vitaminique visant à rétablir.

D. HYPOTHESES ET OBJECTIFS

Nous avons émis l'hypothèse qu'une supplémentation en vitamine D et en vitamine C en l'absence de contre-indications (lithiase rénale, insuffisance rénale, déficit en G6PD) permettrait d'améliorer la survie des patients et de corriger les éventuelles carences en vitamine C et D en fin d'induction et avant la greffe. C'est pourquoi il a été décidé dès mars 2018 dans le cadre de l'amélioration des soins de support des patients atteints de LAM traités à l'IUCT-Oncopole d'ajouter de la vitamine D (1 ampoule de 100 000UI/sem PO) et de la vitamine C (1g x 2/J IV x 3/sem) à partir de J10 de l'induction et durant les consolidations également à partir de J10 de chaque cycle soit selon les mêmes modalités que pour les patients hospitalisés soit intégralement per os pour les patients traités par mini-réinduction.

II. MATERIELS ET METHODE

A. Population de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique réalisée au CHU de Toulouse.

Les critères d'inclusion de notre étude étaient les suivants :

- Patient avec une LAM diagnostiquée entre 2015 et 2020
- Age au diagnostic \geq 18 ans
- Première ligne de traitement pour une LAM
- Avoir reçu une chimiothérapie d'induction intensive au CHU de Toulouse.

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Leucémie aiguë promyélocytaire (LAM3)

Les patients de Toulouse inclus ont été issus de la base de données recensant les LAM : DATAML, gérée par le Dr Bertoli et le Pr Récher. Cette base de données est anonymisée, sécurisée, hébergée dans un cahier d'observation électronique (e-CRF) et déclarée à la CNIL sous le numéro 1778920.

Une note d'information est signée par les patients inclus dans la base de données afin de recueillir la non-opposition à l'utilisation de leurs données biomédicales à des fins de recherche. Un exemplaire est conservé dans le dossier médical et un exemplaire est remis au patient. La note d'information initiale était celle utilisée dans le cadre du réseau Onco-Occitanie (Oncomip) et/ou dans le cadre de la cytothèque HIMIP hébergée par l'Inserm.

En résumé il s'agit d'une étude monocentrique portant sur les patients de plus de 18 ans ayant bénéficié d'une première ligne de chimiothérapie intensive d'induction pour une LAM non promyélocytaire entre 2015 et 2020 au CHU de Toulouse.

B. Protocoles thérapeutiques entre 2015 et 2020

1. En première ligne

L'ensemble des patients traités par chimiothérapie intensive à partir de mars 2018 a bénéficié dans le cadre de l'amélioration des soins de support d'une supplémentation en vitamine D (100 000UI/sem PO) à partir de J10 de la chimiothérapie d'induction et en vitamine C (1g x 2/J IV x 3/sem) également à partir de J10 et en l'absence de contre-indications (lithiase rénale, insuffisance rénale, déficit en G6PD). Ce protocole a été réalisé durant l'intégralité de l'induction et arrêté à la sortie d'hospitalisation. Durant les consolidations, les patients bénéficiaient également d'une supplémentation vitaminiques. Tous les patients recevaient 100 000UI/sem PO à partir de J10 de chaque cycle et jusqu'à la sortie d'aplasie marquant la fin de la cure de consolidation. En revanche la supplémentation en vitamine C dépendait du type de consolidation. Les patients traités par mini-réinduction bénéficiait d'une supplémentation en vitamine C per os 1g x 2/J IV x 3/sem à partir de J10. Les patients consolidés par cytarabine à dose intermédiaire ou haute dose bénéficiaient d'une supplémentation IV par vitamine C 1g x 2/J IV x 3/sem également à partir de J10 pendant leur réhospitalisations pour la gestion de l'aplasie. Ces patients constituent la cohorte « vitaminothérapie » que nous comparons aux patients pris en charge avant mars 2018 n'ayant pas bénéficié de cette supplémentation.

Durant la période de 2015 à 2020 les patients de notre étude pouvaient être inclus dans des essais cliniques en vigueur au CHU de Toulouse:

- BIG-1: Une étude de phase 3 randomisée comparant l'idarubicine à forte dose à la daunorubicine à l'induction, la cytarabine à haute-dose et à dose intermédiaire en consolidation, et enfin le mycophénolate mofétil à la prophylaxie standard dans la prévention de la maladie du greffon contre l'hôte (GVH), chez des patients allogreffés ayant une LAM en première rémission complète. Inclusions depuis janvier 2015 (NCT02416388).

- EPAG: Une étude de phase II randomisée en double aveugle comparant l'effet d'eltrombopag, un analogue de la thrombopoïétine, contre placebo en association à la chimiothérapie d'induction chez des patients âgés atteints de LAM. Inclusions de septembre 2018 à juin 2021 (NCT03603795).

- QuANTUM-First: une étude de phase III en double aveugle comparant l'effet du Quizartinib (un anti FLT3) contre placebo en association à une chimiothérapie d'induction et de consolidation standard, puis administré comme traitement d'entretien chez des patients atteints de LAM avec mutation FLT3-ITD. Inclusions de mars 2016 à août 2019 (NCT02668653).

- UNIFY : Une étude de phase 3, comparant l'efficacité et la sécurité de l'adjonction de midostaurine contre placebo à une chimiothérapie standard d'induction et de consolidation chez des patients atteints de LAM mutée *FLT3* (NCT03512197).

- DEXAML-02: Une étude de phase II évaluant l'adjonction de dexaméthasone aux traitements d'induction et de post-rémission chez les patients âgés de plus de 60 ans et atteints de LAM. Inclusions d'août 2018 à mai 2020 (NCT03609060).

Les patients n'ayant pas été pris en charge dans le cadre d'un protocole ont pu recevoir durant la période de notre étude :

- Pour les sujets jeunes c'est-à-dire classiquement de moins de 60 ans : Ils ont été traités par l'association anthracycline-cytarabine. Soit de l'idarubicine à 8 ou 9 mg/m²/jour de J1 à J5 soit de la daunorubicine à 60 ou 90 mg/m²/jour de J1 à J3 en association à de la cytarabine à 200mg/m²/jour en intra-veineux continu pendant 7 jours.

- Pour les sujets de 60 ans ou plus: Soit un traitement selon le LAMSA 2007 par idarubicine 8 mg/m² de J1 à J5 avec de la cytarabine 100 mg/m²/jr de J1 à J7, en association pour certains avec de la lomustine 200 mg/m²/jr per os à J1. Soit pour ceux atteints d'une LAM secondaire à un traitement (LAM-t) ou d'une LAM avec anomalies associées aux myélodysplasies (LAM-MRC) par Vyxeos à la dose de (44/100)mg/m² à J1, J3 et J5.

Thérapies ciblées :

L'ensemble des patients mutées FLT3-ITD/TKD a bénéficié de l'adjonction de la midostaurine à partir de janvier 2018.

2. En deuxième ligne

Durant la période de 2015 à 2020 plusieurs patients de notre étude ont été inclus dans des essais cliniques de seconde ligne en vigueur au CHU de Toulouse:

- MIRROS: Une étude randomisée, en double aveugle, de phase 3, comparant l'association de la cytarabine avec de l'idasanutlin (antagoniste du MDM2) ou avec un

placebo chez des patients ayant une LAM réfractaire ou en rechute. Inclusion de décembre 2015 à janvier 2020 (NCT02545283).

- **FORMA (FT 2102):** Une étude de phase I/II, multicentrique, en ouvert, évaluant le FT-2102 en monothérapie et en association avec l'azacitidine ou la cytarabine chez des patients atteints de leucémie myéloïde aiguë ou d'un syndrome myélodysplasique avec mutation IDH1. Inclusions d'avril 2016 à mars 2022 (NCT02719574).

- **DEXAML-03:** Une étude de phase 3 randomisée évaluant l'efficacité d'une chimiothérapie de rattrapage associée à de la dexaméthasone par rapport à une chimiothérapie de rattrapage seule chez des patients ayant une leucémie aiguë myéloïde réfractaire ou en rechute. Inclusions depuis septembre 2019 (NCT03765541).

- **UPROLESELAN:** Une étude de phase I/II évaluant la dose maximale tolérée et l'efficacité, de l'uproleselan (un antagoniste spécifique de la sélectine E) en adjonction à une chimiothérapie par mitoxantrone, etoposide et cytarabine dans les LAM en rechute ou réfractaires. Inclusion de octobre 2018 à novembre 2021 (NCT03616470).

- **ORY 1001:** Une étude de phase I évaluant la dose maximale tolérée de l'iadademstat, un inhibiteur de LSD1 dans les LAM réfractaires ou en rechute. Inclusions de février 2014 à avril 2015²⁴⁵ (Salamero JCO, 2020) (EudraCT No.: 2018-000482-36).

- **IDHENTIFY:** Une étude de phase 3 randomisée comparant l'efficacité et la sécurité de l'AG-221 (enasidenib) aux traitements standards chez des patients âgés ayant une leucémie aiguë myéloïde à un stade avancé et avec une mutation de l'isocitrate déshydrogénase 2. Inclusions de décembre 2015 à février 2020 (NCT02577406)

- **CP-MGD006-01:** Une étude de phase 1 non randomisée visant à déterminer la dose maximale tolérée du MGD006 (flotetuzumab, un anticorps bispécifique CD3-CD123) chez des patients ayant une leucémie myéloïde aiguë en rechute ou réfractaire, ou un syndrome myélodysplasique à risque intermédiaire 2 ou à haut risque¹⁹ (Uy Blood, 2021). Inclusions de mai 2020 à mars 2022 (NCT02152956).

- **ASTRAL-2 :** Une étude multicentrique, randomisée, ouverte, comparant la guadecitabine à un traitement au choix de l'investigateur dans les LAM en rechute ou réfractaires. Inclusions de mars 2017 à septembre 2018 (NCT02920008).

- ASTELLAS- 2215-CL-0301: Une étude de phase 3 randomisée comparant l'efficacité du ASP2215 (gilteritinib) à une chimiothérapie de rattrapage au choix de l'investigateur chez des patients atteints de LAM en rechute ou réfractaire avec une mutation FLT3¹³⁶ (perl NEJM, 2019). Inclusions d'octobre 2015 à mars 2018 (NCT02421939).

- ASTELLAS-2215-CL-0302 : Une étude de phase 3 randomisée comparant l'efficacité du gilteritinib (un inhibiteur de FLT3) avec celle d'un placebo dans le cadre d'un traitement d'entretien à la suite d'un traitement d'induction ou de consolidation chez des patients ayant une leucémie myéloïde aiguë avec mutation ITD du gène *FLT3* après une première rémission complète. Inclusions de janvier 2016 à juin 2019 (NCT02927262).

- QUANTUM-R : Une étude de phase III comparant l'efficacité du quizartinib (un inhibiteur anti-FLT3) à une chimiothérapie de sauvetage au choix de l'investigateur chez des patients atteints de LAM mutée *FLT3* en rechute ou réfractaire²⁴⁶ (Cortes Lancet Oncol, 2019). Inclusions d'avril 2014 à septembre 2017 (NCT02039726).

Les patients n'ayant pas été pris en charge dans le cadre d'un essai clinique ont pu recevoir durant la période de notre étude :

- FLAG-Ida: Il s'agit d'un traitement par fludarabine 30 mg/m²/jour de J2 à J6 en association avec la cytarabine 2 g/m²/jour de J2 à J6 et au G-CSF 300 mg/m²/jour de J1 à J5, et de l'idarubicine 10 mg/m²/jour pendant 3 jours.

- IDAC: Cytarabine à doses intermédiaires : 1 g à 1,5 g/m² toutes les 12h, J1-J3 ou 1g/m²/jour de J1 à J5 parfois associée à du Mylotarg.

- HDAC: Cytarabine à haute dose : 3g /m² toutes les 12h, de J1 à J3.

- Sorafenib: Chez les patients mutés FLT3 à la posologie de 400 mg x 2 par jour en continu.

- Quizartinib: Chez les patients mutés FLT3 à la posologie de 60 mg une fois par jour en continu.

- Gilteritinib: Chez les patients mutés FLT3 à la posologie de 120 mg une fois par jour en continu.

- Anthracycline-cytarabine: Amsacrine 200 mg/m²/jour J1-J3 associé à la cytarabine 1,5 à 3 g/m² de J1 à J4, ou schéma de type « 3+7 » avec daunorubicine ou idarubicine et cytarabine.

- Enasidenib: Chez les patients mutés IDH2 à la posologie de 100 mg par jour en continu.

- Ivosidenib: Chez les patients mutés IDH1 à la posologie de 500 mg par jour en continu.

- Dactinomycin: Chez les patients mutés NPM1 à la dose de 12.5 µg/kg/d pendant 5 jours tous les 28 jours²⁴⁷ (Beziat Eur J Haematol, 2020).

- Azacitidine: 75 mg/m²/jour pendant 7 jours (J1-J7 ou 5-2-2), tous les 28 jours seule ou associée à différentes thérapies ciblées comme l'ivosidenib, l'enasidenib, le gilteritinib, le quizartinib ou le venetoclax.

C. Critères, normes et définitions employés

Les définitions utilisées sont pratiquement toutes celles préconisées par l'European LeukemiaNet 2017²⁴⁸ (Döhner Blood, 2017). La majorité de ces définitions ayant été présentées en introduction nous ne rappellerons ici que les plus utilisées dans ce travail.

La rémission complète (RC) est définie par un taux de blastes médullaires inférieur à 5%, pas de blastes circulants et une absence de signe extra médullaire de la maladie associé à un taux de polynucléaires neutrophiles supérieur ou égal à 1 G/L et des plaquettes au moins à 100 G/L.

La rémission complète avec récupération hématologique incomplète (RCi) est définie par tous les critères de RC à l'exception d'une neutropénie résiduelle (< 1 G/L) ou d'une thrombopénie (< 100 G/L).

La rechute est définie par la réapparition d'au moins 5% de blastes médullaires ou la réapparition de blastes dans le sang ou le développement d'une maladie extra-médullaire après une RC ou RCi.

Dans ce travail, en dehors des essais cliniques où la définition incluse dans ces derniers prévaut, la maladie réfractaire primaire est définie ici comme l'absence d'obtention d'une RC ou RCi après un cycle de chimiothérapie intensive alors qu'elle est définie dans l'ELN 2017, comme l'étant après 2 cycles de chimiothérapies intensives. Ce non-emploi de la définition de l'ELN2017 est motivé par le fait qu'en France, les 2 cycles de chimiothérapies intensives ne sont pas forcément réalisés.

Les définitions et les critères s'appliquant à la MRD sont ceux ayant été mis à jour par l'European LeukemiaNet en 2021⁹⁹ (Heuser Blood, 2021). Cette actualisation introduit également la notion de MRD de faible niveau, MRD-II⁹⁹, en plus de préciser les seuils de détection minimum de chaque technique.

RC avec MRD négative	RC_{MRD^-}	<ol style="list-style-type: none"> 1. Obtention d'une RC 2. MRD1 négative dans toutes les technologies utilisées en moelle et en sang.
RC avec MRD positive	RC_{MRD^+}	<ol style="list-style-type: none"> 1. Obtention d'une RC 2. MRD positive en moelle ou en sang au seuil retenu pour la MRD^{II} en fonction des techniques utilisées
RC avec MRD bas niveau	$RC_{MRD^{LL}}$	<ol style="list-style-type: none"> 1. Obtention d'une RC 2. MRD moléculaire détectable à un niveau bas dans le sang et ou la moelle (qPCR pour NPM1 <2% ou NGS-MRD <0.1%, mais supérieure à la limite de détection)
Rechute moléculaire	-	<ol style="list-style-type: none"> 1. Conversion d'une MRD négative en positive quelle que soit la technique 2. Augmentation de la MRD de plus d'un log10 pour les patients MRD^{II} par qPCR 3. La confirmation rapide sur un deuxième prélèvement des résultats 1-2

Tableau 6 : D'après les critères 2021 de l'ELN sur la MRD⁹⁹ (Heuser Blood, 2021).

La survie globale (OS) est définie comme la durée en mois entre la date de diagnostic et la date de décès quel qu'en soit la cause. Les données des patients dont l'information concernant le décès n'est pas connue sont censurés à partir de la dernière date de vie connue.

La survie sans rechute (RFS) est définie comme la durée la plus courte entre la date de RC ou RCi et la date de rechute ou la date de décès (pour les patients décédés n'ayant pas rechuté) (DDC) ou la date de dernière nouvelle. Les données des patients dont les informations concernant le décès ou la rechute ne sont pas connues sont censurées à partir de la date de dernières nouvelles.

La survie sans événement (EFS) est calculée comme la durée en mois la plus courte entre la date de diagnostic de la LAM et la date d'un événement défini par : l'échec du traitement, la rechute en cas de RC ou RCi, le décès. Les données des patients dont l'information n'est pas connue sont censurées à partir de la date de dernières nouvelles.

D. Recueil des données

Tous les patients ayant eu un diagnostic (y compris ceux portés dans un autre centre) de LAM et ayant bénéficié d'une chimiothérapie d'induction intensive de 2015 à mai 2020 au CHU de Toulouse ont été inclus dans la cohorte. Tous les traitements intensifs de la région Occitanie-Ouest se déroulent dans le service d'hématologie du CHU de Toulouse. Par conséquent, cela signifie concrètement que notre cohorte comporte tous les patients ayant bénéficié d'une chimiothérapie intensive pour une LAM de la région Occitanie-Ouest. Le recueil des données a été fait de façon prospective, les données clinico-biologiques du diagnostic, de la réponse et de la mise à jour des dernières nouvelles ont été collectées par Mme Audrey Sarry, attachée de recherche clinique du service d'hématologie au cours des réunions de concertation pluridisciplinaire dédiées aux LAM. L'ensemble de ces données est régulièrement vérifié et validé par le Pr Récher et le Dr Bertoli.

Concernant les données biologiques ne figurant pas dans la base de données comme les taux de vitamines ou la créatinine de fin d'induction, j'ai réalisé un recueil spécifique pour ces paramètres. Les données ont été extraites des logiciels informatiques de biologie (SRI) sous format Excel© par le Dr Saivin et ont pu être organisées par recoupement des dates avec les données recueillies via la consultation des courriers médicaux informatisés (Orbis, DPI). Pour les données de MRD, elles ont été recueillies avec l'aide du Pr Delabesse qui a fourni l'ensemble des MRD réalisées pour notre cohorte de patients. L'attribution du type de MRD (MRD1, MRD2...) a également été réalisée par recoupement avec les dates de traitement figurant dans les courriers médicaux informatisés et le logiciel de chimiothérapie dédié (Chimioweb). Enfin les données complémentaires concernant les traitements (adjonction ou non d'une vitaminothérapie) ont été obtenus par la consultation des courriers médicaux informatisés (Orbis, DPI) et la consultation des dossiers papiers d'hématologie (dossier médical et paramédical).

E. Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été effectuées par le Dr Bérard, méthodologiste du service d'épidémiologie du département universitaire de santé publique de Toulouse. Pour les deux groupes de traitement (avec et sans vitaminothérapie), les caractéristiques au diagnostic ont été décrites. Les variables quantitatives ont été présentées avec les données suivantes : effectif, moyenne, écart-type, médiane, intervalle interquartile (IQR=p25-p75), minimum et maximum. Les variables qualitatives ont été présentées avec les données : effectif et le pourcentage correspondant. La comparaison des variables quantitatives portant sur les médianes et sur les intervalles inter-quartiles a été effectuée via des test de Mann-Whitney et par un test de Student lorsqu'elles ont été faites sur les moyennes. La comparaison des variables qualitatives a reposé sur un test du chi² ou un test exact de Fisher (selon les effectifs théoriques).

L'analyse de l'impact de la supplémentation vitaminique sur l'EFS, la RFS et l'OS a reposé dans un premier temps sur un modèle de Cox univarié, puis ensuite dans un deuxième temps sur un modèle de Cox ajusté sur les facteurs de confusion potentiels. Les facteurs de confusion potentiels, significativement associés à l'EFS au seuil de 20% en analyse univariée, ont été introduits conjointement à la supplémentation vitaminique, dans ce modèle de Cox. Le modèle final comprenant les variables significativement et indépendamment associées à l'EFS, la RFS et l'OS a été obtenu par méthode «pas à pas descendante». Les modèles intermédiaires emboîtés ont été comparés à l'aide du test du rapport de vraisemblance. Les interactions entre la supplémentation vitaminique et les variables d'ajustement ont été recherchées dans le modèle final. Les conditions d'application (log-linéarité et risques proportionnels) du modèle de Cox ont été vérifiées. Pour L'analyse de l'impact de la supplémentation vitaminique sur le risque cumulatif de rechute (CIR), les analyses ont été conduites selon la même méthodologie que celle utilisée pour l'EFS en utilisant un modèle de Cox prenant en compte l'existence de risques compétitifs (modèle de Fine and Gray). Le décès chez les patients en RC n'ayant pas présenté de rechute était considéré comme un risque compétitif de la rechute. Les données de survie ont été représentées par des courbes de Kaplan-Meier assorties de la médiane de survie et de l'intervalle interquartile (IQR).

L'analyse de l'impact de la supplémentation vitaminique sur la RC a reposé, dans un premier temps, sur une comparaison univariée des taux de RC (test du chi-2) puis sur une analyse de l'impact indépendant (propre) de la supplémentation vitaminique sur la RC via un modèle de régression logistique ajusté sur les facteurs de confusion potentiels. Les facteurs de confusion potentiels, significativement associés à la RC au seuil de 20% en analyse univariée, ont été introduits conjointement à la supplémentation vitaminique, dans ce modèle de régression logistique. Le modèle final comprenant les variables significativement et indépendamment associées à la RC a été obtenu par méthode « pas à pas descendante ». Les modèles intermédiaires emboîtés ont été comparés à l'aide du test du rapport de vraisemblance. Les interactions entre la supplémentation vitaminique et les variables d'ajustement ont été recherchées dans le modèle final.

L'analyse de l'impact de la supplémentation vitaminique sur les critères de jugement qualitatifs a reposé sur une comparaison (univariée) de pourcentages (via un test du chi-2 ou un test exact de Fisher* selon les effectifs théoriques). La comparaison des critères de jugement quantitatifs a reposé sur des tests de comparaison de moyennes (test de Student, si normalité et égalité des variances [p-value sur la ligne de « Mean(SD) »]) ou de distributions (test non paramétrique de Mann-Whitney [p-value sur la ligne de « Mediane/IQR »]).

Toutes les analyses ont été effectuées via le logiciel Stata (Statistical Software: Release 17.0. Stata Corporation, College Station, Texas, USA). Le niveau de significativité retenu est de 5% ($p < 0.05$).

II. RÉSULTATS

A. Description de la population d'étude

Entre janvier 2015 et mai 2020, 434 patients ont été traités par chimiothérapie intensive en première ligne de traitement pour une LAM non 3 au CHU de Toulouse. Deux patients ont été exclus car ils étaient mineurs au moment du traitement d'induction. Un patient a été perdu de vue précocement.

Au total, notre étude porte donc sur 431 patients de plus de 18 ans ayant reçu une chimiothérapie intensive pour le traitement d'une LAM en première ligne. Parmi ces 431 patients, 169 ont bénéficié d'une supplémentation vitaminique dans le cadre de l'amélioration des soins de supports mis en place à partir de mars 2018.

1. Au diagnostic

Nous commencerons par détailler les caractéristiques cliniques des patients de l'étude (tableau 8) puis nous détaillerons les caractéristiques biologiques (tableau 9) et enfin les facteurs pronostiques des classifications actuelles de leurs LAM (Tableaux 10 et 11).

Sur le plan clinico-biologique

Sur les 431 patients, il y avait 220 hommes (51%) sans différence significative entre les deux groupes. L'âge médian au diagnostic était de 62,1 ans (étendue : 18,1-79,8) avec une différence significative entre les deux groupes ($p=0.002$). Le groupe vitaminothérapie comportait significativement plus de patients âgés. La médiane était de 65,59 ans dans le groupe avec vitaminothérapie avec 63,9% de patients de plus de 60 ans contre une médiane de 60 ans et seulement 50% de patients de plus de 60 ans pour le groupe sans vitamines ($p=0,004$). L'indice de performance ECOG au diagnostic était présent dans presque tous les dossiers (98,8%). La majorité des patients présentaient dans les deux groupes un ECOG à 0 ou 1 (73,4%) avec une différence significative en faveur du groupe sans vitaminothérapie : 80,4% contre 69,4% pour le groupe sans vitaminothérapie ($p=0,01$). Un syndrome tumoral était présent en moyenne chez 34,6% des inclus avec une différence significative entre les deux groupes : 40,1% des patients du groupe sans vitaminothérapie contre 26% du groupe avec ($p=0.002$). En revanche la présence d'une leucostase pulmonaire et/ou cérébrale

n'était pas significativement différente dans les deux groupes avec 10,2% des inclus atteints.

	VITAMINOTHERAPIE DURANT L'INDUCTION		p value	Total 431 (100)
	NON 262 (60,8)	OUI 169 (39,2)		
Age, diagnostic (années)				
n /manquant	262/0	169/0		431/0
moyenne (SD)	57.39 (13.11)	61.35 (13.51)	.002	58.94 (13.40)
Médiane	60.00	65.59		62.08
IQR	[50.50; 66.73]	[53.49; 70.90]		[51.37; 68.73]
Min;Max	18.10; 78.81	19.13; 79.80		18.10; 79.80
Age, diagnostic (années) n (%)			.004	
<=60	131 (50.0)	61 (36.1)		192 (44.5)
>60	131 (50.0)	108 (63.9)		239 (55.5)
Sexe n (%)			.399	
homme	138 (52.7)	82 (48.5)		220 (51.0)
femme	124 (47.3)	87 (51.5)		211 (49.0)
ECOG n (%)			.011	
0-1	179 (69.4)	135 (80.4)		314 (73.7)
2-3-4	79 (30.6)	33 (19.6)		112 (26.3)
Syndrome Tumoral n (%)			.002	
Non	157 (59.9)	125 (74.0)		282 (65.4)
Oui	105 (40.1)	44 (26.0)		149 (34.6)
Syndrome de leucostase n (%)			.533	
Non	235 (89.7)	152 (89.9)		387 (89.8)
Cérébral	10 (3.8)	3 (1.8)		13 (3.0)
Pulmonaire	13 (5.0)	12 (7.1)		25 (5.8)
1 + 2	4 (1.5)	2 (1.2)		6 (1.4)

Tableau 7 : Caractéristiques cliniques des patients au diagnostic.

Sur le plan biologique il n'y avait pas de différence significative concernant les principaux paramètres hématologiques avec des taux médians respectivement de 8,9 G/L, 64 G/L et 9,2 g/dl pour les globules blancs, les plaquettes et l'hémoglobine. Il n'y avait pas non plus de différence significative sur la profondeur de la neutropénie (médiane à 1,4G/L), sur la fréquence des patients hyperleucocytaires à plus de 30 ou 50 G/L représentant respectivement 28,5% et 22,3%, ni sur le taux médian de blastes circulants (24,6%) chez les patients au diagnostic. Il a été retrouvé une différence faible mais significative sur le taux de créatinine avec une médiane de 73,5 µmol/L dans le groupe vitaminothérapie contre 82 µmol/L dans le groupe sans (p=0,04).

Concernant les autres paramètres biologiques il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes. On peut schématiser le patient médian comme

présentant un taux d'albumine de 35 g/dl, un taux de bilirubine à 7,9 µmol/L, une ferritinémie à 611µg/l, une calcémie corrigée à 2,33 mmol/l et des LDH à 355 ui/l.

	VITAMINOTHERAPIE DURANT L'INDUCTION		p value	Total 431 (100)
	NON 262 (60,8)	OUI 169 (39,2)		
Taux de globules blancs (Giga/L)				
n /manquant	262/0	169/0		431/0
moyenne (SD)	40.90 (66.09)	32.20 (54.86)		37.49 (62.01)
Mediane	9.71	7.60		8.90
IQR	[2.90;46.06]	[2.50; 33.50]	.152	[2.70;41.30]
Min ; Max	0.60 ; 403.30	0.42 ; 272.50		0.42 ; 403.30
GB en Giga/L n(%)			.253	
<30	182 (69.5)	126 (74.6)		308 (71.5)
>=30	80 (30.5)	43 (25.4)		123 (28.5)
GB en Giga/L n(%)			.387	
<50	200 (76.3)	135 (79.9)		335 (77.7)
>=50	62 (23.7)	34 (20.1)		96 (22.3)
Min ; Max	5.00 ; 748.00	5.00 ; 848.00		5.00 ; 848.00
Neutrophiles en Giga/L				
n /manquant	259/3	165/4		424/7
moyenne (SD)	4.75 (9.00)	3.50 (5.49)		4.26 (7.84)
Mediane	1.60	1.10		1.40
IQR	[0.50;5.90]	[0.50;3.70]	.143	[0.50; 5.10]
Min ; Max	0.00 ; 77.60	0.00 ; 31.70		0.00 ; 77.60
Taux Hemoglobine en g/dL				
n /manquant	262/0	169/0		431/0
moyenne (SD)	9.46 (2.09)	9.41 (1.93)	.776	9.44 2.03)
Mediane	9.30	9.10		9.20
IQR	[8.10;10.80]	[8.20;10.90]		[8.10;10.80]
Min ; Max	3.80 ; 15.10	4.90 ; 14.60		3.80 ; 15.10
% de blastes sanguins				
n /manquant	259/3	165/4		424/7
moyenne (SD)	32.46 (29.94)	36.74 (32.02)	.163	34.13 (30.80)
Mediane	22.00	29.00		24.60
IQR	[7.00;55.00]	[4.00;64.00]		[6.00;60.50]
Min ; Max	0.00 ; 97.00	0.00 ; 96.00		0.00 ; 97.00
Creatinine à J1 en µmol/L				
n /manquant	262/0	168/1		430/1
moyenne (SD)	85.64 (31.82)	79.33 (31.99)		83.17 (32.00)
Mediane	82.00	73.50		78.00
IQR	[68.00; 97.00]	[62.00; 89.50]	.004	[64.00;94.00]
Min ; Max	38.00 ; 312.00	6.00 ; 350.00		6.00 ; 350.00
Creatinine à J1 en µmol/L (2N) n(%)			1*	
<=168microM/L	256 (97.7)	165 (98.2)		421 (97.9)

>168microM/L	6 (2.3)	3 (1.8)		9 (2.1)
Créatinine à J1 en µmol/L (1N) n(%)			.003	
<=84microM/L	147 (56.1)	118 (70.2)		265 (61.6)
>84microM/L	115 (43.9)	50 (29.8)		165 (38.4)
Bilirubine totale en µmol/L				
n /manquant	258/4	165/4		423/8
moyenne (SD)	9.27 (5.96)	9.61 (7.73)		9.40 (6.70)
Mediane	8.00	7.30		7.90
IQR	[5.50;11.00]	[5.00;11.00]	.464	[5.20;11.00]
Min ; Max	0.10 ; 42.70	0.20 ; 69.10		0.10 ; 69.10
Albuminémie en g/L				
n /manquant	261/1	163/6		424/7
moyenne (SD)	34.50 (5.79)	34.31 (5.93)	.745	34.42 (5.84)
Mediane	35.00	35.00		35.00
IQR	[31.00;39.00]	[31.00;38.00]		[31.00;39.00]
Min ; Max	18.00 ; 49.00	14.00 ; 46.00		14.00 ; 49.00
Albuminémie en g/L n(%)			.783	
<30	50 (19.2)	33 (20.2)		83 (19.6)
>=30	211 (80.8)	130 (79.8)		341 (80.4)
Ferritinémie en µg/L				
n /manquant	257/5	161/8		418/13
moyenne (SD)	1098.76 (1745.32)	1429.15 (3399.84)		1226.01 (2516.16)
Mediane	650.00	585.00		611.50
IQR	[345.10; 1250.50]	[320.00; 1233.00]	.695	[334.00;1243.00]
Min ; Max	13.80 ; 20016.00	36.00 ; 29377.00		13.80 ; 29377.00
Calcémie corrigée en mmol/l				
n /manquant	259/3	169/0		428/3
moyenne (SD)	2.35 (0.14)	2.34 (0.13)	.741	2.34 (0.14)
Mediane	2.34	2.33		2.33
IQR	[2.25; 2.44]	[2.26;2.40]		[2.25; 2.43]
Min ; Max	1.96 ; 2.88	2.02 ; 2.81		1.96 ; 2.88
LDH en UI/L				
n /manquant	261/1	167/2		428/3
moyenne (SD)	647.34 (764.48)	595.24 (637.00)		627.01 (717.11)
Mediane	383.00	336.00		355.00
IQR	[231.00;742.00]	[224.00;704.00]	.622	[228.00;734.50]
Min ; Max	50.00 ; 6292.00	116.00;4000.00		50.00 ; 6292.00

Tableau 8 : Caractéristiques biologiques des patients au diagnostic.

Au total, les caractéristiques au diagnostic qui différencient les deux groupes de traitement sont uniquement l'âge, l'ECOG, la présence d'un syndrome tumoral et, de façon modeste, le taux de créatinine.

Classification pronostique

Concernant les caractéristiques des LAM de notre cohorte, il n'a été constaté que peu de différences entre les deux groupes. Le taux de LAM *de novo* est de 74,9%. L'analyse du risque cytogénétique selon la classification du MRC montre 21,5% de caryotypes défavorables, 10% de caryotypes favorables et 68,5% de caryotypes

	VITAMINOTHÉRAPIE DURANT L'INDUCTION		p value	Total 431 (100)
	NON 262 (60,8)	OUI 169 (39,2)		
AML statut n (%)			.545	
de novo	199 (76.0)	124 (73.4)		323 (74.9)
secondaire	63 (24.0)	45 (26.6)		108 (25.1)
risque cytogénétique n (%)			.934	
favorable	27 (10.3)	16 (9.6)		43 (10.0)
intermédiaire	177 (67.8)	116 (69.5)		293 (68.5)
défavorable	57 (21.8)	35 (21.0)		92 (21.5)
ELN 2017 n (%)			.469	
favorable	92 (39.3)	62 (37.8)		154 (38.7)
intermédiaire	75 (32.1)	46 (28.0)		121 (30.4)
défavorable	67 (28.6)	56 (34.1)		123 (30.9)

intermédiaires. Chez 92,3% (n=398) des patients, le statut ELN2017 était disponible. La répartition des LAM de notre cohorte selon cette classification objective 154 patients avec un pronostic favorable (38,7%), 121 avec un pronostic intermédiaire (30,4%) et 123 avec un pronostic défavorable (30,9%).

Tableau 9 : Caractéristiques pronostiques des LAM de notre cohorte au diagnostic.

Si on regarde plus en détails les mutations présentes dans la classification de l'ELN2017, on constate que 25,4% (91) présentaient une mutation *FLT3-ITD*, 38,5% (146) une mutation *NPM1*, 9,4% (21) une mutation de *ASXL1*, 7,8% (24) une mutation de *CEBPA* - bi allélique pour 11 patients. Quinze patients (15,8%) présentaient une mutation de *RUNX1*, cette dernière n'ayant été cependant recherchée que chez 22% des patients. Enfin, une mutation de *TP53* était retrouvée chez 8,8% des inclus avec une différence significative entre les groupes : 13,4% des patients du groupe vitaminothérapie parmi les 67 analysés (39,6%) contre 2,1% des 47 analysés (17,9%) du groupe sans supplémentation (p=0,044).

Concernant les autres mutations d'intérêt mais ne figurant pas dans la classification ELN2017, notamment pour les LAM CBF, le gène *CKIT* est retrouvé muté chez 7,4% des 122 patients analysés, les gènes *NRAS* et *KRAS* chez respectivement 10,5% et 3,1% des 95 et 96 patients analysés.

Les mutations *IDH1* et *IDH2* ont été recherchées chez 90,9% des patients inclus et ont été retrouvées respectivement chez 10,2% et 14% des patients. Les mutations de *TET2* et *WT1* ont été recherchées chez seulement 21,6% des inclus et ont été retrouvées 14 fois pour *TET2* et 9 fois pour *WT1*. Le groupe *WT1/TET2/IDH_{1/2}* qui constitue le groupe potentiellement sensible à la vitamine C était présent chez au moins 111 patients parmi les 162 analysables (68,5%).

Le gène *DNMT3A* a été analysé chez 76% des patients de notre cohorte et a été retrouvé muté dans 22,9% des cas. Les patients présentant une mutation caractéristique de l'hématopoïèse clonale, qui a été définie comme la présence d'au moins une mutation des gènes *TET2/DNMT3A/ASXL1*, représentaient 65,2% des inclus avec un taux de couverture d'analyse de 36%.

	VITAMINOTHERAPIE DURANT L'INDUCTION		p value	Total 431 (100)
	NON 262 (60,8)	OUI 169 (39,2)		
Mutation <i>FLT3-ITD</i> n(%)			.130	
Non	141 (71.6)	128 (78.5)		269 (74.7)
Oui	56 (28.4)	35 (21.5)		91 (25.3)
Mutation <i>FLT3</i> dans le TKD n(%)			.112	
Non	163 (91.6)	144 (86.2)		307 (89.0)
Oui	15 (8.4)	23 (13.8)		38 (11.0)
Mutation de <i>NPM1</i> n(%)			.076	
Non	122 (57.5)	111 (66.5)		233 (61.5)
Oui	90 (42.5)	56 (33.5)		146 (38.5)
Mutation de <i>CEBPA</i> n(%)			.462	
Non	141 (93.4)	144 (91.1)		285 (92.2)
Oui	10 (6.6)	14 (8.9)		24 (7.8)
<u>Si oui</u> , Type de mutation <i>CEBPA</i> n(%)			.696*	
Monoallélique	6 (60.0)	7 (50.0)		13 (54.2)
Biallélique	4 (40.0)	7 (50.0)		11 (45.8)
Mutation de <i>WT1</i> n(%)			.299*	
Non	38 (86.4)	46 (93.9)		84 (90.3)
Oui	6 (13.6)	3 (6.1)		9 (9.7)
Mutation de <i>CKIT</i> n(%)			1*	
Non	61 (92.4)	52 (92.9)		113 (92.6)
Oui	5 (7.6)	4 (7.1)		9 (7.4)
Mutation de <i>NRAS</i> n(%)			.509*	
Non	39 (86.7)	46 (92.0)		85 (89.5)

Oui	6 (13.3)	4 (8.0)		10 (10.5)
Mutation de <i>KRAS</i> n(%)			.245*	
Non	45 (100.0)	48 (94.1)		93 (96.9)
Oui	0 (0.0)	3 (5.9)		3 (3.1)
Mutation d'<i>IDH1</i> R132 n(%)			.181	
Non	206 (91.6)	146 (87.4)		352 (89.8)
Oui	19 (8.4)	21 (12.6)		40 (10.2)
Mutation d'<i>IDH2</i> R140 n(%)			.572	
Non	198 (88.0)	150 (89.8)		348 (88.8)
Oui	27 (12.0)	17 (10.2)		44 (11.2)
Mutation d'<i>IDH2</i> R172 n(%)			.060*	
Non	222 (98.7)	159 (95.2)		381 (97.2)
Oui	3 (1.3)	8 (4.8)		11 (2.8)
Mutation de <i>DNMT3A</i> n(%)			.565	
Non	122 (75.8)	131 (78.4)		253 (77.1)
Oui	39 (24.2)	36 (21.6)		75 (22.9)
Mutation de <i>TET2</i> n(%)			.653	
Non	39 (86.7)	40 (83.3)		79 (84.9)
Oui	6 (13.3)	8 (16.7)		14 (15.1)
Mutation de <i>RUNX1</i> n(%)			.655	
Non	37 (86.0)	43 (82.7)		80 (84.2)
Oui	6 (14.0)	9 (17.3)		15 (15.8)
Mutation d'<i>ASXL1</i> n(%)			.361	
Non	49 (87.5)	153 (91.6)		202 (90.6)
Oui	7 (12.5)	14 (8.4)		21 (9.4)
Mutation de <i>TP53</i> n(%)			.044*	
Non	46 (97.9)	58 (86.6)		104 (91.2)
Oui	1 (2.1)	9 (13.4)		10 (8.8)
Au moins une mutation dans <i>TET2/WT1/IDH1/IDH2</i> n(%)			.715	
No	26 (30.2)	25 (32.9)		51 (31.5)
Yes	60 (69.8)	51 (67.1)		111 (68.5)
Au moins une mutation dans <i>DNMT3A/TET2/ASXL1</i> n(%)			.354	
No	22 (31.0)	32 (38.1)		54 (34.8)
Yes	49 (69.0)	52 (61.9)		101 (65.2)

Tableau 10 : Caractéristiques moléculaires des LAM de notre cohorte au diagnostic.

Au total les caractéristiques cytogénétiques et moléculaires des LAM des deux groupes étaient extrêmement proches et ne différaient que par le taux de mutations

de *TP53*, significativement supérieur dans le groupe ayant bénéficié d'un support vitaminique.

Statut vitaminique

Les taux de vitamine C ne sont quasiment pas connus pour le groupe sans supplémentation (6 dosages sur 221 patients). Le taux médian de vitamine C dans le groupe vitaminothérapie était de 3,2 mg/L (IQR [1.83;6.12]) soit un taux considéré comme faible, le seuil d'hypovitaminose C se situant selon les pays entre 4mg/L et 10mg/L (HAS 2018). Le taux médian de vitamine D de l'ensemble des patients était de 18ng/ml (IQR [12.00;24.50]) ce qui correspond également à un taux faible, l'insuffisance étant définie comme se situant entre 12 et 30ng/ml.

	VITAMINOTHERAPIE DURANT L'INDUCTION		p value	Total 431 (100)
	NON 262 (60,8)	OUI 169 (39,2)		
Taux sanguin de vitamine C en mg/L				
n /manquant	6/256	145/24		151/280
moyenne (SD)	4.10 (1.87)	4.45 (3.49)		4.44(3.44)
Mediane	5.03	3.20		3.22
IQR	[2.32;5.36]	[1.83;6.43]	.789	[1.83;6.12]
Min;Max	1.20;5.69	0.47;15.42		0.47;15.42
Hypovitaminose (<4) n(%)	2 (40%)	83 (57%)		
Taux sanguin de vitamine D en ng/ml				
n /manquant	91/171	157/12		248/183
moyenne (SD)	19.97 (12.81)	19.10 (8.33)	.514	19.42(10.19)
Mediane	16.00	18.00		17.00
IQR	[10.00;27.00]	[14.00;24.00]		[12.00;24.50]
Min;Max	4.00;56.00	4.00;42.00		4.00;56.00
Hypovitaminose (<12) n(%)	28 (31%)	26 (16,5%)		54 (35,8%)
Hypovitaminose (<30) n(%)	70 (76,9%)	137 (87%)		207 (83%)

Tableau 11 : Caractéristiques vitaminiques des inclus de notre cohorte au diagnostic.

2. Caractéristiques des traitements reçus

Les patients ont tous reçu à l'induction une chimiothérapie intensive résumée dans le tableau 12. On constate une très grande majorité dans les deux groupes (95,4% des patients) de schéma « 3+7 », comportant l'association d'une anthracycline avec de la cytarabine. En revanche on observe un plus faible recours à la daunorubicine qu'à l'idarubicine dans le groupe vitaminothérapie : 13 patients soit 7,7% contre 58 patients soit 22,1% ($p < 0.0001$). On remarque également que 17 patients ont été traités par la forme liposomale, CPX-351 ou Vyxeos, exclusivement dans le groupe vitaminothérapie. L'adjonction d'une autre molécule a également été fréquente dans les deux groupes. On constate que 175 patients (40,6%) ont bénéficié de l'adjonction d'Hydrea au début de l'induction sans différence significative entre les deux groupes. La lomustine a été utilisée en complément du schéma « 3+7 » (protocole des sujets âgés) chez 157 malades (36,4% de l'ensemble des patients et 65,8% des patients de plus de 60ans) de façon similaire entre les deux groupes. La dexaméthasone a en revanche été significativement plus employée à l'induction dans le groupe ayant reçu une supplémentation, 70 patients (26,7%) dans le groupe sans supplémentation contre 68 (40,2%) dans le groupe avec ($p = 0,003$). Cent douze patients (26%) parmi les 363 en RC/RCi (dont 33,6% de patients de plus de 60 ans) à l'issue de l'induction ont pu bénéficier d'une allogreffe et ce de façon similaire dans les deux groupes. Il n'y a eu aucune autogreffe en RC1 dans les deux groupes de traitement. La midostaurine ayant obtenu une AMM, elle a pu également être ajoutée hors essai clinique à 53 patients (31,4%) du groupe vitaminothérapie présentant une mutation *FLT3* (sur 58 patients soit 91,4% de taux de prescription).

	VITAMINOTHERAPIE DURANT L'INDUCTION		p value	Total 431 (100)
	NON 262 (60,8)	OUI 169 (39,2)		
Type de chimiothérapie n(%)			<.0001*	
daunorubicine	58 (22.1)	13 (7.7)		71 (16.5)
idarubicine	99 (37.8)	78 (46.2)		177 (41.1)
Ida + ccnu	98 (37.4)	59 (34.9)		157 (36.4)
Autre	7 (2.7)	2 (1.2)		9 (2.1)
vyxeos	0 (0.0)	17 (10.1)		17 (3.9)
Hydrea n(%)			.598	
Non	153 (58.4)	103 (60.9)		256 (59.4)
Oui	109 (41.6)	66 (39.1)		175 (40.6)
Dexamethasone			.003	

10 mg x2/jour				
Non	192 (73.3)	101 (59.8)		293 (68.0)
Oui	70 (26.7)	68 (40.2)		138 (32.0)
Allogreffe en RC/CRI/CR>1 avec CTI n(%)			.112	
Non	146 (66.1)	105 (73.9)		251 (69.1)
Oui	75 (33.9)	37 (26.1)		112 (30.9)

Tableau 12 : Thérapeutiques anti leucémique reçus par les patients de notre cohorte.

3. Taux de complications

Les complications graves durant l'induction ont été fréquentes avec 364 patients (84,5%) qui ont présenté une complication majeure durant leur induction sans différence significative entre les deux groupes. Le taux d'admission en unité de soins intensifs était de 34,2% soit 147 malades, équitablement réparti entre les deux groupes. Parmi les complications les plus fréquentes, il a été observé pour 32% de patients une infection bactérienne sans différence entre les deux groupes. L'incidence des infections fongiques était de 15,1% (65 patients) avec une incidence significativement supérieure dans le groupe sans supplémentation (18,3% des patients contre 10,1%; $p=0,019$). Les hémorragies graves (grade 3-4) ont été retrouvées chez 4,2% des inclus de façon significativement plus importante dans le groupe sans supplémentation (5,7% contre 1,8% ; $p=0,045$). De même les syndromes d'activation macrophagique sont plus fréquemment retrouvés dans le groupe sans supplémentation (8,8% contre 1,8% ; $p=0,002$).

	VITAMINOTHERAPIE DURANT L'INDUCTION		p value	Total 431 (100)
	NON 262 (60,8)	OUI 169 (39,2)		
Complications durant l'induction n(%)			.118	
Non	35 (13.4)	32 (18.9)		67 (15.5)
Oui	227 (86.6)	137 (81.1)		364 (84.5)
Infections bactériennes n(%)			.086	
Non	170 (64.9)	123 (72.8)		293 (68.0)
Oui	92 (35.1)	46 (27.2)		138 (32.0)
Infections fongiques n(%)			.019	
Non	214 (81.7)	152 (89.9)		366 (84.9)
Oui	48 (18.3)	17 (10.1)		65 (15.1)
Hémorragie de grade 3-4 n(%)			.045	
Non	247 (94.3)	166 (98.2)		413 (95.8)
Oui	15 (5.7)	3 (1.8)		18 (4.2)

Iatrogénie n(%)			.161*	
Non	257 (98.1)	169 (100.0)		426 (98.8)
Oui	5 (1.9)	0 (0.0)		5 (1.2)
Autres n(%)			.605	
Non	70 (26.7)	49 (29.0)		119 (27.6)
Oui	192 (73.3)	120 (71.0)		312 (72.4)
Syndrome d'activation macrophagique n(%)			.002	
Non	239 (91.2)	166 (98.2)		405 (94.0)
Oui	23 (8.8)	3 (1.8)		26 (6.0)
Admission en soins intensifs durant l'induction ou les 3 premiers mois n(%)			.871	
Non	171 (65.5)	112 (66.3)		283 (65.8)
Oui	90 (34.5)	57 (33.7)		147 (34.2)

Tableau 13 : Complications au cours de l'induction.

Au total, les seuls effets secondaires significativement différents entre les deux groupes ont été le taux d'hémorragies, d'infections fongiques et de syndrome d'activation macrophagique, tous moins fréquents dans la cohorte vitaminothérapie.

Les complications biologiques pouvant potentiellement être liées à l'introduction d'une supplémentation vitaminique (hypercalcémie, insuffisance rénale) ont été retrouvées de façon similaire entre les groupes. La créatininémie à J21 n'était pas significativement différente entre les deux groupes avec une médiane de 59 μ mol/L dans le groupe sans supplémentation contre 56,5 μ mol/L dans le groupe avec. On constate une diminution des valeurs moyenne de la créatinine.

Il a été observé une augmentation faible mais significative de la calcémie corrigée à J21 dans le groupe ayant bénéficié d'une vitaminothérapie (2,48 contre 2,44 mmol/l p= 0,03). Cependant les valeurs de la calcémie corrigée du groupe ayant bénéficié d'une supplémentation restaient dans les normes du laboratoire et seul un inclus du groupe sans supplémentation a présenté une hypercalcémie de grade II, objectivée à J21. La ferritinémie à J35 a également été évaluée, aucune différence significative n'a été constatée entre les groupes avec un taux médian de ferritinémie à 1393 μ g/ml.

	VITAMINOTHERAPIE DURANT L'INDUCTION		p value	Total 431 (100)
	NON	OUI		
	262 (60,8)	169 (39,2)		

Calcémie corrigée à J21 en mmol/L				
n /manquant	251/11	166/3		417/14
Moyenne (SD)	2.42 (0.14)	2.47 (0.13)	.003	2.44 (0.14)
Mediane	2.44	2.48		2.45
IQR	[2.34; 2.52]	[2.41; 2.55]		[2.37; 2.52]
Min;Max	1.83; 2.91	1.72; 2.77		1.72; 2.91
Creatinine à J21 en µmol/L				
n /manquant	251/11	166/3		417/14
Moyenne (SD)	66.65 (34.84)	62.36 (29.49)		64.94 (32.85)
Mediane	59.00	56.50		58.00
IQR	[48.00;77.00]	[46.00; 73.00]	.140	[47.00;75.00]
Min;Max	26.00;361.00	23.00;256.00		23.00;361.00
Ferritinemie à J35 en µg/L				
n /manquant	219/43	151/18		370/61
Moyenne (SD)	2052.77 (4243.17)	1759.37 (1228.69)		1933.03 (3357.29)
Mediane	1325.00	1437.00		1393.75
IQR	[864.00;2148.40]	[961.00;2040.00]	.200	[909.00;2073.00]
Min;Max	237.00;52500.00	239.00; 7916.00		237.00;52500.00

Tableau 14: Effet biologique de la supplémentation en fin d'induction

Au total, la supplémentation vitaminique n'a pas eu de conséquence biologique néfaste, notamment pas d'insuffisance rénale aiguë ou d'hypercalcémie.

B. Impact de la supplémentation sur le statut vitaminique

1. Sur la vitamine C

Les données concernant la vitamine C ne sont connues presque exclusivement que pour le groupe ayant bénéficié d'une supplémentation. Le taux médian au diagnostic était de 3,2 mg/L et le taux moyen de 4,45 mg/L. Au 21^{ème} jour de l'induction, 97 patients du groupe vitaminothérapie soit 57,4% ont eu un dosage de vitamine C. Le taux médian de vitamine C à J21 était de 4,62 mg/L et le taux moyen de 5,48 mg/L dans le groupe vitaminothérapie.

Groupe supplémentation pendant CTI (N=169) :		
Variable	Statistique	Total N=169
Taux sanguin de vitamine C à J1 en mg/L	n /manquant	145/24
	Moyenne (SD)	4.45 (3.49)
	Mediane [IQR]	3.20 [1.83;6.43]
	Min ; Max	0.47 ;15.42
	<i>manquant n(%)</i>	24 (14.2)
	Hypovitaminose (<4) n(%)	83 (57%)
Taux sanguin de vitamine C en fin d'induction en mg/L	n /manquant	97/72
	Moyenne (SD)	5.48 (3.83)
	Mediane [IQR]	4.62 [2.53; 7.15]
	Min ; Max	0.18 ;18.09
	<i>manquant n(%)</i>	72 (42.6)
	Hypovitaminose (<4) n(%)	42 (43%)

Tableau 15: Taux sanguin de vitamine C à J1 et J21 dans le groupe supplémenté

La comparaison au sein du groupe vitaminothérapie du taux de vitamine C à J1 et à J21 n'a pas montré de différence significative sur le taux de vitamine C ($p=0,1759$). L'absence de connaissance du taux de vitamine C à J21 dans le groupe n'ayant pas bénéficié d'une supplémentation rend impossible toute analyse comparative entre les deux groupes. De même les taux de vitamine C ne sont pas connus en fin de traitement ni en pré greffe, y compris dans le groupe ayant bénéficié d'une supplémentation.

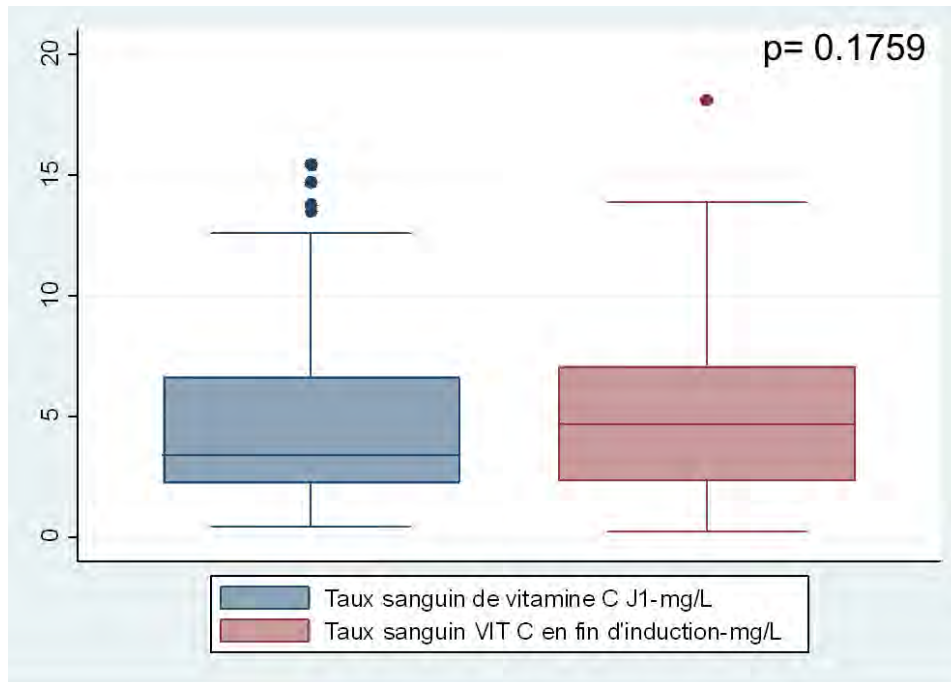


Figure 22: Impact de la vitaminothérapie sur le taux médian de vitamine C

2. Sur la vitamine D

Les données concernant la vitamine D sont documentées dans les deux groupes à plusieurs moments du traitement (diagnostic, pré greffe, post greffe). Au diagnostic 92,9% des inclus dans le groupe vitaminothérapie ont eu un dosage de vitamine D et 34,7% chez les patients non supplémentés. Le taux de vitamine D en pré greffe est connu chez 74 patients (98%) du groupe sans supplémentation et 38 patients (97%) du groupe avec. Le taux de vitamine D à J100 de la greffe est également assez bien renseigné avec 86% de données connues. En revanche le taux de vitamine D à J21 n'est connu que dans le groupe ayant bénéficié d'une supplémentation. Le taux médian au diagnostic était de 17 ng/mL et le taux moyen de 19,42 ng/mL sans différence significative. Le taux moyen de vitamine D pré greffe est significativement différent entre les deux groupes avec un taux moyen de 21.24 ng/mL dans le groupe sans supplémentation contre 33,8 ng/mL dans le groupe avec ($p < 0.0001$). Concernant le taux médian de vitamine D en post allogreffe, ce dernier est de 41 ng/ml sans différence significative entre les deux groupes. Concernant les patients non allogreffés, le taux moyen de vitamine D en fin de traitement était plus élevé dans le groupe supplémentation (32,6 ng/mL versus 24,4 ng/mL ; $p=0,044$).

	VITAMINOTHERAPIE DURANT L'INDUCTION		p value	Total 431 (100)
	NON 262 (60,8)	OUI 169 (39,2)		
Taux sanguin de vitamine D à J1 en ng/ml				
n /manquant	91/171	157/12		248/183
Moyenne (SD)	19.97 (12.81)	19.10 (8.33)	.514	19.42 (10.19)
Mediane	16.00	18.00		17.00
IQR	[10.00; 27.00]	[14.00;24.00]		[12.00;24.50]
Min;Max	4.00; 56.00	4.00; 42.00		4.00;56.00
Hypovitaminose (<12) n(%)	28 (31%)	26 (16,5%)		54 (35,8%)
Hypovitaminose (<30) n(%)	70 (76,9%)	137 (87%)		207 (83%)
Taux sanguin de vitamine D pre greffe en ng/mL				
n /manquant	74/188	38/131		112/319
Moyenne (SD)	21.24 (11.10)	33.83 (9.44)	<.0001	25.51 (12.11)
Mediane	19.00	33.00		24.50
IQR	[12.00; 28.00]	[28.00;40.00]		[16.00;33.50]
Min;Max	6.00; 51.00	17.00; 54.00		6.00; 54.00
Hypovitaminose (<12) n(%)	15 (20%)	0 (0%)		15 (13%)
Hypovitaminose (<30) n(%)	59 (80%)	12 (31%)		71 (63%)
Taux sanguin de vitamine D J100 post greffe en ng/mL				
n /manquant	68/194	31/138		99/332
Moyenne (SD)	42.54 (18.51)	42.68 (11.77)		42.59 (16.63)
Mediane	41.50	41.00		41.00
IQR	[33.50; 48.00]	[33.00; 49.00]	.906	[33.00; 48.00]
Min;Max	7.00; 128.00	28.00; 75.00		7.00; 128.00
Hypovitaminose (<12) n(%)	2 (3%)	0 (0%)		2 (2%)
Hypovitaminose (<30) n(%)	12 (17%)	4 (13%)		16 (16%)
Taux sanguin de vitamine D fin traitement (allo=0) en ng/mL				
n /manquant	22/240	46/123		68/363
Moyenne (SD)	24.50 (19.01)	32.57 (13.08)	.044	29.96 (15.57)
Mediane	21.00	30.50		29.00
IQR	[12.00; 32.00]	[25.00; 38.00]		[19.50; 35.50]
Min;Max	5.00; 96.00	8.00; 64.00		5.00; 96.00
Hypovitaminose (<12) n(%)	5 (23%)	2 (4%)		7 (10%)
Hypovitaminose (<30) n(%)	15 (68%)	20 (43)		35 (51%)

Tableau 16: Comparaison des taux de vitamine D entre les deux groupes.

Dans le groupe vitaminothérapie, le taux de vitamine D à J21 de l'induction est connu pour 112 patients (66%). Leur taux médian de vitamine D à J21 était de 39 ng/ml et leur taux moyen de 39,2 ng/ml, ce qui est significativement différent du taux médian et moyen constaté au diagnostic de ces mêmes patients ($p < 0.0001$). Dans le groupe vitaminothérapie en fin d'induction, 4,5% des patients restent carencés ($< 12\text{ng/ml}$) et 29,4% gardent une hypovitaminose D ($< 30\text{ng/ml}$).

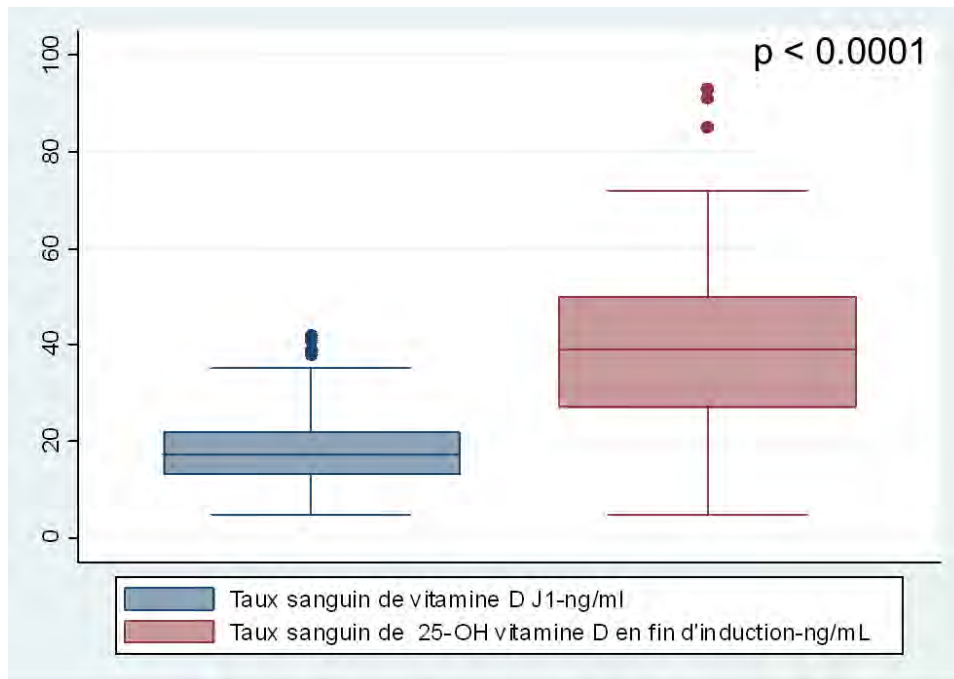


Figure 23: Impact de la vitaminothérapie sur le taux médian de vitamine D

Au total la supplémentation vitaminique a permis d'augmenter significativement le taux de vitamine D en fin d'induction. Les patients présentaient en moyenne une hypovitaminose D au diagnostic ($< 30\text{ng/ml}$) qui grâce à la supplémentation en vitamine D a pu être corrigée avec obtention d'un taux normal en fin d'induction ($> 30\text{ng/ml}$). Le taux de vitamine D en pré greffe et en fin de traitement est significativement plus faible dans le groupe sans supplémentation avec un taux moyen inférieur au seuil recommandé alors qu'il est dans les normes pour le groupe ayant bénéficié d'une vitaminothérapie. La supplémentation en vitamine C n'a en revanche pas permis de corriger le statut vitaminique des patients en fin d'induction. Aucun excès de complications clinico-biologiques, notamment d'insuffisance rénale ou d'hypercalcémie maligne, n'a été observé suite à cette modification des soins de support.

C. Effet de la supplémentation sur la réponse au traitement

1. Impact de la supplémentation sur le taux de RC/RCi

a) Analyse univariée

Le taux de réponse composite (RC et RCi) était de 84,2% sans différence significative entre les deux groupes de traitement. Le taux de décès précoces à 30 et 60 jours était respectivement de 3,5% et 7,2% également sans différence entre les deux groupes.

Facteurs prédictifs cliniques :

Le performance status a été inversement corrélé au taux de réponse à la chimiothérapie d'induction. Les patients avec un état général altéré (ECOG >1) au moment du diagnostic présentaient un taux de réponse significativement diminué (74,1% contre 87,9% ; $p < 0,001$). On ne constate pas en revanche de différence significative sur l'âge. 194 patients (81%) de plus de 60 ans ont obtenu une RC sans différence significative avec les patients de moins de 60ans. Le recours à l'Hydrea durant l'induction est significativement associé à un moins bon taux de réponse hématologique avec 73,7% de RC contre 91,4% ($p < .0001$). De même l'usage de Dexaméthasone à l'induction est également significativement associé à un moins bon taux de réponse 74,6% contre 88,7% ($p < .0001$).

	CR/CRi/CR>1 avec CTI		p value	Total 431 (100)
	NON 68 (15.8)	OUI 363 (84.2)		
Vitamine D et C pdt CTI n(%)			.927	
Non	41 (15.6)	221 (84.4)		262 (60.8)
Oui	27 (16.0)	142 (84.0)		169 (39.2)
Hydrea n(%)			<.0001	
Non	22 (8.6)	234 (91.4)		256 (59.4)
Oui	46 (26.3)	129 (73.7)		175 (40.6)
Dexamethasone 10 mg x2/J n(%)			.000	
Non	33 (11.3)	260 (88.7)		293 (68.0)
Oui	35 (25.4)	103 (74.6)		138 (32.0)
Age, diagnostic (année) n(%)			.052	
<=60	23 (12.0)	169 (88.0)		192 (44.5)
>60	45 (18.8)	194 (81.2)		239 (55.5)
sexe n(%)			.938	

homme	35 (15.9)	185 (84.1)		220 (51.0)
femme	33 (15.6)	178 (84.4)		211 (49.0)
ECOG n(%)			.000	
0-1	38 (12.1)	276 (87.9)		314 (73.7)
2-3-4	29 (25.9)	83 (74.1)		112 (26.3)

Tableau 17 : Principaux facteurs cliniques prédictifs de la RC/RCi

Facteurs prédictifs biologiques :

On constate que les principaux facteurs pronostiques classiques des LAM ont été retrouvés dans notre cohorte comme significativement associés à un moins bon taux de réponse, comme le statut secondaire avec 75,9% de réponse composite contre 87% pour les LAM *de novo* (p=0,006). Le caractère hyperleucocytaire à plus de 30 G/L ou de 50 G/L de globules blancs ainsi qu'un taux élevé de LDH étaient également significativement associés à une moindre réponse à l'issue de l'induction (tableau 19). Les groupes pronostiques de la classification MRC et de la classification ELN2017 ont également été significativement associés à des réponses différentes. Les taux de réponse composite des groupes favorable, intermédiaire et défavorable de ces deux classifications étaient respectivement de 100%, 86,3% et 70,7% pour la classification MRC et de 94,2%, 83,5% et 73,2% pour celle de l'ELN2017.

Concernant l'impact en univarié des principales mutations retrouvées dans la LAM, seule la mutation de *TP53* est apparue associée à un moins bon taux de réponse composite (5 patients sur 10 porteurs de cette mutation ont obtenu une réponse composite (p=0.027)). La présence d'une hématoïèse clonale - caractérisée par la présence d'au moins une mutation de *TET2/ASXL1/DNMT3A* - a également été associée à une moindre efficacité de la chimiothérapie avec 78,2% de réponse composite contre 96,3% (p=0,003).

	CR/Cri/CR>1 avec CTI		p value	Total 431 (100)
	NON 68 (15.8)	OUI 363 (84.2)		
Statut de la LAM n(%)			.006	
<i>De novo</i>	42 (13.0)	281 (87.0)		323 (74.9)
Secondaire	26 (24.1)	82 (75.9)		108 (25.1)
GB en Giga/L n(%)			<.0001	
<30	34 (11.0)	274 (89.0)		308 (71.5)
>=30	34 (27.6)	89 (72.4)		123 (28.5)
LDH (quartiles) n(%)			.000	
Q1	10 (9.3)	97 (90.7)		107 (25.0)
Q2	9 (8.4)	98 (91.6)		107 (25.0)
Q3	18 (16.8)	89 (83.2)		107 (25.0)

Q4	30 (28.0)	77 (72.0)		107 (25.0)
Risque cytogénétique n(%)			<.0001	
Favorable	0 (0.0)	43 (100.0)		43 (10.0)
Intermédiaire	40 (13.7)	253 (86.3)		293 (68.5)
Défavorable	27 (29.3)	65 (70.7)		92 (21.5)
ELN 2017 n(%)			<.0001	
Favorable	9 (5.8)	145 (94.2)		154 (38.7)
Intermédiaire	20 (16.5)	101 (83.5)		121 (30.4)
Défavorable	33 (26.8)	90 (73.2)		123 (30.9)
Mutation <i>FLT3-ITD</i> n(%)			.075	
Non	33 (12.3)	236 (87.7)		269 (74.7)
Oui	18 (19.8)	73 (80.2)		91 (25.3)
Mutation <i>FLT3-TKD</i> n(%)			.764	
Non	46 (15.0)	261 (85.0)		307 (89.0)
Oui	5 (13.2)	33 (86.8)		38 (11.0)
Mutation de <i>NPM1</i> n(%)			.168	
Non	41 (17.6)	192 (82.4)		233 (61.5)
Oui	18 (12.3)	128 (87.7)		146 (38.5)
Mutation de <i>CEBPA</i> n(%)			.221*	
Non	43 (15.1)	242 (84.9)		285 (92.2)
Oui	1 (4.2)	23 (95.8)		24 (7.8)
Mutation de <i>WT1</i> n(%)			.592*	
Non	11 (13.1)	73 (86.9)		84 (90.3)
Oui	0 (0.0)	9 (100.0)		9 (9.7)
Mutation de <i>CKIT</i> n(%)			1*	
Non	11 (9.7)	102 (90.3)		113 (92.6)
Oui	0 (0.0)	9 (100.0)		9 (7.4)
Mutation de <i>NRAS</i> n(%)			.326*	
Non	9 (10.6)	76 (89.4)		85 (89.5)
Oui	2 (20.0)	8 (80.0)		10 (10.5)
Mutation de <i>KRAS</i> n(%)			.308*	
Non	10 (10.8)	83 (89.2)		93 (96.9)
Oui	1 (33.3)	2 (66.7)		3 (3.1)
Mutation d'<i>IDH1</i> R132 n(%)			.110	
Non	61 (17.3)	291 (82.7)		352 (89.8)
Oui	3 (7.5)	37 (92.5)		40 (10.2)
Mutation d'<i>IDH2</i> R140 n(%)			.608	
Non	58 (16.7)	290 (83.3)		348 (88.8)
Oui	6 (13.6)	38 (86.4)		44 (11.2)
Mutation d'<i>IDH2</i> R172 n(%)			.223*	
Non	64 (16.8)	317 (83.2)		381 (97.2)

Oui	0 (0.0)	11 (100.0)		11 (2.8)
Mutation de DNMT3A n(%)			.225	
Non	36 (14.2)	217 (85.8)		253 (77.1)
Oui	15 (20.0)	60 (80.0)		75 (22.9)
Mutation de TET2 n(%)			.057*	
Non	7 (8.9)	72 (91.1)		79 (84.9)
Oui	4 (28.6)	10 (71.4)		14 (15.1)
Mutation de RUNX1 n(%)			1*	
Non	10 (12.5)	70 (87.5)		80 (84.2)
Oui	2 (13.3)	13 (86.7)		15 (15.8)
Mutation d'ASXL1 n(%)			.070*	
Non	33 (16.3)	169 (83.7)		202 (90.6)
Oui	7 (33.3)	14 (66.7)		21 (9.4)
Mutation de TP53 n(%)			.027*	
Non	18 (17.3)	86 (82.7)		104 (91.2)
Oui	5 (50.0)	5 (50.0)		10 (8.8)
Au moins une mutation dans TET2/WT1/IDH1/IDH2 n(%)			.992	
Non	6 (11.8)	45 (88.2)		51 (31.5)
Oui	13 (11.7)	98 (88.3)		111 (68.5)
Au moins une mutation dans DNMT3A/TET2/ASXL1 n(%)			.003	
Non	2 (3.7)	52 (96.3)		54 (34.8)
Oui	22 (21.8)	79 (78.2)		101 (65.2)

Tableau 18 : Principaux facteurs biologiques prédictifs des LAM au diagnostic de la RC/RCi

Parmi les facteurs biochimique prédictifs non en lien direct avec la LAM, seule la ferritinémie a montré un impact significatif. Plus cette dernière était élevée au diagnostic, plus le risque de mauvaise réponse à la chimiothérapie était significativement augmenté. Il n'a pas été constaté d'impact sur le taux de réponse de l'albuminémie, de la calcémie corrigée ou de la créatininémie.

	CR/CRi/CR>1 avec CTI		p value	Total 431 (100)
	NON 68 (15.8)	OUI 363 (84.2)		
Albuminémie en g/L n(%)			.265	
<30	16 (19.3)	67 (80.7)		83 (19.6)
>=30	49 (14.4)	292 (85.6)		341 (80.4)

Ferritinémie à J1 (quartiles) n(%)			<.0001	
Q1	7 (6.7)	98 (93.3)		105 (25.1)
Q2	13 (12.5)	91 (87.5)		104 (24.9)
Q3	12 (11.4)	93 (88.6)		105 (25.1)
Q4	32 (30.8)	72 (69.2)		104 (24.9)
Calcémie corrigée à J1 (quartiles) n(%)			.907	
Q1	16 (14.8)	92 (85.2)		108 (25.2)
Q2	18 (16.5)	91 (83.5)		109 (25.5)
Q3	15 (14.0)	92 (86.0)		107 (25.0)
Q4	18 (17.3)	86 (82.7)		104 (24.3)
Créatinine à J1 (quartiles) n(%)			.604	
Q1	14 (13.0)	94 (87.0)		108 (25.1)
Q2	18 (16.2)	93 (83.8)		111 (25.8)
Q3	15 (14.0)	92 (86.0)		107 (24.9)
Q4	20 (19.2)	84 (80.8)		104 (24.2)

Tableau 19: Autres facteurs biologiques prédictifs de la RC/RCi

b) Analyse multivariée

L'analyse multivariée (tableau 21) a mis en évidence le rôle majeur péjoratif sur la réponse composite de la cytogénétique défavorable (OR=0,25), du performance status, de la nécessité du recours à l'Hydréa et de la présence d'une mutation de l'hématopoïèse clonale (*TET2/ASXL1/DNMT3A*). Si la classification pronostique de l'ELN2017 n'est pas ressortie pronostique en analyse multivariée, la mutation *NPM1* est apparue comme un facteur favorable (OR=2,93 p=0.008) d'obtention d'une réponse composite.

	OR	95% CI	p value
Vitamine D et C pdt CTI			
Non	1		
Oui	0,95	[0.50;1.81]	0.875
Hydreá			
Non	1		
Oui	0.17	[0.09;0.34]	0.000
ECOG au diagnostic			
0-1	1		
2-3-4	0,43	[0.23;0.81]	0.009
Risque Cytogénétique			
Favorable ou intermédiaire	1		
Défavorable	0,25	[0.12;0.51]	0.000
Mutation <i>NPM1</i>			
Non	1		
Oui	2.93	[1.33;6.46]	0.008

Au moins une mutation <i>DNMT3A/TET2/ASXL1</i>			
Non	1		
Oui	0,07	[0.01;0.33]	0.001

Tableau 20: Facteurs prédictifs de la réponse composite en analyse multivariée

La prise de vitamine C et D durant l'induction n'a donc pas été significativement et indépendamment associée à la RC/RCi dans notre étude. Les interactions entre la supplémentation en vitamines C et D et les différents sous-groupes y compris en fonction du statut mutationnel *TET2*, *IDH* et *WT1*... ont été recherchées sans différence significative retrouvée.

2. Impact de la supplémentation sur le taux de MRD1 négative

a. Analyse univariée

Le taux de réponse complète avec une MRD1 négative ($< 10^{-4}$ dans tous les prélèvements en RTqPCR) était de 25,4% (55 patients sur les 228 ayant une MRD1) sans différence significative entre les deux groupes. En analyse univariée seules la classification cytogénétique du MRC, la classification ELN2017 et la mutation *NPM1* ont été significativement associées à l'obtention d'une MRD1 négative (tableau 22 ; annexe 1).

	RC MRD1 négative		p value	Total 228 (100.0)
	NON 170 (74.6)	OUI 58 (25.4)		
Vitamine D et C pendant la CTI n(%)			.555	
Non	101 (73.2)	37 (26.8)		138 (60.5)
Oui	69 (76.7)	21 (23.3)		90 (39.5)
Risque Cytogenetique n(%)			.012	
Favorable	25 (65.8)	13 (34.2)		38 (16.8)
Intermédiaire	111 (72.1)	43 (27.9)		154 (68.1)
Défavorable	32 (94.1)	2 (5.9)		34 (15.0)
ELN 2017 n(%)			.001	
Favorable	84 (65.6)	44 (34.4)		128 (59.0)
Intermédiaire	38 (79.2)	10 (20.8)		48 (22.1)
Défavorable	38 (92.7)	3 (7.3)		41 (18.9)
Mutation de <i>NPM1</i> n(%)			.005	
Non	58 (85.3)	10 (14.7)		68 (34.3)
Oui	87 (66.9)	43 (33.1)		130 (65.7)
Hydrea n(%)			.637	
Non	76 (73.1)	28 (26.9)		104 (45.6)
Oui	94 (75.8)	30 (24.2)		124 (54.4)

Dexaméthasone 10 mg x2/day n(%)			.474	
Non	100 (76.3)	31 (23.7)		131 (57.5)
Oui	70 (72.2)	27 (27.8)		97 (42.5)
Age (années) n(%)			.582	
<=60	75 (72.8)	28 (27.2)		103 (45.2)
>60	95 (76.0)	30 (24.0)		125 (54.8)
sexe n(%)			.173	
homme	82 (78.8)	22 (21.2)		104 (45.6)
femme	88 (71.0)	36 (29.0)		124 (54.4)
ECOG n(%)			.802	
0-1	107 (73.8)	38 (26.2)		145 (64.2)
2-3-4	61 (75.3)	20 (24.7)		81 (35.8)
GB en Giga/L n(%)			.258	
<30	94 (71.8)	37 (28.2)		131 (57.5)
>=30	76 (78.4)	21 (21.6)		97 (42.5)
Statut de la LAM n(%)			.090	
De novo	125 (71.8)	49 (28.2)		174 (76.3)
Secondaire	45 (83.3)	9 (16.7)		54 (23.7)
Creatinine à J1 (quartiles) n(%)			.221	
Q1	36 (66.7)	18 (33.3)		54 (23.8)
Q2	38 (70.4)	16 (29.6)		54 (23.8)
Q3	47 (82.5)	10 (17.5)		57 (25.1)
Q4	48 (77.4)	14 (22.6)		62 (27.3)
Albuminémie en g/L n(%)			.744	
<30	38 (76.0)	12 (24.0)		50 (22.2)
>=30	129 (73.7)	46 (26.3)		175 (77.8)
LDH à J1 (quartiles) n(%)			.777	
Q1	26 (68.4)	12 (31.6)		38 (16.9)
Q2	32 (74.4)	11 (25.6)		43 (19.1)
Q3	55 (75.3)	18 (24.7)		73 (32.4)
Q4	55 (77.5)	16 (22.5)		71 (31.6)
Ferritinémie à J1 (quartiles) n(%)			.070	
Q1	23 (59.0)	16 (41.0)		39 (17.9)
Q2	37 (75.5)	12 (24.5)		49 (22.5)
Q3	43 (74.1)	15 (25.9)		58 (26.6)
Q4	59 (81.9)	13 (18.1)		72 (33.0)
Calcémie corrigée à J1 (quartiles) n(%)			.119	
Q1	43 (84.3)	8 (15.7)		51 (22.7)
Q2	48 (75.0)	16 (25.0)		64 (28.4)
Q3	44 (77.2)	13 (22.8)		57 (25.3)
Q4	34 (64.2)	19 (35.8)		53 (23.6)

Tableau 21 : Facteurs prédictifs d'une MRD1 négative en analyse univariée (le détail des mutations est en annexe)

b. Analyse multivariée

L'analyse multivariée a confirmé une nouvelle fois le rôle majeur du risque cytogénétique selon la classification du MRC quant à l'obtention d'un plus faible taux de MRD négative, et la présence d'une mutation *NPM1* est apparue comme un facteur favorable majeur (OR=16,19 p=0,006) d'obtention d'une MRD1 négative (tableau 23). La calcémie corrigée et plus particulièrement le fait d'appartenir au 4^{ème} quartile est associé comme un facteur défavorable d'obtention d'une MRD1 négative (OR=2,43 ; p=0,02).

	OR	95% CI	p value
Vitamine D et C pdt CTI			
Non	1		
Oui	0.77	[0.38;1.55]	0.464
Calcémie corrigée à (quartiles)			
Q1-Q3	1		
Q4	2.43	[1.15;5.12]	0.020
Risque Cytogénétique			
Favorable	1		
intermédiaire	0.04		0.004
Défavorable	0.06	[0.12;0.51]	0.002
Mutation <i>NPM1</i>			
Non	1		
Oui	16.19	[1.33;6.46]	0.006

Tableau 22: Facteurs prédictifs de MRD1 négative en analyse multivariée

La prise de vitamines C et D durant l'induction n'a pas été significativement et indépendamment associée à la RC MRD1 négative, une fois l'ajustement effectué sur la calcémie corrigée, le risque cytogénétique et la mutation *NPM1*. Son impact n'a pas été significativement différent dans les sous-groupes analysés y compris en fonction du statut mutationnel.

c. Analyse des autres MRD

L'ensemble des MRD (MRD1, MRD2, MRD pré greffe, MRD fin de traitement) ont été analysées selon 3 niveaux de détection (positif, low level et négatif). En revanche elles n'ont pas fait l'objet d'analyse multivariée contrairement à la MRD1 négative. Quelle que soit la catégorie de MRD1 ou 2 (positive/low level/négative), il n'a été constaté aucune différence significative entre les deux groupes quant à leur répartition (tableau 24). La MRD de fin de traitement dans la moelle n'a été réalisée que chez 20 patients (7,6%) du groupe sans vitaminothérapie et chez 24 patients du

groupe avec supplémentation (14,2%). On a constaté une différence significative dans ces faibles effectifs avec plus de MRD moelle négatives (7,7%) en fin de traitement dans le groupe vitaminothérapie contre 5% dans le groupe sans. Cependant les MRD moelle de fin de traitement négatives ne représentaient que 54% des MRD réalisées du groupe vitaminothérapies contre 65% des MRD réalisées du groupe sans ($p=0.049$). Ce résultat a également été retrouvé avec les MRD sang de fin de traitement. 14,9% des patients non supplémentés présentent une MRD sang négative en fin de traitement contre 14,8%. Cependant les MRD sang de fin de traitement n'ont été réalisées que chez 41 patients du groupe non supplémenté (15,6%) et chez 36 patients du groupe vitaminothérapie (21,3%). Les MRD sang négatif en fin de traitement dans le groupe non supplémenté représentaient de 95% des MRD réalisées contre 73% ($p=.006$).

	Vitamine D et C pdt CTI		p value	Total 431 (100.0)
	NON 262 (60.8)	OUI 169 (39.2)		
MRD1 moelle n(%)			.528	
positive	15 (5.7)	16 (9.5)		31 (7.2)
Low level	54 (20.6)	32 (18.9)		86 (20.0)
négative (seuil 10 ⁻⁴)	15 (5.7)	9 (5.3)		24 (5.6)
non fait	178 (67.9)	112 (66.3)		290 (67.3)
MRD1 sang n(%)			.288	
positive	6 (2.3)	8 (4.7)		14 (3.2)
Low level	34 (13.0)	29 (17.2)		63 (14.6)
Négative (seuil 10 ⁻⁴)	31 (11.8)	20 (11.8)		51 (11.8)
non fait	191 (72.9)	112 (66.3)		303 (70.3)
MRD2 moelle n(%)			.321*	
positive	6 (2.3)	4 (2.4)		10 (2.3)
Low level	29 (11.1)	17 (10.1)		46 (10.7)
negative(seuil 10 ⁻⁴)	15 (5.7)	18 (10.7)		33 (7.7)
non fait	212 (80.9)	130 (76.9)		342 (79.4)
MRD2 sang n(%)			.500*	
positive	2 (0.8)	3 (1.8)		5 (1.2)
Low level	12 (4.6)	10 (5.9)		22 (5.1)
negative(seuil 10 ⁻⁴)	43 (16.4)	33 (19.5)		76 (17.6)
non fait	205 (78.2)	123 (72.8)		328 (76.1)
MRD fin de TT moelle n(%)			.049*	
positive	0 (0.0)	3 (1.8)		3 (0.7)
Low level	7 (2.7)	8 (4.7)		15 (3.5)
Negative (seuil 10 ⁻⁴)	13 (5.0)	13 (7.7)		26 (6.0)
non fait	242 (92.4)	145 (85.8)		387 (89.8)
MRD fin de TT sang n(%)			.006*	
positive	0 (0.0)	3 (1.8)		3 (0.7)
Low level	2 (0.8)	8 (4.7)		10 (2.3)

Negative (seuil 10 ⁻⁴)	39 (14.9)	25 (14.8)		64 (14.8)
non fait	221 (84.4)	133 (78.7)		354 (82.1)

Tableau 23: Analyse univarié portant sur les autres MRD

Les effectifs étant trop faibles, des analyses multivariées n'ont pas été réalisées pour approfondir ces résultats. Le taux d'analyse moléculaire a également été différent avec un recours beaucoup plus important à la réalisation de MRD en fin de traitement dans le groupe vitaminothérapie.

D. Effet de la supplémentation sur la survie globale

La médiane de suivi a été de 45,6 mois avec une médiane de survie de 34.5 mois sans différence significative entre les deux groupes. Il a également été constaté que plus d'un tiers des patients était encore en vie après 4 ans et que la médiane de survie du dernier quartile n'a jamais été atteinte dans aucun des deux groupes.

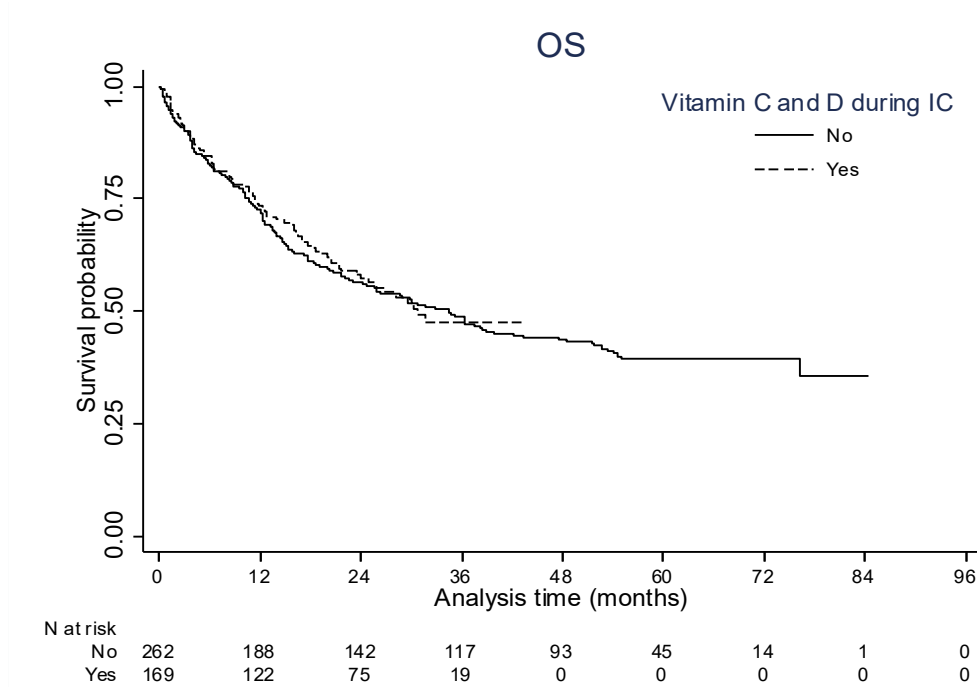


Figure 24: Courbes de survie globale des deux groupes de notre cohorte

1. Analyse univariée

On a retrouvé de nouveau beaucoup de facteurs cliniques diminuant significativement la survie globale et déjà précédemment décrits qui témoignent de patients plus graves au moment du diagnostic, comme la nécessité du recours à la dexaméthasone ou à l'Hydréa. Ces derniers sont classiquement associés à la prise en charge des patients hyperleucocytaire en réanimation, critère qui ressort également comme impactant négativement et significativement la survie globale quel que soit le seuil retenu (30G/L ou 50G/L). Toujours sur le plan clinique, l'âge et l'état général au diagnostic ont été significativement liés à une moindre survie globale.

Les critères biologiques témoignant de la gravité initiale de la pathologie ont été de nouveau associés à une moins bonne survie. Nous citerons principalement l'insuffisance rénale avec les valeurs élevées de créatinine, le taux de LDH, le taux

d'albumine ou l'hyperferritinémie. Concernant les traitements, la réalisation d'une allogreffe en RC1 n'a pas été associée à une meilleure survie globale (p=0,096).

Concernant les facteurs pronostiques usuels des LAM, le caractère secondaire a été associé à une moindre survie par rapport au caractère *de novo* (p< 0,001). Concernant les classifications pronostiques en vigueur, les groupes intermédiaires et défavorables de la classification cytogénétique du MRC ou de la classification ELN2017 ont été significativement associés à des survies globales moindres que les groupes favorables. Sur le plan mutationnel, seules les mutations de *TET2* et de *TP53* ont été associées à un sur-risque de mortalité (p=0.038 et p< 0,001) (les résultats génomiques sont présentés en annexe 2). La présence d'une hématoïèse clonale a également été associée à une survie plus faible (p= 0,004).

	N	N evts	HR	95% CI	P value
Vitamine D et C pendant la CTI					
Non	262	153	1	.	
Oui	169	78	0.96	[0.73;1.28]	0.799
Hydrea					
Non	256	120	1	.	
Oui	175	111	1.79	[1.38;2.32]	0.000
Dexamethasone 10 mg x2					
Non	293	149	1	.	
Oui	138	82	1.47	[1.12;1.93]	0.005
Age, (années)					
<=60	192	83	1	.	
>60	239	148	1.77	[1.35;2.32]	0.000
Sexe					
homme	220	119	1	.	
femme	211	112	0.93	[0.71;1.20]	0.555
ECOG à J1					
0-1	314	159	1	.	
2-3-4	112	69	1.57	[1.18;2.08]	0.002
GB en Giga/L					
<30	308	154	1	.	
>=30	123	77	1.57	[1.19;2.07]	0.001
Calcémie corrigée à J1 (quartiles)					
Q1	108	51	1	.	
Q2	109	65	1.37	[0.95;1.98]	0.092
Q3	107	53	1.07	[0.73;1.57]	0.747
Q4	104	60	1.31	[0.90;1.90]	0.157
Créatinine à J1 (quartiles)					
Q1	108	43	1	.	

Q2	111	57	1.41	[0.95;2.10]	0.089
Q3	107	66	1.71	[1.16;2.51]	0.006
Q4	104	65	2.01	[1.37;2.96]	0.000
Albuminémie en g/l					
<30	83	52	1	.	
>=30	341	173	0.69	[0.51;0.95]	0.021
LDH à J1 (quartiles)					
Q1	107	48	1	.	
Q2	107	53	1.24	[0.84;1.83]	0.280
Q3	107	55	1.37	[0.93;2.02]	0.110
Q4	107	73	2.27	[1.58;3.28]	0.000
Ferritinémie à J1 (quartiles)					
Q1	105	46	1	.	
Q2	104	50	1.13	[0.76;1.69]	0.538
Q3	105	57	1.41	[0.96;2.08]	0.083
Q4	104	70	2.40	[1.65;3.49]	0.000
Statut de la LAM					
De novo	323	158	1	.	
Secondaire	108	73	1.73	[1.31;2.29]	0.000
Risque cytogénétique					
Favorable	14	1	.	.	
Intermédiaire	158	2.13	[1.23;3.67]	0.007	
Défavorable	92	57	2.75	[1.53;4.93]	0.001
ELN 2017					
Favorable	61	1	.	.	
Intermédiaire	72	1.74	[1.24;2.44]	0.002	
défavorable	123	75	2.04	[1.46;2.87]	0.000
Mutation de TET2					
Non	79	27	1	.	
Oui	14	8	2.33	[1.05;5.15]	0.038
Mutation de TP53					
Non	104	45	1	.	
Oui	10	9	3.64	[1.77;7.49]	0.000
Au moins une mutation dans DNMT3A/ASXL1/TET2					
Non	54	15	1	.	
Oui	101	53	2.34	[1.32;4.16]	0.004
Allogreffe					
Non	316	185	1	.	
Oui	115	46	0.75	[0.53;1.05]	0.096

Tableau 24: Facteurs prédictifs de la survie globale en analyse univariée

2. Analyse multivariée

L'analyse multivariée a permis de mettre en évidence une interaction significative entre la prise de vitamine C et D durant la chimiothérapie d'induction et la présence d'une mutation *NPM1*. Chez les patients mutés *NPM1* la vitaminothérapie a amélioré significativement et indépendamment la survie globale. Chez les patients

présentant une mutation *NPM1* dans le groupe sans supplémentation, la médiane de survie était de 31,6 mois alors qu'elle n'était pas atteinte dans le groupe ayant bénéficié d'une supplémentation vitaminique (OR à 0,52 ; p=0,019).

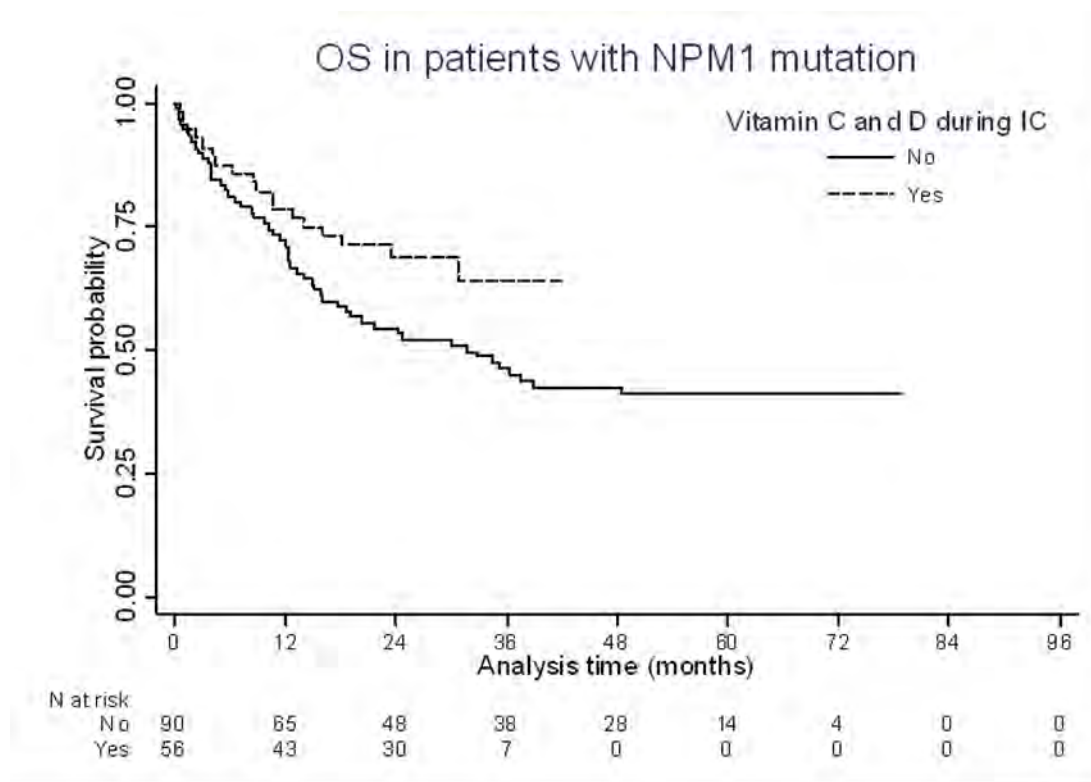


Figure 25: Courbes de survie globale des patients mutés *NPM1*.

En analyse multivariée les facteurs prédictifs associés à une meilleure survie des patients mutés *NPM1* (figure 25) ont uniquement été la supplémentation vitaminique et le fait d'avoir bénéficié d'une allogreffe en RC1 (OR à 0,056 ; p=0,003). Concernant les facteurs prédictifs associés à une moindre survie, il a été retrouvé les mêmes critères cliniques (la nécessité du recours à l'Hydréa, l'âge), biologiques (élévation du taux de LDH, hyperferritinémie) et pronostiques (statut secondaire, classification cytogénétique, mutation *TP53*), et à nouveau la présence d'une mutation caractéristique de l'hématopoïèse clonale (tableau 26).

	Haz. ratio	p value	[95% conf. interval]
Vitamine D et C			
Non	1		
Oui	0.517131	0.019	.2981607 .896914
Hydreia			
Non	1		
Oui	1.59538	0.009	1.123656 ; 2.265139

Age (années)			
<=60			
>60	1.604608	0.002	1.181388 ; 2.179444
Statut de la LAM			
De novo		1	
Secondaire	1.536643	0.006	1.134626 2.081103
LDH en UI			
<=468UI	1		
>468UI	1.711427	0.002	1.210933 2.418782
Ferritinémie à (2N)			
<=613.6 µg/l	1		
>613.6 µg/l	1.471005	0.008	1.107603 ; 1.953639
Risque cytogénétique			
Favorable	1		
Intermédiaire	2.73776	0.002	1.446526 ; 5.181611
Défavorable	3.375728	0.000	1.795938 ; 6.345173
Mutation de TP53			
Non	1		
Oui	3.007905	0.004	1.413819 ; 6.399327
Au moins une mutation dans DNMT3A/TET2/ASXL1			
Non	1		
Oui	2.578087	0.004	1.358319 ; 4.893207
Allogreffe			
Non	1		
Oui	.562605	0.003	.3865407 ; .8188643

Tableau 25 : Analyse multivariée des facteurs prédictifs de la survie globale chez les patients *NPM1* mutés.

Chez les patients non mutés *NPM1* la médiane de survie a été de 29,5 mois sans différence significative entre les deux groupes ($p= 0,3$). Concernant les facteurs prédictifs de la survie globale chez ces patients, il a été retrouvé exactement les mêmes facteurs que précédemment décrits pour les patients mutés à l'exception de la vitaminothérapie.

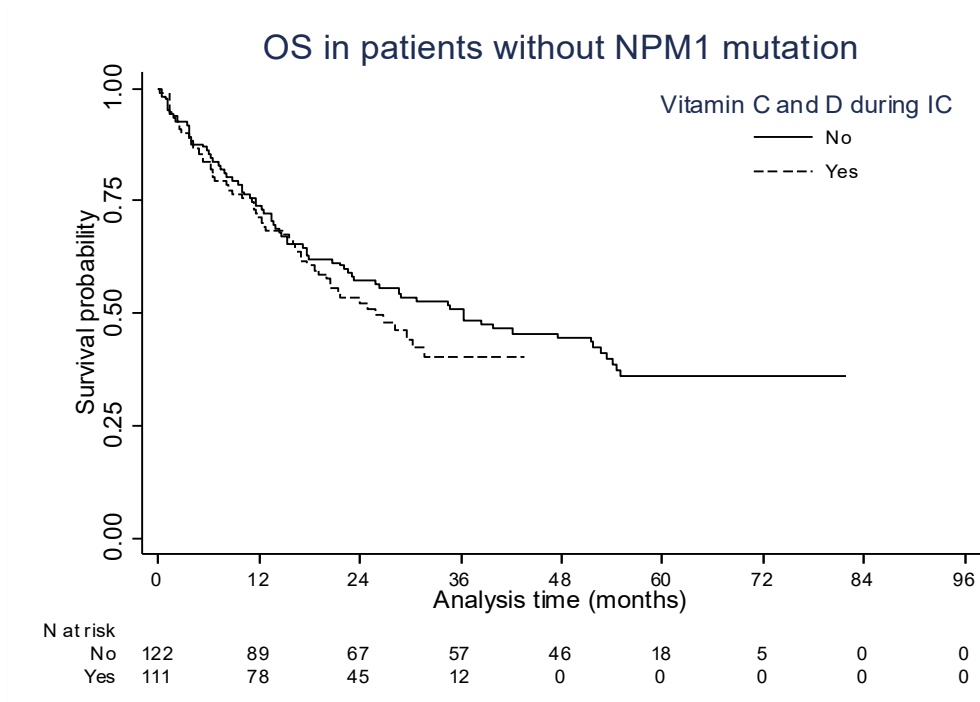


Figure 26: Courbes de survie globale des patients non mutés *NPM1*.

Au total la vitaminothérapie instaurée dans le cadre des soins de support, une fois ajustement fait sur les facteurs confondants, est apparue comme améliorant significativement la survie globale des patients mutés *NPM1*.

E. Effet de la supplémentation sur L'EFS, la RFS et la CIR

1. Sur la survie sans événement (EFS)

La médiane de survie sans événement était de 14,9 mois sans différence significative entre les deux groupes de traitement ($p=0,26$). Il a été retrouvé en analyse univariée globalement les mêmes paramètres prédictifs que pour la survie globale avec quelques différences (annexe 3). La mutation *TET2* n'a pas été significativement associée à une moins bonne EFS. Autre différence, la mutation *CEBPA* a été associée à une meilleure EFS de même que la réalisation d'une allogreffe en RC1, ce qui ne ressortait sur l'OS qu'en analyse multivariée. La dexaméthasone a été associée à une moindre EFS.

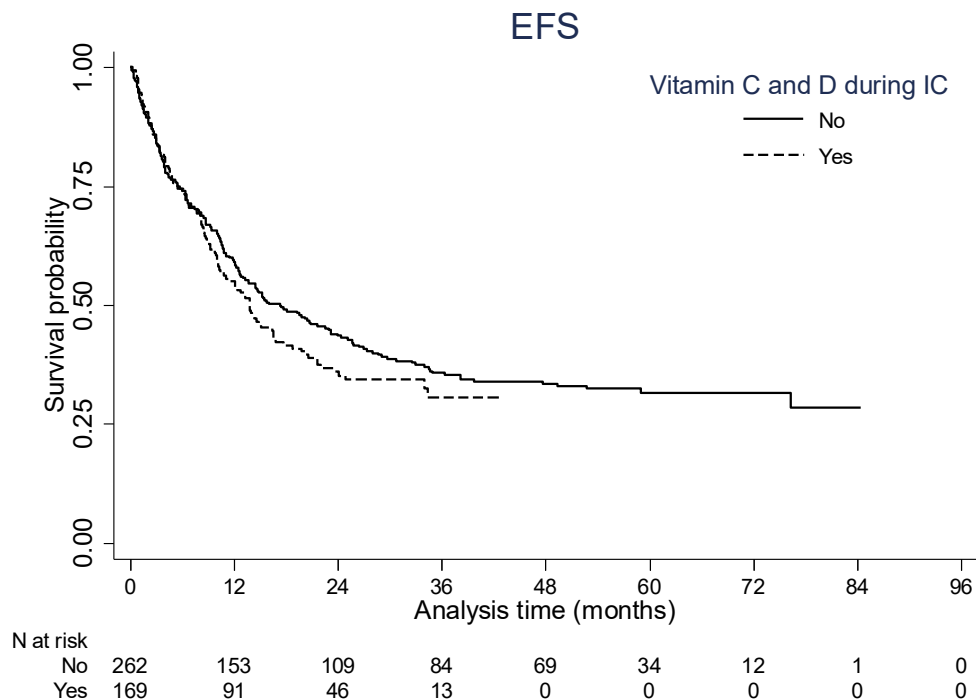


Figure 27: Courbes de l'EFS des patients de notre cohorte

En analyse multivariée, la supplémentation vitaminique n'a pas modifié l'EFS dans l'ensemble des différents sous-groupes analysés y compris en présence d'une mutation *NPM1*. Les facteurs prédictifs significatifs ont été les mêmes que ceux retrouvés pour l'OS à l'exception de l'hématopoïèse clonale (Hydréa, âge, caractère secondaire, taux de LDH, classification cytogénétique, ferritinémie, mutation de *TP53*, allogreffe en RC1). En revanche, la mutation *RUNX1* a été associée à une moins bonne EFS (OR à 2,12 $p=0,031$), ce qui n'avait pas été retrouvé en survie globale.

	Haz. ratio	[95% conf. interval]	p value
Vitamine D et C			
Non	1		
Oui	0.97	[0.74;1.26]	0.797
Hydrea			
Non	1		
Oui	1.58	[1.17;2.13]	0.003
Age (années)			
<=60	1		
>60	1.44	[1.09;1.89]	0.009
AML statut			
De novo	1		
Secondaire	1.36	[1.03;1.79]	0.028
LDH in UI			
<=468UI	1		
>468UI	1.42	[1.04;1.92]	0.025
Ferritinémie à (2N)			
<=613.6 µg/l	1		
>613.6 µg/l	1.46	[1.13;1.87]	0.004
Risque cytogénétique			
Favorable	1		
Intermédiaire	2.05	[1.27;3.31]	0.003
Défavorable	2.63	[1.52;4.54]	0.001
Mutation de RUNX1			
Non	1		
Oui	2.12	[1.07;4.20]	0.031
Mutation de TP53			
Non	1		
Oui	3.44	[1.66;7.14]	0.001
Allogreffe (dep.Tps)			
Non	1		
Oui	0.55	[0.39;0.79]	0.001

Tableau 26 : Analyse multivariée des facteurs prédictifs de l'EFS

2. Sur la survie sans rechute (RFS)

La médiane de survie sans rechute a été de 20.6 mois sans différence significative entre les deux groupes de traitement ($p=0,24$). On retrouve en analyse univariée globalement les mêmes paramètres prédictifs que pour l'EFS (annexe 4).

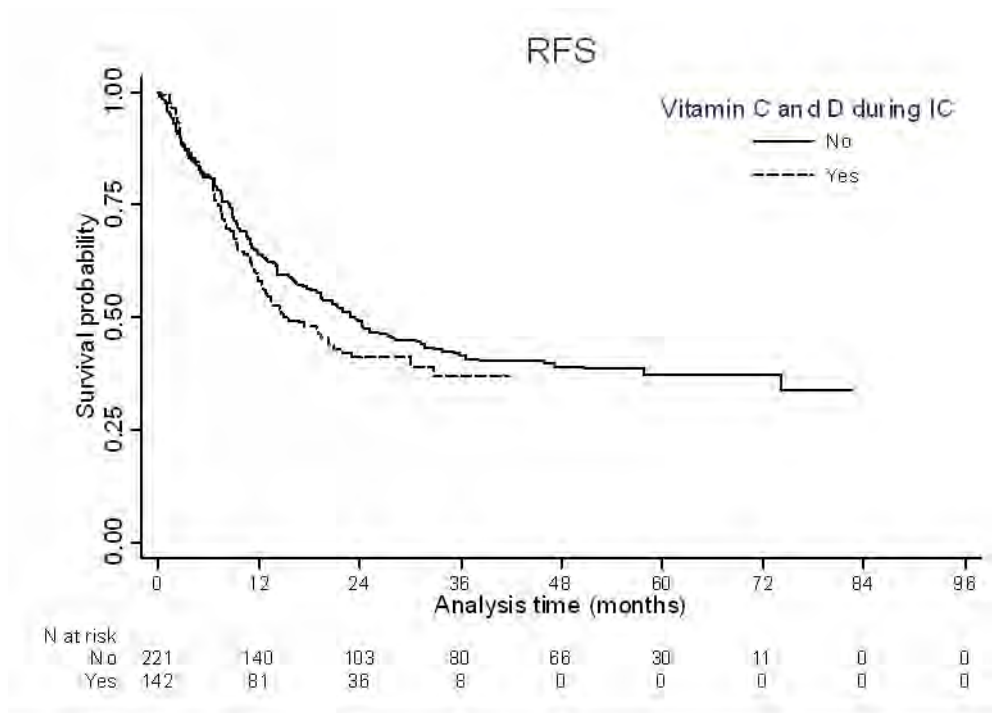


Figure 28: Courbes de la RFS des patients de notre cohorte

En analyse multivariée, il n'a pas été retrouvé d'interaction entre la supplémentation vitaminique et la mutation *NPM1* sur la RFS, ni dans d'autres sous-groupes. Les facteurs prédictifs retrouvés pour la RFS ont été la prise d'Hydréa, une valeur de créatinine à J1 supérieure à 84 μ mol/l, l'hypoalbuminémie, la classification cytogénétique du MRC, les mutations *TP53* et *RUNX1* et la réalisation d'une allogreffe en RC1. Au total, la prise de vitamine C et D durant l'induction n'a pas été significativement et indépendamment associée à une modification de la RFS, y compris dans l'ensemble des sous-groupes analysés.

	Haz. ratio	[95% conf. interval]	p value
Vitamine D et C			
Non	1		
Oui	1.19	[0.88;1.61]	0.257
Hydreia			
Non	1		
Oui	1.47	[1.11;1.95]	0.008
Créatinine à J1 en μmol/l			
≤ 84	1		
> 84	1.47	[1.10;1.97]	0.009
Albuminémie in g/L			
< 30	1		
≥ 30	0.69	[0.50;0.97]	0.032
Risque cytogénétique			

Favorable	1		
Intermédiaire	1.93	[1.19;3.14]	0.008
Défavorable	1.98	[1.09;3.61]	0.025
Mutation de RUNX1			
Non	1		
Oui	2.42	[1.14;5.14]	0.021
Mutation de TP53			
Non	1		
Oui	3.28	[1.14;9.47]	0.028
Allogreffe (dep.Tps)			
Non	1		
Oui	0.64	[0.45;0.93]	0.019

Tableau 27 : Analyse multivariée des facteurs prédictifs de la RFS

3. Sur l'incidence cumulée de rechute (CIR)

Il n'a pas été retrouvé de différence significative sur l'incidence cumulée de rechute entre les deux groupes.

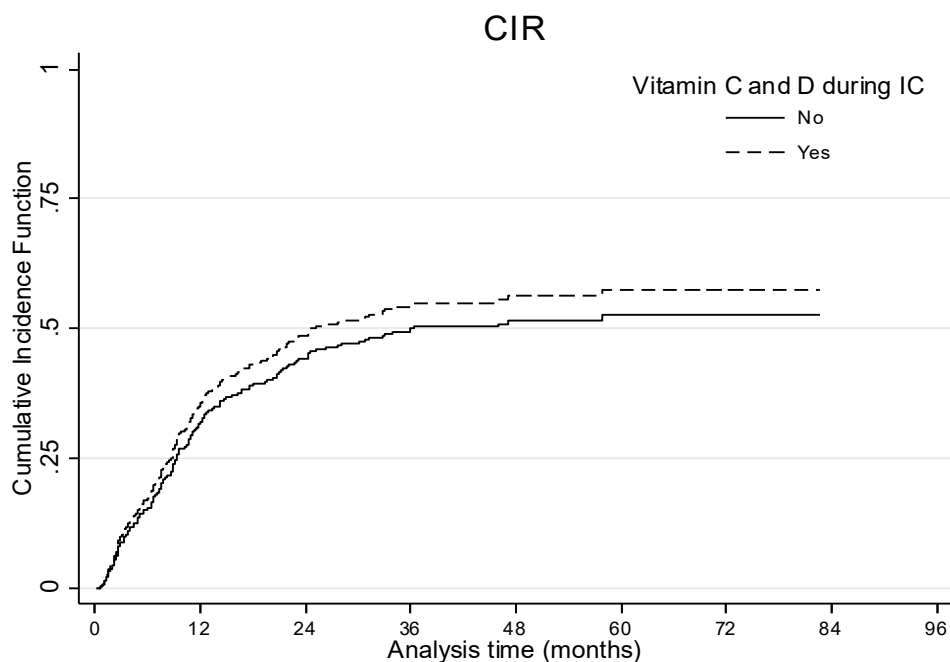


Figure 29: Courbes de la CIR des patients de notre cohorte

En analyse multivariée, la supplémentation vitaminique n'a pas été associée à une modification de l'incidence cumulée de rechute une fois les ajustements sur les facteurs confondant effectués. Les facteurs prédictifs significativement associés à une augmentation de l'incidence cumulée de rechute en analyse multivariée ont été l'âge, un taux de créatinine supérieur à 84 μ mol/l, un taux de LDH supérieur à 2 fois la normale, la présence d'une mutation de *CEBPA*, *IDH1* et *RUNX1*. L'allogreffe en RC1

a été le seul facteur significativement associé à une diminution de l'incidence cumulée de rechute.

	SHR	95% CI	p value
Vitamine D et C			
Non	1	.	
Oui	0.96	[0.69;1.33]	0.795
Age, (ans)			
<=60	1	.	
>60	1.45	[1.02;2.08]	0.041
Creatinine à J1 en $\mu\text{mol/l}$			
<=84	1	.	
>84	1.44	[1.04;2.01]	0.029
LDH en UI			
<=468UI	1	.	
>468UI	1.70	[1.22;2.36]	0.002
Risque cytogénétique			
Favorable	1	.	
Intermediaire	2,28	[1.24;4.18]	0.008
Défavorable	2,52	[1.19;5.32]	0.016
Mutation de <i>CEBPA</i>			
Non	1	.	
Oui	0.40	[0.18;0.89]	0.025
Mutation d'<i>IDH1</i> R132			
Non	1	.	
Oui	1.61	[1.04;2.50]	0.033
Mutation de <i>RUNX1</i>			
Non	1	.	
Oui	2.19	[1.05;4.57]	0.036
Allogreffe (dep.Tps)			
Non	1	.	
Oui	0.35	[0.22;0.55]	0.000

Tableau 28: Analyse multivariée des facteurs prédictifs de l'incidence cumulée de rechute

La supplémentation vitaminique n'a pas modifié l'incidence cumulée de rechute dans notre cohorte y compris chez les patients mutés *NPM1*.

En résumé :

Les deux populations de notre études étaient assez proches mais différaient significativement par l'âge, l'ECOG, la présence d'un syndrome tumoral, le taux de créatinine et le taux de mutations de *TP53*. Notre étude a retrouvé un faible taux de décès précoce (3,5%) et pas de différence significative entre les deux groupes sur le taux de complications de grade III ou IV. Les principaux résultats significatifs de notre études peuvent se résumer en trois catégories :

Ceux concernant les facteurs prédictifs de la réponse au traitement (RC/EFS/OS/RFS) qui étaient globalement ceux classiquement décrits dans la littératures (classification ELN et MRC, statut secondaire, ECOG, allogreffe en RC1...) ainsi qu'un impact péjoratif du recours à l'hydréa durant l'induction .

Ceux concernant les taux de vitamines : L'augmentation significative du taux de vitamine D en fin d'induction et en pré greffe chez les patients supplémentés. L'absence de modification significative du taux de vitamine C en fin d'induction.

Et enfin l'amélioration significativement et indépendante en analyse multivariée de l'OS par la prise de vitamine C et D chez les patients mutés *NPM1*.

III. DISCUSSION

Notre travail portait sur l'amélioration des soins de support des LAM en première ligne de chimiothérapie intensive via l'adjonction d'une supplémentation en vitamines D et C. Nous avons donc comparé l'ensemble des patients atteints d'une LAM ayant bénéficié d'une induction par chimiothérapie intensive à Toulouse entre 2015 et février 2018 n'ayant pas bénéficié de cette supplémentation, aux patients traités entre mars 2018 et mai 2020 et ayant eux reçus cette vitaminothérapie.

A. Représentativité et taux de réponse

Une des forces de notre étude est la taille de notre cohorte qui comportait 431 patients représentatifs de l'ensemble des patients pouvant recevoir une chimiothérapie intensive d'induction. Le profil des inclus rend parfaitement compte de la diversité des situations cliniques rencontrées au diagnostic et lors de la prise en charge (hyperleucocytose, altération de l'état général, insuffisance rénale...). Cette diversité concerne également l'âge des inclus avec un âge médian de 62 ans et 239 patients âgés de plus de 60 ans. Notre cohorte comporte donc également une grande part de sujets âgés. Le profil cytogénétique est aussi très varié avec 10% de caryotypes favorables et 21% de caryotypes défavorables. Tous les profils pronostiques selon l'ELN2017 sont également très bien représentés avec environ un tiers d'inclus dans chaque groupe (favorable, intermédiaire et défavorable). Le taux des principales mutations : *NPM1* (38,5%), *FLT3-ITD* (25,3%) et *IDH_{1/2}* (10%/14%), est également conforme à ce qui est décrit dans la littérature^{75,90}. En revanche si le taux des autres mutations est également très proche de ce qui est décrit dans la littérature, le taux de recherche est cependant assez faible, la plupart des patients n'ayant pas bénéficié d'un panel d'analyses génétiques étendues. Ceci diminue la puissance de nos analyses concernant notamment les mutations de *TET2* ou *WT1*. Cette problématique du manque de données rend plus difficile l'analyse du statut mutationnel et de son importance dans la réponse à la vitaminothérapie. Bien que la très grande diversité clinique et pronostique de notre cohorte renforce sa pertinence clinique, elle rend néanmoins assez difficile la comparaison avec d'autres cohortes de la littérature, ces dernières séparant classiquement les sujets jeunes des sujets âgés.

Il nous a donc semblé intéressant de comparer nos résultats avec deux essais choisis dans le but de mieux mettre en perspective les résultats obtenus dans notre population d'étude. Pour cela nous avons sélectionné une première cohorte, celle de l'essai AML15¹³⁸ (Burnett JCO, 2013) qui a comparé plusieurs protocoles d'induction intensive (daunorubicine + cytarabine ; Flag-IDA) chez des patients jeunes. Le recrutement a eu lieu de mai 2002 à janvier 2009 et 3106 patients ont été inclus. Pour les sujets plus âgés, nous avons choisi de comparer nos résultats à ceux de l'étude LAMSA-2007 qui a analysé l'adjonction de lomustine à la chimiothérapie chez les personnes âgées de plus de 60 ans¹³⁰ (Pigneux JCO, 2018). Le recrutement a eu lieu en France de février 2008 à décembre 2011 et 459 patients ont été inclus. La comparaison de nos résultats avec ces deux cohortes permettra d'ajuster notre interprétation en fonction de l'âge des patients.

Dans l'essai AML15, le profil cytogénétique des patients est assez proche de notre étude avec 13% de caryotype favorable mais un peu moins de caryotype défavorable (14% contre 21% dans notre étude), ce qui peut s'expliquer par une médiane d'âge de cette cohorte de 49 ans contre 62 ans dans notre étude. Le taux de réponse globale est de 85% ce qui est parfaitement similaire aux résultats de notre cohorte. Dans l'essai du LAMSA-2007 les patients avec un profil cytogénétique défavorable n'étaient pas inclus de même que ceux aux antécédents de syndrome myélodysplasique ou myéloprolifératif. Le taux de RC/RCi dans le groupe avec lomustine était de 84,7%. Ce résultat malgré une médiane d'âge de 68 ans est donc similaire à celui de notre cohorte. Cette observation peut être expliquée par l'absence de patients présentant une LAM secondaire ou une cytogénétique défavorable, et par le faible nombre de LAM de pronostic défavorable selon l'ELN2017.

En ce qui concerne l'EFS à 1 an de notre cohorte, elle est de 56% contre 62% dans l'AML15 bras daunorubicine et 58% dans la cohorte avec lomustine de l'essai LAMSA07. Les résultats sont assez similaires mais l'écart se creuse avec le temps. La survie globale à 3 ans de notre cohorte est de 31,5% contre 38% dans l'étude LAMSA07 et 47% dans la cohorte de l'AML15. Ces résultats rendent bien compte de l'impact majeur sur la survie globale de l'âge des patients et du caractère secondaire des LAM. On constate cependant que nos patients, bien que présentant pour certains des LAM secondaires et une plus grande proportion de cytogénétiques défavorables et de performance status altéré, ont des taux de RC et une survie importante compte

tenu de ces caractéristiques initiales. De façon prévisible, les analyses multivariées conduites sur notre cohorte retrouvent l'importance du caractère secondaire des LAM, des classifications cytogénétiques et de l'âge sur l'EFS et l'OS. L'âge reste donc malgré des progrès importants sur les soins de supports qui ont fortement diminué la mortalité précoce (3,5% dans notre cohorte) un critère pronostique majeur, même chez les patients susceptibles de bénéficier d'une chimiothérapie intensive .

La majorité des résultats observés lors des différentes analyses multivariées de notre étude sur le taux de RC, l'OS, l'EFS et la CIR sont relativement attendus. On retrouve notamment les critères pronostiques classiquement décrits : la classification cytogénétique, la présence de certaines mutations au caractère pronostique très clairement établi (*TP53*), l'âge, l'existence d'un mauvais état général clinico-biologique (hypoalbumine, ECOG > 2, créatinine élevée ...), ainsi que le recours à une allogreffe en RC1 qui témoigne donc de l'existence d'un donneur et d'un bon état général post chimiothérapie. Cependant, dans notre étude le recours à l'Hydrea ressort défavorablement dans les analyses multivariées portant sur le taux de RC, l'OS, l'EFS et la RFS mais pas sur le taux de CIR. Il nous semble important de mettre ce résultat moins consensuel et moins attendu en perspective d'autres études qui ont été conduites. L'Hydrea est une chimiothérapie orale inhibant la ribonucleotide réductase. Dans la LAM, cette molécule est principalement utilisée à visée de cytoréduction chez les patients hyperleucocytaires, ou dans le cadre des soins de supports chez les patients inscrits dans une démarche palliative. Il a été montré qu'une préphase par Hydrea chez les patients hyperleucocytaires améliorait significativement le taux de RC et la RFS²⁴⁰ (Mamez Leuk Lymphoma, 2016). Cette molécule est donc particulièrement associée à la prise en charge des patients les plus graves (hyperleucocytose, admission en réanimation, ECOG élevé...). Notre équipe a pu montrer sur une cohorte rétrospective que cette même préphase améliorait la RFS, l'EFS la CIR et même l'OS¹³⁷ chez des patients très hyperleucocytaires (Bertoli Haematologica, 2008). Il n'a toutefois pas été retrouvé de bénéfice clinique chez les patients non hyperleucocytaires²⁴¹ (Bertoli Leukemia Res, 2018). Dans notre cohorte, l'adjonction d'Hydrea a eu un impact négatif sur le taux de réponse et sur les principaux indicateurs portant sur la survie à l'exception de la CIR. L'absence de significativité pour la CIR ainsi que le caractère plus grave des patients prétraités par Hydrea rend difficile l'interprétation d'un tel résultat en contradiction avec les données cliniques

précitées, mais également avec les données *in vitro*^{242,243} (Ritch Cancer res, 1981; Ahlmann Leukemia, 2001). Il est possible que la variabilité de l'état général chez les patients initialement traités par Hydrea impacte le résultat global retrouvé dans notre étude. Il semblerait donc intéressant de conduire d'autres études pour clarifier le rôle d'une préphase par Hydrea quant à la réponse des patients non hyperleucocytaires.

B. Impact sur le statut vitaminique

1. La vitamine C

Notre étude a permis de préciser le statut vitaminique jusqu'ici assez mal connu chez les patients atteints de LAM. Notre étude confirme l'hypovitaminose C des malades atteints de LAM avec un taux médian de 3,2mg/l, comme présenté à l'ASH par Premnath²³⁵. Il est néanmoins regrettable que nous ne disposions pas de suffisamment de données sur le taux de vitamine C pré greffe. Notre supplémentation en vitamine C n'a pas montré de sur risque de complication clinico-biologique notamment rénale, avec une absence de différence significative sur la créatinine de J21, la vitamine C pouvant être un facteur favorisant de colique néphrétique. Cependant bien que non nocif, en excluant dans notre étude les patients ayant des antécédents de lithiase rénale, d'insuffisance rénale, ou déficit en G6PD, notre protocole n'a pas permis de corriger significativement le taux de vitamine C à la fin de l'induction, la médiane de ce dernier n'étant que de 4,62mg/l.

Il est cependant possible que notre supplémentation n'ait pas été complètement sans effet. Nous ne disposons pas des données concernant le taux de vitamine C en fin d'induction chez les patients du groupe sans vitaminothérapie ce qui nous empêche de comparer leur taux en fin d'induction à ceux des patients supplémentés. En effet il est possible que l'hypovitaminose C s'accroisse au cours de l'induction pour plusieurs raisons. D'un part la réduction des apports alimentaires des patients durant l'induction est responsable d'une perte pondérale importante^{244,245} (Ando Int J Hematol, 2019; Campelj J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2022). D'autre part l'important stress oxydatif induit par la chimiothérapie durant l'induction est potentiellement inducteur d'une consommation accrue de vitamine C. Il est donc plausible que le taux de vitamine C en fin d'induction chez les patients non supplémentés soit inférieur à celui du diagnostic sur lequel porte notre analyse.

Un autre facteur important à prendre en compte réside dans la fiabilité du dosage de la vitamine C, ainsi que sur sa réelle représentativité des réserves de l'organisme. Dans un récent argumentaire de 2018²⁴⁶, la HAS a justement mis en garde sur les problèmes techniques et d'interprétation des dosages de vitamine C. Le caractère extrêmement labile de la vitamine C en raison de ses propriétés antioxydantes est responsable d'un risque important et rapide de dégradation durant la phase pré-analytique créant ainsi un risque de sous-estimation rendant le dosage peu fiable. De plus les réserves en vitamine C de l'organisme ne sont pas bien reflétées par le dosage plasmatique. Le dosage de l'acide ascorbique intraleucocytaire serait plus intéressant mais plus complexe à mettre en place.

Notre étude a démontré l'innocuité d'une supplémentation en vitamine C à la dose de 6 g par semaine sous réserve de l'exclusion des patients ayant des antécédents de lithiase rénale, d'insuffisance rénale, ou déficit en G6PD. Cependant cette dose ne permet pas de corriger le statut vitaminique des patients et aucune efficacité n'a pu être observée dans l'ensemble des sous-groupes analysés. L'absence d'effet sur les LAM mutés *TET2/IDH/WT1* malgré le fort rationnel scientifique développé en introduction peu vraisemblablement s'expliquer par la dose trop faible mise en œuvre. Il semble donc raisonnable au vu de l'innocuité de cette première dose choisie et l'absence de correction de l'hypovitaminose C présentée par les patients de proposer une augmentation de la quantité de vitamine C administrée tout en poursuivant la surveillance de l'apparition d'éventuels effets secondaires. Dans les cas cliniques publiés de patients traités par vitamine C et ayant eu une réponse clinique^{234,239} (Foster Antioxydants, 2018; Das Blood Cancer J, 2019), celle-ci a été observée pour de très fortes doses, supérieures à 70g/sem soit plus de 10 fois plus que les 6 g/sem de notre étude. L'absence d'effet rencontré à de telles doses sur les deux patients testés est rassurant quant à l'augmentation des doses de notre protocole afin de corriger l'hypovitaminose C de nos patients dans le cadre de la poursuite de l'amélioration des soins de supports.

Il est d'autant plus important de clarifier l'impact de la supplémentation en vitamine C qu'il est possible que dans un futur proche les thérapies orale anti IDH (enasidenib/ivosidenib), actuellement en essai dans l'étude HOVON150, deviennent le standard dans le traitement des patients mutés *IDH_{1/2}*. Il existe un rationnel fort quant au fait que ce cofacteur de TET2 puisse potentialiser l'effet de l'inhibition des enzymes

IDH_{1/2} dont l'effet passe par la suppression de la production de l'oncométabolite 2HG en compétition avec l'effet de la vitamine C sur TET2^{227,229,231} (Figuroa Cancer Cell, 2010; Xu Cancer Cell, 2011; Agathocleous nature 2017).

Si notre étude porte sur les patients sous chimiothérapie intensive, il semble pertinent de réfléchir à la transposition de ces soins de supports aux patients sous azacitidine en association ou non à des thérapies orales. Le cas de la vitamine C est beaucoup plus complexe que celui de la vitamine D. En effet le rétrocontrôle négatif intestinal quant à l'absorption de cette dernière rend très peu efficace les suppléments per os imposant le recours à la voie IV. Ce qui complique la généralisation de ce type de protocole de par la difficulté et les contraintes qu'il imposerait à des patients traités en ambulatoire.

2. La vitamine D

La majorité des patients de notre cohorte présentaient une hypovitaminose D avec un taux médian au diagnostic de 17 ng/ml, et de 19 ng/ml pour les non supplémentés en pré greffe. Ces données sont en accord avec celles de la littérature qui font état de la grande fréquence des carences en vitamine D au diagnostic ou en pré greffe^{187,188} (Lee Cancer, 2014; Radujkovic JCO, 2017). La mise en place de notre protocole de supplémentation a permis une augmentation significative du taux de vitamine D avec une médiane en fin d'induction de 39mg/ml et l'obtention pour la majorité des patients d'un taux de vitamine D normal (>30mg/ml), qui persiste jusqu'en pré greffe (médiane de 33mg/ml). Cette augmentation significative du taux de vitamine D ne s'est pas traduit cliniquement par une augmentation du taux de complication comparativement au groupe sans supplémentation. Si la calcémie corrigée des patients supplémentés a été significativement supérieure à celle du groupe sans vitaminothérapie, il n'a pas été observé d'hypercalcémie contrairement à ce qui a pu être relevé avec d'autres analogues ou certains protocoles de supplémentation^{181,182} (Kim Cancer Letter, 2012; Cao Exp Hematol, 2017). Notre étude a donc permis de valider un protocole de supplémentation en vitamine D sûr et capable de restaurer des taux normaux de vitamine D en fin d'induction et en pré greffe.

Les données de la littérature quant à l'impact pronostique péjoratif de l'hypovitaminose D au diagnostic et en pré greffe sont assez nombreux et unanimes sur le sujet¹⁹⁰ (Ito Blood Adv, 2022). Malgré cela nous n'avons pas retrouvé de

bénéfice clinique pour l'ensemble des patients sur le taux de RC, l'OS ou l'EFS de notre supplémentation y compris chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe en RC1. Cependant le recul concernant les patients supplémentés et notamment ceux ayant bénéficié d'une allogreffe est encore assez faible, les inclusions se terminant en mai 2020. Il sera intéressant de voir si ces résultats ne seront pas modifiés à l'avenir sur une période d'observation plus longue.

Un des intérêts de notre protocole de supplémentation est qu'il s'administre exclusivement *per os* et sans risque. Il est donc potentiellement transposable aux patients sous azacitidine seul ou en association avec des thérapies orales. Cette généralisation des soins de supports est d'autant plus importante que des patients de plus en plus âgés et fragiles sont éligibles à une allogreffe après un traitement d'induction atténué combinant l'azacitidine et le venetoclax. Permettre aussi à ces patients d'arriver non carencés à l'allogreffe de moelle est donc important et notre protocole semble tout à fait compatible avec ce type de prise en charge.

C. Impact sur les LAM *NPM1* mutées

Notre étude a mis en évidence une association significative sur la survie globale entre la vitaminothérapie et les patients mutés *NPM1*. Cet effet est extrêmement intéressant car il concerne une mutation très fréquente car touchant près de 40% des patients et elle porte sur le paramètre le plus important qu'est la survie globale. L'absence de rationnel biologique connu entre la mutation *NPM1* et la vitamine C, l'absence d'effet significatif sur le taux de vitamine C en fin d'induction ainsi que l'absence d'effet sur les sous-groupes mutés *TET2/IDH_{1/2}/WT1* rend peu probable que l'effet observé sur l'OS soit lié à la supplémentation en vitamine C.

Les analyses en sous-groupes portant sur la RC/EFS/RFS/CIR n'apportent aucune piste quant à l'explication de cet effet observé sur l'OS. Les patients mutés *NPM1* ne représentent que 146 patients équitablement répartis entre les deux groupes. Il est donc possible que l'absence d'effet sur l'EFS ou la CIR soient expliqués en parti par la somme de plusieurs petits effets non mis en évidence par le manque de puissance lié à un effectif plus restreint.

Il n'existe pas à ce jour d'effet connu de la vitamine D spécifiquement dans les LAM mutés *NPM1*. Cependant la mutation *NPM1* est fréquemment associé à une

différenciation monocytique. Une récente étude constate que 39% des LAM avec une mutation de *NPM1* présentent une différenciation monocytique des blastes²⁴⁷ (Mason Blood Advances, 2019). Or de nombreux travaux in vitro retrouvent un impact anti leucémique de la vitamine D partiellement lié à une levée du blocage en différenciation dans les LAM présentant une différenciation monocytique^{166,173,179} (Peehl Cancer Res, 1994; Bunce Leukemia, 1996; Ketley Blood, 1997; Ketley Leukemia, 2000). Le rôle du récepteur de la vitamine D dans le maintien des cellules souches leucémiques ayant été récemment démontré¹⁶³ (Paubelle Cell Rep, 2020), il serait intéressant de regarder l'impact de la vitamine D sur les cellules immatures *NPM1* mutées classiquement connues pour être enrichies en cellules souches leucémiques.

Les futures analyses et travaux pourraient notamment porter sur l'analyse par cytométrie en flux du taux de cellules immatures à J1 et à la RC des LAM, avec un intérêt particulier pour celles mutées *NPM1*. Le groupe immature (CD34+CD38-) étant considéré comme plus enrichi en cellules souches leucémique^{12,13}, une différence en fonction du profil mutationnel pourrait témoigner d'un effet de la vitamine D sur le pool de CSL mutés *NPM1*. Il serait également intéressant d'étudier l'enrichissement des signatures déjà établies du récepteur à la vitamine D dans les cellules du bulk leucémique et les CSL mutées *NPM1* par rapport à celles des LAM *NPM1* sauvage. Il ne s'agit là que de pistes pour mieux explorer l'effet différentiel de la supplémentation vitaminique dans les LAM mutées *NPM1*.

D. Impact sur le taux de complication

Les taux de décès précoces à 30 et 60 jours sans différence entre les deux groupes sont très faibles et témoignent bien de l'amélioration constante des soins de support avec respectivement 3,5% et 7,2%. Cependant les complications graves durant l'induction restent très fréquentes avec 84,5% qui ont présenté une complication de grade III ou IV durant leur induction. Si on ne constate pas de différence significative entre les deux groupes sur l'incidence globale des complications. Les analyses en sous groupe montre significativement moins d'hémorragies, d'infections fongiques et de syndrome d'activation macrophagique dans la cohorte vitaminothérapie. Si ces résultats sont à interpréter avec prudence, il peut s'agir d'un effet réellement bénéfique de la supplémentation. En effet de nombreux travaux font état de liens étroit entre les vitamines C et D le système immunitaire et les

infections^{234,235} (Watkins J infect, 2021; Teng J Crit Care, 2018). La vitamine C et D sont extrêmement impliqués dans les processus inflammatoire²³⁶ (Chauss Nat Immunol, 2022), le microbiote²³⁷ (Wang Nat Genet, 2016). Ces données suggèrent que les résultats observés sur le taux de complications fongiques, les hémorragies et les syndromes d'activations macrophagiques pourraient être un bénéfice de la supplémentation mise en place.

E. Principales limites de notre étude

La première limitation concerne le type même de notre étude puisqu'il s'agit d'une étude rétrospective, statistiquement moins intéressante et fiable qu'une étude prospective. Néanmoins il apparaît assez peu probable qu'une étude prospective portant sur l'adjonction de vitamine dans les LAM puissent se monter sans rationnel fort préalable porté par des études comme la nôtre. Une autre limitation est le caractère monocentrique de notre étude qui limite également sa portée.

Une autre limitation notamment pour l'interprétation des analyses en sous-groupes porte sur la faible quantité de données de biologie moléculaire portant sur les mutations autres que celles de la classification ELN2017 ou pouvant bénéficier de thérapies ciblées. Le recours maintenant quasi systématique à un panel étendu de recherche de mutations permettra dans le futur de disposer de plus de données moléculaires. On peut cependant considérer ce travail comme ayant permis pour la vitamine D la mise en place d'un protocole sûr et capable de corriger une carence vitaminique, et pour la vitamine C comme une base préliminaire à la mise en place d'une substitution plus ambitieuse via les données de toxicité.

Une dernière limitation est liée aux périodes de recrutement différentes entre nos deux cohortes. En effet bien que les traitements d'induction restent très proches entre ces deux périodes, il existe cependant quelques différences, Parmi celle-ci nous citerons l'arrivée du Vyxeos (CPX-351) qui présente un excellent profil de tolérance clinico-biologique le rendant utilisable chez les patients âgés. L'usage de la midostaurine s'est également généralisé pour la cohorte vitaminothérapie suite à l'obtention d'une AMM. Cette temporalité différente entre les deux cohortes induit donc inévitablement des variations quant à la prise en charge, les essais en cours et les

thérapeutiques employées, bien que la base de la chimiothérapie intensive ait extrêmement peu varié depuis de nombreuses années.

IV. CONCLUSION

Bien que n'ayant cessé de s'améliorer, le pronostic des LAM reste sombre. L'amélioration des soins de supports et l'optimisation des doses de chimiothérapies ainsi que l'apparition de formes liposomales ont permis de prendre en charge par chimiothérapie des patients de plus en plus âgés ou ayant des formes de plus en plus bruyantes au diagnostic. Le faible taux de décès précoces à J30 ou J60 dans notre étude témoignent de cette importante amélioration, de même que l'accroissement de la moyenne d'âge des patients bénéficiant d'une chimiothérapie intensive avec des résultats de plus en plus proche des résultats obtenus chez les sujets jeunes. L'apparition de nombreuses et nouvelles molécules de thérapies ciblées va probablement contribuer à la poursuite de cette amélioration mais ne doit pas faire oublier la nécessaire poursuite de l'optimisation des soins de supports. L'accroissement de l'âge des patients bénéficiant d'une allogreffe de moelle rend de plus en plus important l'optimisation des suppléments vitaminiques de par la prévalence importante des carences et leur impact négatif clairement établi dans cette population.

Notre étude a porté sur 431 patients. En plus de donner un aperçu en vie réelle des résultats obtenus par la chimiothérapie intensive, elle a permis de confirmer que les patients de Midi-Pyrénées atteints d'une LAM présentent pour la grande majorité d'entre eux une hypovitaminose D avec un taux médian au diagnostic de 19 ng/ml pour une norme supérieure à 30 ng/ml. Notre étude a permis de valider l'innocuité d'un protocole de supplémentation en vitamine D et son efficacité chez les patients traités par chimiothérapie intensive. Un traitement par 100 000 ui par semaine à partir de J10 permet en fin d'induction et jusqu'à une éventuelle greffe de moelle de corriger les fréquentes carences rencontrées. Notre protocole de supplémentation se faisant *per os* il pourra également être réalisé chez les patients bénéficiant d'un traitement par azacitidine et venetoclax et particulièrement chez ceux susceptibles d'être allogreffés même s'il ne s'agit pas encore d'une pratique majoritaire au sein de notre CHU.

Le protocole de supplémentation en vitamine C en revanche mérite encore d'être optimisé. Notre étude avec un taux médian au diagnostic de 3,2 mg/ml confirme la prévalence de l'hypovitaminose C évoquée dans les rares données de la littérature.

Si notre étude montre que 6 g/sem est une dose sûre, elle ne permet pas de corriger l'hypovitaminose C fréquente chez les patients atteints de LAM. En revanche elle pourra servir de base pour une augmentation de la dose de supplémentation. L'importance de la mise en place d'une supplémentation efficace en vitamine C pourrait s'avérer cruciale avec l'arrivée des thérapies ciblées anti IDH. En effet de par leur mécanisme d'action, ces dernières pourraient être potentialisées par une thérapeutique visant à restaurer une activité normale de TET2.

Notre étude montre un résultat surprenant quant au rôle de la préphase par Hydreia. Si celle-ci a montré un bénéfice chez les patients hyperleucocytaires dans de précédentes études, elle semble ici un facteur associé à une mauvaise réponse lors des analyses multivariées. Ce résultat doit cependant être pris avec prudence et nuancé car il peut être lié à son usage chez les patients présentant de multiples facteurs de gravité initiaux. Ce qui signifierait que ce n'est pas directement l'Hydreia qui est responsable de cet effet mais potentiellement les caractéristiques de la population chez qui elle est prescrite.

Notre étude a également montré en analyse multivariée un bénéfice significatif en survie chez les patients *NPM1* mutés. La médiane de survie est de 31,6 mois chez les patients ayant une LAM mutée *NPM1* non supplémentés alors qu'elle n'est pas atteinte dans le groupe ayant bénéficié d'une supplémentation vitaminique (OR à 0,52 $p=0,019$). Cependant ce bénéfice n'est pas retrouvé dans les analyses multivariées portant sur la RC, l'EFS, la RFS ou la CIR. Il est difficile dans l'état des connaissances actuelles de proposer un mécanisme d'action pouvant expliquer cette différence significative. Notre étude servira donc de rationnel pour des recherches en biologie transversale visant à rechercher un possible lien entre mutation *NPM1* et vitamine D.

Au total, nous avons pu valider un protocole de supplémentation vitaminique D sûr et efficace pour corriger les hypovitaminoses D fréquentes chez les patients bénéficiant d'une induction intensive pour une LAM. Notre étude retrouve également un bénéfice sur la survie globale des patients mutés *NPM1* pour lesquels des analyses ultérieures seront nécessaire pour mieux cerner les mécanismes d'action à l'œuvre. Nous avons également pu montrer que 6 g/sem de vitamine C était une dose non toxique mais insuffisante pour corriger les carences des patients en cours d'induction

dont le stress oxydant explique probablement la nécessité au recours à des doses plus importantes.

Professeur L. YSEBAERT
Département d'Hématologie
U.E.T.-C. 1, avenue Irène Joliot-Curie
31059 TOULOUSE Cedex 9

ANNEXES

Annexe 1: Impact des mutations sur l'obtention d'une MRD1 négative (en analyse univariée)

	RC MRD1 négative		P value	Total 228 (100.0)
	NON 170 (74.6)	OUI 58 (25.4)		
Mutation <i>FLT3-ITD</i> n(%)			.421	
Non	85 (70.2)	36 (29.8)		121 (64.7)
Oui	50 (75.8)	16 (24.2)		66 (35.3)
Mutation <i>FLT3-TKD</i> n(%)			.104	
Non	120 (77.9)	34 (22.1)		154 (81.9)
Oui	22 (64.7)	12 (35.3)		34 (18.1)
Mutation de <i>NPM1</i> n(%)			.005	
Non	58 (85.3)	10 (14.7)		68 (34.3)
Oui	87 (66.9)	43 (33.1)		130 (65.7)
Mutation de <i>CEBPA</i> n(%)			.211*	
Non	108 (74.5)	37 (25.5)		145 (94.8)
Oui	4 (50.0)	4 (50.0)		8 (5.2)
Mutation de <i>WT1</i> n(%)			.164*	
Non	32 (78.0)	9 (22.0)		41 (87.2)
Oui	3 (50.0)	3 (50.0)		6 (12.8)
Mutation de <i>CKIT</i> n(%)			.398*	
Non	50 (76.9)	15 (23.1)		65 (89.0)
Oui	5 (62.5)	3 (37.5)		8 (11.0)
Mutation de <i>NRAS</i> n(%)			1*	
Non	33 (73.3)	12 (26.7)		45 (93.8)
Oui	2 (66.7)	1 (33.3)		3 (6.3)
Mutation de <i>KRAS</i> n(%)			.472*	
Non	34 (73.9)	12 (26.1)		46 (95.8)
Oui	1 (50.0)	1 (50.0)		2 (4.2)
Mutation d'<i>IDH1</i> R132 n(%)			.170	
Non	136 (75.6)	44 (24.4)		180 (88.2)
Oui	15 (62.5)	9 (37.5)		24 (11.8)
Mutation d'<i>IDH2</i> R140 n(%)			.785*	
Non	136 (73.5)	49 (26.5)		185 (90.7)
Oui	15 (78.9)	4 (21.1)		19 (9.3)
Mutation d'<i>IDH2</i> R172 n(%)			.	
Non	151 (74.0)	53 (26.0)		204 (100.0)
Mutation de <i>DNMT3A</i> n(%)			.380	
Non	87 (72.5)	33 (27.5)		120 (69.8)
Oui	41 (78.8)	11 (21.2)		52 (30.2)
Mutation de <i>TET2</i> n(%)			.656*	
Non	28 (71.8)	11 (28.2)		39 (84.8)
Oui	6 (85.7)	1 (14.3)		7 (15.2)
Mutation de <i>RUNX1</i> n(%)			.560*	
Non	33 (75.0)	11 (25.0)		44 (91.7)
Oui	4 (100.0)	0 (0.0)		4 (8.3)
Mutation d'<i>ASXL1</i> n(%)			.450*	
Non	86 (75.4)	28 (24.6)		114 (91.9)
Oui	9 (90.0)	1 (10.0)		10 (8.1)

Mutation de TP53 n(%)			.572*	
Non	43 (79.6)	11 (20.4)		54 (91.5)
Oui	5 (100.0)	0 (0.0)		5 (8.5)
Au moins une mutation dans TET2/WT1/IDH1/IDH2 n(%)			.676	
No	19 (73.1)	7 (26.9)		26 (32.5)
Yes	37 (68.5)	17 (31.5)		54 (67.5)
Au moins une mutation dans DNMT3A/TET2/ASXL1 n(%)			.133	
No	16 (64.0)	9 (36.0)		25 (28.4)
Yes	50 (79.4)	13 (20.6)		63 (71.6)

Annexe 2: Impact des mutations sur la survie globale (en analyse univariée)

	N	N evts	HR	95% CI	p value
Mutation FLT3-ITD					
Non	269	135	1	.	
Oui	91	53	1.30	[0.95;1.79]	0.104
Mutation FLT3-TKD					
Non	307	156	1	.	
Oui	38	18	0.90	[0.56;1.47]	0.687
Mutation de NPM1					
Non	233	131	1	.	
Oui	146	70	0.83	[0.62;1.11]	0.201
Mutation de CEBPA					
Non	285	148	1	.	
Oui	24	8	0.64	[0.31;1.30]	0.215
Mutation de WT1					
Non	84	33	1	.	
Oui	9	3	0.77	[0.24;2.51]	0.665
Mutation de NRAS					
Non	85	32	1	.	
Oui	10	5	1.90	[0.74;4.91]	0.183
Mutation de KRAS					
Non	93	36	1	.	
Oui	3	2	2.66	[0.64;11.11]	0.180
Mutation d'IDH1 R132					
Non	352	197	1	.	
Oui	40	16	0.66	[0.40;1.10]	0.110
Mutation d'IDH2 R140					
Non	348	192	1	.	
Oui	44	21	0.77	[0.49;1.21]	0.260
Mutation d'IDH2 R172					
Non	381	207	1	.	
Oui	11	6	0.82	[0.36;1.84]	0.626
Mutation de DNMT3A					
Non	253	130	1	.	
Oui	75	38	1.03	[0.72;1.48]	0.867
Mutation de TET2					
Non	79	27	1	.	
Oui	14	8	2.33	[1.05;5.15]	0.038

Mutation de <i>RUNX1</i>					
Non	80	31	1	.	
Oui	15	6	1.09	[0.46;2.62]	0.841
Mutation d'<i>ASXL1</i>					
Non	202	94	1	.	
Oui	21	12	1.54	[0.84;2.81]	0.160
Mutation de <i>TP53</i>					
Non	104	45	1	.	
Oui	10	9	3.64	[1.77;7.49]	0.000
≥ 1 mutation dans <i>TET2/IDH1/IDH2/WT1</i>					
No	51	17	1	.	
Yes	111	53	1.43	[0.83;2.47]	0.201
≥ 1 mutation dans <i>DNMT3A/ASXL1/TET2</i>					
No	54	15	1	.	
Yes	101	53	2.34	[1.32;4.16]	0.004

Annexe 3: Analyse univariée des facteurs prédictifs de l'EFS.

	N	N evts	HR	95% CI	p value
Vitamine D et C					
Non	262	175	1	.	
Oui	169	110	1.15	[0.90;1.46]	0.264
Hydrea					
No	256	152	1	.	
Yes	175	133	1.87	[1.48;2.37]	0.000
Dexaméthasone 10 mg x2					
Non	293	187	1	.	
Oui	138	98	1.47	[1.15;1.88]	0.002
Age, (année)					
<=60	192	110	1	.	
>60	239	175	1.53	[1.21;1.95]	0.000
sexe					
homme	220	147	1	.	
femme	211	138	0.92	[0.73;1.16]	0.489
ECOG à J1					
0-1	314	203	1	.	
2-3-4	112	78	1.35	[1.04;1.76]	0.023
GB en Giga/L					
<30	308	195	1	.	
>=30	123	90	1.58	[1.23;2.03]	0.000
AML statut					
De novo	323	206	1	.	

Secondaire	79	1.37	[1.06;1.77]	0.018	
Créatinine à J1 (quartiles)					
Q1	108	58	1	.	
Q2	111	72	1.31	[0.93;1.85]	0.128
Q3	107	82	1.67	[1.19;2.33]	0.003
Q4	104	72	1.67	[1.18;2.36]	0.004
Albuminémie in g/l					
<30	83	63	1	.	
>=30	341	215	0.66	[0.50;0.87]	0.004
LDH (quartiles)					
Q1	107	63	1	.	
Q2	107	67	1.14	[0.81;1.61]	0.457
Q3	107	71	1.35	[0.96;1.90]	0.083
Q4	107	82	2.04	[1.47;2.84]	0.000
Ferritinémie à J1 (quartiles)					
Q1	105	61	1	.	
Q2	104	65	1.14	[0.80;1.61]	0.474
Q3	105	72	1.42	[1.01;2.00]	0.043
Q4	104	79	2.07	[1.48;2.90]	0.000
Calcémie corrigé à J1 (quartiles)					
Q1	108	68	1	.	
Q2	109	75	1.23	[0.88;1.70]	0.225
Q3	107	69	1.04	[0.74;1.45]	0.837
Q4	104	71	1.20	[0.86;1.67]	0.290
Risque cytogénétique					
Favorable	19	1	.		
Intermédiaire	201	2.06	[1.29;3.30]	0.003	
Défavorable	92	63	2.17	[1.30;3.62]	0.003
ELN 2017					
Favorable	83	1	.		
Intermédiaire	88	1.60	[1.19;2.17]	0.002	
Défavorable	123	88	1.75	[1.30;2.37]	0.000
Mutation FLT3-ITD					
Non	269	171	1	.	
Oui	91	65	1.33	[1.00;1.77]	0.049
Mutation FLT3-TKD					
Non	307	200	1	.	
Oui	38	26	1.07	[0.71;1.61]	0.745
Mutation de NPM1					

Non	233	158	1	.	
Oui	146	94	0.93	[0.72;1.20]	0.587
Mutation de CEBPA					
Non	285	191	1	.	
Oui	24	9	0.48	[0.25;0.94]	0.031
Mutation de WT1					
Non	84	49	1	.	
Oui	9	4	0.68	[0.24;1.87]	0.451
Mutation de CKIT					
Non	113	63	1	.	
Oui	9	4	0.63	[0.23;1.74]	0.376
Mutation de NRAS					
Non	85	47	1	.	
Oui	10	7	2.05	[0.92;4.57]	0.079
Mutation de KRAS					
Non	93	53	1	.	
Oui	3	2	1.46	[0.35;6.01]	0.601
Mutation d'IDH1 R132					
Non	352	235	1	.	
Oui	40	28	1.06	[0.71;1.56]	0.786
Mutation d'IDH2 R140					
Non	348	231	1	.	
Oui	44	32	1.04	[0.72;1.51]	0.827
Mutation d'IDH2 R172					
Non	381	254	1	.	
Oui	11	9	1.11	[0.57;2.15]	0.767
Mutation de DNMT3A					
Non	253	164	1	.	
Oui	75	52	1.14	[0.84;1.56]	0.404
Mutation de TET2					
Non	79	43	1	.	
Oui	14	9	1.71	[0.83;3.53]	0.144
Mutation de RUNX1					
Non	80	44	1	.	
Oui	15	11	1.54	[0.79;2.98]	0.203
Mutation d'ASXL1					
Non	202	129	1	.	
Oui	21	13	1.17	[0.66;2.06]	0.599
Mutation de TP53					

Non	104	64	1	.	
Oui	10	9	3.03	[1.50;6.13]	0.002
Au moins une mutation dans TET2/IDH1/2/WT1					
No	51	26	1	.	
Yes	111	79	1.54	[0.99;2.41]	0.056
Au moins une mutation dans DNMT3A/TET2/ASXL1					
No	54	27	1	.	
Yes	101	69	1.70	[1.09;2.66]	0.019
Allogreffe					
Non	316	229	1	.	
Oui	115	56	0.66	[0.48;0.91]	0.012

Annexe 4: Analyse univariée des facteurs prédictifs de la RFS.

	N	N evts	HR	95% CI	p value
Vitamine D et C					
Non	221	134	1	.	
Oui	142	83	1.18	[0.89;1.56]	0.240
Hydrea					
No	234	130	1	.	
Yes	129	87	1.53	[1.17;2.01]	0.002
Dexaméthasone 10 mg x2					
Non	260	154	1	.	
Oui	103	63	1.18	[0.88;1.59]	0.260
Age, (année)					
<=60	169	87	1	.	
>60	194	130	1.50	[1.14;1.97]	0.003
sexe					
homme	185	112	1	.	
femme	178	105	0.90	[0.69;1.18]	0.440
ECOG à J1					
0-1	276	165	1	.	
2-3-4	83	49	1.08	[0.79;1.49]	0.624
GB en Giga/L					
<30	274	161	1	.	
>=30	89	56	1.22	[0.90;1.65]	0.202
AML statut					
De novo	281	164	1	.	
Secondaire	82	53	1.25	[0.92;1.70]	0.159

Créatinine à J1 (quartiles)					
Q1	94	44	1	.	
Q2	93	54	1.31	[0.88;1.95]	0.188
Q3	92	67	1.87	[1.28;2.74]	0.001
Q4	84	52	1.69	[1.13;2.52]	0.011
Albuminémie in g/l					
<30	67	47	1	.	
>=30	292	166	0.66	[0.48;0.91]	0.011
LDH (quartiles)					
Q1	97	53	1	.	
Q2	98	58	1.18	[0.81;1.71]	0.389
Q3	89	53	1.24	[0.85;1.82]	0.267
Q4	77	52	1.69	[1.16;2.49]	0.007
Ferritinémie à J1 (quartiles)					
Q1	98	54	1	.	
Q2	91	52	1.05	[0.72;1.54]	0.787
Q3	93	60	1.39	[0.96;2.01]	0.077
Q4	72	47	1.51	[1.02;2.24]	0.038
Calcémie corrigé à J1 (quartiles)					
Q1	92	52	1	.	
Q2	91	57	1.23	[0.85;1.80]	0.273
Q3	92	54	1.05	[0.72;1.54]	0.796
Q4	86	53	1.18	[0.80;1.72]	0.408
Risque cytogénétique					
Favorable	19	1	.		.
Intermédiaire	161	1.75	[1.09;2.82]	0.021	
Défavorable	65	36	1.38	[0.79;2.40]	0.261
ELN 2017					
Favorable	74	1	.		.
Intermédiaire	68	1.47	[1.05;2.04]	0.023	
Défavorable	90	55	1.36	[0.96;1.93]	0.081
Mutation FLT3-ITD					
Non	236	138	1	.	
Oui	73	47	1.24	[0.89;1.73]	0.206
Mutation FLT3-TKD					
Non	261	154	1	.	
Oui	33	21	1.13	[0.72;1.79]	0.588
Mutation de NPM1					
Non	192	117	1	.	

Oui	128	76	0.98	[0.73;1.30]	0.876
Mutation de CEBPA					
Non	242	148	1	.	
Oui	23	8	0.52	[0.26;1.06]	0.073
Mutation de WT1					
Non	73	38	1	.	
Oui	9	4	0.84	[0.30;2.34]	0.732
Mutation de CKIT					
Non	102	52	1	.	
Oui	9	4	0.73	[0.26;2.02]	0.547
Mutation de NRAS					
Non	76	38	1	.	
Oui	8	5	2.17	[0.85;5.55]	0.105
Mutation de KRAS					
Non	83	43	1	.	
Oui	2	1	1.05	[0.14;7.64]	0.962
Mutation d'IDH1 R132					
Non	291	174	1	.	
Oui	37	25	1.27	[0.84;1.94]	0.258
Mutation d'IDH2 R140					
Non	290	173	1	.	
Oui	38	26	1.11	[0.73;1.68]	0.623
Mutation d'IDH2 R172					
Non	317	190	1	.	
Oui	11	9	1.50	[0.77;2.92]	0.238
Mutation de DNMT3A					
Non	217	128	1	.	
Oui	60	37	1.01	[0.70;1.46]	0.951
Mutation de TET2					
Non	72	36	1	.	
Oui	10	5	1.24	[0.49;3.18]	0.648
Mutation de RUNX1					
Non	70	34	1	.	
Oui	13	9	1.68	[0.81;3.52]	0.166
Mutation d'ASXL1					
Non	169	96	1	.	
Oui	14	6	0.78	[0.34;1.77]	0.548
Mutation de TP53					
Non	86	46	1	.	

Oui	5	4	2.56	[0.92;7.12]	0.072
Au moins une mutation dans <i>TET2/IDH1/2/WT1</i>					
No	45	20	1	.	
Yes	98	66	1.69	[1.02;2.79]	0.041
Au moins une mutation dans <i>DNMT3A/TET2/ASXL1</i>					
No	52	25	1	.	
Yes	79	47	1.28	[0.78;2.07]	0.326
Allogreffe					
Non	251	164	1	.	
Oui	112	53	0.70	[0.51;0.97]	0.032

BIBLIOGRAPHIE

1. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2015;373(12):1136-1152. doi:10.1056/NEJMra1406184
2. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 2 – Hémopathies malignes. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. :169.
3. Smith SM, Le Beau MM, Huo D, et al. Clinical-cytogenetic associations in 306 patients with therapy-related myelodysplasia and myeloid leukemia: the University of Chicago series. *Blood*. 2003;102(1):43-52. doi:10.1182/blood-2002-11-3343
4. Dunbar AJ, Rampal RK, Levine R. Leukemia secondary to myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2020;136(1):61-70. doi:10.1182/blood.2019000943
5. Kaushansky K. Lineage-specific hematopoietic growth factors. *N Engl J Med*. 2006;354(19):2034-2045. doi:10.1056/NEJMra052706
6. Görgens A, Radtke S, Möllmann M, et al. Revision of the human hematopoietic tree: granulocyte subtypes derive from distinct hematopoietic lineages. *Cell Rep*. 2013;3(5):1539-1552. doi:10.1016/j.celrep.2013.04.025
7. Yamamoto R, Morita Y, Ooehara J, et al. Clonal analysis unveils self-renewing lineage-restricted progenitors generated directly from hematopoietic stem cells. *Cell*. 2013;154(5):1112-1126. doi:10.1016/j.cell.2013.08.007
8. Velten L, Haas SF, Raffel S, et al. Human haematopoietic stem cell lineage commitment is a continuous process. *Nat Cell Biol*. 2017;19(4):271-281. doi:10.1038/ncb3493
9. Bonnet D, Dick JE. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat Med*. 1997;3(7):730-737. doi:10.1038/nm0797-730
10. Hill RP. Identifying cancer stem cells in solid tumors: case not proven. *Cancer Res*. 2006;66(4):1891-1895; discussion 1890. doi:10.1158/0008-5472.CAN-05-3450
11. Wang JCY, Dick JE. Cancer stem cells: lessons from leukemia. *Trends Cell Biol*. 2005;15(9):494-501. doi:10.1016/j.tcb.2005.07.004
12. Lapidot T, Sirard C, Vormoor J, et al. A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice. *Nature*. 1994;367(6464):645-648. doi:10.1038/367645a0
13. Blair A, Hogge DE, Sutherland HJ. Most acute myeloid leukemia progenitor cells with long-term proliferative ability in vitro and in vivo have the phenotype CD34(+)/CD71(-)/HLA-DR-. *Blood*. 1998;92(11):4325-4335.
14. Vergez F, Green AS, Tamburini J, et al. High levels of CD34+CD38low/-CD123+ blasts are predictive of an adverse outcome in acute myeloid leukemia: a Groupe Ouest-Est des Leucémies

Aigues et Maladies du Sang (GOELAMS) study. *Haematologica*. 2011;96(12):1792-1798.
doi:10.3324/haematol.2011.047894

15. Zeijlemaker W, Grob T, Meijer R, et al. CD34+CD38- leukemic stem cell frequency to predict outcome in acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2019;33(5):1102-1112. doi:10.1038/s41375-018-0326-3
16. Vergez F, Nicolau-Travers ML, Bertoli S, et al. CD34+CD38-CD123+ Leukemic Stem Cell Frequency Predicts Outcome in Older Acute Myeloid Leukemia Patients Treated by Intensive Chemotherapy but Not Hypomethylating Agents. *Cancers*. 2020;12(5). doi:10.3390/cancers12051174
17. Sarry JE, Murphy K, Perry R, et al. Human acute myelogenous leukemia stem cells are rare and heterogeneous when assayed in NOD/SCID/IL2R γ c-deficient mice. *J Clin Invest*. 2011;121(1):384-395. doi:10.1172/JCI41495
18. Jordan CT, Upchurch D, Szilvassy SJ, et al. The interleukin-3 receptor alpha chain is a unique marker for human acute myelogenous leukemia stem cells. *Leukemia*. 2000;14(10):1777-1784. doi:10.1038/sj.leu.2401903
19. Uy GL, Aldoss I, Foster MC, et al. Flotetuzumab as salvage immunotherapy for refractory acute myeloid leukemia. *Blood*. 2021;137(6):751-762. doi:10.1182/blood.2020007732
20. Gilliland DG, Tallman MS. Focus on acute leukemias. *Cancer Cell*. 2002;1(5):417-420. doi:10.1016/s1535-6108(02)00081-8
21. Guzman ML, Neering SJ, Upchurch D, et al. Nuclear factor-kappaB is constitutively activated in primitive human acute myelogenous leukemia cells. *Blood*. 2001;98(8):2301-2307. doi:10.1182/blood.v98.8.2301
22. Speck NA, Gilliland DG. Core-binding factors in haematopoiesis and leukaemia. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(7):502-513. doi:10.1038/nrc840
23. Récher C, Beyne-Rauzy O, Demur C, et al. Antileukemic activity of rapamycin in acute myeloid leukemia. *Blood*. 2005;105(6):2527-2534. doi:10.1182/blood-2004-06-2494
24. Guzman ML, Rossi RM, Karnischky L, et al. The sesquiterpene lactone parthenolide induces apoptosis of human acute myelogenous leukemia stem and progenitor cells. *Blood*. 2005;105(11):4163-4169. doi:10.1182/blood-2004-10-4135
25. Dai Y, Guzman ML, Chen S, et al. The NF (Nuclear factor)- κ B inhibitor parthenolide interacts with histone deacetylase inhibitors to induce MKK7/JNK1-dependent apoptosis in human acute myeloid leukaemia cells. *Br J Haematol*. 2010;151(1):70-83. doi:10.1111/j.1365-2141.2010.08319.x
26. Kihara R, Nagata Y, Kiyoi H, et al. Comprehensive analysis of genetic alterations and their prognostic impacts in adult acute myeloid leukemia patients. *Leukemia*. 2014;28(8):1586-1595. doi:10.1038/leu.2014.55
27. Chan IT, Gilliland DG. Oncogenic K-ras in mouse models of myeloproliferative disease and acute myeloid leukemia. *Cell Cycle Georget Tex*. 2004;3(5):536-537. doi:10.4161/cc.3.5.828

28. Greenman C, Stephens P, Smith R, et al. Patterns of somatic mutation in human cancer genomes. *Nature*. 2007;446(7132):153-158. doi:10.1038/nature05610
29. Cancer Genome Atlas Research Network, Ley TJ, Miller C, et al. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2013;368(22):2059-2074. doi:10.1056/NEJMoa1301689
30. Deguchi K, Gilliland DG. Cooperativity between mutations in tyrosine kinases and in hematopoietic transcription factors in AML. *Leukemia*. 2002;16(4):740-744. doi:10.1038/sj.leu.2402500
31. Grimwade D, Ivey A, Huntly BJP. Molecular landscape of acute myeloid leukemia in younger adults and its clinical relevance. *Blood*. 2016;127(1):29-41. doi:10.1182/blood-2015-07-604496
32. Shih AH, Abdel-Wahab O, Patel JP, Levine RL. The role of mutations in epigenetic regulators in myeloid malignancies. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(9):599-612. doi:10.1038/nrc3343
33. Wang F, Travins J, DeLaBarre B, et al. Targeted inhibition of mutant IDH2 in leukemia cells induces cellular differentiation. *Science*. 2013;340(6132):622-626. doi:10.1126/science.1234769
34. Patel JP, Gönen M, Figueroa ME, et al. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2012;366(12):1079-1089. doi:10.1056/NEJMoa1112304
35. Jordan CT, Guzman ML. Mechanisms controlling pathogenesis and survival of leukemic stem cells. *Oncogene*. 2004;23(43):7178-7187. doi:10.1038/sj.onc.1207935
36. Kirstetter P, Schuster MB, Bereshchenko O, et al. Modeling of C/EBPalpha mutant acute myeloid leukemia reveals a common expression signature of committed myeloid leukemia-initiating cells. *Cancer Cell*. 2008;13(4):299-310. doi:10.1016/j.ccr.2008.02.008
37. Krivtsov AV, Twomey D, Feng Z, et al. Transformation from committed progenitor to leukaemia stem cell initiated by MLL-AF9. *Nature*. 2006;442(7104):818-822. doi:10.1038/nature04980
38. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature*. 2013;500(7463):415-421. doi:10.1038/nature12477
39. Collado M, Gil J, Efeyan A, et al. Tumour biology: senescence in premalignant tumours. *Nature*. 2005;436(7051):642. doi:10.1038/436642a
40. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*. 2011;331(6024):1565-1570. doi:10.1126/science.1203486
41. Welch JS, Ley TJ, Link DC, et al. The origin and evolution of mutations in acute myeloid leukemia. *Cell*. 2012;150(2):264-278. doi:10.1016/j.cell.2012.06.023
42. Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature*. 2001;414(6859):105-111. doi:10.1038/35102167

43. Corces-Zimmerman MR, Hong WJ, Weissman IL, Medeiros BC, Majeti R. Preleukemic mutations in human acute myeloid leukemia affect epigenetic regulators and persist in remission. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(7):2548-2553. doi:10.1073/pnas.1324297111
44. Shlush LI, Zandi S, Mitchell A, et al. Identification of pre-leukaemic haematopoietic stem cells in acute leukaemia. *Nature*. 2014;506(7488):328-333. doi:10.1038/nature13038
45. Busque L, Mio R, Mattioli J, et al. Nonrandom X-inactivation patterns in normal females: lyonization ratios vary with age. *Blood*. 1996;88(1):59-65.
46. Young AL, Challen GA, Birmann BM, Druley TE. Clonal haematopoiesis harbouring AML-associated mutations is ubiquitous in healthy adults. *Nat Commun*. 2016;7:12484. doi:10.1038/ncomms12484
47. Busque L, Patel JP, Figueroa ME, et al. Recurrent somatic TET2 mutations in normal elderly individuals with clonal hematopoiesis. *Nat Genet*. 2012;44(11):1179-1181. doi:10.1038/ng.2413
48. Xie M, Lu C, Wang J, et al. Age-related mutations associated with clonal hematopoietic expansion and malignancies. *Nat Med*. 2014;20(12):1472-1478. doi:10.1038/nm.3733
49. Zink F, Stacey SN, Norddahl GL, et al. Clonal hematopoiesis, with and without candidate driver mutations, is common in the elderly. *Blood*. 2017;130(6):742-752. doi:10.1182/blood-2017-02-769869
50. Lindsley RC, Saber W, Mar BG, et al. Prognostic Mutations in Myelodysplastic Syndrome after Stem-Cell Transplantation. *N Engl J Med*. 2017;376(6):536-547. doi:10.1056/NEJMoa1611604
51. Bowman RL, Busque L, Levine RL. Clonal Hematopoiesis and Evolution to Hematopoietic Malignancies. *Cell Stem Cell*. 2018;22(2):157-170. doi:10.1016/j.stem.2018.01.011
52. Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, et al. Clonal Hematopoiesis and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(2):111-121. doi:10.1056/NEJMoa1701719
53. Coombs CC, Zehir A, Devlin SM, et al. Therapy-Related Clonal Hematopoiesis in Patients with Non-hematologic Cancers Is Common and Associated with Adverse Clinical Outcomes. *Cell Stem Cell*. 2017;21(3):374-382.e4. doi:10.1016/j.stem.2017.07.010
54. Jaiswal S, Ebert BL. Clonal hematopoiesis in human aging and disease. *Science*. 2019;366(6465). doi:10.1126/science.aan4673
55. Genovese G, Kähler AK, Handsaker RE, et al. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. *N Engl J Med*. 2014;371(26):2477-2487. doi:10.1056/NEJMoa1409405
56. Steensma DP, Bejar R, Jaiswal S, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2015;126(1):9-16. doi:10.1182/blood-2015-03-631747
57. Steensma DP, Bolton KL. What to tell your patient with clonal hematopoiesis and why: insights from 2 specialized clinics. *Blood*. 2020;136(14):1623-1631. doi:10.1182/blood.2019004291

58. Abelson S, Collord G, Ng SWK, et al. Prediction of acute myeloid leukaemia risk in healthy individuals. *Nature*. 2018;559(7714):400-404. doi:10.1038/s41586-018-0317-6
59. Desai P, Mencia-Trinchant N, Savenkov O, et al. Somatic mutations precede acute myeloid leukemia years before diagnosis. *Nat Med*. 2018;24(7):1015-1023. doi:10.1038/s41591-018-0081-z
60. Inoue S, Li WY, Tseng A, et al. Mutant IDH1 Downregulates ATM and Alters DNA Repair and Sensitivity to DNA Damage Independent of TET2. *Cancer Cell*. 2016;30(2):337-348. doi:10.1016/j.ccell.2016.05.018
61. Ding L, Ley TJ, Larson DE, et al. Clonal evolution in relapsed acute myeloid leukaemia revealed by whole-genome sequencing. *Nature*. 2012;481(7382):506-510. doi:10.1038/nature10738
62. Walter MJ, Shen D, Ding L, et al. Clonal Architecture of Secondary Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2012;366(12):1090-1098. doi:10.1056/NEJMoa1106968
63. Lindsley RC, Mar BG, Mazzola E, et al. Acute myeloid leukemia ontogeny is defined by distinct somatic mutations. *Blood*. 2015;125(9):1367-1376. doi:10.1182/blood-2014-11-610543
64. Krause DS, Fulzele K, Catic A, et al. Differential regulation of myeloid leukemias by the bone marrow microenvironment. *Nat Med*. 2013;19(11):1513-1517. doi:10.1038/nm.3364
65. Jin L, Hope KJ, Zhai Q, Smadja-Joffe F, Dick JE. Targeting of CD44 eradicates human acute myeloid leukemic stem cells. *Nat Med*. 2006;12(10):1167-1174. doi:10.1038/nm1483
66. Forristal CE, Nowlan B, Jacobsen RN, et al. HIF-1 α is required for hematopoietic stem cell mobilization and 4-prolyl hydroxylase inhibitors enhance mobilization by stabilizing HIF-1 α . *Leukemia*. 2015;29(6):1366-1378. doi:10.1038/leu.2015.8
67. Koh MY, Spivak-Kroizman T, Venturini S, et al. Molecular mechanisms for the activity of PX-478, an antitumor inhibitor of the hypoxia-inducible factor-1 α . *Mol Cancer Ther*. 2008;7(1):90-100. doi:10.1158/1535-7163.MCT-07-0463
68. Sison EAR, Rau RE, McIntyre E, Li L, Small D, Brown P. MLL-rearranged acute lymphoblastic leukaemia stem cell interactions with bone marrow stroma promote survival and therapeutic resistance that can be overcome with CXCR4 antagonism. *Br J Haematol*. 2013;160(6):785-797. doi:10.1111/bjh.12205
69. Ladikou EE, Chevassut T, Pepper CJ, Pepper AG. Dissecting the role of the CXCL12/CXCR4 axis in acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2020;189(5):815-825. doi:10.1111/bjh.16456
70. Moschoi R, Imbert V, Nebout M, et al. Protective mitochondrial transfer from bone marrow stromal cells to acute myeloid leukemic cells during chemotherapy. *Blood*. 2016;128(2):253-264. doi:10.1182/blood-2015-07-655860
71. Raaijmakers MHGP, Mukherjee S, Guo S, et al. Bone progenitor dysfunction induces myelodysplasia and secondary leukaemia. *Nature*. 2010;464(7290):852-857. doi:10.1038/nature08851

72. Kode A, Manavalan JS, Mosialou I, et al. Leukaemogenesis induced by an activating β -catenin mutation in osteoblasts. *Nature*. 2014;506(7487):240-244. doi:10.1038/nature12883
73. Zambetti NA, Ping Z, Chen S, et al. Mesenchymal Inflammation Drives Genotoxic Stress in Hematopoietic Stem Cells and Predicts Disease Evolution in Human Pre-leukemia. *Cell Stem Cell*. 2016;19(5):613-627. doi:10.1016/j.stem.2016.08.021
74. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-2405. doi:10.1182/blood-2016-03-643544
75. Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(4):424-447. doi:10.1182/blood-2016-08-733196
76. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med*. 2017;377(5):454-464. doi:10.1056/NEJMoa1614359
77. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol*. 1976;33(4):451-458. doi:10.1111/j.1365-2141.1976.tb03563.x
78. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009;114(5):937-951. doi:10.1182/blood-2009-03-209262
79. Kantarjian H, O'Brien S, Cortes J, et al. Results of intensive chemotherapy in 998 patients age 65 years or older with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome: predictive prognostic models for outcome. *Cancer*. 2006;106(5):1090-1098. doi:10.1002/cncr.21723
80. Olin RL. Delivering intensive therapies to older adults with hematologic malignancies: strategies to personalize care. *Blood*. 2019;134(23):2013-2021. doi:10.1182/blood.2019001300
81. Wildiers H, Heeren P, Puts M, et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014;32(24):2595-2603. doi:10.1200/JCO.2013.54.8347
82. Bonanad S, De la Rubia J, Gironella M, et al. Development and psychometric validation of a brief comprehensive health status assessment scale in older patients with hematological malignancies: The GAH Scale. *J Geriatr Oncol*. 2015;6(5):353-361. doi:10.1016/j.jgo.2015.03.003
83. Garric M, Sourdet S, Cabarrou B, et al. Impact of a comprehensive geriatric assessment on decision-making in older patients with hematological malignancies. *Eur J Haematol*. Published online December 19, 2020. doi:10.1111/ejh.13570
84. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, et al. Age and acute myeloid leukemia. *Blood*. 2006;107(9):3481-3485. doi:10.1182/blood-2005-09-3724

85. Grimwade D, Walker H, Oliver F, et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. *Blood*. 1998;92(7):2322-2333.
86. Byrd JC, Mrózek K, Dodge RK, et al. Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). *Blood*. 2002;100(13):4325-4336. doi:10.1182/blood-2002-03-0772
87. Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, et al. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Blood*. 2000;96(13):4075-4083.
88. Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood*. 2010;116(3):354-365. doi:10.1182/blood-2009-11-254441
89. Schoch C, Kohlmann A, Dugas M, et al. Genomic gains and losses influence expression levels of genes located within the affected regions: a study on acute myeloid leukemias with trisomy 8, 11, or 13, monosomy 7, or deletion 5q. *Leukemia*. 2005;19(7):1224-1228. doi:10.1038/sj.leu.2403810
90. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, et al. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2016;374(23):2209-2221. doi:10.1056/NEJMoa1516192
91. Thiede C, Steudel C, Mohr B, et al. Analysis of FLT3-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia: association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis. *Blood*. 2002;99(12):4326-4335. doi:10.1182/blood.v99.12.4326
92. Schetelig J, Rollig C, Kayser S, et al. Validation of the ELN 2017 Classification for AML with Intermediate Risk Cytogenetics with or without NPM1 -Mutations and High or Low Ratio FLT3-ITD s. *Blood*. 2017;130(Supplement 1):2694. doi:10.1182/blood.V130.Suppl_1.2694.2694
93. Döhner K, Thiede C, Jahn N, et al. Impact of NPM1/FLT3-ITD genotypes defined by the 2017 European LeukemiaNet in patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2020;135(5):371-380. doi:10.1182/blood.2019002697
94. Reville PK, Sasaki K, Kantarjian HM, et al. Improved outcomes among newly diagnosed patients with FMS-like tyrosine kinase 3 internal tandem duplication mutated acute myeloid leukemia treated with contemporary therapy: Revisiting the European LeukemiaNet adverse risk classification. *Am J Hematol*. 2022;97(3):329-337. doi:10.1002/ajh.26451
95. Borer RA, Lehner CF, Eppenberger HM, Nigg EA. Major nucleolar proteins shuttle between nucleus and cytoplasm. *Cell*. 1989;56(3):379-390. doi:10.1016/0092-8674(89)90241-9
96. Falini B, Mecucci C, Tiacci E, et al. Cytoplasmic nucleophosmin in acute myelogenous leukemia with a normal karyotype. *N Engl J Med*. 2005;352(3):254-266. doi:10.1056/NEJMoa041974

97. Haferlach C, Mecucci C, Schnittger S, et al. AML with mutated NPM1 carrying a normal or aberrant karyotype show overlapping biologic, pathologic, immunophenotypic, and prognostic features. *Blood*. 2009;114(14):3024-3032. doi:10.1182/blood-2009-01-197871
98. Hasserjian RP, Steensma DP, Graubert TA, Ebert BL. Clonal hematopoiesis and measurable residual disease assessment in acute myeloid leukemia. *Blood*. 2020;135(20):1729-1738. doi:10.1182/blood.2019004770
99. Heuser M, Freeman SD, Ossenkoppele GJ, et al. 2021 Update on MRD in acute myeloid leukemia: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood*. 2021;138(26):2753-2767. doi:10.1182/blood.2021013626
100. Radomska HS, Huettner CS, Zhang P, Cheng T, Scadden DT, Tenen DG. CCAAT/enhancer binding protein alpha is a regulatory switch sufficient for induction of granulocytic development from bipotential myeloid progenitors. *Mol Cell Biol*. 1998;18(7):4301-4314. doi:10.1128/MCB.18.7.4301
101. Schlenk RF, Döhner K, Krauter J, et al. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2008;358(18):1909-1918. doi:10.1056/NEJMoa074306
102. Levine AJ, Momand J, Finlay CA. The p53 tumour suppressor gene. *Nature*. 1991;351(6326):453-456. doi:10.1038/351453a0
103. Christiansen DH, Andersen MK, Pedersen-Bjergaard J. Mutations with loss of heterozygosity of p53 are common in therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia after exposure to alkylating agents and significantly associated with deletion or loss of 5q, a complex karyotype, and a poor prognosis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2001;19(5):1405-1413. doi:10.1200/JCO.2001.19.5.1405
104. Bowen D, Groves MJ, Burnett AK, et al. TP53 gene mutation is frequent in patients with acute myeloid leukemia and complex karyotype, and is associated with very poor prognosis. *Leukemia*. 2009;23(1):203-206. doi:10.1038/leu.2008.173
105. Rücker FG, Schlenk RF, Bullinger L, et al. TP53 alterations in acute myeloid leukemia with complex karyotype correlate with specific copy number alterations, monosomal karyotype, and dismal outcome. *Blood*. 2012;119(9):2114-2121. doi:10.1182/blood-2011-08-375758
106. Duncavage EJ, Schroeder MC, O'Laughlin M, et al. Genome Sequencing as an Alternative to Cytogenetic Analysis in Myeloid Cancers. *N Engl J Med*. 2021;384(10):924-935. doi:10.1056/NEJMoa2024534
107. Kreiter H, Begemann H, Rastetter J. [Experiences with daunomycin and cytosine arabinoside in the therapy of acute myeloid leukemias]. *Med Klin*. 1968;63(51):2058-2066.
108. Preisler HD, Rustum Y, Henderson ES, et al. Treatment of acute nonlymphocytic leukemia: use of anthracycline-cytosine arabinoside induction therapy and comparison of two maintenance regimens. *Blood*. 1979;53(3):455-464.
109. Bertoli S, Tavitian S, Huynh A, et al. Improved outcome for AML patients over the years 2000–2014. *Blood Cancer J*. 2017;7(12). doi:10.1038/s41408-017-0011-1

110. Brunner KW. [Progress in the drug therapy of cancer]. *Med Klin*. 1968;63(17):662-669.
111. Ellison RR, Holland JF, Weil M, et al. Arabinosyl cytosine: a useful agent in the treatment of acute leukemia in adults. *Blood*. 1968;32(4):507-523.
112. Galmarini CM, Mackey JR, Dumontet C. Nucleoside analogues: mechanisms of drug resistance and reversal strategies. *Leukemia*. 2001;15(6):875-890. doi:10.1038/sj.leu.2402114
113. Schneider C, Oellerich T, Baldauf HM, et al. SAMHD1 is a biomarker for cytarabine response and a therapeutic target in acute myeloid leukemia. *Nat Med*. 2017;23(2):250-255. doi:10.1038/nm.4255
114. Ross WE, Glaubiger D, Kohn KW. Qualitative and quantitative aspects of intercalator-induced DNA strand breaks. *Biochim Biophys Acta*. 1979;562(1):41-50. doi:10.1016/0005-2787(79)90124-2
115. Quillet-Mary A, Mansat V, Duchayne E, et al. Daunorubicin-induced internucleosomal DNA fragmentation in acute myeloid cell lines. *Leukemia*. 1996;10(3):417-425.
116. Economides MP, McCue D, Borthakur G, Pemmaraju N. Topoisomerase II inhibitors in AML: past, present, and future. *Expert Opin Pharmacother*. 2019;20(13):1637-1644. doi:10.1080/14656566.2019.1621292
117. Fabiani I, Aimo A, Grigoratos C, et al. Oxidative stress and inflammation: determinants of anthracycline cardiotoxicity and possible therapeutic targets. *Heart Fail Rev*. Published online December 15, 2020. doi:10.1007/s10741-020-10063-9
118. Obeid LM, Linardic CM, Karolak LA, Hannun YA. Programmed cell death induced by ceramide. *Science*. 1993;259(5102):1769-1771. doi:10.1126/science.8456305
119. Jaffrézou JP, Levade T, Bettaïeb A, et al. Daunorubicin-induced apoptosis: triggering of ceramide generation through sphingomyelin hydrolysis. *EMBO J*. 1996;15(10):2417-2424.
120. Xie SZ, Kaufmann KB, Wang W, et al. Sphingosine-1-phosphate receptor 3 potentiates inflammatory programs in normal and leukemia stem cells to promote differentiation. *Blood Cancer Discov*. 2021;2(1):32-53. doi:10.1158/2643-3230.BCD-20-0155
121. Henninger C, Fritz G. Statins in anthracycline-induced cardiotoxicity: Rac and Rho, and the heartbreakers. *Cell Death Dis*. 2017;8(1):e2564. doi:10.1038/cddis.2016.418
122. Fernandez HF, Sun Z, Yao X, et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2009;361(13):1249-1259. doi:10.1056/NEJMoa0904544
123. Lee JH, Joo YD, Kim H, et al. A randomized trial comparing standard versus high-dose daunorubicin induction in patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2011;118(14):3832-3841. doi:10.1182/blood-2011-06-361410
124. Löwenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2009;361(13):1235-1248. doi:10.1056/NEJMoa0901409

125. Prebet T, Bertoli S, Delaunay J, et al. Anthracycline dose intensification improves molecular response and outcome of patients treated for core binding factor acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2014;99(10):e185-187. doi:10.3324/haematol.2014.109827
126. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, et al. A randomized comparison of daunorubicin 90 mg/m² vs 60 mg/m² in AML induction: results from the UK NCRI AML17 trial in 1206 patients. *Blood*. 2015;125(25):3878-3885. doi:10.1182/blood-2015-01-623447
127. Berman E, Heller G, Santorsa J, et al. Results of a Randomized Trial Comparing Idarubicin and Cytosine Arabinoside With Daunorubicin and Cytosine Arabinoside in Adult Patients With Newly Diagnosed Acute Myelogenous Leukemia. *Blood*. 1991;77(8):1666-1674. doi:10.1182/blood.V77.8.1666.1666
128. Wiernik PH, Banks PL, Case DC, et al. Cytarabine plus idarubicin or daunorubicin as induction and consolidation therapy for previously untreated adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 1992;79(2):313-319.
129. Récher C, Béné MC, Lioure B, et al. Long-term results of a randomized phase 3 trial comparing idarubicin and daunorubicin in younger patients with acute myeloid leukaemia. *Leukemia*. 2014;28(2):440-443. doi:10.1038/leu.2013.290
130. Pigneux A, Béné MC, Salmi LR, et al. Improved Survival by Adding Lomustine to Conventional Chemotherapy for Elderly Patients With AML Without Unfavorable Cytogenetics: Results of the LAM-SA 2007 FILO Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2018;36(32):3203-3210. doi:10.1200/JCO.2018.78.7366
131. Largeaud L, Cornillet-Lefebvre P, Hamel JF, et al. Lomustine is beneficial to older AML with ELN2017 adverse risk profile and intermediate karyotype: a FILO study. *Leukemia*. Published online September 18, 2020. doi:10.1038/s41375-020-01031-1
132. Lancet JE, Cortes JE, Hogge DE, et al. Phase 2 trial of CPX-351, a fixed 5:1 molar ratio of cytarabine/daunorubicin, vs cytarabine/daunorubicin in older adults with untreated AML. *Blood*. 2014;123(21):3239-3246. doi:10.1182/blood-2013-12-540971
133. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2018;36(26):2684-2692. doi:10.1200/JCO.2017.77.6112
134. Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, et al. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood*. 2017;130(6):722-731. doi:10.1182/blood-2017-04-779405
135. DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, et al. Durable Remissions with Ivosidenib in IDH1-Mutated Relapsed or Refractory AML. *N Engl J Med*. 2018;378(25):2386-2398. doi:10.1056/NEJMoa1716984
136. Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, et al. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. *N Engl J Med*. 2019;381(18):1728-1740. doi:10.1056/NEJMoa1902688

137. Bertoli S, Picard M, Bérard E, et al. Dexamethasone in hyperleukocytic acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2018;103(6):988-998. doi:10.3324/haematol.2017.184267
138. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, et al. Optimization of Chemotherapy for Younger Patients With Acute Myeloid Leukemia: Results of the Medical Research Council AML15 Trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(27):3360-3368. doi:10.1200/JCO.2012.47.4874
139. Magina KN, Pregartner G, Zebisch A, et al. Cytarabine dose in the consolidation treatment of AML: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2017;130(7):946-948. doi:10.1182/blood-2017-04-777722
140. Miyawaki S, Ohtake S, Fujisawa S, et al. A randomized comparison of 4 courses of standard-dose multiagent chemotherapy versus 3 courses of high-dose cytarabine alone in postremission therapy for acute myeloid leukemia in adults: the JALSG AML201 Study. *Blood*. 2011;117(8):2366-2372. doi:10.1182/blood-2010-07-295279
141. Wei AH, Döhner H, Pocock C, et al. Oral Azacitidine Maintenance Therapy for Acute Myeloid Leukemia in First Remission. *N Engl J Med*. 2020;383(26):2526-2537. doi:10.1056/NEJMoa2004444
142. Jongen-Lavrencic M, Grob T, Hanekamp D, et al. Molecular Minimal Residual Disease in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(13):1189-1199. doi:10.1056/NEJMoa1716863
143. Schuurhuis GJ, Heuser M, Freeman S, et al. Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood*. 2018;131(12):1275-1291. doi:10.1182/blood-2017-09-801498
144. Falini B, Brunetti L, Martelli MP. How I diagnose and treat NPM1-mutated AML. *Blood*. 2021;137(5):589-599. doi:10.1182/blood.2020008211
145. Ivey A, Hills RK, Simpson MA, et al. Assessment of Minimal Residual Disease in Standard-Risk AML. *N Engl J Med*. 2016;374(5):422-433. doi:10.1056/NEJMoa1507471
146. Konopleva M, Pollyea DA, Potluri J, et al. Efficacy and Biological Correlates of Response in a Phase II Study of Venetoclax Monotherapy in Patients with Acute Myelogenous Leukemia. *Cancer Discov*. 2016;6(10):1106-1117. doi:10.1158/2159-8290.CD-16-0313
147. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2020;383(7):617-629. doi:10.1056/NEJMoa2012971
148. DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naïve, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2019;133(1):7-17. doi:10.1182/blood-2018-08-868752
149. Roboz GJ, DiNardo CD, Stein EM, et al. Ivosidenib induces deep durable remissions in patients with newly diagnosed IDH1-mutant acute myeloid leukemia. *Blood*. 2020;135(7):463-471. doi:10.1182/blood.2019002140
150. Pollyea DA, Tallman MS, de Botton S, et al. Enasidenib, an inhibitor of mutant IDH2 proteins, induces durable remissions in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2019;33(11):2575-2584. doi:10.1038/s41375-019-0472-2

151. Passeron T, Bouillon R, Callender V, et al. Sunscreen photoprotection and vitamin D status. *Br J Dermatol*. 2019;181(5):916-931. doi:10.1111/bjd.17992
152. Holick MF. Sunlight, UV Radiation, Vitamin D, and Skin Cancer: How Much Sunlight Do We Need? *Adv Exp Med Biol*. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2015;373(12):1136-1152. doi:10.1056/NEJMra1406184
2. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 2 – Hémopathies malignes. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. :169.
3. Smith SM, Le Beau MM, Huo D, et al. Clinical-cytogenetic associations in 306 patients with therapy-related myelodysplasia and myeloid leukemia: the University of Chicago series. *Blood*. 2003;102(1):43-52. doi:10.1182/blood-2002-11-3343
4. Dunbar AJ, Rampal RK, Levine R. Leukemia secondary to myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 2020;136(1):61-70. doi:10.1182/blood.2019000943
5. Kaushansky K. Lineage-specific hematopoietic growth factors. *N Engl J Med*. 2006;354(19):2034-2045. doi:10.1056/NEJMra052706
6. Görgens A, Radtke S, Möllmann M, et al. Revision of the human hematopoietic tree: granulocyte subtypes derive from distinct hematopoietic lineages. *Cell Rep*. 2013;3(5):1539-1552. doi:10.1016/j.celrep.2013.04.025
7. Yamamoto R, Morita Y, Ooehara J, et al. Clonal analysis unveils self-renewing lineage-restricted progenitors generated directly from hematopoietic stem cells. *Cell*. 2013;154(5):1112-1126. doi:10.1016/j.cell.2013.08.007
8. Velten L, Haas SF, Raffel S, et al. Human haematopoietic stem cell lineage commitment is a continuous process. *Nat Cell Biol*. 2017;19(4):271-281. doi:10.1038/ncb3493
9. Bonnet D, Dick JE. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat Med*. 1997;3(7):730-737. doi:10.1038/nm0797-730
10. Hill RP. Identifying cancer stem cells in solid tumors: case not proven. *Cancer Res*. 2006;66(4):1891-1895; discussion 1890. doi:10.1158/0008-5472.CAN-05-3450
11. Wang JCY, Dick JE. Cancer stem cells: lessons from leukemia. *Trends Cell Biol*. 2005;15(9):494-501. doi:10.1016/j.tcb.2005.07.004
12. Lapidot T, Sirard C, Vormoor J, et al. A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice. *Nature*. 1994;367(6464):645-648. doi:10.1038/367645a0
13. Blair A, Hogge DE, Sutherland HJ. Most acute myeloid leukemia progenitor cells with long-term proliferative ability in vitro and in vivo have the phenotype CD34(+)/CD71(-)/HLA-DR-. *Blood*. 1998;92(11):4325-4335.
14. Vergez F, Green AS, Tamburini J, et al. High levels of CD34+CD38low/-CD123+ blasts are predictive of an adverse outcome in acute myeloid leukemia: a Groupe Ouest-Est des Leucémies

Aigues et Maladies du Sang (GOELAMS) study. *Haematologica*. 2011;96(12):1792-1798.
doi:10.3324/haematol.2011.047894

15. Zeijlemaker W, Grob T, Meijer R, et al. CD34+CD38- leukemic stem cell frequency to predict outcome in acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2019;33(5):1102-1112. doi:10.1038/s41375-018-0326-3
16. Vergez F, Nicolau-Travers ML, Bertoli S, et al. CD34+CD38-CD123+ Leukemic Stem Cell Frequency Predicts Outcome in Older Acute Myeloid Leukemia Patients Treated by Intensive Chemotherapy but Not Hypomethylating Agents. *Cancers*. 2020;12(5). doi:10.3390/cancers12051174
17. Sarry JE, Murphy K, Perry R, et al. Human acute myelogenous leukemia stem cells are rare and heterogeneous when assayed in NOD/SCID/IL2R γ c-deficient mice. *J Clin Invest*. 2011;121(1):384-395. doi:10.1172/JCI41495
18. Jordan CT, Upchurch D, Szilvassy SJ, et al. The interleukin-3 receptor alpha chain is a unique marker for human acute myelogenous leukemia stem cells. *Leukemia*. 2000;14(10):1777-1784. doi:10.1038/sj.leu.2401903
19. Uy GL, Aldoss I, Foster MC, et al. Flotetuzumab as salvage immunotherapy for refractory acute myeloid leukemia. *Blood*. 2021;137(6):751-762. doi:10.1182/blood.2020007732
20. Gilliland DG, Tallman MS. Focus on acute leukemias. *Cancer Cell*. 2002;1(5):417-420. doi:10.1016/s1535-6108(02)00081-8
21. Guzman ML, Neering SJ, Upchurch D, et al. Nuclear factor-kappaB is constitutively activated in primitive human acute myelogenous leukemia cells. *Blood*. 2001;98(8):2301-2307. doi:10.1182/blood.v98.8.2301
22. Speck NA, Gilliland DG. Core-binding factors in haematopoiesis and leukaemia. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(7):502-513. doi:10.1038/nrc840
23. Récher C, Beyne-Rauzy O, Demur C, et al. Antileukemic activity of rapamycin in acute myeloid leukemia. *Blood*. 2005;105(6):2527-2534. doi:10.1182/blood-2004-06-2494
24. Guzman ML, Rossi RM, Karnischky L, et al. The sesquiterpene lactone parthenolide induces apoptosis of human acute myelogenous leukemia stem and progenitor cells. *Blood*. 2005;105(11):4163-4169. doi:10.1182/blood-2004-10-4135
25. Dai Y, Guzman ML, Chen S, et al. The NF (Nuclear factor)- κ B inhibitor parthenolide interacts with histone deacetylase inhibitors to induce MKK7/JNK1-dependent apoptosis in human acute myeloid leukaemia cells. *Br J Haematol*. 2010;151(1):70-83. doi:10.1111/j.1365-2141.2010.08319.x
26. Kihara R, Nagata Y, Kiyoi H, et al. Comprehensive analysis of genetic alterations and their prognostic impacts in adult acute myeloid leukemia patients. *Leukemia*. 2014;28(8):1586-1595. doi:10.1038/leu.2014.55
27. Chan IT, Gilliland DG. Oncogenic K-ras in mouse models of myeloproliferative disease and acute myeloid leukemia. *Cell Cycle Georget Tex*. 2004;3(5):536-537. doi:10.4161/cc.3.5.828

28. Greenman C, Stephens P, Smith R, et al. Patterns of somatic mutation in human cancer genomes. *Nature*. 2007;446(7132):153-158. doi:10.1038/nature05610
29. Cancer Genome Atlas Research Network, Ley TJ, Miller C, et al. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2013;368(22):2059-2074. doi:10.1056/NEJMoa1301689
30. Deguchi K, Gilliland DG. Cooperativity between mutations in tyrosine kinases and in hematopoietic transcription factors in AML. *Leukemia*. 2002;16(4):740-744. doi:10.1038/sj.leu.2402500
31. Grimwade D, Ivey A, Huntly BJP. Molecular landscape of acute myeloid leukemia in younger adults and its clinical relevance. *Blood*. 2016;127(1):29-41. doi:10.1182/blood-2015-07-604496
32. Shih AH, Abdel-Wahab O, Patel JP, Levine RL. The role of mutations in epigenetic regulators in myeloid malignancies. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(9):599-612. doi:10.1038/nrc3343
33. Wang F, Travins J, DeLaBarre B, et al. Targeted inhibition of mutant IDH2 in leukemia cells induces cellular differentiation. *Science*. 2013;340(6132):622-626. doi:10.1126/science.1234769
34. Patel JP, Gönen M, Figueroa ME, et al. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2012;366(12):1079-1089. doi:10.1056/NEJMoa1112304
35. Jordan CT, Guzman ML. Mechanisms controlling pathogenesis and survival of leukemic stem cells. *Oncogene*. 2004;23(43):7178-7187. doi:10.1038/sj.onc.1207935
36. Kirstetter P, Schuster MB, Bereshchenko O, et al. Modeling of C/EBPalpha mutant acute myeloid leukemia reveals a common expression signature of committed myeloid leukemia-initiating cells. *Cancer Cell*. 2008;13(4):299-310. doi:10.1016/j.ccr.2008.02.008
37. Krivtsov AV, Twomey D, Feng Z, et al. Transformation from committed progenitor to leukaemia stem cell initiated by MLL-AF9. *Nature*. 2006;442(7104):818-822. doi:10.1038/nature04980
38. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature*. 2013;500(7463):415-421. doi:10.1038/nature12477
39. Collado M, Gil J, Efeyan A, et al. Tumour biology: senescence in premalignant tumours. *Nature*. 2005;436(7051):642. doi:10.1038/436642a
40. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*. 2011;331(6024):1565-1570. doi:10.1126/science.1203486
41. Welch JS, Ley TJ, Link DC, et al. The origin and evolution of mutations in acute myeloid leukemia. *Cell*. 2012;150(2):264-278. doi:10.1016/j.cell.2012.06.023
42. Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature*. 2001;414(6859):105-111. doi:10.1038/35102167

43. Corces-Zimmerman MR, Hong WJ, Weissman IL, Medeiros BC, Majeti R. Preleukemic mutations in human acute myeloid leukemia affect epigenetic regulators and persist in remission. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111(7):2548-2553. doi:10.1073/pnas.1324297111
44. Shlush LI, Zandi S, Mitchell A, et al. Identification of pre-leukaemic haematopoietic stem cells in acute leukaemia. *Nature*. 2014;506(7488):328-333. doi:10.1038/nature13038
45. Busque L, Mio R, Mattioli J, et al. Nonrandom X-inactivation patterns in normal females: lyonization ratios vary with age. *Blood*. 1996;88(1):59-65.
46. Young AL, Challen GA, Birmann BM, Druley TE. Clonal haematopoiesis harbouring AML-associated mutations is ubiquitous in healthy adults. *Nat Commun*. 2016;7:12484. doi:10.1038/ncomms12484
47. Busque L, Patel JP, Figueroa ME, et al. Recurrent somatic TET2 mutations in normal elderly individuals with clonal hematopoiesis. *Nat Genet*. 2012;44(11):1179-1181. doi:10.1038/ng.2413
48. Xie M, Lu C, Wang J, et al. Age-related mutations associated with clonal hematopoietic expansion and malignancies. *Nat Med*. 2014;20(12):1472-1478. doi:10.1038/nm.3733
49. Zink F, Stacey SN, Norddahl GL, et al. Clonal hematopoiesis, with and without candidate driver mutations, is common in the elderly. *Blood*. 2017;130(6):742-752. doi:10.1182/blood-2017-02-769869
50. Lindsley RC, Saber W, Mar BG, et al. Prognostic Mutations in Myelodysplastic Syndrome after Stem-Cell Transplantation. *N Engl J Med*. 2017;376(6):536-547. doi:10.1056/NEJMoa1611604
51. Bowman RL, Busque L, Levine RL. Clonal Hematopoiesis and Evolution to Hematopoietic Malignancies. *Cell Stem Cell*. 2018;22(2):157-170. doi:10.1016/j.stem.2018.01.011
52. Jaiswal S, Natarajan P, Silver AJ, et al. Clonal Hematopoiesis and Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(2):111-121. doi:10.1056/NEJMoa1701719
53. Coombs CC, Zehir A, Devlin SM, et al. Therapy-Related Clonal Hematopoiesis in Patients with Non-hematologic Cancers Is Common and Associated with Adverse Clinical Outcomes. *Cell Stem Cell*. 2017;21(3):374-382.e4. doi:10.1016/j.stem.2017.07.010
54. Jaiswal S, Ebert BL. Clonal hematopoiesis in human aging and disease. *Science*. 2019;366(6465). doi:10.1126/science.aan4673
55. Genovese G, Kähler AK, Handsaker RE, et al. Clonal hematopoiesis and blood-cancer risk inferred from blood DNA sequence. *N Engl J Med*. 2014;371(26):2477-2487. doi:10.1056/NEJMoa1409405
56. Steensma DP, Bejar R, Jaiswal S, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2015;126(1):9-16. doi:10.1182/blood-2015-03-631747
57. Steensma DP, Bolton KL. What to tell your patient with clonal hematopoiesis and why: insights from 2 specialized clinics. *Blood*. 2020;136(14):1623-1631. doi:10.1182/blood.2019004291

58. Abelson S, Collord G, Ng SWK, et al. Prediction of acute myeloid leukaemia risk in healthy individuals. *Nature*. 2018;559(7714):400-404. doi:10.1038/s41586-018-0317-6
59. Desai P, Mencia-Trinchant N, Savenkov O, et al. Somatic mutations precede acute myeloid leukemia years before diagnosis. *Nat Med*. 2018;24(7):1015-1023. doi:10.1038/s41591-018-0081-z
60. Inoue S, Li WY, Tseng A, et al. Mutant IDH1 Downregulates ATM and Alters DNA Repair and Sensitivity to DNA Damage Independent of TET2. *Cancer Cell*. 2016;30(2):337-348. doi:10.1016/j.ccell.2016.05.018
61. Ding L, Ley TJ, Larson DE, et al. Clonal evolution in relapsed acute myeloid leukaemia revealed by whole-genome sequencing. *Nature*. 2012;481(7382):506-510. doi:10.1038/nature10738
62. Walter MJ, Shen D, Ding L, et al. Clonal Architecture of Secondary Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2012;366(12):1090-1098. doi:10.1056/NEJMoa1106968
63. Lindsley RC, Mar BG, Mazzola E, et al. Acute myeloid leukemia ontogeny is defined by distinct somatic mutations. *Blood*. 2015;125(9):1367-1376. doi:10.1182/blood-2014-11-610543
64. Krause DS, Fulzele K, Catic A, et al. Differential regulation of myeloid leukemias by the bone marrow microenvironment. *Nat Med*. 2013;19(11):1513-1517. doi:10.1038/nm.3364
65. Jin L, Hope KJ, Zhai Q, Smadja-Joffe F, Dick JE. Targeting of CD44 eradicates human acute myeloid leukemic stem cells. *Nat Med*. 2006;12(10):1167-1174. doi:10.1038/nm1483
66. Forristal CE, Nowlan B, Jacobsen RN, et al. HIF-1 α is required for hematopoietic stem cell mobilization and 4-prolyl hydroxylase inhibitors enhance mobilization by stabilizing HIF-1 α . *Leukemia*. 2015;29(6):1366-1378. doi:10.1038/leu.2015.8
67. Koh MY, Spivak-Kroizman T, Venturini S, et al. Molecular mechanisms for the activity of PX-478, an antitumor inhibitor of the hypoxia-inducible factor-1 α . *Mol Cancer Ther*. 2008;7(1):90-100. doi:10.1158/1535-7163.MCT-07-0463
68. Sison EAR, Rau RE, McIntyre E, Li L, Small D, Brown P. MLL-rearranged acute lymphoblastic leukaemia stem cell interactions with bone marrow stroma promote survival and therapeutic resistance that can be overcome with CXCR4 antagonism. *Br J Haematol*. 2013;160(6):785-797. doi:10.1111/bjh.12205
69. Ladikou EE, Chevassut T, Pepper CJ, Pepper AG. Dissecting the role of the CXCL12/CXCR4 axis in acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2020;189(5):815-825. doi:10.1111/bjh.16456
70. Moschoi R, Imbert V, Nebout M, et al. Protective mitochondrial transfer from bone marrow stromal cells to acute myeloid leukemic cells during chemotherapy. *Blood*. 2016;128(2):253-264. doi:10.1182/blood-2015-07-655860
71. Raaijmakers MHGP, Mukherjee S, Guo S, et al. Bone progenitor dysfunction induces myelodysplasia and secondary leukaemia. *Nature*. 2010;464(7290):852-857. doi:10.1038/nature08851

72. Kode A, Manavalan JS, Mosialou I, et al. Leukaemogenesis induced by an activating β -catenin mutation in osteoblasts. *Nature*. 2014;506(7487):240-244. doi:10.1038/nature12883
73. Zambetti NA, Ping Z, Chen S, et al. Mesenchymal Inflammation Drives Genotoxic Stress in Hematopoietic Stem Cells and Predicts Disease Evolution in Human Pre-leukemia. *Cell Stem Cell*. 2016;19(5):613-627. doi:10.1016/j.stem.2016.08.021
74. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-2405. doi:10.1182/blood-2016-03-643544
75. Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(4):424-447. doi:10.1182/blood-2016-08-733196
76. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med*. 2017;377(5):454-464. doi:10.1056/NEJMoa1614359
77. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol*. 1976;33(4):451-458. doi:10.1111/j.1365-2141.1976.tb03563.x
78. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009;114(5):937-951. doi:10.1182/blood-2009-03-209262
79. Kantarjian H, O'Brien S, Cortes J, et al. Results of intensive chemotherapy in 998 patients age 65 years or older with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome: predictive prognostic models for outcome. *Cancer*. 2006;106(5):1090-1098. doi:10.1002/cncr.21723
80. Olin RL. Delivering intensive therapies to older adults with hematologic malignancies: strategies to personalize care. *Blood*. 2019;134(23):2013-2021. doi:10.1182/blood.2019001300
81. Wildiers H, Heeren P, Puts M, et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014;32(24):2595-2603. doi:10.1200/JCO.2013.54.8347
82. Bonanad S, De la Rubia J, Gironella M, et al. Development and psychometric validation of a brief comprehensive health status assessment scale in older patients with hematological malignancies: The GAH Scale. *J Geriatr Oncol*. 2015;6(5):353-361. doi:10.1016/j.jgo.2015.03.003
83. Garric M, Sourdet S, Cabarrou B, et al. Impact of a comprehensive geriatric assessment on decision-making in older patients with hematological malignancies. *Eur J Haematol*. Published online December 19, 2020. doi:10.1111/ejh.13570
84. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, et al. Age and acute myeloid leukemia. *Blood*. 2006;107(9):3481-3485. doi:10.1182/blood-2005-09-3724

85. Grimwade D, Walker H, Oliver F, et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. *Blood*. 1998;92(7):2322-2333.
86. Byrd JC, Mrózek K, Dodge RK, et al. Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). *Blood*. 2002;100(13):4325-4336. doi:10.1182/blood-2002-03-0772
87. Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, et al. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Blood*. 2000;96(13):4075-4083.
88. Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood*. 2010;116(3):354-365. doi:10.1182/blood-2009-11-254441
89. Schoch C, Kohlmann A, Dugas M, et al. Genomic gains and losses influence expression levels of genes located within the affected regions: a study on acute myeloid leukemias with trisomy 8, 11, or 13, monosomy 7, or deletion 5q. *Leukemia*. 2005;19(7):1224-1228. doi:10.1038/sj.leu.2403810
90. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, et al. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2016;374(23):2209-2221. doi:10.1056/NEJMoa1516192
91. Borer RA, Lehner CF, Eppenberger HM, Nigg EA. Major nucleolar proteins shuttle between nucleus and cytoplasm. *Cell*. 1989;56(3):379-390. doi:10.1016/0092-8674(89)90241-9
92. Falini B, Mecucci C, Tiacci E, et al. Cytoplasmic nucleophosmin in acute myelogenous leukemia with a normal karyotype. *N Engl J Med*. 2005;352(3):254-266. doi:10.1056/NEJMoa041974
93. Haferlach C, Mecucci C, Schnittger S, et al. AML with mutated NPM1 carrying a normal or aberrant karyotype show overlapping biologic, pathologic, immunophenotypic, and prognostic features. *Blood*. 2009;114(14):3024-3032. doi:10.1182/blood-2009-01-197871
94. Hasserjian RP, Steensma DP, Graubert TA, Ebert BL. Clonal hematopoiesis and measurable residual disease assessment in acute myeloid leukemia. *Blood*. 2020;135(20):1729-1738. doi:10.1182/blood.2019004770
95. Heuser M, Freeman SD, Ossenkoppele GJ, et al. 2021 Update on MRD in acute myeloid leukemia: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood*. 2021;138(26):2753-2767. doi:10.1182/blood.2021013626
96. Radomska HS, Huettner CS, Zhang P, Cheng T, Scadden DT, Tenen DG. CCAAT/enhancer binding protein alpha is a regulatory switch sufficient for induction of granulocytic development from bipotential myeloid progenitors. *Mol Cell Biol*. 1998;18(7):4301-4314. doi:10.1128/MCB.18.7.4301
97. Schlenk RF, Döhner K, Krauter J, et al. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2008;358(18):1909-1918. doi:10.1056/NEJMoa074306

98. Levine AJ, Momand J, Finlay CA. The p53 tumour suppressor gene. *Nature*. 1991;351(6326):453-456. doi:10.1038/351453a0
99. Christiansen DH, Andersen MK, Pedersen-Bjergaard J. Mutations with loss of heterozygosity of p53 are common in therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia after exposure to alkylating agents and significantly associated with deletion or loss of 5q, a complex karyotype, and a poor prognosis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2001;19(5):1405-1413. doi:10.1200/JCO.2001.19.5.1405
100. Bowen D, Groves MJ, Burnett AK, et al. TP53 gene mutation is frequent in patients with acute myeloid leukemia and complex karyotype, and is associated with very poor prognosis. *Leukemia*. 2009;23(1):203-206. doi:10.1038/leu.2008.173
101. Rücker FG, Schlenk RF, Bullinger L, et al. TP53 alterations in acute myeloid leukemia with complex karyotype correlate with specific copy number alterations, monosomal karyotype, and dismal outcome. *Blood*. 2012;119(9):2114-2121. doi:10.1182/blood-2011-08-375758
102. Duncavage EJ, Schroeder MC, O'Laughlin M, et al. Genome Sequencing as an Alternative to Cytogenetic Analysis in Myeloid Cancers. *N Engl J Med*. 2021;384(10):924-935. doi:10.1056/NEJMoa2024534
103. Kreiter H, Begemann H, Rastetter J. [Experiences with daunomycin and cytosine arabinoside in the therapy of acute myeloid leukemias]. *Med Klin*. 1968;63(51):2058-2066.
104. Preisler HD, Rustum Y, Henderson ES, et al. Treatment of acute nonlymphocytic leukemia: use of anthracycline-cytosine arabinoside induction therapy and comparison of two maintenance regimens. *Blood*. 1979;53(3):455-464.
105. Bertoli S, Tavitian S, Huynh A, et al. Improved outcome for AML patients over the years 2000–2014. *Blood Cancer J*. 2017;7(12). doi:10.1038/s41408-017-0011-1
106. Brunner KW. [Progress in the drug therapy of cancer]. *Med Klin*. 1968;63(17):662-669.
107. Ellison RR, Holland JF, Weil M, et al. Arabinosyl cytosine: a useful agent in the treatment of acute leukemia in adults. *Blood*. 1968;32(4):507-523.
108. Galmarini CM, Mackey JR, Dumontet C. Nucleoside analogues: mechanisms of drug resistance and reversal strategies. *Leukemia*. 2001;15(6):875-890. doi:10.1038/sj.leu.2402114
109. Schneider C, Oellerich T, Baldauf HM, et al. SAMHD1 is a biomarker for cytarabine response and a therapeutic target in acute myeloid leukemia. *Nat Med*. 2017;23(2):250-255. doi:10.1038/nm.4255
110. Ross WE, Glaubiger D, Kohn KW. Qualitative and quantitative aspects of intercalator-induced DNA strand breaks. *Biochim Biophys Acta*. 1979;562(1):41-50. doi:10.1016/0005-2787(79)90124-2
111. Quillet-Mary A, Mansat V, Duchayne E, et al. Daunorubicin-induced internucleosomal DNA fragmentation in acute myeloid cell lines. *Leukemia*. 1996;10(3):417-425.

112. Economides MP, McCue D, Borthakur G, Pemmaraju N. Topoisomerase II inhibitors in AML: past, present, and future. *Expert Opin Pharmacother*. 2019;20(13):1637-1644. doi:10.1080/14656566.2019.1621292
113. Fabiani I, Aimo A, Grigoratos C, et al. Oxidative stress and inflammation: determinants of anthracycline cardiotoxicity and possible therapeutic targets. *Heart Fail Rev*. Published online December 15, 2020. doi:10.1007/s10741-020-10063-9
114. Obeid LM, Linardic CM, Karolak LA, Hannun YA. Programmed cell death induced by ceramide. *Science*. 1993;259(5102):1769-1771. doi:10.1126/science.8456305
115. Jaffrézou JP, Levade T, Bettaïeb A, et al. Daunorubicin-induced apoptosis: triggering of ceramide generation through sphingomyelin hydrolysis. *EMBO J*. 1996;15(10):2417-2424.
116. Xie SZ, Kaufmann KB, Wang W, et al. Sphingosine-1-phosphate receptor 3 potentiates inflammatory programs in normal and leukemia stem cells to promote differentiation. *Blood Cancer Discov*. 2021;2(1):32-53. doi:10.1158/2643-3230.BCD-20-0155
117. Henninger C, Fritz G. Statins in anthracycline-induced cardiotoxicity: Rac and Rho, and the heartbreakers. *Cell Death Dis*. 2017;8(1):e2564. doi:10.1038/cddis.2016.418
118. Fernandez HF, Sun Z, Yao X, et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2009;361(13):1249-1259. doi:10.1056/NEJMoa0904544
119. Lee JH, Joo YD, Kim H, et al. A randomized trial comparing standard versus high-dose daunorubicin induction in patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2011;118(14):3832-3841. doi:10.1182/blood-2011-06-361410
120. Löwenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2009;361(13):1235-1248. doi:10.1056/NEJMoa0901409
121. Prebet T, Bertoli S, Delaunay J, et al. Anthracycline dose intensification improves molecular response and outcome of patients treated for core binding factor acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2014;99(10):e185-187. doi:10.3324/haematol.2014.109827
122. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, et al. A randomized comparison of daunorubicin 90 mg/m² vs 60 mg/m² in AML induction: results from the UK NCRI AML17 trial in 1206 patients. *Blood*. 2015;125(25):3878-3885. doi:10.1182/blood-2015-01-623447
123. Berman E, Heller G, Santorsa J, et al. Results of a Randomized Trial Comparing Idarubicin and Cytosine Arabinoside With Daunorubicin and Cytosine Arabinoside in Adult Patients With Newly Diagnosed Acute Myelogenous Leukemia. *Blood*. 1991;77(8):1666-1674. doi:10.1182/blood.V77.8.1666.1666
124. Wiernik PH, Banks PL, Case DC, et al. Cytarabine plus idarubicin or daunorubicin as induction and consolidation therapy for previously untreated adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 1992;79(2):313-319.
125. Pigneux A, Béné MC, Salmi LR, et al. Improved Survival by Adding Lomustine to Conventional Chemotherapy for Elderly Patients With AML Without Unfavorable Cytogenetics: Results of the LAM-

SA 2007 FILO Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2018;36(32):3203-3210.
doi:10.1200/JCO.2018.78.7366

126. Largeaud L, Cornillet-Lefebvre P, Hamel JF, et al. Lomustine is beneficial to older AML with ELN2017 adverse risk profile and intermediate karyotype: a FILO study. *Leukemia*. Published online September 18, 2020. doi:10.1038/s41375-020-01031-1

127. Lancet JE, Cortes JE, Hogge DE, et al. Phase 2 trial of CPX-351, a fixed 5:1 molar ratio of cytarabine/daunorubicin, vs cytarabine/daunorubicin in older adults with untreated AML. *Blood*. 2014;123(21):3239-3246. doi:10.1182/blood-2013-12-540971

128. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2018;36(26):2684-2692. doi:10.1200/JCO.2017.77.6112

129. Lin TL, Rizzieri DA, Ryan DH, et al. Older adults with newly diagnosed high-risk/secondary AML who achieved remission with CPX-351: phase 3 post hoc analyses. *Blood Adv*. 2021;5(6):1719-1728. doi:10.1182/bloodadvances.2020003510

130. Chiche E, Rahmé R, Bertoli S, et al. Real-life experience with CPX-351 and impact on the outcome of high-risk AML patients: a multicentric French cohort. *Blood Adv*. 2021;5(1):176-184. doi:10.1182/bloodadvances.2020003159

131. Stein EM, DiNardo CD, Pollyea DA, et al. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood*. 2017;130(6):722-731. doi:10.1182/blood-2017-04-779405

132. DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, et al. Durable Remissions with Ivosidenib in IDH1-Mutated Relapsed or Refractory AML. *N Engl J Med*. 2018;378(25):2386-2398. doi:10.1056/NEJMoa1716984

133. Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, et al. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. *N Engl J Med*. 2019;381(18):1728-1740. doi:10.1056/NEJMoa1902688

134. Montesinos P, Recher C, Vives S, et al. Ivosidenib and Azacitidine in IDH1-Mutated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2022;386(16):1519-1531. doi:10.1056/NEJMoa2117344

135. Bertoli S, Picard M, Bérard E, et al. Dexamethasone in hyperleukocytic acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2018;103(6):988-998. doi:10.3324/haematol.2017.184267

136. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, et al. Optimization of Chemotherapy for Younger Patients With Acute Myeloid Leukemia: Results of the Medical Research Council AML15 Trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(27):3360-3368. doi:10.1200/JCO.2012.47.4874

137. Magina KN, Pregartner G, Zebisch A, et al. Cytarabine dose in the consolidation treatment of AML: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2017;130(7):946-948. doi:10.1182/blood-2017-04-777722

138. Miyawaki S, Ohtake S, Fujisawa S, et al. A randomized comparison of 4 courses of standard-dose multiagent chemotherapy versus 3 courses of high-dose cytarabine alone in postremission

- therapy for acute myeloid leukemia in adults: the JALSG AML201 Study. *Blood*. 2011;117(8):2366-2372. doi:10.1182/blood-2010-07-295279
139. Dumas PY, Bertoli S, Bérard E, et al. Delivering HDAC over 3 or 5 days as consolidation in AML impacts health care resource consumption but not outcome. *Blood Adv*. 2020;4(16):3840-3849. doi:10.1182/bloodadvances.2020002511
140. Wei AH, Döhner H, Pocock C, et al. Oral Azacitidine Maintenance Therapy for Acute Myeloid Leukemia in First Remission. *N Engl J Med*. 2020;383(26):2526-2537. doi:10.1056/NEJMoa2004444
141. Jongen-Lavrencic M, Grob T, Hanekamp D, et al. Molecular Minimal Residual Disease in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(13):1189-1199. doi:10.1056/NEJMoa1716863
142. Schuurhuis GJ, Heuser M, Freeman S, et al. Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood*. 2018;131(12):1275-1291. doi:10.1182/blood-2017-09-801498
143. Falini B, Brunetti L, Martelli MP. How I diagnose and treat NPM1-mutated AML. *Blood*. 2021;137(5):589-599. doi:10.1182/blood.2020008211
144. Ivey A, Hills RK, Simpson MA, et al. Assessment of Minimal Residual Disease in Standard-Risk AML. *N Engl J Med*. 2016;374(5):422-433. doi:10.1056/NEJMoa1507471
145. Passeron T, Bouillon R, Callender V, et al. Sunscreen photoprotection and vitamin D status. *Br J Dermatol*. 2019;181(5):916-931. doi:10.1111/bjd.17992
146. Holick MF. Sunlight, UV Radiation, Vitamin D, and Skin Cancer: How Much Sunlight Do We Need? *Adv Exp Med Biol*. 2020;1268:19-36. doi:10.1007/978-3-030-46227-7_2
147. Vitamine D_Note de cadrage. Published online 2013:42.
148. Vernay M, Sponga M, Salanave B, et al. Statut en vitamine D de la population adulte en France : l'Étude nationale nutrition santé (ENNS, 2006-2007). *Bull Epidémiol Hebd*. Published online April 24, 2012:189.
149. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev*. 2008;29(6):726-776. doi:10.1210/er.2008-0004
150. Long MD, Sucheston-Campbell LE, Campbell MJ. Vitamin D receptor and RXR in the post-genomic era. *J Cell Physiol*. 2015;230(4):758-766. doi:10.1002/jcp.24847
151. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, et al. The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev*. 2012;33(3):456-492. doi:10.1210/er.2012-1000
152. Fu B, Wang H, Wang J, et al. Epigenetic regulation of BMP2 by 1,25-dihydroxyvitamin D3 through DNA methylation and histone modification. *PLoS One*. 2013;8(4):e61423. doi:10.1371/journal.pone.0061423

153. Nemere I, Garbi N, Hämmerling GJ, Khanal RC. Intestinal cell calcium uptake and the targeted knockout of the 1,25D3-MARRS (membrane-associated, rapid response steroid-binding) receptor/PDIA3/Erp57. *J Biol Chem*. 2010;285(41):31859-31866. doi:10.1074/jbc.M110.116954
154. Chen J, Doroudi M, Cheung J, Grozier AL, Schwartz Z, Boyan BD. Plasma membrane Pdia3 and VDR interact to elicit rapid responses to $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. *Cell Signal*. 2013;25(12):2362-2373. doi:10.1016/j.cellsig.2013.07.020
155. O'Kelly J, Hisatake J, Hisatake Y, Bishop J, Norman A, Koeffler HP. Normal myelopoiesis but abnormal T lymphocyte responses in vitamin D receptor knockout mice. *J Clin Invest*. 2002;109(8):1091-1099. doi:10.1172/JCI12392
156. Riddell J, Gazit R, Garrison BS, et al. Reprogramming committed murine blood cells to induced hematopoietic stem cells with defined factors. *Cell*. 2014;157(3):549-564. doi:10.1016/j.cell.2014.04.006
157. Paubelle E, Zylbersztejn F, Maciel TT, et al. Vitamin D Receptor Controls Cell Stemness in Acute Myeloid Leukemia and in Normal Bone Marrow. *Cell Rep*. 2020;30(3):739-754.e4. doi:10.1016/j.celrep.2019.12.055
158. Cortes M, Chen MJ, Stachura DL, et al. Developmental Vitamin D Availability Impacts Hematopoietic Stem Cell Production. *Cell Rep*. 2016;17(2):458-468. doi:10.1016/j.celrep.2016.09.012
159. Kreutz M, Andreesen R, Krause SW, Szabo A, Ritz E, Reichel H. 1,25-dihydroxyvitamin D3 production and vitamin D3 receptor expression are developmentally regulated during differentiation of human monocytes into macrophages. *Blood*. 1993;82(4):1300-1307.
160. Peehl DM, Skowronski RJ, Leung GK, Wong ST, Stamey TA, Feldman D. Antiproliferative effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on primary cultures of human prostatic cells. *Cancer Res*. 1994;54(3):805-810.
161. Samuel S, Sitrin MD. Vitamin D's role in cell proliferation and differentiation. *Nutr Rev*. 2008;66(10 Suppl 2):S116-124. doi:10.1111/j.1753-4887.2008.00094.x
162. Campbell MJ, Trump DL. Vitamin D Receptor Signaling and Cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017;46(4):1009-1038. doi:10.1016/j.ecl.2017.07.007
163. Giovannucci E, Liu Y, Rimm EB, et al. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(7):451-459. doi:10.1093/jnci/djj101
164. Jacobs ET, Kohler LN, Kunihiro AG, Jurutka PW. Vitamin D and Colorectal, Breast, and Prostate Cancers: A Review of the Epidemiological Evidence. *J Cancer*. 2016;7(3):232-240. doi:10.7150/jca.13403
165. Zhang Y, Fang F, Tang J, et al. Association between vitamin D supplementation and mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2019;366:l4673. doi:10.1136/bmj.l4673
166. Munker R, Norman A, Koeffler HP. Vitamin D compounds. Effect on clonal proliferation and differentiation of human myeloid cells. *J Clin Invest*. 1986;78(2):424-430. doi:10.1172/JCI112593

167. Bunce CM, Wallington LA, Harrison P, Williams GR, Brown G. Treatment of HL60 cells with various combinations of retinoids and 1 alpha,25 dihydroxyvitamin D3 results in differentiation towards neutrophils or monocytes or a failure to differentiate and apoptosis. *Leukemia*. 1995;9(3):410-418.
168. Rao DS, Campbell MJ, Koeffler HP, et al. Metabolism of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) in human promyelocytic leukemia (HL-60) cells: in vitro biological activities of the natural metabolites of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) produced in HL-60 cells. *Steroids*. 2001;66(3-5):423-431. doi:10.1016/s0039-128x(00)00230-0
169. Nagler A, Riklis I, Kletter Y, Tatarsky I, Fabian I. Effect of 1,25 dihydroxyvitamin D3 and retinoic acid on normal human pluripotent (CFU-mix), erythroid (BFU-E), and myeloid (CFU-C) progenitor cell growth and differentiation patterns. *Exp Hematol*. 1986;14(1):60-65.
170. Wang W, Liu J, Chen K, et al. Vitamin D promotes autophagy in AML cells by inhibiting miR-17-5p-induced Beclin-1 overexpression. *Mol Cell Biochem*. Published online June 29, 2021. doi:10.1007/s11010-021-04208-z
171. Sokoloski JA, Hodnick WF, Mayne ST, Cinquina C, Kim CS, Sartorelli AC. Induction of the differentiation of HL-60 promyelocytic leukemia cells by vitamin E and other antioxidants in combination with low levels of vitamin D3: possible relationship to NF-kappaB. *Leukemia*. 1997;11(9):1546-1553. doi:10.1038/sj.leu.2400786
172. Hughes PJ, Marcinkowska E, Gocek E, Studzinski GP, Brown G. Vitamin D3-driven signals for myeloid cell differentiation--implications for differentiation therapy. *Leuk Res*. 2010;34(5):553-565. doi:10.1016/j.leukres.2009.09.010
173. Ketley NJ, Allen PD, Kelsey SM, Newland AC. Mechanisms of resistance to apoptosis in human AML blasts: the role of differentiation-induced perturbations of cell-cycle checkpoints. *Leukemia*. 2000;14(4):620-628. doi:10.1038/sj.leu.2401715
174. Ketley NJ, Allen PD, Kelsey SM, Newland AC. Modulation of idarubicin-induced apoptosis in human acute myeloid leukemia blasts by all-trans retinoic acid, 1,25(OH)₂ vitamin D3, and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Blood*. 1997;90(11):4578-4587.
175. Cao H, Xu Y, de Necochea-Campion R, et al. Application of vitamin D and vitamin D analogs in acute myelogenous leukemia. *Exp Hematol*. 2017;50:1-12. doi:10.1016/j.exphem.2017.01.007
176. Kim M, Mirandola L, Pandey A, et al. Application of vitamin D and derivatives in hematological malignancies. *Cancer Lett*. 2012;319(1):8-22. doi:10.1016/j.canlet.2011.10.026
177. Callens C, Coulon S, Naudin J, et al. Targeting iron homeostasis induces cellular differentiation and synergizes with differentiating agents in acute myeloid leukemia. *J Exp Med*. 2010;207(4):731-750. doi:10.1084/jem.20091488
178. Birsen R, Larrue C, Decroocq J, et al. APR-246 induces early cell death by ferroptosis in acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2022;107(2):403-416. doi:10.3324/haematol.2020.259531

179. Paubelle E, Zylbersztejn F, Alkhaeir S, et al. Deferasirox and vitamin D improves overall survival in elderly patients with acute myeloid leukemia after demethylating agents failure. *PLoS One*. 2013;8(6):e65998. doi:10.1371/journal.pone.0065998
180. Koschmieder S, Agrawal S, Radomska HS, et al. Decitabine and vitamin D3 differentially affect hematopoietic transcription factors to induce monocytic differentiation. *Int J Oncol*. 2007;30(2):349-355.
181. Lee HJ, Muindi JR, Tan W, et al. Low 25(OH) vitamin D3 levels are associated with adverse outcome in newly diagnosed, intensively treated adult acute myeloid leukemia. *Cancer*. 2014;120(4):521-529. doi:10.1002/cncr.28368
182. Radujkovic A, Kordelas L, Krzykalla J, et al. Pretransplant Vitamin D Deficiency Is Associated With Higher Relapse Rates in Patients Allografted for Myeloid Malignancies. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2017;35(27):3143-3152. doi:10.1200/JCO.2017.73.0085
183. Sproat L, Bolwell B, Rybicki L, et al. Vitamin D level after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2011;17(7):1079-1083. doi:10.1016/j.bbmt.2010.12.704
184. Ito Y, Honda A, Kurokawa M. Impact of vitamin D level at diagnosis and transplantation on the prognosis of hematological malignancy: a meta-analysis. *Blood Adv*. 2022;6(5):1499-1511. doi:10.1182/bloodadvances.2021004958
185. Savini I, Rossi A, Pierro C, Avigliano L, Catani MV. SVCT1 and SVCT2: key proteins for vitamin C uptake. *Amino Acids*. 2008;34(3):347-355. doi:10.1007/s00726-007-0555-7
186. MacDonald L, Thumser AE, Sharp P. Decreased expression of the vitamin C transporter SVCT1 by ascorbic acid in a human intestinal epithelial cell line. *Br J Nutr*. 2002;87(2):97-100. doi:10.1079/BJN2001492
187. Suh SY, Bae WK, Ahn HY, Choi SE, Jung GC, Yeom CH. Intravenous vitamin C administration reduces fatigue in office workers: a double-blind randomized controlled trial. *Nutr J*. 2012;11:7. doi:10.1186/1475-2891-11-7
188. Sim M, Hong S, Jung S, et al. Vitamin C supplementation promotes mental vitality in healthy young adults: results from a cross-sectional analysis and a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Nutr*. 2022;61(1):447-459. doi:10.1007/s00394-021-02656-3
189. Galan P, Renault N, Aissa M, et al. Relationship between soup consumption, folate, beta-carotene, and vitamin C status in a French adult population. *Int J Vitam Nutr Res Int Z Vitam-Ernahrungsforschung J Int Vitaminol Nutr*. 2003;73(5):315-321. doi:10.1024/0300-9831.73.5.315
190. Lindblad M, Tveden-Nyborg P, Lykkesfeldt J. Regulation of vitamin C homeostasis during deficiency. *Nutrients*. 2013;5(8):2860-2879. doi:10.3390/nu5082860
191. Arrigoni O, De Tullio MC. Ascorbic acid: much more than just an antioxidant. *Biochim Biophys Acta*. 2002;1569(1-3):1-9. doi:10.1016/s0304-4165(01)00235-5

192. Robertson WB. D-Ascorbic acid and collagen synthesis. *Biochim Biophys Acta*. 1963;74:137-139. doi:10.1016/0006-3002(63)91341-6
193. Englard S, Seifter S. The biochemical functions of ascorbic acid. *Annu Rev Nutr*. 1986;6:365-406. doi:10.1146/annurev.nu.06.070186.002053
194. Doseděl M, Jirkovský E, Macáková K, et al. Vitamin C-Sources, Physiological Role, Kinetics, Deficiency, Use, Toxicity, and Determination. *Nutrients*. 2021;13(2):615. doi:10.3390/nu13020615
195. Klimant E, Wright H, Rubin D, Seely D, Markman M. Intravenous vitamin C in the supportive care of cancer patients: a review and rational approach. *Curr Oncol Tor Ont*. 2018;25(2):139-148. doi:10.3747/co.25.3790
196. Ngo B, Van Riper JM, Cantley LC, Yun J. Targeting cancer vulnerabilities with high-dose vitamin C. *Nat Rev Cancer*. 2019;19(5):271-282. doi:10.1038/s41568-019-0135-7
197. Harris HR, Orsini N, Wolk A. Vitamin C and survival among women with breast cancer: a meta-analysis. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2014;50(7):1223-1231. doi:10.1016/j.ejca.2014.02.013
198. Fu Y, Xu F, Jiang L, et al. Circulating vitamin C concentration and risk of cancers: a Mendelian randomization study. *BMC Med*. 2021;19(1):171. doi:10.1186/s12916-021-02041-1
199. Huijskens MJAJ, Wodzig WKWH, Walczak M, Germeraad WTV, Bos GMJ. Ascorbic acid serum levels are reduced in patients with hematological malignancies. *Results Immunol*. 2016;6:8-10. doi:10.1016/j.rinim.2016.01.001
200. Rasheed M, Simmons G, Fisher B, et al. Reduced plasma ascorbic acid levels in recipients of myeloablative conditioning and hematopoietic cell transplantation. *Eur J Haematol*. 2019;103(4):329-334. doi:10.1111/ejh.13287
201. Jeon SM, Chandel NS, Hay N. AMPK regulates NADPH homeostasis to promote tumour cell survival during energy stress. *Nature*. 2012;485(7400):661-665. doi:10.1038/nature11066
202. Harris IS, Treloar AE, Inoue S, et al. Glutathione and thioredoxin antioxidant pathways synergize to drive cancer initiation and progression. *Cancer Cell*. 2015;27(2):211-222. doi:10.1016/j.ccell.2014.11.019
203. Jd H, At DK, Kd T. Oxidative Stress in Cancer. *Cancer Cell*. 2020;38(2). doi:10.1016/j.ccell.2020.06.001
204. Hole PS, Darley RL, Tonks A. Do reactive oxygen species play a role in myeloid leukemias? *Blood*. 2011;117(22):5816-5826. doi:10.1182/blood-2011-01-326025
205. Tothova Z, Kollipara R, Huntly BJ, et al. FoxOs Are Critical Mediators of Hematopoietic Stem Cell Resistance to Physiologic Oxidative Stress. *Cell*. 2007;128(2):325-339. doi:10.1016/j.cell.2007.01.003
206. Juntilla MM, Wofford JA, Birnbaum MJ, Rathmell JC, Koretzky GA. Akt1 and Akt2 are required for alphabeta thymocyte survival and differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(29):12105-12110. doi:10.1073/pnas.0705285104

207. Bejarano-García JA, Millán-Uclés Á, Rosado IV, et al. Sensitivity of hematopoietic stem cells to mitochondrial dysfunction by SdhD gene deletion. *Cell Death Dis.* 2016;7(12):e2516. doi:10.1038/cddis.2016.411
208. Vera JC, Rivas CI, Zhang RH, Farber CM, Golde DW. Human HL-60 myeloid leukemia cells transport dehydroascorbic acid via the glucose transporters and accumulate reduced ascorbic acid. *Blood.* 1994;84(5):1628-1634.
209. Ito S, D'Alessio AC, Taranova OV, Hong K, Sowers LC, Zhang Y. Role of Tet proteins in 5mC to 5hmC conversion, ES-cell self-renewal and inner cell mass specification. *Nature.* 2010;466(7310):1129-1133. doi:10.1038/nature09303
210. Ito S, Shen L, Dai Q, et al. Tet proteins can convert 5-methylcytosine to 5-formylcytosine and 5-carboxylcytosine. *Science.* 2011;333(6047):1300-1303. doi:10.1126/science.1210597
211. Ko M, Huang Y, Jankowska AM, et al. Impaired hydroxylation of 5-methylcytosine in myeloid cancers with mutant TET2. *Nature.* 2010;468(7325):839-843. doi:10.1038/nature09586
212. Abdel-Wahab O, Mullally A, Hedvat C, et al. Genetic characterization of TET1, TET2, and TET3 alterations in myeloid malignancies. *Blood.* 2009;114(1):144-147. doi:10.1182/blood-2009-03-210039
213. Delhommeau F, Dupont S, Della Valle V, et al. Mutation in TET2 in myeloid cancers. *N Engl J Med.* 2009;360(22):2289-2301. doi:10.1056/NEJMoa0810069
214. Dickson KM, Gustafson CB, Young JI, Züchner S, Wang G. Ascorbate-induced generation of 5-hydroxymethylcytosine is unaffected by varying levels of iron and 2-oxoglutarate. *Biochem Biophys Res Commun.* 2013;439(4):522-527. doi:10.1016/j.bbrc.2013.09.010
215. Minor EA, Court BL, Young JI, Wang G. Ascorbate induces ten-eleven translocation (Tet) methylcytosine dioxygenase-mediated generation of 5-hydroxymethylcytosine. *J Biol Chem.* 2013;288(19):13669-13674. doi:10.1074/jbc.C113.464800
216. Blaschke K, Ebata KT, Karimi MM, et al. Vitamin C induces Tet-dependent DNA demethylation and a blastocyst-like state in ES cells. *Nature.* 2013;500(7461):222-226. doi:10.1038/nature12362
217. Yue X, Rao A. TET family dioxygenases and the TET activator vitamin C in immune responses and cancer. *Blood.* 2020;136(12):1394-1401. doi:10.1182/blood.2019004158
218. Mardis ER, Ding L, Dooling DJ, et al. Recurring mutations found by sequencing an acute myeloid leukemia genome. *N Engl J Med.* 2009;361(11):1058-1066. doi:10.1056/NEJMoa0903840
219. Thol F, Damm F, Wagner K, et al. Prognostic impact of IDH2 mutations in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *Blood.* 2010;116(4):614-616. doi:10.1182/blood-2010-03-272146
220. Ward PS, Patel J, Wise DR, et al. The common feature of leukemia-associated IDH1 and IDH2 mutations is a neomorphic enzyme activity converting alpha-ketoglutarate to 2-hydroxyglutarate. *Cancer Cell.* 2010;17(3):225-234. doi:10.1016/j.ccr.2010.01.020
221. Xu W, Yang H, Liu Y, et al. Oncometabolite 2-hydroxyglutarate is a competitive inhibitor of α -ketoglutarate-dependent dioxygenases. *Cancer Cell.* 2011;19(1):17-30. doi:10.1016/j.ccr.2010.12.014

222. Yang H, Liu Y, Bai F, et al. Tumor development is associated with decrease of TET gene expression and 5-methylcytosine hydroxylation. *Oncogene*. 2013;32(5):663-669. doi:10.1038/onc.2012.67
223. Figueroa ME, Abdel-Wahab O, Lu C, et al. Leukemic IDH1 and IDH2 mutations result in a hypermethylation phenotype, disrupt TET2 function, and impair hematopoietic differentiation. *Cancer Cell*. 2010;18(6):553-567. doi:10.1016/j.ccr.2010.11.015
224. Pronier E, Bowman RL, Ahn J, et al. Genetic and epigenetic evolution as a contributor to WT1-mutant leukemogenesis. *Blood*. 2018;132(12):1265-1278. doi:10.1182/blood-2018-03-837468
225. Agathocleous M, Meacham CE, Burgess RJ, et al. Ascorbate regulates haematopoietic stem cell function and leukaemogenesis. *Nature*. 2017;549(7673):476-481. doi:10.1038/nature23876
226. Cimmino L, Dolgalev I, Wang Y, et al. Restoration of TET2 Function Blocks Aberrant Self-Renewal and Leukemia Progression. *Cell*. 2017;170(6):1079-1095.e20. doi:10.1016/j.cell.2017.07.032
227. Liu J, Hong J, Han H, et al. Decreased vitamin C uptake mediated by SLC2A3 promotes leukaemia progression and impedes TET2 restoration. *Br J Cancer*. 2020;122(10):1445-1452. doi:10.1038/s41416-020-0788-8
228. Das AB, Kakadia PM, Wojcik D, et al. Clinical remission following ascorbate treatment in a case of acute myeloid leukemia with mutations in TET2 and WT1. *Blood Cancer J*. 2019;9(10):82. doi:10.1038/s41408-019-0242-4
229. Premnath N, Chung S, Goksu SY, et al. Clinical and Molecular Characteristics Associated with Vitamin C Deficiency in Myeloid Malignancies; Real World Data from a Prospective Cohort. *Blood*. 2021;138(Supplement 1):1217. doi:10.1182/blood-2021-149753
230. Park CH, Kimler BF, Yi SY, et al. Depletion of l-ascorbic acid alternating with its supplementation in the treatment of patients with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndromes. *Eur J Haematol*. 2009;83(2):108-118. doi:10.1111/j.1600-0609.2009.01252.x
231. Aldoss I, Mark L, Vrona J, et al. Adding ascorbic acid to arsenic trioxide produces limited benefit in patients with acute myeloid leukemia excluding acute promyelocytic leukemia. *Ann Hematol*. 2014;93(11):1839-1843. doi:10.1007/s00277-014-2124-y
232. Zhao H, Zhu H, Huang J, et al. The synergy of Vitamin C with decitabine activates TET2 in leukemic cells and significantly improves overall survival in elderly patients with acute myeloid leukemia. *Leuk Res*. 2018;66:1-7. doi:10.1016/j.leukres.2017.12.009
233. Foster MN, Carr AC, Antony A, Peng S, Fitzpatrick MG. Intravenous Vitamin C Administration Improved Blood Cell Counts and Health-Related Quality of Life of Patient with History of Relapsed Acute Myeloid Leukaemia. *Antioxid Basel Switz*. 2018;7(7):E92. doi:10.3390/antiox7070092
234. Teng J, Pourmand A, Mazer-Amirshahi M. Vitamin C: The next step in sepsis management? *J Crit Care*. 2018;43:230-234. doi:10.1016/j.jcrc.2017.09.031

235. Watkins RR, Yamshchikov AV, Lemonovich TL, Salata RA. The role of vitamin D deficiency in sepsis and potential therapeutic implications. *J Infect.* 2011;63(5):321-326. doi:10.1016/j.jinf.2011.07.002
236. Chauss D, Freiwald T, McGregor R, et al. Autocrine vitamin D signaling switches off pro-inflammatory programs of TH1 cells. *Nat Immunol.* 2022;23(1):62-74. doi:10.1038/s41590-021-01080-3
237. Wang J, Thingholm LB, Skiecevičienė J, et al. Genome-wide association analysis identifies variation in vitamin D receptor and other host factors influencing the gut microbiota. *Nat Genet.* 2016;48(11):1396-1406. doi:10.1038/ng.3695
Biol. 2020;1268:19-36. doi:10.1007/978-3-030-46227-7_2
153. Vitamine D_Note de cadrage. Published online 2013:42.
154. Vernay M, Sponga M, Salanave B, et al. Statut en vitamine D de la population adulte en France : l'Étude nationale nutrition santé (ENNS, 2006-2007). *Bull Épidémiol Hebd.* Published online April 24, 2012:189.
155. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev.* 2008;29(6):726-776. doi:10.1210/er.2008-0004
156. Long MD, Sucheston-Campbell LE, Campbell MJ. Vitamin D receptor and RXR in the post-genomic era. *J Cell Physiol.* 2015;230(4):758-766. doi:10.1002/jcp.24847
157. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, et al. The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev.* 2012;33(3):456-492. doi:10.1210/er.2012-1000
158. Fu B, Wang H, Wang J, et al. Epigenetic regulation of BMP2 by 1,25-dihydroxyvitamin D3 through DNA methylation and histone modification. *PLoS One.* 2013;8(4):e61423. doi:10.1371/journal.pone.0061423
159. Nemere I, Garbi N, Hämmerling GJ, Khanal RC. Intestinal cell calcium uptake and the targeted knockout of the 1,25D3-MARRS (membrane-associated, rapid response steroid-binding) receptor/PDIA3/Erp57. *J Biol Chem.* 2010;285(41):31859-31866. doi:10.1074/jbc.M110.116954
160. Chen J, Doroudi M, Cheung J, Grozier AL, Schwartz Z, Boyan BD. Plasma membrane Pdia3 and VDR interact to elicit rapid responses to 1 α ,25(OH)(2)D(3). *Cell Signal.* 2013;25(12):2362-2373. doi:10.1016/j.cellsig.2013.07.020
161. O'Kelly J, Hisatake J, Hisatake Y, Bishop J, Norman A, Koeffler HP. Normal myelopoiesis but abnormal T lymphocyte responses in vitamin D receptor knockout mice. *J Clin Invest.* 2002;109(8):1091-1099. doi:10.1172/JCI12392
162. Riddell J, Gazit R, Garrison BS, et al. Reprogramming committed murine blood cells to induced hematopoietic stem cells with defined factors. *Cell.* 2014;157(3):549-564. doi:10.1016/j.cell.2014.04.006

163. Paubelle E, Zylbersztejn F, Maciel TT, et al. Vitamin D Receptor Controls Cell Stemness in Acute Myeloid Leukemia and in Normal Bone Marrow. *Cell Rep.* 2020;30(3):739-754.e4. doi:10.1016/j.celrep.2019.12.055
164. Cortes M, Chen MJ, Stachura DL, et al. Developmental Vitamin D Availability Impacts Hematopoietic Stem Cell Production. *Cell Rep.* 2016;17(2):458-468. doi:10.1016/j.celrep.2016.09.012
165. Kreutz M, Andreesen R, Krause SW, Szabo A, Ritz E, Reichel H. 1,25-dihydroxyvitamin D3 production and vitamin D3 receptor expression are developmentally regulated during differentiation of human monocytes into macrophages. *Blood.* 1993;82(4):1300-1307.
166. Peehl DM, Skowronski RJ, Leung GK, Wong ST, Stamey TA, Feldman D. Antiproliferative effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on primary cultures of human prostatic cells. *Cancer Res.* 1994;54(3):805-810.
167. Samuel S, Sitrin MD. Vitamin D's role in cell proliferation and differentiation. *Nutr Rev.* 2008;66(10 Suppl 2):S116-124. doi:10.1111/j.1753-4887.2008.00094.x
168. Campbell MJ, Trump DL. Vitamin D Receptor Signaling and Cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46(4):1009-1038. doi:10.1016/j.ecl.2017.07.007
169. Giovannucci E, Liu Y, Rimm EB, et al. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(7):451-459. doi:10.1093/jnci/djj101
170. Jacobs ET, Kohler LN, Kunihiro AG, Jurutka PW. Vitamin D and Colorectal, Breast, and Prostate Cancers: A Review of the Epidemiological Evidence. *J Cancer.* 2016;7(3):232-240. doi:10.7150/jca.13403
171. Zhang Y, Fang F, Tang J, et al. Association between vitamin D supplementation and mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2019;366:l4673. doi:10.1136/bmj.l4673
172. Munker R, Norman A, Koeffler HP. Vitamin D compounds. Effect on clonal proliferation and differentiation of human myeloid cells. *J Clin Invest.* 1986;78(2):424-430. doi:10.1172/JCI112593
173. Bunce CM, Wallington LA, Harrison P, Williams GR, Brown G. Treatment of HL60 cells with various combinations of retinoids and 1 alpha,25 dihydroxyvitamin D3 results in differentiation towards neutrophils or monocytes or a failure to differentiate and apoptosis. *Leukemia.* 1995;9(3):410-418.
174. Rao DS, Campbell MJ, Koeffler HP, et al. Metabolism of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) in human promyelocytic leukemia (HL-60) cells: in vitro biological activities of the natural metabolites of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) produced in HL-60 cells. *Steroids.* 2001;66(3-5):423-431. doi:10.1016/s0039-128x(00)00230-0
175. Nagler A, Riklis I, Kletter Y, Tatarsky I, Fabian I. Effect of 1,25 dihydroxyvitamin D3 and retinoic acid on normal human pluripotent (CFU-mix), erythroid (BFU-E), and myeloid (CFU-C) progenitor cell growth and differentiation patterns. *Exp Hematol.* 1986;14(1):60-65.

176. Wang W, Liu J, Chen K, et al. Vitamin D promotes autophagy in AML cells by inhibiting miR-17-5p-induced Beclin-1 overexpression. *Mol Cell Biochem*. Published online June 29, 2021. doi:10.1007/s11010-021-04208-z
177. Sokoloski JA, Hodnick WF, Mayne ST, Cinquina C, Kim CS, Sartorelli AC. Induction of the differentiation of HL-60 promyelocytic leukemia cells by vitamin E and other antioxidants in combination with low levels of vitamin D3: possible relationship to NF-kappaB. *Leukemia*. 1997;11(9):1546-1553. doi:10.1038/sj.leu.2400786
178. Hughes PJ, Marcinkowska E, Gocek E, Studzinski GP, Brown G. Vitamin D3-driven signals for myeloid cell differentiation--implications for differentiation therapy. *Leuk Res*. 2010;34(5):553-565. doi:10.1016/j.leukres.2009.09.010
179. Ketley NJ, Allen PD, Kelsey SM, Newland AC. Mechanisms of resistance to apoptosis in human AML blasts: the role of differentiation-induced perturbations of cell-cycle checkpoints. *Leukemia*. 2000;14(4):620-628. doi:10.1038/sj.leu.2401715
180. Ketley NJ, Allen PD, Kelsey SM, Newland AC. Modulation of idarubicin-induced apoptosis in human acute myeloid leukemia blasts by all-trans retinoic acid, 1,25(OH)₂ vitamin D3, and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Blood*. 1997;90(11):4578-4587.
181. Cao H, Xu Y, de Necochea-Campion R, et al. Application of vitamin D and vitamin D analogs in acute myelogenous leukemia. *Exp Hematol*. 2017;50:1-12. doi:10.1016/j.exphem.2017.01.007
182. Kim M, Mirandola L, Pandey A, et al. Application of vitamin D and derivatives in hematological malignancies. *Cancer Lett*. 2012;319(1):8-22. doi:10.1016/j.canlet.2011.10.026
183. Callens C, Coulon S, Naudin J, et al. Targeting iron homeostasis induces cellular differentiation and synergizes with differentiating agents in acute myeloid leukemia. *J Exp Med*. 2010;207(4):731-750. doi:10.1084/jem.20091488
184. Birsén R, Larrue C, Decroocq J, et al. APR-246 induces early cell death by ferroptosis in acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2022;107(2):403-416. doi:10.3324/haematol.2020.259531
185. Paubelle E, Zylbersztejn F, Alkhaeir S, et al. Deferasirox and vitamin D improves overall survival in elderly patients with acute myeloid leukemia after demethylating agents failure. *PLoS One*. 2013;8(6):e65998. doi:10.1371/journal.pone.0065998
186. Koschmieder S, Agrawal S, Radomska HS, et al. Decitabine and vitamin D3 differentially affect hematopoietic transcription factors to induce monocytic differentiation. *Int J Oncol*. 2007;30(2):349-355.
187. Lee HJ, Muindi JR, Tan W, et al. Low 25(OH) vitamin D3 levels are associated with adverse outcome in newly diagnosed, intensively treated adult acute myeloid leukemia. *Cancer*. 2014;120(4):521-529. doi:10.1002/cncr.28368
188. Radujkovic A, Kordelas L, Krzykalla J, et al. Pretransplant Vitamin D Deficiency Is Associated With Higher Relapse Rates in Patients Allografted for Myeloid Malignancies. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2017;35(27):3143-3152. doi:10.1200/JCO.2017.73.0085

189. Sproat L, Bolwell B, Rybicki L, et al. Vitamin D level after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2011;17(7):1079-1083. doi:10.1016/j.bbmt.2010.12.704
190. Ito Y, Honda A, Kurokawa M. Impact of vitamin D level at diagnosis and transplantation on the prognosis of hematological malignancy: a meta-analysis. *Blood Adv*. 2022;6(5):1499-1511. doi:10.1182/bloodadvances.2021004958
191. Savini I, Rossi A, Pierro C, Avigliano L, Catani MV. SVCT1 and SVCT2: key proteins for vitamin C uptake. *Amino Acids*. 2008;34(3):347-355. doi:10.1007/s00726-007-0555-7
192. MacDonald L, Thumser AE, Sharp P. Decreased expression of the vitamin C transporter SVCT1 by ascorbic acid in a human intestinal epithelial cell line. *Br J Nutr*. 2002;87(2):97-100. doi:10.1079/BJN2001492
193. Suh SY, Bae WK, Ahn HY, Choi SE, Jung GC, Yeom CH. Intravenous vitamin C administration reduces fatigue in office workers: a double-blind randomized controlled trial. *Nutr J*. 2012;11:7. doi:10.1186/1475-2891-11-7
194. Sim M, Hong S, Jung S, et al. Vitamin C supplementation promotes mental vitality in healthy young adults: results from a cross-sectional analysis and a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Nutr*. 2022;61(1):447-459. doi:10.1007/s00394-021-02656-3
195. Galan P, Renault N, Aissa M, et al. Relationship between soup consumption, folate, beta-carotene, and vitamin C status in a French adult population. *Int J Vitam Nutr Res Int Z Vitam-Ernahrungsforschung J Int Vitaminol Nutr*. 2003;73(5):315-321. doi:10.1024/0300-9831.73.5.315
196. Lindblad M, Tveden-Nyborg P, Lykkesfeldt J. Regulation of vitamin C homeostasis during deficiency. *Nutrients*. 2013;5(8):2860-2879. doi:10.3390/nu5082860
197. Arrigoni O, De Tullio MC. Ascorbic acid: much more than just an antioxidant. *Biochim Biophys Acta*. 2002;1569(1-3):1-9. doi:10.1016/s0304-4165(01)00235-5
198. Robertson WB. D-Ascorbic acid and collagen synthesis. *Biochim Biophys Acta*. 1963;74:137-139. doi:10.1016/0006-3002(63)91341-6
199. Englard S, Seifter S. The biochemical functions of ascorbic acid. *Annu Rev Nutr*. 1986;6:365-406. doi:10.1146/annurev.nu.06.070186.002053
200. Doseděl M, Jirkovský E, Macáková K, et al. Vitamin C-Sources, Physiological Role, Kinetics, Deficiency, Use, Toxicity, and Determination. *Nutrients*. 2021;13(2):615. doi:10.3390/nu13020615
201. Klimant E, Wright H, Rubin D, Seely D, Markman M. Intravenous vitamin C in the supportive care of cancer patients: a review and rational approach. *Curr Oncol Tor Ont*. 2018;25(2):139-148. doi:10.3747/co.25.3790
202. Ngo B, Van Riper JM, Cantley LC, Yun J. Targeting cancer vulnerabilities with high-dose vitamin C. *Nat Rev Cancer*. 2019;19(5):271-282. doi:10.1038/s41568-019-0135-7

203. Harris HR, Orsini N, Wolk A. Vitamin C and survival among women with breast cancer: a meta-analysis. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2014;50(7):1223-1231. doi:10.1016/j.ejca.2014.02.013
204. Fu Y, Xu F, Jiang L, et al. Circulating vitamin C concentration and risk of cancers: a Mendelian randomization study. *BMC Med*. 2021;19(1):171. doi:10.1186/s12916-021-02041-1
205. Huijskens MJAJ, Wodzig WKWH, Walczak M, Germeraad WTV, Bos GMJ. Ascorbic acid serum levels are reduced in patients with hematological malignancies. *Results Immunol*. 2016;6:8-10. doi:10.1016/j.rinim.2016.01.001
206. Rasheed M, Simmons G, Fisher B, et al. Reduced plasma ascorbic acid levels in recipients of myeloablative conditioning and hematopoietic cell transplantation. *Eur J Haematol*. 2019;103(4):329-334. doi:10.1111/ejh.13287
207. Jeon SM, Chandel NS, Hay N. AMPK regulates NADPH homeostasis to promote tumour cell survival during energy stress. *Nature*. 2012;485(7400):661-665. doi:10.1038/nature11066
208. Harris IS, Treloar AE, Inoue S, et al. Glutathione and thioredoxin antioxidant pathways synergize to drive cancer initiation and progression. *Cancer Cell*. 2015;27(2):211-222. doi:10.1016/j.ccell.2014.11.019
209. Jd H, At DK, Kd T. Oxidative Stress in Cancer. *Cancer Cell*. 2020;38(2). doi:10.1016/j.ccell.2020.06.001
210. Hole PS, Darley RL, Tonks A. Do reactive oxygen species play a role in myeloid leukemias? *Blood*. 2011;117(22):5816-5826. doi:10.1182/blood-2011-01-326025
211. Tothova Z, Kollipara R, Huntly BJ, et al. FoxOs Are Critical Mediators of Hematopoietic Stem Cell Resistance to Physiologic Oxidative Stress. *Cell*. 2007;128(2):325-339. doi:10.1016/j.cell.2007.01.003
212. Juntilla MM, Wofford JA, Birnbaum MJ, Rathmell JC, Koretzky GA. Akt1 and Akt2 are required for alphabeta thymocyte survival and differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(29):12105-12110. doi:10.1073/pnas.0705285104
213. Bejarano-García JA, Millán-Uclés Á, Rosado IV, et al. Sensitivity of hematopoietic stem cells to mitochondrial dysfunction by SdhD gene deletion. *Cell Death Dis*. 2016;7(12):e2516. doi:10.1038/cddis.2016.411
214. Vera JC, Rivas CI, Zhang RH, Farber CM, Golde DW. Human HL-60 myeloid leukemia cells transport dehydroascorbic acid via the glucose transporters and accumulate reduced ascorbic acid. *Blood*. 1994;84(5):1628-1634.
215. Ito S, D'Alessio AC, Taranova OV, Hong K, Sowers LC, Zhang Y. Role of Tet proteins in 5mC to 5hmC conversion, ES-cell self-renewal and inner cell mass specification. *Nature*. 2010;466(7310):1129-1133. doi:10.1038/nature09303
216. Ito S, Shen L, Dai Q, et al. Tet proteins can convert 5-methylcytosine to 5-formylcytosine and 5-carboxylcytosine. *Science*. 2011;333(6047):1300-1303. doi:10.1126/science.1210597

217. Ko M, Huang Y, Jankowska AM, et al. Impaired hydroxylation of 5-methylcytosine in myeloid cancers with mutant TET2. *Nature*. 2010;468(7325):839-843. doi:10.1038/nature09586
218. Abdel-Wahab O, Mullally A, Hedvat C, et al. Genetic characterization of TET1, TET2, and TET3 alterations in myeloid malignancies. *Blood*. 2009;114(1):144-147. doi:10.1182/blood-2009-03-210039
219. Delhommeau F, Dupont S, Della Valle V, et al. Mutation in TET2 in myeloid cancers. *N Engl J Med*. 2009;360(22):2289-2301. doi:10.1056/NEJMoa0810069
220. Dickson KM, Gustafson CB, Young JI, Züchner S, Wang G. Ascorbate-induced generation of 5-hydroxymethylcytosine is unaffected by varying levels of iron and 2-oxoglutarate. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013;439(4):522-527. doi:10.1016/j.bbrc.2013.09.010
221. Minor EA, Court BL, Young JI, Wang G. Ascorbate induces ten-eleven translocation (Tet) methylcytosine dioxygenase-mediated generation of 5-hydroxymethylcytosine. *J Biol Chem*. 2013;288(19):13669-13674. doi:10.1074/jbc.C113.464800
222. Blaschke K, Ebata KT, Karimi MM, et al. Vitamin C induces Tet-dependent DNA demethylation and a blastocyst-like state in ES cells. *Nature*. 2013;500(7461):222-226. doi:10.1038/nature12362
223. Yue X, Rao A. TET family dioxygenases and the TET activator vitamin C in immune responses and cancer. *Blood*. 2020;136(12):1394-1401. doi:10.1182/blood.2019004158
224. Mardis ER, Ding L, Dooling DJ, et al. Recurring mutations found by sequencing an acute myeloid leukemia genome. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1058-1066. doi:10.1056/NEJMoa0903840
225. Thol F, Damm F, Wagner K, et al. Prognostic impact of IDH2 mutations in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *Blood*. 2010;116(4):614-616. doi:10.1182/blood-2010-03-272146
226. Ward PS, Patel J, Wise DR, et al. The common feature of leukemia-associated IDH1 and IDH2 mutations is a neomorphic enzyme activity converting alpha-ketoglutarate to 2-hydroxyglutarate. *Cancer Cell*. 2010;17(3):225-234. doi:10.1016/j.ccr.2010.01.020
227. Xu W, Yang H, Liu Y, et al. Oncometabolite 2-hydroxyglutarate is a competitive inhibitor of α -ketoglutarate-dependent dioxygenases. *Cancer Cell*. 2011;19(1):17-30. doi:10.1016/j.ccr.2010.12.014
228. Yang H, Liu Y, Bai F, et al. Tumor development is associated with decrease of TET gene expression and 5-methylcytosine hydroxylation. *Oncogene*. 2013;32(5):663-669. doi:10.1038/onc.2012.67
229. Figueroa ME, Abdel-Wahab O, Lu C, et al. Leukemic IDH1 and IDH2 mutations result in a hypermethylation phenotype, disrupt TET2 function, and impair hematopoietic differentiation. *Cancer Cell*. 2010;18(6):553-567. doi:10.1016/j.ccr.2010.11.015
230. Pronier E, Bowman RL, Ahn J, et al. Genetic and epigenetic evolution as a contributor to WT1-mutant leukemogenesis. *Blood*. 2018;132(12):1265-1278. doi:10.1182/blood-2018-03-837468
231. Agathocleous M, Meacham CE, Burgess RJ, et al. Ascorbate regulates haematopoietic stem cell function and leukaemogenesis. *Nature*. 2017;549(7673):476-481. doi:10.1038/nature23876

232. Cimmino L, Dolgalev I, Wang Y, et al. Restoration of TET2 Function Blocks Aberrant Self-Renewal and Leukemia Progression. *Cell*. 2017;170(6):1079-1095.e20. doi:10.1016/j.cell.2017.07.032
233. Liu J, Hong J, Han H, et al. Decreased vitamin C uptake mediated by SLC2A3 promotes leukaemia progression and impedes TET2 restoration. *Br J Cancer*. 2020;122(10):1445-1452. doi:10.1038/s41416-020-0788-8
234. Das AB, Kakadia PM, Wojcik D, et al. Clinical remission following ascorbate treatment in a case of acute myeloid leukemia with mutations in TET2 and WT1. *Blood Cancer J*. 2019;9(10):82. doi:10.1038/s41408-019-0242-4
235. Premnath N, Chung S, Goksu SY, et al. Clinical and Molecular Characteristics Associated with Vitamin C Deficiency in Myeloid Malignancies; Real World Data from a Prospective Cohort. *Blood*. 2021;138(Supplement 1):1217. doi:10.1182/blood-2021-149753
236. Park CH, Kimler BF, Yi SY, et al. Depletion of l-ascorbic acid alternating with its supplementation in the treatment of patients with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndromes. *Eur J Haematol*. 2009;83(2):108-118. doi:10.1111/j.1600-0609.2009.01252.x
237. Aldoss I, Mark L, Vrona J, et al. Adding ascorbic acid to arsenic trioxide produces limited benefit in patients with acute myeloid leukemia excluding acute promyelocytic leukemia. *Ann Hematol*. 2014;93(11):1839-1843. doi:10.1007/s00277-014-2124-y
238. Zhao H, Zhu H, Huang J, et al. The synergy of Vitamin C with decitabine activates TET2 in leukemic cells and significantly improves overall survival in elderly patients with acute myeloid leukemia. *Leuk Res*. 2018;66:1-7. doi:10.1016/j.leukres.2017.12.009
239. Foster MN, Carr AC, Antony A, Peng S, Fitzpatrick MG. Intravenous Vitamin C Administration Improved Blood Cell Counts and Health-Related Quality of Life of Patient with History of Relapsed Acute Myeloid Leukaemia. *Antioxid Basel Switz*. 2018;7(7):E92. doi:10.3390/antiox7070092
240. Mamez AC, Raffoux E, Chevret S, et al. Pre-treatment with oral hydroxyurea prior to intensive chemotherapy improves early survival of patients with high hyperleukocytosis in acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(10):2281-2288. doi:10.3109/10428194.2016.1142083
241. Bertoli S, Tavitian S, Picard M, et al. Hydroxyurea prior to intensive chemotherapy in AML with moderate leukocytosis. *Leuk Res*. 2018;75:7-10. doi:10.1016/j.leukres.2018.10.015
242. Ritch PS, Occhipinti SJ, Cunningham RE, Shackney SE. Schedule-dependent Synergism of Combinations of Hydroxyurea with Adriamycin and 1- β -d-Arabinofuranosylcytosine with Adriamycin. *Cancer Res*. 1981;41(10):3881-3884.
243. Ahlmann M, Lanvers C, Lümke K, et al. Modulation of ara-CTP levels by fludarabine and hydroxyurea in leukemic cells. *Leukemia*. 2001;15(1):69-73. doi:10.1038/sj.leu.2401992
244. Campelj DG, Timpani CA, Rybalka E. Cachectic muscle wasting in acute myeloid leukaemia: a sleeping giant with dire clinical consequences. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022;13(1):42-54. doi:10.1002/jcsm.12880

245. Ando T, Fujisawa S, Teshigawara H, et al. Impact of treatment-related weight changes from diagnosis to hematopoietic stem-cell transplantation on clinical outcome of acute myeloid leukemia. *Int J Hematol.* 2019;109(6):673-683. doi:10.1007/s12185-019-02647-5
246. Carole G. Haute Autorité de santé. Published online 2018:91.
247. Mason EF, Hasserjian RP, Aggarwal N, Seegmiller AC, Pozdnyakova O. Blast phenotype and comutations in acute myeloid leukemia with mutated NPM1 influence disease biology and outcome. *Blood Adv.* 2019;3(21):3322-3332. doi:10.1182/bloodadvances.2019000328

VITAMINOTHERAPIES DANS LES LEUCEMIES AIGUES MYELOIDES

RESUME EN FRANÇAIS :

Malgré les progrès dans leur prise en charge, les leucémies aigues myéloïdes restent des pathologies au pronostic sombre. De nombreux travaux démontrent l'impact péjoratif d'une carence en vitamine D et C chez les patients traités par chimiothérapie intensive et particulièrement chez ceux bénéficiant d'une allogreffe de moelle. Certains travaux pré cliniques démontrent même un effet anti leucémique direct de ces deux vitamines. C'est dans ce contexte qu'il a été décidé dès mars 2018 dans le cadre de l'amélioration des soins de support des patients atteints de LAM traités à l'IUCT-Oncopole d'ajouter de la vitamine D (1 ampoule de 100 000UI/sem PO) et de la vitamine C (1g x 2/J IV x 3/sem) à partir de J10 de l'induction en l'absence de contre-indications. Notre étude comportait 431 patients et a étudié l'impact de cette supplémentation. Nous avons ainsi pu montrer que notre protocole de supplémentation en vitamine D était sûr et pouvait même diminuer significativement certaines complications comme les infections fongiques et les syndromes d'activation macrophagique. Nous avons également constatés qu'il était efficace pour corriger les fréquentes hypovitaminoses D de nos patients et leurs permettre d'arriver moins carencés à l'allogreffe. En revanche notre posologie de supplémentation en vitamine C s'est avérée sans danger mais insuffisante pour corriger les fréquentes carences présentes chez nos patients. Nos analyses multivariées suggèrent également que la prise de vitamine C et D durant la chimiothérapie intensive améliore significativement et indépendamment la survie global des patients mutés *NPM1*.

TITRE EN ANGLAIS : Vitamin in acute myeloid leukemia

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : Leucémie aigüe myéloïde, chimiothérapie intensive, vitamine D, vitamine C, soins de support

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Christian RECHER