

**UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER**  
**FACULTÉS DE MÉDECINE**

---

ANNÉE 2023

2023 TOU3 1630

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

Présentée et soutenue publiquement

par

**Camille GONDRAN**

le 10 Octobre 2023

**Description clinique, biologique, moléculaire et pronostique des leucémies  
aiguës myéloïdes *BCR::ABL* positives aux CHU de Toulouse et de  
Bordeaux. Etude rétrospective de 42 patients traités par chimiothérapie  
intensive entre 2000 et 2021.**

Directeur de thèse : Dr Sarah BERTOLI

**JURY**

Monsieur le Professeur Christian RECHER

Président

Madame le Professeur Véronique DE MAS

Assesseur

Madame le Docteur Sarah BERTOLI

Assesseur

Madame le Docteur Françoise HUGUET

Assesseur

Madame le Docteur Laëtitia LARGEAUD

Suppléant

Madame le Docteur Suzanne TAVITIAN

Membre invité



**Département Médecine, Maïeutique et Paramédical**  
**Tableau du personnel hospitalo-universitaire de médecine**  
**2022-2023**

**Professeurs Honoraires**

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

**Professeurs Emérites**

Professeur BUJAN Louis	Professeur MAGNAVAL Jean-François	Professeur VINEL Jean-Pierre
Professeur CHAP Hugues	Professeur MARCHOU Bruno	
Professeur FRAYSSE Bernard	Professeur MONTASTRUC Jean-Louis	
Professeur LANG Thierry	Professeur PERRET Bertrand	
Professeur LAROCHE Michel	Professeur ROQUES LATRILLE Christian	
Professeur LAUQUE Dominique	Professeur SERRE Guy	

**P.U. - P.H.**  
**Classe Exceptionnelle et 1ère classe**

M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. ACCADBLED Franck (C.E)	Chirurgie Infantile	M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'Urgence
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	Mme LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique	M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie, Santé publique	M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie	M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. ARNAL Jean-François (C.E)	Physiologie	M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire	M. MALAUAUD Bernard (C.E)	Urologie
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E)	Hématologie, transfusion	M. MANSAT Pierre (C.E)	Chirurgie Orthopédique
M. BERRY Antoine	Parasitologie	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie Urologique et Chirurgie Vasculaire et Cardiovasculaire
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	M. MARQUE Philippe (C.E)	Médecine Physique et Réadaptation
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique	M. MAURY Jean-Philippe (C.E)	Cardiologie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie	Mme MAZEREUEW Juliette	Dermatologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	M. MAZIERES Julien (C.E)	Pneumologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
Mme BURR-RIVIERE Alessandra (C.E)	Médecine Vasculaire	M. MOLINIER Laurent (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-Entérologie	Mme MOYAL Elisabeth (C.E)	Cancérologie
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-Entérologie	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie	M. PAGES Jean-Christophe	Biologie cellulaire
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie	M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
Mme CHARPENTIER Sandrine (C.E)	Médecine d'urgence	M. PAUL Carle (C.E)	Dermatologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire	M. PAYOUX Pierre (C.E)	Biophysique
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. CHAYNES Patrick	Anatomie	M. PERON Jean-Marie (C.E)	Hépatogastro-Entérologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	Mme PERROT Aurore	Physiologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. COURBON Frédéric (C.E)	Biophysique	Mme RAUZY Odile	Médecine Interne
Mme COURTADE SAIDI Monique (C.E)	Histologie Embryologie	M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. DAMBRIN Camille	Chir. Thoracique et Cardiovasculaire	M. RECHER Christian(C.E)	Hématologie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses	M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. DELORD Jean-Pierre (C.E)	Cancérologie	M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. SAILLER Laurent (C.E)	Médecine Interne
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique	M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie	Mme SELVES Janick (C.E)	Anatomie et cytologie pathologiques
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique	M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. FOURCADE Olivier (C.E)	Anesthésiologie	M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie	M. SIZUN Jacques (C.E)	Pédiatrie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. GAME Xavier (C.E)	Urologie	M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie, Santé publique	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation	M. SOULAT Jean-Marc (C.E)	Médecine du Travail
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel (C.E)	Anatomie Pathologique	M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. GOURDY Pierre (C.E)	Endocrinologie	M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique	Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
Mme HANAIRE Héléne (C.E)	Endocrinologie	Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
M. HUYGHE Eric	Urologie	Mme URO-COSTE Emmanuelle (C.E)	Anatomie Pathologique
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. VAYSSIERE Christophe (C.E)	Gynécologie Obstétrique
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie	M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition		
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie		

**P.U. Médecine générale**

Mme DUPOUY Julie  
M. OUSTRIC Stéphanie (C.E)  
Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

**FACULTE DE SANTE**  
**Département Médecine, Maïeutique et Paramédical**

**P.U. - P.H.**  
**2ème classe**

**Professeurs Associés**

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie, Santé publique
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. CAVAIGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. CHAPUT Benoît	Chirurgie plastique
M. COGNARD Christophe	Radiologie
Mme CORRE Jill	Hématologie
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
Mme DUPRET-BORIES Agnès	Oto-rhino-laryngologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FARUCH BILFELD Marie	Radiologie et imagerie médicale
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
Mme GASCOIN Géraldine	Pédiatrie
M. GUBERT Nicolas	Pneumologie
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
Mme MARTINEZ Alejandra	Gynécologie
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
Mme MOKRANE Fatima	Radiologie et imagerie médicale
Mme PASQUET Marlène	Pédiatrie
M. PIAU Antoine	Médecine interne
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. PUGNET Grégory	Médecine interne
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. RENAUDINEAU Yves	Immunologie
Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. SAVALL Frédéric	Médecine légale
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
M. TACK Ivan	Physiologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

**Professeur Associé de Médecine Générale**

M. ABITTEBOUL Yves
M. BIREBENT Jordan
M. BOYER Pierre
Mme FREYENS Anne
Mme IRI-DELAHAYE Motoko
M. POUTRAIN Jean-Christophe
M. STILLMUNKES André



**FACULTE DE SANTE**  
**Département Médecine, Maïeutique et Paramédical**

**MCU - PH**

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
M. APOIL Pol Andre	Immunologie	Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie	M. GUERBY Paul	Gynécologie-Obstétrique
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme BELLIERES-FABRE Julie	Néphrologie	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion	M. HAMDJ Safouane	Biochimie
M. BIETH Eric	Génétique	Mme HITZEL Anne	Biophysique
Mme BOUNES Fanny	Anesthésie-Réanimation	M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme BREHIN Camille	Pneumologie	Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. BUSCAIL Etienne	Chirurgie viscérale et digestive	M. LAPEBIE François-Xavier	Chirurgie vasculaire
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire	Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie	M. LEPAGE Benoit	Endocrinologiques et nutritionnelles
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie	M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie	Mme MASSIP Clémence	Bactériologie-virologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme MAUPAS SCHWALM Française	Biochimie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique	Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
M. CHASSAING Nicolas	Génétique	M. MONTASTRUC François	Pharmacologie
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire	Mme MOREAU Jessika	Biologie du dév. Et de la reproduction
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques	Mme MOREAU Marion	Physiologie
M. COMONT Thibault	Médecine interne	M. MOULIS Guillaume	Médecine Interne
M. CONGY Nicolas	Immunologie	Mme NOGUEIRA Maria Léonor	Biologie Cellulaire
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	Mme PERICART Sarah	Anatomie et cytologie pathologiques
M. CUROT Jonathan	Neurologie	M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	Mme PLAISANCIE Julie	Génétique
Mme DE GLISEZINSKY Isabelle	Physiologie	Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale	Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et médecine nucléaire
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie	Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DELMAS Clément	Cardiologie	M. REVET Alexis	Pédo-psychiatrie
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale	Mme RIBES-MAUREL Agnès	Hématologie
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie	Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme SALLES Juliette	Psychiatrie adultes/Addictologie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail	Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	Mme SIEGFRIED Aurore	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie	M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition	Mme VALLET Marion	Physiologie
M. GANTET Pierre	Biophysique	M. VERGEZ François	Hématologie
M. GASO David	Physiologie	Mme VIJA Lavinia	Biophysique et médecine nucléaire
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction		

**M.C.U. Médecine générale**

M. BRILLAC Thierry  
M. CHICOUJAA Bruno  
M. ESCOURROU Emile

**Maîtres de Conférence Associés**

**M.C.A. Médecine Générale**

Mme BOURGEOIS Odile  
Mme BOUSSIER Nathalie  
Mme DURRIEU Florence  
M. GACHIES Hervé  
Mme LATROUS Laila  
M. PIPONNIER David  
Mme PUECH Marielle

## REMERCIEMENTS

*Au président du jury, Monsieur le professeur Christian Récher,*

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury. Je vous suis reconnaissant de la confiance que vous avez pu me témoigner et de votre accueil dans votre service alors que je n'étais qu'un tout jeune interne. Votre passion pour cette discipline et l'engagement professionnel dont vous faites preuve envers les patients sont une source d'inspiration et de motivation.

*A Madame le professeur Véronique De Mas,*

Je tenais à vous remercier d'avoir accepté de siéger à mon jury. Merci pour votre accueil dans le laboratoire d'hématologie et votre bienveillance à notre égard. Je suis ravi d'avoir pu profiter de votre expertise lors de mes quelques mois en cytologie.

*A Madame le Docteur Suzanne Tavitian,*

Merci pour ta bienveillance et ta disponibilité dont j'ai pu profiter tout au long de ma formation. Merci pour ces contre-visites tardives mais salvatrices pour l'interne de premier semestre que j'étais et pour ta bonne humeur, à toute épreuve.

*A Madame le Docteur Laëtitia Largeaud,*

Je voulais te remercier tout spécialement pour ta participation à ce projet et pour m'avoir aidé à retrouver les tubes les plus anciens, au péril de nos doigts congelés ! Merci également d'avoir fait le trajet pour siéger à mon jury.

*A Madame le Docteur Françoise Huguet,*

Je vous remercie de me faire l'honneur de siéger à mon jury. Vos connaissances et votre expertise n'ont d'égales que la qualité de votre plume dont nous avons pu profiter durant notre internat. Veuillez trouver dans ces quelques mots l'expression de mon respect et de mon admiration la plus sincère.

*A ma directrice de thèse, Madame le Docteur Sarah Bertoli,*

Un grand merci pour avoir accepté de m'encadrer et me guider dans ce travail. Ta rigueur et ta disponibilité ont été d'un grand secours. Merci aussi pour l'exemple que tu nous donnes au quotidien dans ton travail et ton investissement pédagogique.

À **Aurore, Benjamin, Anne, Sarah G, Cécile, Lucie, Loïc, Miquel**, un grand merci pour les connaissances et les valeurs que vous nous transmettez au quotidien, votre expertise et votre bienveillance. C'est un plaisir de grandir à vos côtés.

Merci à **Noémie** pour m'avoir materné au 1<sup>er</sup> semestre. Merci à **Léo, Guillaume et PLM** pour nous avoir guidé et aidé avec bienveillance tout au long de l'internat. Merci à **Sophie** pour ton investissement sans limite et ces 6 derniers mois partagés avec les mêmes objectifs (tiens bon, encore 48h !). Merci aux plus jeunes **Fiona, Nina, Romain et Jules** pour votre bonne humeur et votre motivation, ne changez rien !

Merci à **toutes les équipes infirmières d'hématologie protégée, de la greffe et de l'HDJ** pour ces moments partagés, votre gentillesse et votre dévouement envers les patients.

Merci aux IDE de programmation et coordination (**Nadia, Kevin, Mary, Cathy, Marie et Natasha**) pour le boulot monstre que vous abattez, qu'est ce qu'on deviendrait sans vous ?

Merci à **Lydie** pour tes passages impromptus en HDJ avec toujours une bonne anecdote et un sourire.

Merci à **Marie Balandard** pour l'aide que tu m'as apportée pour déterrer les dossiers les plus poussiéreux des archives. Merci pour ta gentillesse au quotidien et ton efficacité.

À toute **l'équipe du SMIT**, merci pour votre accueil, vous avez participé à me donner une rigueur dans mon travail dans un cadre bienveillant. Merci pour tous les enseignements que vous avez pu me transmettre et qui me seront précieux tout au long de mon exercice.

À **Miguel, aux 2 Anne et Benoit**, merci pour ces 6 mois passés à vos côtés, pour ces pauses café/chocolat très appréciables et pour tout ce que vous avez pu m'apprendre durant ce stage.

À **Bob, Maribel, aux secrétaires modèles et toute l'équipe paramédicale du service de réanimation de Castres**, merci pour tous vos enseignements, votre accueil ...et votre curiosité envers les internes hors spécialité. Ne changez rien !

À **Marine, Delphine, Laurent, Clément et toute l'équipe paramédicale d'oncogériatrie**, merci pour ce stage très enrichissant, la qualité de nos échanges et la bienveillance débordante qui fait la force de ce service. J'espère vous recroiser très vite !

Merci à **Jean-Baptiste, Jill, Lucie, François, Inès, Alban et Pauline** pour votre accueil au laboratoire et votre pédagogie. Ce fut un stage plein d'apprentissages marqué par des échanges très enrichissants.

Au **Dr I. Luquet**, merci d'avoir pris de votre temps pour m'éclairer sur ces lignes de caryotypes toutes plus complexes les unes que les autres et pour la curiosité que vous avez témoignée à ce projet.

Au **Pr E. Delabesse**, merci pour l'intérêt porté à ce travail et pour l'aide apportée.

Au **Dr Emilie Bérard**, je tenais à vous remercier pour votre aide précieuse sur ce projet, votre rigueur et votre disponibilité.

Au **Pr Dumas**, je vous remercie pour votre collaboration sur ce projet et votre disponibilité.

Au **Dr A. Bidet**, merci pour votre participation à ce travail et notamment pour la réalisation des analyses moléculaires des patients bordelais.

À **Anne Charlotte De Grande, Audrey Sarry et toute l'équipe de recherche clinique**, merci pour le travail titanesque accompli sur la base de données et pour votre participation à ce projet.

À **mes parents**, quelques mots ne suffiraient pas à vous remercier. Merci pour votre soutien inconditionnel et invariable, votre amour et pour les valeurs que vous m'avez inculquées et qui m'ont permis d'être qui je suis aujourd'hui. Vous savez déjà tout, merci d'être là.

À **Fanny**, la plus aimante des sœurs, merci pour tous ces moments de complicité et d'évasion que nous avons partagés. Ta force m'épatera toujours et ton abnégation pour ta petite famille est une grande source d'inspiration. Je t'aime soeurette !

À **Marie**, merci pour ta patience, mise à rude épreuve ces derniers mois et merci pour ton aide précieuse. J'ai hâte qu'on puisse partager des moments plus sereins et qu'on découvre ensemble de nouvelles contrées... très bientôt !

À **Bruno, Eliane, Lucie et Clément**, merci pour votre accueil exceptionnel en période trouble et votre soutien tout au long de mon internat.

**Pierre** : On ne compte plus les années mais on se souviendra de celle-ci, quelle année mon ami ! Encore félicitations pour tout, tu le mérites. A très bientôt !

**Anais** : Il commence à être loin le lycée, non ? T'auras suivi l'histoire depuis le début, merci pour ta patience !

**PV** : T'as poussé le soutien jusqu'à venir 6 mois à Toulouse pour me faire bosser les WE, ça c'est de la détermination. Merci pour toutes ces années et ces kilomètres parcourus. P'tite Guinness ?

**Réda** : Mais quel crack ! Dire qu'on a failli te laisser dormir en haut du mont Toco... quelle sera la prochaine destination ?

**Nico, Marion, Hamza, Bethan, Emilie, Pierre, Ryad** : Que de chemin parcouru depuis les luxueuses chambres de Rangueil, tant de buts marqués aussi. C'est une chance et un plaisir de vous avoir à mes côtés, restez comme vous êtes !

**François T** : Ne t'arrête jamais de presser, c'est la clé du succès ! A nous la champion's league !

**Rayane** : Le plus hématologue des néphrologues, continue de venir nous voir, aussi longtemps que tu le voudras !

**Nicolas R** : Voili voilou partenaire, on se sera suivi de près pendant cet internat, jusqu'à la thèse dis donc ! Je te souhaite plein de réussites dans tes projets, plus ou moins exotiques et que ça roule ma poule !

**Marion et Océane** : Quel trio de choc dans cette réanimation castraise ! Ce fut un stage bien agréable en votre compagnie. A très bientôt !

**Ombeline et Valentin** : Le bureau des internes d'Albarède résonne encore de nos rages mais aussi de nos rires. Ce fut un plaisir de partager ce stage avec vous et débrieffer ces gardes légendaires. Valentin, je t'attends de pied ferme à l'IUC !

À **l'armée d'internes de biologie** qui ont partagé ce dernier semestre, merci pour votre bonne humeur et votre flexibilité. Mention spéciale aux habitués de l'IUC (**Mathias et Bryan**), bonne continuation vers de nouveaux horizons !



## **Serment d'Hippocrate**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Tyrosine kinase inhibitors with intensive chemotherapy in AML with t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1: time to reconsider prognostic risk? A study from the DATAML registry.**

Gondran C, Dumas PY, Bidet A, Bérard E, Tavitian S, Leguay T, Huguet F, Luquet I, Klein E, Sarry A, De Grande AC, Delabesse E, E Forcade, C Borel, Pigneux A, Récher C, Largeaud L, Bertoli S

### **Introduction**

*De novo* AML with t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1 is now a distinct entity of the ICC and WHO 2022 classifications within the group of AML with defining genetic abnormalities. This entity is distinguished from cases with history of chronic myeloid leukemia (CML) and  $\geq 20\%$  blasts, which are classified as CML in myeloid blast phase (CML-BP), although the distinction between both entities could be challenging. In the 2022 ELN classification, AML with BCR::ABL1 belong to the adverse risk group. However, this entity is very rare and generally excluded from clinical trials. Thus, there is little data on outcome especially since the era of BCR::ABL1 inhibitors (Orsmark-Pietras C *et al.*). In this study, we thought to describe treatments and outcome of patients (pts) with *de novo* AML with t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1 in comparison with CML-BP and ELN 2017 intermediate (Int) or adverse (adv) risk AML.

### **Methods**

Inclusion criteria were: pts aged  $\geq 18$ y, included in the DATAML registry between 2000 and 2021, with either *de novo* BCR::ABL1 AML defined as no previous history of CML, no previous treatment with TKI and  $\geq 20\%$  blasts in bone marrow/blood or CML-BP defined as the occurrence of  $\geq 20\%$  blasts following the diagnosis of CML in chronic phase. Outcomes of pts with *de novo* BCR::ABL1 AML were compared with those of CML-BP pts and AML with ELN 2017 Int (n=643) or Adv (n=863) risk treated with intensive chemotherapy (IC) over the same period. A 50-gene NGS panel was retrospectively performed on available samples.

### **Results**

We identified 20 pts with *de novo* BCR::ABL1 AML among 5819 AML (0.3%). We only studied the 18 pts who received IC. Their main characteristics were: female to male ratio (55.6%), median age (54y), extramedullary disease (47%) including splenomegaly (35%); high WBC at diagnosis; isolated t(9;22) (67%); p210 isotype (78%), mutations in *ASXL1*, *RUNX1*, *NPM1*, *TET2*, *BCOR*, *BCORL1*, *DNMT3A*, *EZH2*, *IDH1*, *KDM6A*, *NF1*, *SMC1A*, *SRSF2*, *WT1*. Comparisons with the 24 pts CML-BP who were treated with IC are shown in the Table. The main differences between both groups was a higher WBC and the presence of *NPM1* mutation in *de novo* pts whereas *ABL1* mutations were found in CML-BP only. Induction chemotherapy was mainly cytarabine and daunorubicin (45-90 mg/m<sup>2</sup>) combined with imatinib (median dose 600 mg, range 400-800). Only 2 patients did not received imatinib because the drug was not available in 2000-2003. Those 2 pts achieved complete remission (CR) but subsequently

relapsed and died from progression. Overall, 17 pts (94.4%) achieved CR or CR with incomplete hematologic recovery (CRi) after one or two induction cycles, one pt failed and there was no early death. Consolidation was mainly high dose cytarabine with imatinib and 12 pts received an allogeneic hematopoietic cell transplantation (alloHCT) in first CR/CRi with myeloablative or reduced intensity conditioning in 7 and 5 pts, respectively. Five pts received maintenance therapy with imatinib (n=4) or nilotinib (n=1). Of note, 4 of the 5 CR/CRi pts who were not transplanted in CR1 did not relapse. With a median follow-up of 76.3 months, median RFS was not reached and 2y-RFS was 82.4% (95%CI, 55-94). Median OS was not reached and 2-y OS was 77.4% (95%CI, 50.3-90.9). Of note, there were 3 late deaths at 48, 60 and 84 months unrelated to AML (1 lung cancer, 1 pancreatic cancer, 1 infection).

CR/CRi rate was significantly higher in pts with de novo *BCR::ABL1* AML (94.4%) compared with CML-BP (79.2%), AML with ELN 2017 Int (83.4%) or Adv (68.5%) risk (P<0.0001). RFS (median, CML-BP: 100.5 months, IQR 19.7-NR; ELN-Int: 20.6 months, IQR 7.2-115.3; ELN-Adv: 10.3 months, IQR 4.4-48.1; P<0.0001) and OS (median, CML-BP: 33.9 months, IQR 14.6-NR; ELN-Int: 26.9 months, IQR 10.3-117.3; ELN-Adv: 11.8 months, IQR 4.7-40.0; P<0.0001) were also significantly improved. 2-y OS was 77.4%, 57.0%, 53.7% and 33.4% in de novo *BCR::ABL1* AML, CML-BP, AML with ELN2017 Int and Adv, respectively (P<0.0001) (Figure).

## **Conclusion**

*De novo* AML with t(9;22)(q34.1;q11.2)/*BCR::ABL1* is a very rare event in AML classifications (<1%) with particular features. Pts treated with IC and imatinib have a high rate of CR, very low incidence of relapse and a remarkable OS rate that do not support the ELN2022 risk classification. Pts may have prolonged RFS and OS without alloHCT. Further studies are needed to confirm these results and reclassify these AMLs in the intermediate or even favorable group of the ELN 2022 classification.

Abréviations récurrentes .....	14
INTRODUCTION.....	16
Première partie – Leucémies Aiguës Myéloïdes.....	16
I - Définition .....	16
II – Epidémiologie .....	16
III – Physiopathologie.....	17
IV – Diagnostic .....	19
A – La clinique.....	19
B – La cytologie .....	20
C - L’immunophénotypage .....	22
D – La cytogénétique .....	23
E - La biologie moléculaire.....	24
V – Recommandations et classifications pronostiques actuelles.....	25
A – Classification OMS 2022 : 5ème édition .....	25
B – Classification ICC / ELN 2022.....	27
VI - Evaluation de la réponse au traitement (selon l’ELN 2022) <sup>11</sup> .....	29
VII – Principe de traitements en première ligne .....	31
A – Patients “fit” .....	31
1) Induction.....	32
2) Consolidation .....	33
3) Allogreffe .....	34
4) Entretien .....	35
B – Patients “unfit” .....	36
1) Azacitidine monothérapie .....	36
2) Association « AZA + thérapies ciblées ».....	36
Deuxième partie : Hémopathies myéloïdes <i>BCR::ABL</i> positives .....	38
I – Histoire et découverte du Chromosome Philadelphie .....	38
II – La Leucémie Myéloïde Chronique (LMC) .....	40
A) Définition .....	40
B) Epidémiologie et facteurs de risque .....	41
C) Physiopathologie .....	41
D) Diagnostic.....	42
E) Histoire naturelle / Evolution .....	43
1) Phase chronique.....	43
2) Phase accélérée.....	44

3) Phase blastique .....	44
F) Scores pronostiques .....	45
1) Score de SOKAL.....	45
2) Score de Hasford .....	45
3) Score EUTOS et ELTS .....	46
G) Evaluation de la réponse au traitement et suivi de la maladie .....	46
H) Arsenal thérapeutique.....	48
1) ITK de 1 <sup>ère</sup> génération .....	48
2) ITK de 2 <sup>ème</sup> génération .....	49
3) ITK de 3 <sup>ème</sup> génération.....	51
4) Nouvelle classe d'ITK : asciminib .....	51
I) Mutations de résistance au traitement.....	53
III / CML-MBP et LAM <i>BCR::ABL de novo</i> : deux entités distinctes ? .....	54
A) CML-BP = Phase Blastique .....	54
1) Généralités.....	54
2) Biologie des CML-BP .....	55
3) Pronostic.....	57
4) Traitements.....	58
B) LAM <i>BCR::ABL de novo</i> .....	59
1) Généralités.....	59
2) Description biologique .....	60
3) Traitement .....	61
4) Pronostic.....	62
C) Distinguer LMC-MBP et LAM <i>BCR::ABL de novo</i> .....	63
TRAVAIL DE RECHERCHE .....	64
I - Objectif de l'étude .....	64
II - Matériel et méthodes.....	64
A) Population de l'étude.....	64
B) Recueil de données.....	65
C) Définitions .....	66
D) NGS.....	66
E) Statistiques .....	67
RESULTATS .....	68
I - Caractéristiques de la population de l'étude .....	68
A) Caractéristiques cliniques au diagnostic et démographiques.....	68



B) Caractéristiques hématologiques et biochimiques au diagnostic .....	69
II – Caractéristiques antérieures de la LMC pour les patients CML-MBP.....	71
III – Profil cytogénétique au diagnostic.....	72
IV – Profil moléculaire au diagnostic .....	72
V – Traitements reçus et réponse.....	73
A – Induction.....	73
B – Consolidation, entretien et allogreffe .....	75
C – Rechute .....	76
VI – Suivi de la maladie résiduelle au cours du traitement .....	77
VII – Pronostic.....	79
DISCUSSION .....	83
CONCLUSION .....	89
BIBLIOGRAPHIE .....	90

## Abréviations récurrentes

**ACA** : Anomalies Cytogénétiques Additionnelles (Additional cytogenetic abnormalities)

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**CD** : Cluster of Differentiation

**CHIP** : Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential

**CIVD** : Coagulation Intra Vasculaire Disséminée

**CML-BP (et CML-MBP)** : Chronic Myeloid Leukemia in (Myeloïd) Blastic Phasis (Leucémie myéloïde chronique en phase blastique myélode)

**CSH** : Cellules Souches Hématopoïétiques

**EBMT** : European group for Blood and Marrow Transplantation

**ECOG** : Eastern Cooperative Oncology Group

**EFS** : Survie sans évènement (Event Free Survival)

**ELN** : European LeukemiaNet

**ELTS** : EUTOS Long Term Survival

**EUTOS** : European Treatment and Outcome Study

**FAB** : French American British

**FISH** : Fluorescent In Situ Hybridization

**LAM** : Leucémie Aiguë Myéloïde

**LMC** : Leucémie Myéloïde Chronique

**ICC** : International Consensus Classification

**IP** : Index de Performance

**ITK** : Inhibiteur de Tyrosine-Kinase

**MLFS** : Morphologic Leukemia-Free State

**RMM** : Réponse moléculaire majeure (Major Molecular Response)

**MPAL** : Leucémie aiguë de phénotype mixte

**MRD** : Maladie résiduelle (Minimum residual disease)

**NFS** : Numération Formule Sanguine

**NGS** : Séquençage nouvelle génération

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**OS** : Overall Survival (Survie globale)

**PCR** : Polymerase Chain Reaction

**PNN** : Polynucléaires neutrophiles

**RC** : Rémission cytologique

# INTRODUCTION

## Première partie – Leucémies Aiguës Myéloïdes

### I - Définition

Les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) sont définies par une prolifération clonale de progéniteurs hématopoïétiques bloqués dans leur processus de différenciation associée à une prolifération incontrôlée. Ces cellules appelées blastes, prolifèrent dans la moelle osseuse, puis peuvent circuler dans le sang et infiltrer différents organes. Elles acquièrent un comportement tumoral entraînant une infiltration médullaire qui altère l'hématopoïèse normale. Ceci aboutit à une insuffisance médullaire.

Cette pathologie rassemble un groupe très hétérogène de maladies, notamment en termes de pronostic.

### II – Epidémiologie

Les leucémies aiguës myéloïdes sont des maladies rares qui représentent environ 1% des cancers de l'adulte (SEER Surveillance, Epidemiology and End Results, NIH-USA) et environ 80% des leucémies aiguës de l'adulte. On estime à 3428 le nombre de nouveaux cas de LAM en 2018 en France dont 1787 chez l'homme (52%). Les taux d'incidence standardisés monde sont de 3,1 chez l'homme et de 2,3 chez la femme pour 100 000 personnes-années. Il existe donc une prédominance masculine avec un sex-ratio estimé à 1,35. L'incidence est globalement en augmentation (l'annual percent change est de +1%/an sur les trente dernières années) notamment en rapport avec le vieillissement global de la population. Bien que cette pathologie puisse toucher tous les âges, cela reste principalement une pathologie du sujet âgé. En effet, l'âge médian au diagnostic des LAM est de 69 ans chez l'homme et de 72 ans chez la femme. <sup>1</sup>

Les facteurs de risques connus sont rares et regroupent : <sup>2</sup>

- Exposition au benzène, pesticides
- Traitements leucémogènes (Ex : pipobroman)
- Tabagisme actif
- Chimiothérapie par alkylants, inhibiteurs de topo isomérase, anthracyclines...
- Exposition aux radiations ionisantes
- Syndrome génétique (Ex : Anémie de Fanconi, syndrome de Down, syndrome *GATA2*...)

Par ailleurs, d'autres pathologies hématologiques ont un potentiel évolutif vers la LAM tels que les syndromes myéloprolifératifs (SMP) et les syndromes myélodysplasiques (SMD). On estime à environ 20% les LAM secondaires à ces pathologies. <sup>3</sup>

Dans de rares cas, des formes familiales ont été décrites avec mutation germinale (*GATA2*, *CEBPA*, *DDX41*...) nécessitant un dépistage familial en cas de projet d'allogreffe avec donneurs intra-familiaux. <sup>4 5 6</sup>

Lorsqu'aucune étiologie n'est retrouvée, ce qui est majoritairement le cas à l'heure actuelle, on parle de maladie "*de novo*" en opposition aux maladies dites "secondaires" à l'évolution d'une myélodysplasie, d'un syndrome myéloprolifératif ou d'un traitement (therapy-related : t-AML).

### III – Physiopathologie

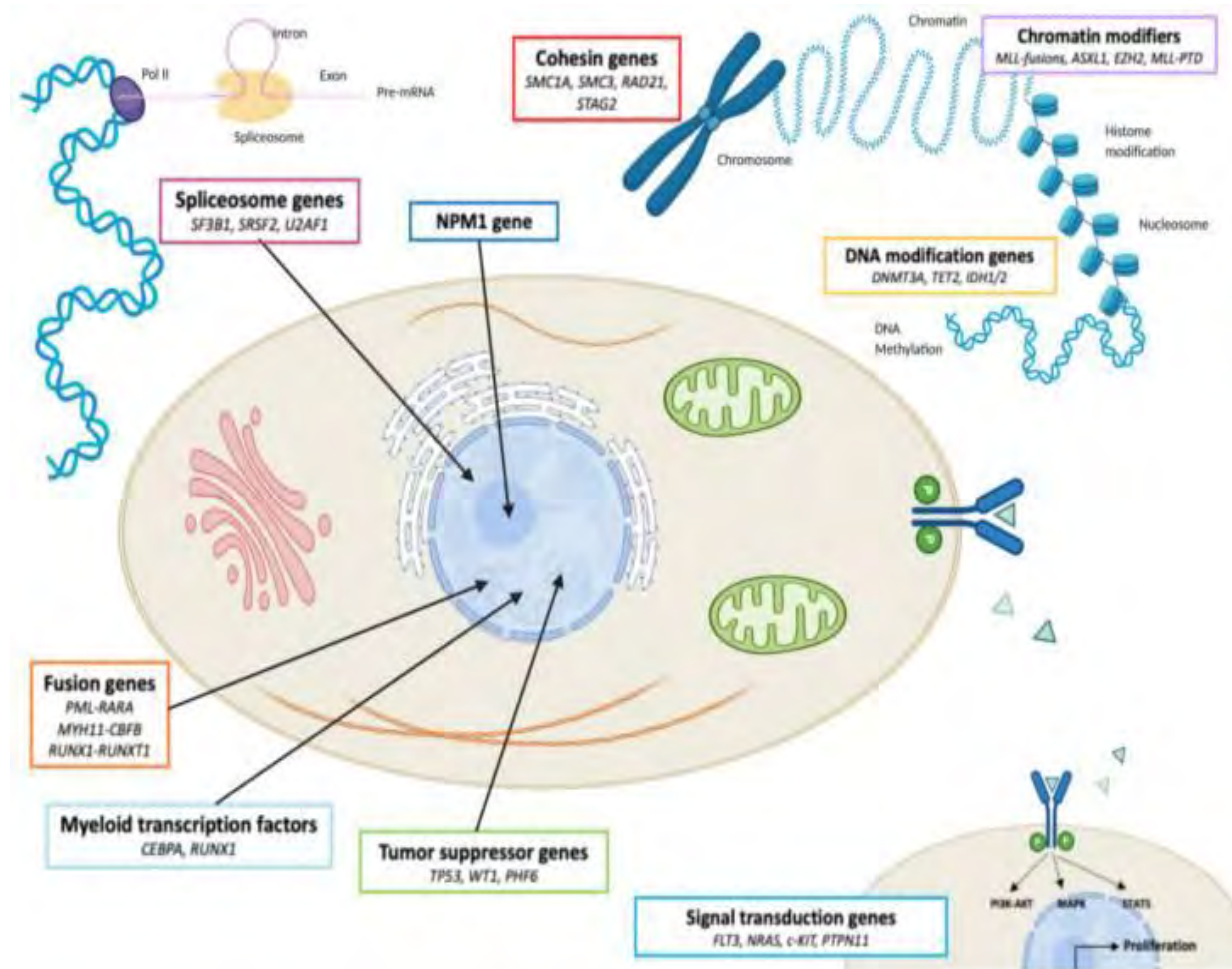
Les cellules leucémiques sont des cellules hématopoïétiques qui ont acquis des propriétés tumorales notamment en termes de survie (résistance à l'apoptose), de prolifération (auto-renouvellement) et d'instabilité génomique.

Les avancées technologiques, en particulier en biologie moléculaire, ont permis une meilleure compréhension de la pathogénèse de la LAM. Il a anciennement été décrit un processus théorique en deux étapes avec des mutations dites de classe I (ex : *FLT3*-ITD) qui confèrent un avantage de prolifération auxquelles viennent s'ajouter des mutations de classe II (gènes de fusion *PML::RARα*, *AML::ETO1*...) qui induisent un blocage de maturation. <sup>7 8</sup>



Plus récemment, un nouveau modèle, plus complexe, a été retenu. Il décrit l'acquisition d'une mutation somatique dite fondatrice chez un clone de cellules souches hématopoïétiques. Cette mutation lui conférerait un avantage de prolifération qui constituerait un état que l'on pourrait qualifier de pré-leucémique. C'est ce qu'on appelle l'hématopoïèse clonale à potentiel indéterminé (CHIP). Cela concernerait environ 10% des personnes de plus de 65 ans. Ces mutations somatiques primaires, le plus souvent lié à l'âge, concernent notamment des régulateurs épigénétiques (*DNMT3A*, *ASXL1*, *TET2*), des composants du spliceosome (*SF3B1*, *SRSF2*) ou encore des systèmes de réparation de l'ADN (*TP53*, *PPM1D*).<sup>9</sup> Il viendrait ensuite s'ajouter des "événements secondaires", plus ou moins nombreux, aboutissant à un blocage de maturation et menant à la leucémogénèse. En moyenne, un clone leucémique compte 17 mutations.<sup>10</sup>

Il a actuellement été retenu 9 classes de mutation différentes en fonction des éléments cellulaires impliqués, représentées sur ce schéma (cf figure 1).



**Figure 1 – Pasquer Hélène, et al. “Descriptive and Functional Genomics in Acute Myeloid Leukemia (AML): Paving the Road for a Cure.” *Cancers* <sup>9</sup>**

## IV – Diagnostic

### *A – La clinique*

Classiquement, les signes cliniques sont classés en 2 catégories auxquels peuvent s'associer une altération de l'état général, des sueurs nocturnes :

- *L'insuffisance médullaire*, causée par l'infiltration des cellules leucémiques et leurs interactions avec les cellules hématopoïétiques saines entravant leur fonctionnement. Ceci se manifeste biologiquement par des cytopénies. Ainsi, nous sommes amenés à retrouver un syndrome anémique (pâleur cutanée, asthénie, dyspnée d'effort, céphalées, sensations vertigineuses...). La leucopénie et surtout la neutropénie vont favoriser les infections (bactériennes et/ou fongiques selon la durée de la neutropénie) et parfois une aphtose buccale. La thrombopénie sera responsable d'un syndrome hémorragique potentiellement sévère, de plus une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) peut y être associée.
- *Le syndrome tumoral* : les cellules leucémiques ont un potentiel infiltratif et les manifestations dépendent des organes touchés : hépato/splénomégalie et adénopathies (organes lymphoïdes secondaires), leucémides et dermatose neutrophilique (atteinte cutanée), hypoesthésie de la houppe du menton et signes méningés (atteinte du système nerveux central). Rarement, il est possible de retrouver des tumeurs myéloïdes, de localisation extra-médullaire, également appelées sarcomes myéloïdes, chloromes ou sarcomes granulocytaires.

En cas d'hyperleucocytose importante, le patient est exposé au risque de leucostase qui se manifeste par des troubles de la microcirculation et peut déboucher sur des tableaux respiratoires et/ou neurologiques aigus.

La présentation initiale est très hétérogène, allant de patients totalement asymptomatiques avec suspicion sur un bilan biologique de routine, aux complications possiblement fatales que sont la leucostase, le syndrome de lyse tumorale et la CIVD.

## *B – La cytologie*

Conséquence de l'insuffisance médullaire, nous verrons sur la numération-formule sanguine (NFS) l'apparition de cytopénies pouvant aller jusqu'à la pancytopenie. Il peut être retrouvé une blastose sanguine plus ou moins importante faisant évoquer plus rapidement le diagnostic. Celui-ci sera posé à la suite de la réalisation d'un myélogramme par ponction médullaire (sternale ou iliaque). Il permet l'analyse des cellules médullaires au microscope optique, après étalement sur lames de verre et coloration par May-Grünwald-Giemsa (MGG). Il permet de quantifier les cellules blastiques et de les décrire morphologiquement notamment *via* la classification French-American-British (FAB). L'OMS préconise un compte sur 1000 cellules. L'examen peut déjà orienter sur le caractère lymphoïde ou myéloïde (présence de corps d'Auer, de granulations) des blastes. Le seuil diagnostique retenu était classiquement de 20% de blastes médullaires. Récemment, les classifications ELN proposent d'abaisser le seuil à 10% si on est en présence d'anomalies génétiques récurrentes que nous décrirons plus tard<sup>11</sup>. L'OMS ne propose pas de seuil à 10% mais confirme la possibilité de poser le diagnostic à un seuil < 20% si certaines anomalies génétiques récurrentes sont retrouvées.<sup>12</sup>

En 1976, la classification FAB voit le jour et permet de classer les LAM selon la morphologie des cellules en cytologie. Cette classification prend en compte le niveau de maturation des blastes et la cellule d'origine (ex monocyte, promonocyte, mégacaryocyte...). Il est décrit 8 catégories allant de 0 à 7 (cf tableau 1). La classification FAB est morphologique, toujours utilisée, elle n'a en revanche peu d'impact pronostic excepté pour la LAM promyélocytaire (LAM3 selon FAB), qui est de pronostic favorable et les LAM6 et LAM7 selon FAB qui sont plutôt défavorables.<sup>13</sup> Celle-ci a été supplantée par les techniques cytogénétiques et moléculaires.

Sous type	Dénomination	Proportion	Aspect et critères cytologiques
LAM 0	LAM avec différenciation minimale	< 5%	Absence de granulation et de corps d'Auer Aspect indifférencié ou myéloblastique Possible aspect en miroir à main avec expansion cytoplasmique Petite taille, haut rapport nucléo-cytoplasmique
LAM 1	LAM sans maturation	20%	Aspect myéloblastique, peu ou pas granuleux Parfois présence d'un corps d'Auer Cytoplasme abondant, noyau régulier et chromatine fine, nucléolée Lignée granulocytaire < 10%
LAM 2	LAM avec maturation	30%	Aspect myéloblastique, cytoplasme abondant, noyau rond, plutôt régulier et chromatine fine, nucléolée Présence de granulations et souvent de corps d'Auer Lignée granulocytaire neutrophile > 10% Lignée monocyttaire < 20%
LAM 3	LAM promyélocytaire (forme classique)	10% (a)	Grande taille, cytoplasme très granuleux Corps d'Auer abondants parfois en fagots Noyau irrégulier et chromatine plutôt dense
LAM 3 variante	LAM promyélocytaire (forme variante)		Grande taille, cytoplasme peu granuleux, rares corps d'Auer, rarement présence de fagots Noyau irrégulier parfois en "aile de papillon"
LAM 4	LAM myélomonocytaire	15%	Aspect myéloblastique Présence de monocytes atypiques / promonocytes Lignée granulocytaire neutrophile > 20% Lignée monocyttaire > 20% (et/ou monocytes dans le sang > 5 G/L) Diagnostic si blastes + promonocytes > 20%
LAM 5	LAM monoblastique	15%	Grande taille, rapport nucléocytoplasmique plus faible Cytoplasme basophile ou grisé parfois vacuolé, hypo granuleux Monoblastes, promonocytes et monocytes > 80%
LAM 6	LAM érythroblastique	< 5%	Aspect proérythroblastique Lignée érythroblastique > 80% avec > 30% de proérythroblastes
LAM 7	LAM mégacaryoblastique	< 5%	Taille petite à moyenne, rapport nucléocytoplasmique élevé, noyau arrondi discrètement irrégulier, chromatine intermédiaire Cytoplasme basophile parfois vacuolé avec plus ou moins d'expansions. Associée parfois à de la myélofibrose et présence de micromégacaryocytes

(a) Dont < 1% de forme variante

**Tableau 1 - Classification French-American-British (FAB), adapté de Bennet et al <sup>14</sup>**

## *C - L'immunophénotypage*

Cet examen réalisé en cytométrie de flux, permet de mettre en évidence les différents marqueurs cellulaires exprimés par les cellules. Cet examen de rendu rapide permet de déterminer au diagnostic, sur un prélèvement médullaire (ou sanguin en cas de blastose), l'origine lymphoïde ou myéloïde des blastes, d'autant plus quand l'aspect cytologique ne permet pas de trancher. En effet, les cellules blastiques possèdent des marqueurs membranaires aberrants vis-à-vis des cellules hématopoïétiques saines, permettant leur identification. Ces aberrations peuvent concerner la surexpression ou la perte d'expression d'un antigène, la présence d'un asynchronisme avec des marqueurs de maturation de stades différents ou l'expression de marqueurs non myéloïdes.<sup>15</sup> Les marqueurs d'immaturité sont représentés par le CD34 et HLA DR notamment, il est à noter que le CD45 est classiquement faiblement exprimé par les cellules blastiques. Les marqueurs myéloïdes regroupent essentiellement le CD13, CD15, CD33, CD117, MPOc. Il est par ailleurs important de rechercher les marqueurs lymphoïdes afin de ne pas méconnaître une leucémie aiguë de phénotype mixte (MPAL). Concernant les marqueurs monocytiques, on retrouve le CD4, CD24, CD33 exprimé fortement et CD64. Par ailleurs, les marqueurs érythroïdes que l'on peut voir surexprimés dans les LAM 6 selon FAB sont le CD235a, CD71 et le CD36. Pour les marqueurs mégacaryocytaires (LAM 7 selon FAB), on retrouve le CD41, CD61 et CD36 (Cf tableau 2).

Cet examen permet aussi l'évaluation de la maladie résiduelle (MRD). Bien qu'elle possède une sensibilité inférieure à la biologie moléculaire entre  $10^{-3}$  et  $10^{-4}$ , elle est en revanche disponible dans plus de 95% des cas avec une rapidité intéressante. Cependant, son interprétation et sa maîtrise nécessitent un haut niveau d'expertise. A l'heure actuelle, il est indiqué de la réaliser sur des prélèvements médullaires pour une meilleure sensibilité<sup>16</sup>. La cytométrie de flux est donc un examen capital pour le diagnostic et le suivi des LAM notamment avec la place actuelle et à venir de la MRD dans les choix thérapeutiques.<sup>17 18</sup>



Marqueurs des précurseurs	CD34, CD117, HLA-DR
Marqueurs myéloïdes	MPO cytoplasmique, CD33, CD13
Marqueurs de maturation myéloïde	CD11b, CD15, CD64, CD65
Marqueurs monocytiques	CD14, CD36, CD64, CD4, CD38, CD11c
Marqueurs mégacaryocytaires	CD41, CD 61, CD36
Marqueurs érythroïdes	CD235a, CD71, CD36
Marqueurs lymphoïdes T *	CD 2, CD3, CD5, CD7
Marqueurs lymphoïdes B *	CD19, CD20, CD22, CD79a ou CD10
Marqueurs utilisés pour le suivi de la MRD	CD34, CD117, CD45, CD33, CD13

\* Pouvant être retrouvés dans les LAM à phénotype mixte (MPAL)

**Tableau 2 - Marqueurs membranaires et cytoplasmiques utilisés pour le diagnostic des LAM, d'après Döhner et al <sup>11</sup>**

#### D – La cytogénétique

La cytogénétique possède une place primordiale dans la classification pronostique des LAM. Cette technique permet l'étude des chromosomes des cellules en métaphase (minimum 20 mitoses, en deçà on considère que c'est un échec). Il permet de mettre en évidence des réarrangements, des monosomies, des translocations. Il est possible d'avoir recours à des techniques de FISH (Fluorescent In Situ Hybridization), notamment en cas d'échec de caryotype, afin de rechercher des anomalies spécifiques (ex : réarrangement *PML::RARα*). Le caryotype est préférentiellement réalisé sur prélèvements médullaires mais reste possible sur prélèvements sanguins s'il y a assez de cellules blastiques permettant d'obtenir plus de 20 mitoses.<sup>19</sup> Cet examen pouvant être rendu en 48 à 72h est un facteur pronostic primordial de la réponse au traitement de la LAM et du risque de rechute. Il existe ainsi une classification pronostique en fonction des anomalies cytogénétiques retrouvées, détaillée ci-dessous (cf tableau 3). On estime à 60% les LAM avec au moins une anomalie cytogénétique.<sup>20</sup>

Cet examen n'est pas utilisé pour le suivi de la LAM mais doit être à nouveau réalisé à la rechute afin d'évaluer l'apparition de nouvelles anomalies et mettre en évidence une éventuelle évolution clonale.

Pronostic	Anomalies cytogénétiques
Favorable	<ul style="list-style-type: none"> <li>▫ t(15;17)(q24;q21)</li> <li>▫ t(8;21)(q22;q22.1)</li> <li>▫ Inv(16)(p13.1q22) ou t(16;16)(q13.1;q22)</li> </ul>
Intermédiaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Tout caryotype non favorable et non défavorable</li> </ul>
Défavorable	<ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Anomalies (3q) excepté t(3;5)(q21~25;q31~35)]</li> <li>▫ inv(3)(q21q26) ou t(3;3)(q21;q26)</li> <li>▫ add(5q), del(5q), -5</li> <li>▫ -7, add(7q)/del(7q)</li> <li>▫ t(6;11)(q27;q23)</li> <li>▫ t(10;11)(p11~13;q23)</li> <li>▫ t(11q23) excepté t(9;11)(p21~22;q23) et t(11;19)(q23;p13)</li> <li>▫ <b>t(9;22)(q34;q11)</b></li> <li>▫ -17/ anomalies (17p)</li> <li>▫ Caryotype complexe (≥ 4 anomalies indépendantes)</li> </ul>

**Tableau 3 - Classification pronostic en fonction des anomalies cytogénétiques selon Grimwade et al<sup>21</sup>**

### E - La biologie moléculaire

Les nettes avancées technologiques ont permis de développer des techniques de plus en plus précises et rapides qui ont révolutionné la prise en charge diagnostique, pronostique et thérapeutique des LAM. En effet, l'accès au séquençage haut débit, à l'amplification d'ADN ou d'ARN par PCR (Polymerase Chain Reaction) permet la mise en évidence de plus en plus d'anomalies génétiques récurrentes, de stratifier le risque, d'évaluer la réponse au traitement et le risque de rechute *via* la maladie résiduelle.

Selon les nouvelles recommandations ELN 2022 et la 5<sup>ème</sup> édition de l'OMS, le diagnostic et le pronostic prennent en compte les anomalies génétiques. Le panel recommandé au diagnostic comprend la recherche de :

- Mutation de *FLT3*, *IDH1*, *IDH2*, *NPM1*, *CEBPα*, *DDX41*, *TP53*, *ASXL1*, *BCOR*, *EZH2*, *RUNX1*, *SF3B1*, *SRSF2*, *STAG2*, *U2AF1*, *ZRSR2*,
- Réarrangement : *PML::RARα*, *CBFB::MYH11*, *RUNX1::RUNX1T1*, *KTM2A* réarrangé, *BCR::ABL1* ou autres gènes de fusion si disponible

Enfin, un panel plus large peut être réalisé mais n'a pour l'instant pas d'implication sur la prise en charge de routine de la maladie. On y retrouve *ANKRD26*, *BCORL1*, *BRAF*, *CBL*, *CSF3R*, *DNMT3A*, *ETV6*, *GATA2*, *JAK2*, *KIT*, *KRAS*, *NRAS*, *NF1*, *PHF6*, *PPM1D*, *PTPN11*, *RAD21*, *SETBP1*, *TET2*, *WT1*. L'identification de ces anomalies génétiques récurrentes ont aussi ouvert la voie à des thérapies ciblées (inhibiteur de *FLT3* ou d'*IDH* notamment), permettant d'améliorer le pronostic de ces patients.<sup>22 23</sup>

Le suivi précis de la pathologie permis par la maladie résiduelle a complètement modifié la prise en charge des patients en influençant les choix thérapeutiques notamment pour les indications d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Elle permet aussi de déceler des rechutes "moléculaires" avec une remontée nette et confirmée de la MRD (conversion d'une MRD négative en positive ou augmentation  $\geq 1 \log 10$ ) avant une éventuelle rechute cytologique permettant alors une prise en charge rapide et anticipée.

Sa sensibilité est supérieure (entre  $10^{-4}$  et  $10^{-6}$ ) à celle de la cytométrie de flux mais n'est pas disponible dans tous les cas, elle nécessite la détection d'une anomalie génétique amplifiable par qPCR (*NPM1*, *RUNX1::RUNX1T1*, *CBFB::MYH11*, et *PML::RARA* notamment) ce qui correspond à 40% des LAM.<sup>18</sup>

## V – Recommandations et classifications pronostiques actuelles

En 2022, plusieurs organismes ont révisé leur recommandation dans le domaine des LAM. Ainsi, l'OMS, l'ICC (*International Classification Consensus*) et l'ELN ont diffusé une nouvelle édition concernant la prise en charge diagnostique et pronostique des LAM. Celles-ci diffèrent sur certains points, notamment le seuil de blastes nécessaire au diagnostic.

### *A – Classification OMS 2022 : 5ème édition*

Cette cinquième édition vient apporter de nombreuses modifications à la version de 2008, plus récemment révisée en 2017. Celle-ci est motivée par les nombreuses avancées techniques et notamment la mise en évidence d'anomalies récurrentes en biologie moléculaire permettant une classification plus fine de ces pathologies hétérogènes (cf tableau 4). Il est à noter la disparition de l'entité NOS (Not otherwise specified) au profit d'une catégorie définie par la différenciation. Par ailleurs, les LA de phénotype mixte ou de lignée ambiguë sont regroupées en un seul et même groupe. Elles peuvent être définies selon leurs anomalies

génétiques ou selon les données de l'immunophénotypage (CD 19, CD 22, CD 10, CD 79a pour la lignée B, CD 3 pour la lignée T).

<p><b>LAM définie par les anomalies génétiques récurrentes</b></p> <p>Leucémie aiguë promyélocytaire avec fusion <i>PML::RARA</i></p> <p>Leucémie aiguë myéloïde avec fusion <i>RUNX1::RUNX1T1</i></p> <p>Leucémie aiguë myéloïde avec fusion <i>CBFB::MYH11</i></p> <p>Leucémie aiguë myéloïde avec <i>DEK::NUP214</i></p> <p>Leucémie aiguë myéloïde avec <i>RBM15::MRTFA</i></p> <p><b>Leucémie aiguë myéloïde avec <i>BCR::ABL1</i></b></p> <p>Leucémie aiguë myéloïde avec réarrangement <i>KMT2A</i></p> <p>Leucémie aiguë myéloïde avec réarrangement <i>MECOM</i></p> <p>Leucémie aiguë myéloïde avec réarrangement <i>NUP98</i></p> <p>Leucémie aiguë myéloïde avec mutation de <i>NPM1</i></p> <p>Leucémie aiguë myéloïde avec mutation de <i>CEBPα</i></p> <p>Leucémies aiguës myéloïdes associées à des anomalies liées aux myélodysplasies [Mutation <i>ASXL1</i>, <i>BCOR</i>, <i>EZH2</i>, <i>SF3B1</i>, <i>SRSF2</i>, <i>STAG2</i>, <i>U2AF1</i>, <i>ZRSR2</i>, caryotype complexe, monosomies (5,7,13), del 11q, del 12p, del 17p]</p>
<p><b>LAM définie par différenciation</b></p> <p>Leucémie aiguë myéloïde avec différenciation minimale</p> <p>Leucémie aiguë myéloïde sans maturation</p> <p>Leucémie aiguë myéloïde avec maturation</p> <p>Leucémie aiguë basophile</p> <p>Leucémie aiguë myélomonocytaire</p> <p>Leucémie aiguë monocytique</p> <p>Leucémie aiguë érythroïde</p> <p>Leucémie aiguë mégacaryocytaire</p>
<p><b>Sarcome myéloïde</b></p>
<p><b>LAM post traitements cytotoxiques</b></p> <p>Antécédents documentés de : -Traitement par chimiothérapie -Large champ d'irradiation -Exposition aux inhibiteurs de <i>PARP1</i></p>
<p><b>LAM associées à des anomalies constitutionnelles</b></p> <p>Mutations constitutionnelles de <i>DDX41</i>, <i>CEBPα</i>, <i>TP53</i>, <i>RUNX1</i>, <i>ANKRD26</i>, <i>GATA2</i>...</p> <p>Téломéropathies, anémie de Fanconi, trisomie 21...</p>

**Tableau 4 - Classification des LAM selon l'OMS 2022, Khoury et al.** <sup>12</sup>

*B – Classification ICC / ELN 2022*

La classification ICC (International Consensus Classification) propose une classification des LAM avec quelques nuances vis-à-vis de la classification OMS notamment le seuil de blastes permettant de retenir le diagnostic. Un seuil de 10% de blastes serait suffisant pour les LAM présentant certaines anomalies génétiques récurrentes (tandis que l’OMS n’a pas préféré retenir de nouveau seuil). Il n’y pas de groupe spécifique pour les LAM avec caractéristiques myélodysplasiques (LAM-MR pour l’OMS). En revanche, en cas de présence d’anomalies cytogénétiques et génétiques associées aux myélodysplasies, la pathologie sera classée LAM si blastose  $\geq 20\%$  et SMD/LAM si la blastose est comprise entre 10 et 19%. Les LAM secondaires à un traitement cytotoxique n’ont pas de groupe spécifique mais cela reste une donnée importante associée au diagnostic (cf tableau 5). La classification pronostique prend en compte les anomalies cytogénétiques et moléculaires. Cette classification est reprise par l’ELN qui fait référence en pratique clinique et sur lesquelles sont basées les décisions thérapeutiques.

<p><b>Blastes &gt; 10% et anomalies génétiques récurrentes :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- t(8;21)(q22;q22. 1)/<i>RUNX1::RUNX1T1</i></li> <li>- Inv(16)(p13. 1q22) ou t(16;16)(q13. 1;q22)/<i>CBFB::MYH11</i></li> <li>- t(15;17)(q24;q21)/<i>PML::RARA</i></li> <li>- t(6;9)(p23;q34. 1)/<i>DEK::NUP214</i></li> <li>- t(v;11q23.3)/<i>KMT2A</i>-réarrangé</li> <li>- inv(3)(q21.3q26.2) ou t(3;3)(q21.3;q26.2)/<i>GATA2, MECOM (EVI1)</i></li> <li>- Mutation de <i>NPM1</i></li> <li>- Mutation “in frame” de <i>CEBPa</i> b-zip</li> </ul>	
<b>Sarcome myéloïde</b>	
<p><b>Blastes &gt;20% et anomalies génétiques récurrentes :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mutation d’<i>ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1</i>, ou <i>ZRSR2</i></li> <li>- Mutation de <i>TP53</i></li> <li>- -5 ou del 5q, -7, -17 ou del(17q), i(17q), del(20q), +8</li> <li>- Caryotypes monosomiques (hors X ou Y)</li> <li>- Caryotypes complexes (<math>\geq 3</math> anomalies)</li> <li>- <b>t(9;22)(q34. 1;q11.2)/<i>BCR::ABL1</i></b></li> </ul>	<p><b>SMD/LAM si Blastes 10-19%</b></p>

*Tableau 5 - Critères diagnostiques et seuils de blastes nécessaires selon la classification ICC 2022* <sup>24</sup>



La classification ICC a été reprise par le groupe ELN qui a émis des recommandations diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques en stratifiant 3 groupes de risque : favorable, intermédiaire, défavorable (cf tableau 6).

Pronostic	Anomalies génétiques
<b>Favorable</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▫ t(8;21)(q22;q22.1)/<i>RUNX1::RUNX1T1</i></li> <li>▫ Inv(16)(p13.1;q22) ou t(16;16)(q13.1;q22)/<i>CBFB::MYH11</i></li> <li>▫ t(15;17)(q24;q21)/<i>PML::RARα</i></li> <li>▫ Mutation de <i>NPM1</i> sans mutation de <i>FLT3-ITD</i></li> <li>▫ Mutation “in frame” de <i>CEBPα</i> b-zip</li> </ul>
<b>Intermédiaire</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Caryotype normal</li> <li>▫ t(9;11)(p21.3;q23.3)</li> <li>▫ Anomalies non classées favorables ni défavorables</li> <li>▫ Mutation de <i>FLT3-ITD</i> (avec ou sans mutation <i>NPM1</i>)</li> </ul>
<b>Défavorable</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▫ t(6;9)(p23;q34.1)/<i>DEK::NUP214</i></li> <li>▫ t(v;11q23.3)/<i>KMT2A</i>-réarrangé</li> <li>▫ t(9;22)(q34.1;q11.2)/<i>BCR::ABL1</i></li> <li>▫ t(8;16)(p11;p13)/<i>KAT6A::CREBBP</i></li> <li>▫ inv(3)(q21.3q26.2) ou t(3;3)(q21.3;q26.2)/<i>GATA2, MECOM (EVI1)</i></li> <li>▫ t(3q26.2;v)/<i>MECOM (EVI1)</i>-réarrangé</li> <li>▫ -5 ou del 5q, -7, -17/abn(17p)</li> <li>▫ Caryotypes monosomiques (hors X ou Y)</li> <li>▫ Caryotypes complexes (≥ 3 anomalies)</li> <li>▫ Mutation d'<i>ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1</i> ou <i>ZRSR2</i></li> <li>▫ Mutation <i>TP53</i></li> </ul>

**Tableau 6 - Classification pronostique au diagnostic de LAM adapté d'après Döhner et al., « Diagnosis and Management of AML in Adults ». <sup>11</sup>**

## VI - Evaluation de la réponse au traitement (selon l'ELN 2022)<sup>11</sup>

A l'issue de l'induction, l'objectif est d'obtenir une rémission cytologique définie par la présence de moins de 5% de cellules blastiques sur le myélogramme.

La rémission complète est définie par une rémission cytologique, l'absence de lésion extra-médullaire et une récupération hématologique avec polynucléaires neutrophiles (PNN) > 1 G/L et taux de plaquettes > 100 G/L en opposition à la rémission complète hématologique (RCh : PNN > 0,5 G/L et plaquettes > 50 G/L) ou avec récupération hématologique incomplète (RCi : PNN < 1 G/L ou plaquettes < 100 G/L).

En l'absence de rémission cytologique (persistance de > 5% de blastes au myélogramme), on considère le patient en échec d'induction et il est proposé une chimiothérapie de rattrapage. La LAM est dite réfractaire selon l'ELN s'il n'est pas obtenu de rémission cytologique après l'induction et un rattrapage.

L'ELN 2022 ajoute aux critères de réponse, l'évaluation de la MRD en cytométrie de flux ou biologie moléculaire en cas de présence d'un marqueur suivable (rémission complète avec MRD négative ou positive).

La rechute cytologique est définie par une blastose médullaire > 5%, la réapparition de blastes sanguins sur 2 prélèvements à une semaine d'intervalle ou la présence d'une lésion extra-médullaire. Plus récemment est venue s'ajouter la notion de rechute moléculaire qui correspond à l'ascension du dosage de la maladie résiduelle (MRD négative qui se positive, ou augmentation  $\geq 1$ log entre deux MRD positives). Ceci nécessite deux dosages consécutifs pour confirmer la rechute moléculaire.

Statut de la réponse	Avec évaluation de la MRD	Critères
Rémission complète (RC)	RC MRD -/+	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Absence de blaste dans le sang périphérique</li> <li>• &lt; 5% de blastes médullaires</li> <li>• PNN &gt; 1 G/L <b>et</b> plaquettes &gt; 100 G/L</li> <li>• Absence de maladie extra-médullaire</li> </ul>
Rémission complète hématologique (RCh)	RCh MRD-/+	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PNN &gt; 0,5 G/L <b>et</b> plaquettes &gt; 50 G/L</li> <li>• Autres critères de RC remplis</li> </ul>
Rémission complète avec récupération hématologique incomplète (RCi)	RCi MRD -/+	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PNN &lt; 1 G/L <b>ou</b> plaquettes &lt; 100 G/L</li> <li>• Autres critères de RC remplis</li> </ul>
Clairance blastique (MLFS : Morphologic leukemia-free state)		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Absence de blaste dans le sang périphérique</li> <li>• &lt; 5% de blastes médullaires</li> <li>• Absence de maladie extra-médullaire</li> <li>• Absence de récupération hématologique</li> </ul>
Maladie réfractaire		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Absence de RC, RCh ou RCi au moment de l'évaluation (après 2 traitements d'induction ou après 6 mois de traitements non intensifs)</li> </ul>
Rechute cytologique		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blastes médullaires &gt; 5 %</li> <li>• Réapparition de blastes dans le sang périphérique (b)</li> <li>• Apparition d'une localisation extra-médullaire</li> </ul>
Rechute moléculaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Conversion d'une MRD négative en positive</li> <li>• Augmentation MRD positive <math>\geq 1 \log 10</math></li> </ul>	

(a) Selon seuil de sensibilité en fonction du marqueur en biologie moléculaire (qPCR) ou en cytométrie de flux.

(b) Sur 2 prélèvements différents, à une semaine d'intervalle

**Tableau 7 - Evaluation de la réponse au traitement selon Döhner et al.** <sup>11</sup>

## VII – Principe de traitements en première ligne

Les traitements de la LAM ont longtemps été dominés par la chimiothérapie intensive et le dogmatique 3+7 ainsi que les agents hypométhylants pour les patients trop fragiles. Grâce notamment aux avancées de la biologie moléculaire et aux essais cliniques réalisés, nous voyons de nouvelles stratégies et thérapies ciblées venir enrichir l'arsenal thérapeutique actuel.

Le choix du traitement, fait en réunion de concertation pluridisciplinaire, tient compte des caractéristiques du patient (état général, âge, comorbidités) et de la maladie (caractéristiques dysplasiques, caractéristiques génétiques, moléculaires et risque de rechute).

En effet, il a été observé des différences de résultats suite à une chimiothérapie intensive selon les caractéristiques du patient, notamment l'âge<sup>25</sup> avec plus de décès précoces et moins de rémission complète. Par ailleurs, l'état général au diagnostic évalué par l'ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ou l'indice de Karnofsky est aussi un facteur discriminant.<sup>26</sup>

Il apparaît aussi important et notamment chez les patients âgés d'évaluer leurs comorbidités et plusieurs scores ont montré leur intérêt dans la sélection des patients (Charlson<sup>27</sup>, Sorrow ou HTCTI : haematopoietic cell transplantation comorbidity index<sup>28</sup>).

### *A – Patients “fit”*

En l'absence de consensus, un patient “fit” présente un bon état général et est en capacité de recevoir et de tolérer un traitement dit “intensif”. Comme évoqué précédemment, il existe des scores évaluant le poids des comorbidités (Sorrow, Charlson) et une évaluation onco-gériatrique est primordiale avant de débiter un traitement intensif chez les patients âgés.

Le traitement se déroule en plusieurs phases que sont : l'induction avec pour objectif d'obtenir une rémission complète avant de débiter des traitements dits de consolidation qui visent à diminuer le risque de rechute en augmentant la profondeur de la réponse et parfois obtenir une guérison. Le patient peut se voir par la suite proposer une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

## 1) Induction

Le traitement intensif d'induction de référence est le "3+7". Il représente le traitement de choix des LAM depuis plus de 40 ans.<sup>29</sup> Il associe deux chimiothérapies que sont la cytarabine et une anthracycline.

La cytarabine est un agent cytotoxique, analogue de la pyrimidine bloquant le cycle cellulaire en phase S. Son administration durant l'induction se fait en perfusion intraveineuse continue à la dose de 100 à 200 mg/m<sup>2</sup>/jour selon l'âge, pendant 7 jours.

Les anthracyclines sont des agents cytotoxiques intercalants et des inhibiteurs de la topoisomérase II. L'anthracycline utilisée dépend globalement des habitudes de chaque centre ou groupes coopérateurs. Le choix est fait entre la daunorubicine (60 à 90 mg/m<sup>2</sup> pendant 3 jours), l'idarubicine (8 ou 9 mg/m<sup>2</sup> pendant 5 jours ou 12 mg/m<sup>2</sup> pendant 3 jours) ou plus rarement la mitoxantrone (12 mg/m<sup>2</sup> pendant 3 jours).<sup>30</sup>

Il a été récemment montré un avantage à l'ajout de lomustine (agent alkylant) au 3+7 chez les sujets de plus de 60 ans (gain sur le pourcentage de rémission à l'issue de l'induction 84.7% versus 74,9% et sur la survie globale à 2 ans 56% versus 48%).<sup>31</sup> C'est le schéma retenu par le groupe coopérateur du FILO pour les patients âgés de plus de 60 ans éligibles à un traitement intensif.

Le CPX-351 est une formulation liposomale d'une combinaison fixe de daunorubicine et de cytarabine avec un ratio moléculaire de 1/5. Cette formulation permet une accumulation plus importante de la chimiothérapie dans les cellules leucémiques et une activité anti-tumorale accrue. L'étude CLTR0310-301 de phase III a montré un avantage en survie chez les patients de plus de 60 ans avec LAM associées à des caractéristiques myélodysplasiques ou secondaires à un traitement par rapport au 3+7 ce qui lui vaut une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour les leucémies aiguës myéloblastiques nouvellement diagnostiquées, secondaires à un traitement ou avec anomalies associées aux myélodysplasies. A noter que cette AMM a été obtenue en rapport avec la classification OMS 2017, il sera peut-être nécessaire de réévaluer son indication à la lumière des nouvelles classifications établies en 2022.<sup>32</sup>

On assiste actuellement à l'arrivée de thérapies ciblées notamment les inhibiteurs de *FLT3* en cas de mutation de *FLT3* retrouvée au diagnostic. Le chef de file est la midostaurine, en prise orale biquotidienne dont l'essai RATIFY montre l'amélioration sur la survie globale chez les patients atteints de LAM *FLT3*-ITD ou TKD muté.<sup>22</sup> Il vient s'ajouter au traitement d'induction

par 3+7, au traitement de consolidation et est poursuivi en maintenance (en Europe) pour une durée de 1 an. Il est pour l'instant le seul à avoir l'AMM en première ligne en association à la chimiothérapie intensive. Depuis, d'autres inhibiteurs de *FLT3* ont été ou sont en cours d'évaluation pour son adjonction en première ligne (quizartinib dans l'essai de phase 3 Quantum First<sup>33</sup> et gilteritinib dans l'essai de phase 3 international conduit par le groupe HOVON, (NCT04027309).

Sont aussi en cours d'évaluation dans cette indication, les inhibiteurs d'*IDH1* (ivosidenib) ou *IDH2* (enasidenib), eux aussi en cours d'évaluation en essai de phase 3 international (NCT03839771) conduit par le groupe HOVON chez les patients présentant une mutation d'*IDH1* ou *IDH2* respectivement.

Cette induction se réalise en hospitalisation dans un service d'hématologie avec chambre à flux laminaire durant aux alentours de 4 semaines. En effet, suite à la chimiothérapie d'induction, une aplasie profonde s'installe durant environ 3 à 4 semaines. Cette période est marquée par un haut risque infectieux nécessitant une antibiothérapie à large spectre en cas d'épisode fébrile ainsi qu'une prophylaxie antifongique devant une durée d'aplasie que l'on qualifie de prolongée. Le patient sera amené à être transfusé de manière itérative en culots globulaires ainsi qu'en concentrés plaquettaires.

## 2) Consolidation

Après obtention de la rémission, il est nécessaire de poursuivre avec des traitements de consolidation afin d'éviter ou de diminuer le risque de rechute qui est à ce stade inévitable.

Celui-ci fait appel à la cytarabine à dose intermédiaire (1500 mg/m<sup>2</sup>) ou haute dose (3g/m<sup>2</sup>) selon un mode d'administration bi-journalier J1-J2-J3 ou J1-J3-J5. Il n'a pas été démontré statistiquement d'amélioration de la survie avec l'utilisation d'hautes doses de cytarabine. En revanche, le niveau de toxicité est plus élevé notamment neurologique (cérébélite toxique) et gastro-intestinale.<sup>34</sup> A noter que le schéma J1-J2-J3 permet de réduire la durée de la neutropénie vis-à-vis du schéma J1-J3-J5.<sup>35</sup> Ainsi, les recommandations ELN 2022 proposent une stratégie de consolidation par 3 à 4 cycles de cytarabine à dose intermédiaire (soit 1000 à 1500 mg/m<sup>2</sup>). En cas de mutation *FLT3*, la midostaurine est ajoutée à la cytarabine à la dose de 50 mg matin et soir de J8 à J21 de chaque cycle.

En cas de LAM avec caractéristiques myélodysplasiques, une consolidation par CPX est recommandée (65 U/m<sup>2</sup> à J1 et J3 vs 100 U/m<sup>2</sup> à J1, J3 et J5 durant l'induction). Un à deux cycles peuvent être réalisés avant si possible de réaliser une allogreffe devant un risque élevé de rechute.<sup>11</sup>

Cette chimiothérapie de consolidation reste une étape nécessaire même en cas de projet d'allogreffe comme le suggère une récente étude avec un gain en survie par rapport aux patients allant directement à l'allogreffe après l'obtention d'une rémission à l'issue de l'induction. En revanche dans ces cas-là, il ne sera réalisé qu'un à deux cycles afin de réaliser la greffe dans un délai rapide et dans de bonnes conditions.

### 3) Allogreffe

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est une procédure visant à lutter contre le risque de rechute et obtenir une guérison.

Les cellules souches hématopoïétiques du donneur sont réinjectées après un traitement de conditionnement chez le receveur. L'objectif est de rétablir une immunité anti-tumorale envers les cellules leucémiques en amenant un nouveau système immunitaire. C'est l'effet GVL (greffon versus leucémie). Cet effet est parfois accompagné de réactions dites de GVH (greffon versus hôte). Ceci représente l'activation du système immunitaire du donneur contre le receveur. Elle est responsable d'une morbi-mortalité importante avec notamment des atteintes digestives, hépatiques et cutanées pour ne citer que les plus fréquentes.

L'allogreffe est une procédure lourde et invasive avec une mortalité liée au traitement (TRM) importante. La sélection des patients (âge, comorbidités) ainsi que du donneur est primordiale. En effet, plusieurs types de donneur existent : génoïdientique, phénoïdientique, haploïdientique ou sang de cordon. Par ailleurs, le développement de conditionnements d'intensité réduite a permis de réduire la mortalité liée au traitement et a ouvert la possibilité de l'allogreffe à de nombreux patients plus âgés ou comorbides.<sup>36 37</sup> Plusieurs scores ont été développés afin d'évaluer les risques de la procédure, l'éligibilité du patient, parmi lesquels l'EBMT risk score<sup>38</sup> (prenant en compte l'âge du patient, le type de maladie, le type de donneur et le délai entre le diagnostic et la greffe) ou encore le score de Sorrow (ou HCT-CI).<sup>39</sup>

L'indication d'allogreffe repose sur une balance bénéfice/risque complexe où le risque de rechute est évalué en fonction des caractéristiques de la leucémie ainsi que de sa réponse au traitement, d'autant plus avec l'avènement de la maladie résiduelle. Pour simplifier, nous pouvons retenir qu'en première rémission, l'allogreffe n'est pas retenue pour les patients de risque favorable sous réserve d'une réponse optimale en maladie résiduelle. En revanche, elle l'est pour les patients défavorables ou en rechute/réfractaire. L'indication d'allogreffe chez les patients de risque intermédiaire est moins consensuelle mais semble pouvoir être décidée en fonction de la maladie résiduelle.<sup>40</sup>

#### 4) Entretien

Le traitement d'entretien a pour but de limiter le risque de rechute et prolonger la rémission complète notamment chez les patients ne recevant pas d'allogreffe. Les traitements d'entretien pouvaient faire appel aux androgènes ou à des agents de chimiothérapie en prise orale (purinethol-méthotrexate). L'arrivée des thérapies ciblées relance l'intérêt autour de cette stratégie. L'objectif est d'obtenir un avantage en survie globale et pas seulement en survie sans rechute.

Ainsi, l'essai RATIFY proposait un entretien par midostaurine pendant un an mais ne s'appuie pas sur des données comparatives spécifiquement pour la période d'entretien (la midostaurine était donnée durant l'induction, consolidation puis entretien vs placebo). Son intérêt reste débattu puisqu'il n'est actuellement approuvé qu'en Europe.<sup>22</sup>

Plus récemment, l'étude de phase 3 QUANTUM First testait l'ajout du quizartinib à une induction par chimiothérapie intensive, aux traitements de consolidation puis en entretien pendant 3 ans à la dose de 40 mg/jour. Après un suivi médian de 39 mois, la survie globale dans le bras quizartinib était de 31,9 mois contre 15,1 mois dans le bras placebo.<sup>33</sup>

L'azacitidine orale a récemment démontré son intérêt et a obtenu son AMM en juin 2021 dans le cadre du traitement de maintenance des LAM en rémission complète après traitement d'induction et non éligible à une procédure d'allogreffe. En effet, l'étude QUAZAR a testé la prise d'azacitidine orale 300 mg de J1 à J14 de cycle de 28 jours jusqu'à progression versus placebo. Les patients étaient des sujets âgés de pronostic intermédiaire (86%) ou défavorable (14%). La médiane d'OS était significativement supérieure dans le bras azacitidine (24,7 mois vs 14,8 mois).<sup>41</sup>



## *B – Patients “unfit”*

Les patients âgés représentent la majorité des patients atteints de LAM avec pour rappel une médiane d'âge au diagnostic d'environ 70 ans. Ceux-ci ont, encore de nos jours, un pronostic nettement plus péjoratif que les patients plus jeunes, d'une part en rapport avec les caractéristiques de leur LAM (caryotype complexe, caractéristiques myélodysplasiques...) et d'autre part lié à leur tolérance à un traitement intensif.<sup>25</sup> Des stratégies moins intensives ont été développées faisant notamment appel à des agents hypométhylants tels que l'azacitidine, la cytarabine à faible dose ou encore plus récemment l'ajout de thérapies ciblées à l'azacitidine.

### 1) Azacitidine monothérapie

L'azacitidine est un agent hypométhylant qui vise à inhiber l'ADN méthyltransférase. Ceci est un mécanisme épigénétique visant à réactiver un gène suppresseur de tumeur qui aurait été inactivé. Un autre mécanisme évoqué serait l'activation de l'apoptose.<sup>42</sup>

L'azacitidine s'administre par injections sous cutanées à raison de 2 injections par jour pendant 7 jours, tous les 28 jours. C'est un traitement suspensif poursuivi jusqu'à progression. Il permet l'obtention d'une rémission complète dans 15 à 20 % des cas. Il a été démontré une amélioration de la survie en comparaison aux soins de supports avec une survie médiane estimée à 10,4 mois<sup>43</sup> (9,6 mois dans le bras contrôle de l'étude plus récente VIALE-A<sup>44</sup>).

Il est globalement bien toléré et possible à effectuer en ambulatoire avec l'aide des hôpitaux de jour et d'hospitalisation à domicile (HAD). Il est longtemps resté le traitement de référence des patients les plus fragiles.

### 2) Association « AZA + thérapies ciblées »

L'avènement des thérapies ciblées bénéficie aussi aux patients unfit de par leur profil de toxicité moins important que la chimiothérapie intensive. Parmi ces thérapies ciblées, le venetoclax a révolutionné la prise en charge des patients unfit.

Le venetoclax est un inhibiteur de Bcl-2, protéine anti-apoptotique surexprimée dans les blastes leucémiques.<sup>45</sup> Son association avec l'azacitidine est devenue récemment le standard de

traitement des patients unfit après l'étude de phase 3 VIALE-A qui comparait l'association vs azacitidine monothérapie.<sup>44</sup>

Un cycle correspond à l'administration d'azacitidine à 75 mg/m<sup>2</sup>/j pendant 7 jours (J1-J7) et de venetoclax à 400 mg/jour de J1 à J28 en prise orale. L'introduction de venetoclax nécessite un ramp-up de dose (100 mg à J1, 200 mg à J2 puis 400 mg à J3) afin de limiter le risque de syndrome de lyse tumorale. L'âge médian dans l'étude VIALE-A était de 76 ans. On y retrouvait un gain de survie globale en faveur de l'association avec une survie moyenne de 14,7 mois vs 9,6 mois avec l'AZA seule. Le temps moyen pour obtenir une réponse était de 1,3 mois (vs 2,8 mois dans le bras contrôle). Ce traitement est devenu le standard de traitement ayant en plus l'avantage de pouvoir être réalisé en ambulatoire, dans certains cas dès le premier cycle.

Par ailleurs, l'étude AGILE<sup>46</sup>, phase 3 testant l'association de l'azacitidine à l'ivosidenib (inhibiteur d'*IDH1* muté) en première ligne a montré une OS nettement supérieure dans le bras azacitidine + ivosidenib vs azacitidine + placebo (29 mois vs 7,9 mois).<sup>47</sup> C'est donc une option de choix pour les patients non éligibles aux traitements intensifs et mutés *IDH1*. L'ivosidenib se prend *per os*, à la dose de 500 mg/jour. A noter qu'il a été observé un syndrome de différenciation dans 14% des cas.

De nombreux essais cliniques testent différentes associations avec l'azacitidine ("aza + thérapie ciblées") voire même l'association de plusieurs thérapies ciblées en triplet (aza-venetoclax-gilteritinib)<sup>48</sup> ou immunothérapie (aza-ven-magrolimab : ENHANCE-3<sup>49</sup>).

## Deuxième partie : Hémopathies myéloïdes *BCR::ABL* positives

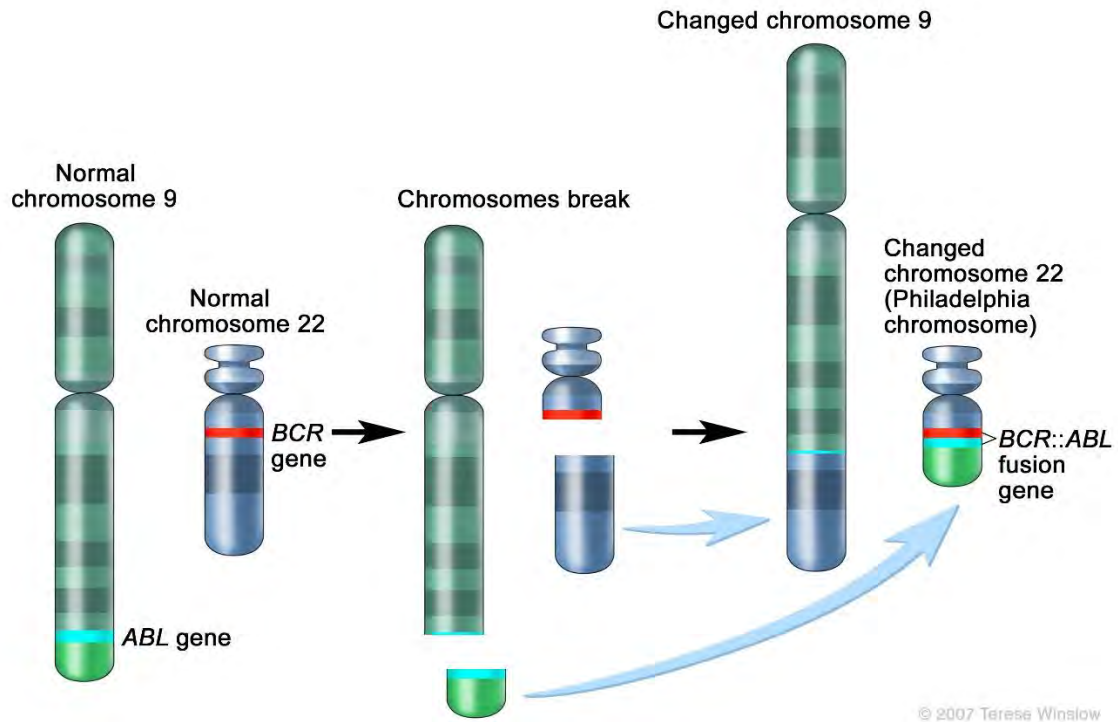
### I – Histoire et découverte du Chromosome Philadelphie

En 1845, John Bennett et Rudolf Virchow publiaient une série de cas de patients présentant une hyperleucocytose associée à une hépato-splénomégalie qui seraient plus tard connus sous le nom de leucémie myéloïde chronique (LMC).<sup>50</sup> Cent ans plus tard, le développement de la technique du caryotype a permis à Peter Nowell et David Hungerford d'identifier un chromosome anormal chez ces patients atteints de LMC.<sup>51</sup> Il est dénommé "chromosome Philadelphie" du nom de la ville où il a été découvert.

Cette découverte relie pour la première fois une anomalie chromosomique à une pathologie proliférative ce qui constitue une révolution et le début d'un nouveau paradigme dans la médecine onco-hématologique. En 1973, le Dr Janet Rowley identifie plus spécifiquement cette anomalie chromosomique mettant en évidence une translocation réciproque équilibrée entre le chromosome 9 et le chromosome 22, soit la maintenant célèbre  $t(9;22)$ .<sup>52</sup> Quelques années plus tard, les gènes impliqués dans cette translocation sont identifiés.

D'une part, le gène *ABL1* (Abelson), présent sur le chromosome 9 (9q34.12, 12 exons) est un pro-oncogène codant pour une protéine tyrosine-kinase impliquée dans plusieurs mécanismes, notamment la division cellulaire, l'adhésion, la différenciation et la réponse au stress. L'activité de cette protéine est régulée négativement par son domaine SH3 dont sa délétion entraîne l'activité oncogène de la protéine.<sup>53</sup>

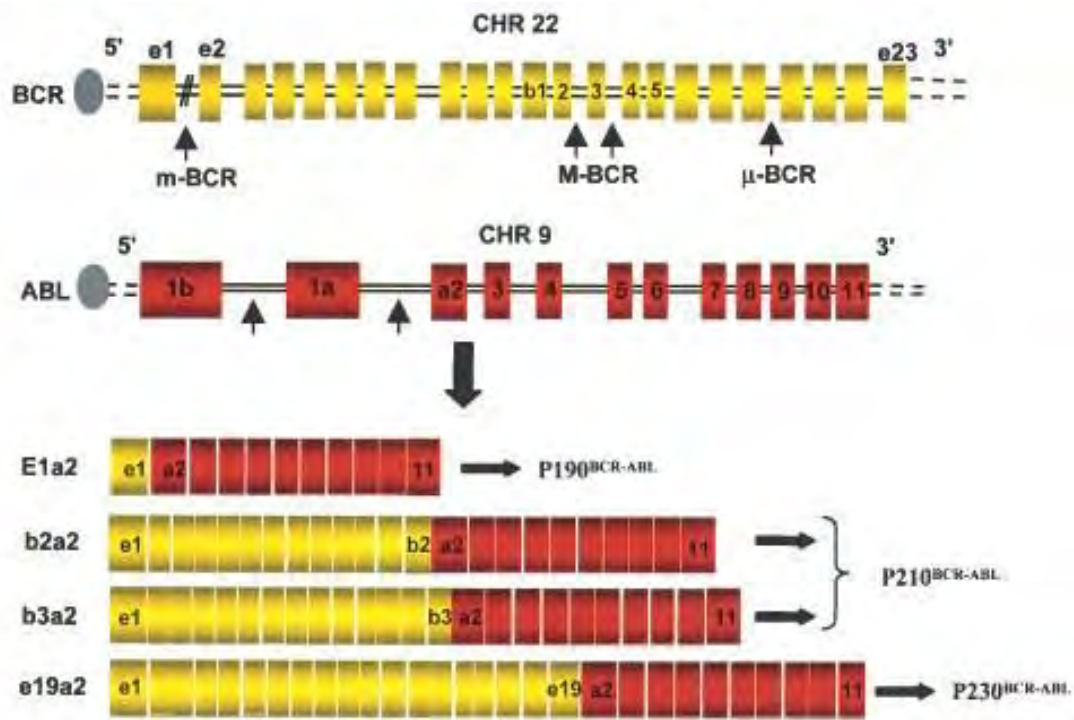
Le gène *BCR* (Breakpoint Cluster Region) a été identifié comme point de cassure de toutes les translocations. Il se situe sur le chromosome 22 (22q11.23, 23 exons). Sa fonction n'est pas totalement comprise, il possède une active sérine/thréonine kinase ainsi qu'une activité GRPase.<sup>54</sup>



**Figure 2 - Illustration de la  $t(9;22)$  d'après National Cancer Institute**

Cette translocation  $t(9;22)$  (q34;q11.2) va donc être à l'origine d'un gène de fusion nommé *BCR::ABL* qui va coder pour une protéine tyrosine-kinase (protéine BCR::ABL1) constitutionnellement activée favorisant la prolifération cellulaire et bloquant l'apoptose.

Plusieurs isotypes de cette protéine sont retrouvés en fonction du point de cassure. Ainsi, le point de cassure majoritaire (M-BCR pour Major BCR) sera à l'origine du transcrit b2a2 ou b3a2 en fonction de l'exon concerné, ils coderont tous deux pour la protéine p210. Des points de cassure alternatifs ont été décrits tels que le m-BCR (minor BCR) à l'origine du transcrit e1a2 pour la protéine p190 et  $\mu$ -BCR (micro BCR) pour le transcrit e19a2 et la protéine p230.



*Figure 3 - Illustration des points de cassure des gènes BCR et ABL1 et structure des transcrits chimériques d'après Salesse et al <sup>55</sup>*

## II – La Leucémie Myéloïde Chronique (LMC)

### *A) Définition*

La leucémie myéloïde chronique est une maladie hématologique proliférative (syndrome myéloprolifératif) axée sur la lignée granuleuse, en rapport avec une population clonale de cellules hématopoïétiques. Ces cellules sont le siège d'une translocation équilibrée entre le chromosome 9 et 22 donnant lieu à une protéine de fusion (BCR::ABL1) à activité tyrosine-kinase constitutionnellement activée. Elle est responsable d'une prolifération cellulaire et d'un avantage de survie. Il n'y a en revanche pas de blocage de maturation.

Cette maladie reste un modèle, de par son histoire et sa compréhension.

En effet, la mise en évidence du chromosome Philadelphie et plus tard, l'arrivée d'une thérapie ciblée, ont révolutionné le domaine de l'oncohématologie. Ces avancées ont aussi permis de bouleverser le pronostic de cette pathologie.

### *B) Epidémiologie et facteurs de risque*

La LMC est une maladie rare, son incidence est estimée à 1 cas pour 100 000 habitants/an. En 2018, il a été recensé 872 nouveaux cas en France avec une discrète prédominance masculine (sex-ratio = 1,22). L'âge médian au diagnostic est de 61 ans (registre 1990-2015).

La survie à 5 ans s'est nettement améliorée avec l'arrivée des inhibiteurs de tyrosine-kinase (ITK) aux débuts des années 2000, atteignant 81% pour les patients diagnostiqués entre 2010 et 2015. La survie observée tend vers la survie nette standardisée sur ce registre (81% vs 85%) ce qui montre que les patients décèdent maintenant le plus souvent d'autres pathologies que de leur LMC. <sup>1</sup>

Peu de facteurs de risque de développer une LMC ont été identifiés. On retient des facteurs tels que l'âge, le sexe masculin<sup>56</sup> et l'exposition au benzène ou aux radiations ionisantes.<sup>57</sup>

### *C) Physiopathologie*

La translocation t(9;22) entraîne une dérégulation de l'activité du domaine tyrosine kinase d'ABL. Par un phénomène de phosphorylation, l'activation constitutionnelle de la tyrosine kinase entraîne la stimulation des voies de signalisation intra-cellulaire (voies *RAS*, *JAK*, *STAT*, *PI3K*).

Cette cascade d'activation favorise la prolifération, la survie (propriétés anti-apoptotiques) et l'instabilité génomique.

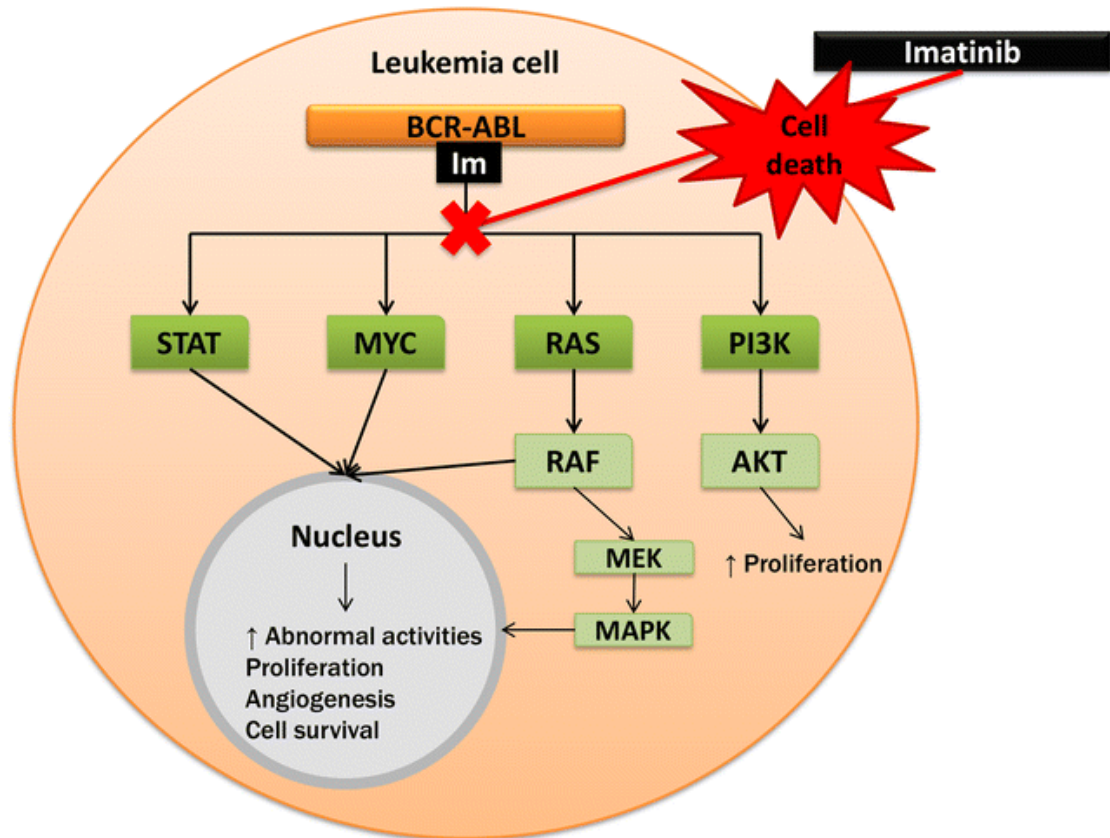


Figure 4 - Voies de signalisation intracellulaires associées à BCR::ABL d'après Repsold et al <sup>58</sup>

#### D) Diagnostic

La LMC est majoritairement diagnostiquée en phase chronique (définie plus tard) et le plus souvent chez des patients asymptomatiques.

Elle est habituellement révélée par une hyperleucocytose sur la numération sanguine. La formule retrouve classiquement une hyperleucocytose neutrophile, une éosinophilie, une basophilie et une myélémie pouvant révéler des cellules immatures.

Ces anomalies sont chroniques, nécessitant d'éliminer une cause réactionnelle.

Par ailleurs, il peut être observé une thrombocytose associée ou inversement des cytopénies en cas de formes avancées.

Le patient peut présenter des symptômes aspécifiques que sont l'asthénie, l'anorexie, les sueurs nocturnes ou l'apparition d'une splénomégalie (parfois responsable de douleurs ou sensation de pesanteur abdominale).

Le diagnostic repose sur la mise en évidence de la présence de la translocation t(9 ;22) et de son transcrit. Il est recommandé de réaliser une ponction médullaire afin de réaliser :

- Un myélogramme qui décrit classiquement une moelle riche avec une hyperplasie de la lignée granuleuse, le pourcentage de blaste est nécessaire pour déterminer dans quelle phase de la LMC on se trouve.
- Un caryotype pouvant mettre en évidence le chromosome Philadelphie et rechercher la présence d'anomalies cytogénétiques additionnelles.
- Une FISH permettant la mise en évidence de la translocation t(9;22) avec une meilleure sensibilité que le caryotype peut être faite au cas par cas si le caryotype n'est pas contributif.
- Recherche du transcrit *BCR::ABL1* par biologie moléculaire (qPCR) qui est aussi possible sur prélèvement sanguin.

Il est souhaitable de réaliser une imagerie abdominale afin de pouvoir quantifier objectivement l'hépto-splénomégalie.

L'échographie est à favoriser en pratique courante de par son caractère non ionisant.

#### *E) Histoire naturelle / Evolution*

La LMC est une maladie qualifiée de triphasique (cf figure 5). En effet, avant l'apparition des ITK, l'histoire naturelle de la LMC voyait se succéder une phase dite chronique, une phase accélérée et une phase blastique qui menait alors rapidement au décès.



**Figure 5 - Evolution naturelle de la LMC avant l'apparition des ITK**

#### 1) Phase chronique

La phase chronique est la plus fréquente au diagnostic, environ 85% des cas, le plus souvent asymptomatique.

Elle est retenue « par défaut » si le patient ne présente aucun des critères d'accélération et qu'il est retrouvé < 10% de blastes au myélogramme ou dans le sang. Avant l'apparition des ITK, sa durée était estimée à 3 à 5 ans avant d'évoluer vers une forme accélérée.



## 2) Phase accélérée

La phase accélérée pouvait succéder à une phase chronique ou être diagnostiquée initialement. Les critères pour retenir une phase accélérée sont représentés dans le tableau ci-dessous.

Devant la nette diminution des formes chroniques évoluant vers une phase accélérée en lien avec le succès des ITK, l'OMS a révisé en 2022 cette dénomination et l'a faite disparaître. En contrepartie, il a été mis l'accent sur les caractéristiques à haut risque de transformation des phases chroniques et de résistance au traitement.<sup>12</sup>

Critères OMS (2016)	ELN (2020)
Blastes 10 – 19 % (a)	Blastes 15 – 29 % (a) <b>OU</b> Blastes + Promyélocytes (> 30% et blastes <30%) (a)
Basophiles sanguins > 20 %	Basophiles sanguins > 20 %
Thrombopénie persistante < 100 G/L (b)	Thrombopénie persistante < 100 G/L (b)
Apparition d'anomalies cytogénétiques additionnelles sous traitement	Apparition d'anomalies cytogénétiques additionnelles sous traitement
Thrombocytose > 1 000 G/L résistante au traitement	
Augmentation de la splénomégalie ou de la leucocytose sous traitement	

(a) sanguins ou médullaires, (b) Non relié au traitement

**Tableau 8 - Critères diagnostiques de LMC en phase accélérée d'après Hochhaus, A et al<sup>59</sup>**

## 3) Phase blastique

De la même façon, la phase blastique peut être progressive ou diagnostiquée initialement. Elle correspond à une acutisation de la maladie. Celle-ci est myéloïde dans 2/3 des cas (LAM), contre 1/3 pour les lymphoïdes (LAL). Elle fait toute la gravité de cette pathologie avec une survie sans traitement n'excédant pas quelques mois. Les critères retenus étaient la présence d'une localisation extra médullaire ou un taux de blastes (sanguins ou médullaires) > 30 % pour l'ELN et > 20 % pour l'OMS.<sup>60</sup>

Nous reviendrons plus en détail dans les prochains paragraphes sur l'entité des phases blastiques de leucémie myéloïde chronique de lignée myéloïde (Chronic Myeloid Leukemia in Myeloid Blastic Phasis : CML-MBP).

#### *F) Scores pronostiques*

Des scores pronostics ont été conçus afin d'estimer la survie des patients au diagnostic et les distinguer dans des groupes de risque. Ceux-ci ont été réalisés chez des patients en phase chronique. Ils sont aussi primordiaux pour comparer les patients dans les essais thérapeutiques et ainsi évaluer les nouveaux traitements.

##### 1) Score de SOKAL

Le premier score validé est le score de SOKAL (1984), il prend en compte des facteurs simples et il consiste en un algorithme mathématique.<sup>61</sup>

Il dépend de l'âge, du pourcentage de blaste, du taux de plaquettes et de la taille de la rate. Il a permis de classer les malades en 3 groupes en termes de survie globale : faible risque ( $<0,8$ ), risque intermédiaire ( $0,8-1,2$ ) et haut risque ( $>1,2$ ).

Le taux de survie à 10 ans en fonction du score de SOKAL est estimé à 89% pour les patients de faible risque, 81% pour les risques intermédiaires et 75% pour les hauts risques. Initialement développé pour les patients traités par chimiothérapie, il reste utilisé malgré l'apparition de scores plus récents devant sa validation chez les patients traités par ITK (de 1ère et 2ème génération).<sup>62 63</sup>

##### 2) Score de Hasford

Parmi les autres scores, nous pouvons retenir le score de Hasford qui avait été développé dans un contexte de traitement par interféron- $\alpha$  pour lequel le score de SOKAL n'était pas satisfaisant. Les paramètres nécessaires à son calcul sont l'âge, la taille de la rate, les taux sanguins de plaquettes, d'éosinophiles et de basophiles. Il identifie lui aussi 3 niveaux de risque (faible, intermédiaire, haut).<sup>64</sup>

### 3) Score EUTOS et ELTS

A l'ère des ITK, le score EUTOS (2011) a vu le jour. Il évalue la probabilité d'une réponse cytogénétique complète à 18 mois de traitement par imatinib. Il se base sur deux facteurs que sont le taux de basophiles dans le sang et la taille de la rate. Il permet d'identifier 2 groupes de patients, de faible ou de haut risque.<sup>65</sup>

Plus récemment, le score ELTS (Eutos Long Term Survival, 2016) prédit le risque de décès lié à la LMC. Il prend en compte les mêmes paramètres que le score de SOKAL (âge, taux de plaquettes, taux de blastes sanguins, taille de la rate dépassant l'auvent costal). Il est à noter que l'impact de l'âge est moins fort que pour le score de SOKAL (notamment en lien avec la bonne tolérance de l'ITK vs la chimiothérapie). Il distingue 3 groupes de risque (faible < 1,568, intermédiaire 1,5680-2,2185 et haut risque > 2,2185).<sup>66</sup>

La probabilité de décès de la LMC dans les 6 ans est estimée à 2% pour le groupe de faible risque, de 5% pour le groupe intermédiaire et de 12% pour le groupe de haut risque.<sup>59</sup>

D'autres facteurs pronostiques sont explorés notamment les anomalies cytogénétiques additionnelles. Certaines anomalies sont de haut risque (trisomie 8, duplication du chromosome Philadelphie...) et prédisent une moins bonne réponse aux ITK et un risque majoré de progression.<sup>67</sup> A ce jour, il n'y a pas de score dédié mais le groupe de l'ELN recommande de considérer les patients porteurs de ces anomalies comme patients de haut risque et de les traiter comme tels.

#### *G) Evaluation de la réponse au traitement et suivi de la maladie*

Le suivi de la maladie est réalisé par le contrôle du taux de transcrit *BCR::ABL1*, dosé par qPCR sur prélèvement sanguin. Il permet de déterminer avec une grande sensibilité le niveau de réponse. Celui-ci est exprimé en pourcentage, selon une échelle logarithmique, l'International Scale (IS). Elle permet une évaluation standardisée (cf figure 6).

Il est recommandé de réaliser un contrôle tous les 3 mois pendant 1 an puis tous les 6 mois et des recommandations strictes ont été émises afin de qualifier la qualité de la réponse (cf tableau 9).

Un taux de transcrit < 1 % correspond à une réponse cytogénétique complète (CCyR).

L'objectif est d'obtenir et de maintenir une réponse moléculaire majeure (RMM ou RM3) définie par un taux de transcrit *BCR::ABL1* < 0,1 %.

La réponse moléculaire profonde (RM4) est définie par un taux de transcrite  $BCR::ABL1 < 0,01 \%$ . La RM4,5 ( $BCR::ABL1 < 0,0032 \%$ ) est un élément nécessaire (mais non suffisant) en cas d'objectif à terme d'interruption de traitement (TFR, treatment-free remission).

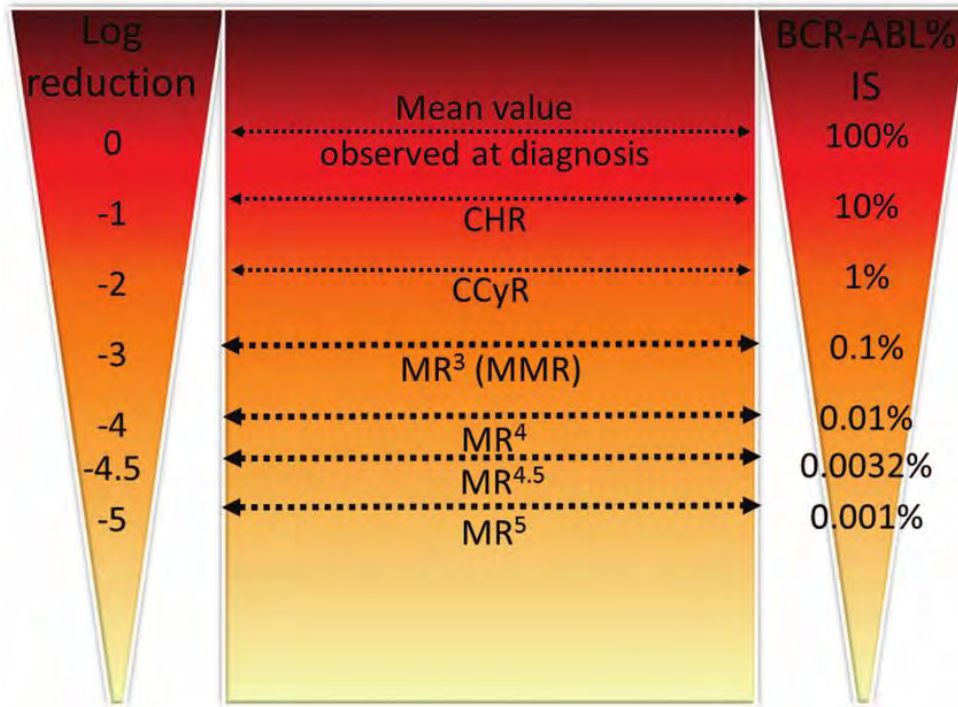


Figure 6 - International scale - Evaluation du taux de transcrite  $BCR::ABL$  selon Baccarani et al <sup>68</sup>

Délai d'initiation du traitement	Réponse optimale	Réponse sous optimale = Situation d'alerte	Echec
<b>3 mois</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>BCR::ABL1 &lt; 10 \%</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>BCR::ABL1 &gt; 10 \%</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>BCR::ABL1 &gt; 10 \%</math> si confirmé dans 1 à 3 mois</li> </ul>
<b>6 mois</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>BCR::ABL1 &lt; 1 \%</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>BCR::ABL1 &gt; 1-10\%</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>BCR::ABL1 &gt; 10 \%</math></li> </ul>
<b>12 mois</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>BCR::ABL1 &lt; 0,1 \%</math> (= RMM)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>BCR::ABL1 &gt; 0,1-1\%</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>BCR::ABL1 &gt; 1 \%</math></li> </ul>
<b>&gt; 12 mois</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>BCR::ABL1 &lt; 0,1 \%</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>BCR::ABL1 &gt; 0,1-1\%</math></li> <li>Perte de RMM</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>BCR::ABL1 &gt; 1 \%</math></li> <li>Apparition d'anomalies cytogénétiques de haut risque</li> <li>Apparition de mutation de résistance aux ITK</li> </ul>

Tableau 9 - Evaluation de la réponse au traitement par ITK selon Hochhaus et al <sup>59</sup>

La situation d'alerte n'est pas une situation d'échec, elle nécessite un monitoring rapproché, peut faire discuter la recherche de mutation de résistance ou d'éventuelles interactions médicamenteuses et vérifier l'observance du patient. La situation d'alerte, mais surtout l'échec, doit faire considérer un changement thérapeutique.

#### *H) Arsenal thérapeutique*

Comme évoqué précédemment, la LMC a vécu un bouleversement historique avec la découverte du chromosome Phi et le développement d'une thérapie ciblée que sont les inhibiteurs de tyrosine-kinase.

Historiquement, les patients pouvaient recevoir des traitements suspensifs comme l'hydroxyurée ou des traitements plus invasifs comme de la chimiothérapie (busulfan).

Le premier traitement curatif apparu fut l'allogreffe de CSH. La LMC était la première indication d'allogreffe en France dans les années 1980.

L'interféron- $\alpha$  a ensuite eu une place importante jusqu'à l'arrivée des ITK. L'interféron est cependant toujours utilisé notamment dans le cadre d'associations avec des ITK, sous sa forme pégylée.

Les traitements actuels sont quasi-exclusivement constitués par des ITK dont plusieurs générations ont vu le jour (cf tableau 10).

L'allogreffe de CSH reste un traitement curatif envisagé en cas d'acutisation de la maladie ou de résistance aux traitements.

##### 1) ITK de 1<sup>ère</sup> génération

- Imatinib (STI-571) :

Premier ITK développé, il est le chef de file de cette classe médicamenteuse. Il inhibe la phosphorylation par BCR::ABL en entrant en compétition avec l'ATP sur le site de liaison de la tyrosine-kinase. Il est spécifique pour BCR::ABL, c-kit et PDGFR.

Disponible aux débuts des années 2000, d'abord dans le cadre d'essais cliniques<sup>69 70</sup>, il a ensuite obtenu l'AMM en première ligne de traitement de la LMC à partir de décembre 2002.

La dose standard recommandée est de 400 mg/jour en une prise.

Il n'y a pas de contre-indication stricte, la tolérance rapportée est relativement bonne, avec majoritairement des troubles digestifs, musculo-squelettiques ainsi qu'une rétention hydro-sodée. En revanche, il est possible d'observer une toxicité hématologique pouvant nécessiter l'interruption transitoire du traitement ou une adaptation de posologie.

## 2) ITK de 2<sup>ème</sup> génération

Pour répondre aux situations d'intolérance ou de résistance à l'imatinib, il a été développé des ITK de 2<sup>ème</sup> génération. Ceux-ci ont tous été validés en première ligne de traitement ou en deuxième ligne en cas d'échec de l'imatinib ou d'un autre ITK de 2<sup>ème</sup> génération. Il est important de noter que les ITK de 2<sup>ème</sup> génération n'ont pas été comparés entre eux.

Le choix de l'ITK est fait au cas par cas selon l'âge, les comorbidités du patient, le profil de toxicité de chaque médicament et le score pronostique au diagnostic (SOKAL et ELTS).<sup>71</sup>

- Dasatinib :

Parmi eux, le Dasatinib est un inhibiteur multikinase et a montré un effet immunomodulateur permettant d'améliorer son efficacité.<sup>72</sup>

La dose standard utilisée est de 100 mg/jour dans le contexte d'une LMC en phase chronique. Il a démontré dans l'essai DASISION, le comparant à l'imatinib, un taux de réponse supérieur et une réponse plus rapide. Il y avait aussi deux fois moins de progression en phase accélérée ou blastique (2,3% vs 5%).<sup>73</sup>

Il n'a pas été mis en évidence de différence de survie à 5 ans ni de survie sans progression.<sup>74</sup>

En termes d'effets secondaires vis-à-vis de l'imatinib, il a été retrouvé une toxicité hématologique légèrement plus importante avec notamment plus de thrombopénies grade III/IV, et surtout des épanchements pleuraux dans 28% des cas. En revanche, on notait une meilleure tolérance digestive.

Il est indiqué en cas d'intolérance ou de résistance à l'imatinib. Il a obtenu l'AMM en 2006.

- Nilotinib :

Le nilotinib est lui aussi un ITK de 2<sup>ème</sup> génération, il possède une affinité plus importante pour BCR::ABL1 que l'imatinib et possède donc un pouvoir inhibiteur supérieur.

L'essai ENEST le comparait à l'imatinib et montrait lui aussi une réponse plus rapide et plus profonde. Le taux de RMM à 12 mois était deux fois plus important qu'avec l'imatinib (44% vs 22%).<sup>75</sup> De même, l'OS à 5 et 10 ans n'était en revanche pas améliorée significativement.<sup>76</sup> La dose recommandée est de 300 mg matin et soir en première ligne et 400 mg matin et soir en 2<sup>ème</sup> ligne (AMM obtenue en 2007).

La toxicité hématologique est sensiblement identique à l'imatinib et la tolérance digestive meilleure. En revanche, on note une toxicité cardiovasculaire notable avec 20% d'évènements cardiovasculaires à 10 ans ce qui nécessite une sélection des patients et une surveillance spécifique.<sup>77</sup> Par ailleurs, on retrouve un risque de pancréatite, retrouvée chez 5% des patients traités par nilotinib.

- Bosutinib :

Dernier ITK de 2<sup>ème</sup> génération à être arrivé sur le marché, il possède une activité inhibitrice de BCR::ABL plus importante que l'imatinib avec une activité minimale sur cKIT et PDGFR qui seraient responsable de certains effets secondaires de l'imatinib.<sup>78</sup>

Il a montré un meilleur taux de RMM à 12 mois dans l'étude de phase 3 BFORE.<sup>79</sup>

La dose recommandée est de 400 mg matin et soir en première ligne et 500 mg matin et soir en 2<sup>ème</sup> ligne (AMM obtenue en 2013).

Une nouvelle fois, il n'a pas été retrouvé de différence significative en OS.

Le profil de toxicité retrouve des troubles digestifs et notamment des diarrhées chez près de 70% des patients (tous grades confondus), une élévation des ASAT, ALAT (24% de grade III/IV), une toxicité hématologique (14% de thrombopénie grade III/IV vs 6% pour l'imatinib). Il n'y a cependant pas de sur-risque cardiovasculaire par rapport à l'imatinib.<sup>80</sup>

### 3) ITK de 3ème génération

- Ponatinib :

Le ponatinib est un ITK de 3ème génération, spécialement développé pour être actif sur la mutation T315I. Il possède une activité supérieure aux autres ITK et une plus grande affinité.<sup>81</sup> Il obtient son AMM européenne en 2013 sur la base de l'essai de phase 2 PACE chez des patients résistants ou intolérants au dasatinib ou nilotinib dans le cadre d'une LMC ou d'une LAL Ph+. Il a été obtenu 60% de réponse cytogénétique complète et 40% de RMM chez des patients LMC lourdement prétraités.<sup>82</sup>

Il est choisi en cas de mutations T315I ou en cas d'échec ou intolérance aux autres ITK. La dose recommandée est de 45 mg/jour mais peut être abaissée à 30 mg/jour en fonction de la situation, des comorbidités voire à 15mg/jour en fonction de la réponse.<sup>59</sup>

La toxicité principale est cardiovasculaire avec notamment des événements thrombotiques artériels (retrouvés chez 30% des patients dans le suivi à 5 ans de l'étude PACE) nécessitant une surveillance rapprochée et un contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire (hypertension artérielle, dyslipidémie, diabète...). On retrouve toujours une toxicité hématologique, digestive et un risque de pancréatite.

### 4) Nouvelle classe d'ITK : asciminib

L'asciminib exerce son inhibition en ciblant spécifiquement la poche du myristoyl d'ABL contrairement aux autres ITK qui ciblaient le site de liaison de l'ADP. Il est le premier dans sa classe (inhibiteur STAMP). Il a été développé pour être efficace en cas de mutation de résistance notamment la T315I au vu de la toxicité cardiovasculaire non négligeable du ponatinib.

Il possède une AMM depuis 2022 chez les patients avec LMC en phase chronique ayant déjà reçu au moins 2 ITK. L'étude de phase 3 ASCSEMBL comparait l'asciminib (40 mg x2/jour) contre le bosutinib (500 mg/jour) chez des patients LMC en phase chronique ayant reçu 2 ITK ou plus auparavant. Le critère de jugement était le taux d'obtention d'une RMM à 24 semaines. Le bras asciminib obtenait 25,5% de RMM à 24 semaines contre 13,2% avec le bosutinib.

Le profil de sécurité était aussi satisfaisant, avec seulement 5,8% d'arrêt de traitement (vs 21,1% avec le bosutinib). Les toxicités étaient essentiellement hématologiques et hépatiques (cytolyse).<sup>83</sup>



ITK	Posologie recommandée	Indication	Etude princeps	Efficace sur mutation	Toxicités principales
Imatinib	400 mg x2/jour	1ère ligne	IRIS <sup>70</sup>		<ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Hématologique</li> <li>▫ Digestive</li> </ul>
Dasatinib	100 mg /jour	2ème ligne	DASISION <sup>73</sup>	Y253H, E255V/K, F359V/I/C	<ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Hématologique</li> <li>▫ Epanchements pleuraux</li> </ul>
Nilotinib	300 à 400 mg x 2/jour	1ère ligne	ENEST <sup>75</sup>	F317L/V/I/C T315A V299L	<ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Hématologique</li> <li>▫ Cardiovasculaire</li> <li>▫ Pancréatite</li> </ul>
Bosutinib	400 à 500 mg x2/jour	1ère ligne	BFORE <sup>78</sup>	Y253H, E255V/K, F359V/I/C F317L/V/I/C T315A	<ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Hématologique</li> <li>▫ Digestive</li> <li>▫ Hépatique</li> </ul>
Ponatinib	45 mg/ jour	3ème ligne ou présence de mutations de résistance	PACE <sup>82</sup>	Y253H, E255V/K, F359V/I/C F317L/V/I/C T315A V299L T315I	<ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Hématologique</li> <li>▫ Cardiovasculaire ++</li> <li>▫ Pancréatite</li> </ul>
Ascminib	40 mg x2/jour	3ème ligne ou présence de mutations de résistance	ASCEMBL <sup>83</sup>	Y253H, E255V/K, F359V/I/C F317L/V/I/C T315A V299L T315I	<ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Hématologique</li> <li>▫ Hépatique</li> </ul>

**Tableau 10 - Résumé des ITK recommandés dans le cadre du traitement de la LMC**

### *I) Mutations de résistance au traitement*

Les mutations du domaine kinase d'*ABL* sont responsables de résistance aux ITK. Elles diminuent l'affinité de l'ITK pour la liaison au domaine kinase ou entraînent une modification conformationnelle de *BCR::ABL1*. Elles peuvent être présentes au diagnostic ou le plus souvent, être secondaires à un traitement par ITK. Il est intéressant de les rechercher en cas d'échec de traitement par ITK ou d'évolution vers une phase accélérée ou blastique. Cette recherche n'est pas, à l'heure actuelle, indiquée au diagnostic. La technique recommandée pour cette analyse est le NGS, de par sa meilleure sensibilité.<sup>59</sup>

Plus d'une centaine de mutations ont été identifiées, avec un impact clinique variable. Parmi les plus notables, la mutation T315I a été la première mise en évidence et reste la plus fréquemment retrouvée (entre 4 et 20% des patients résistants). Elle confère une résistance contre tous les ITK indiqués en première ou deuxième ligne (imatinib, dasatinib, nilotinib et bosutinib).<sup>84</sup>

En fonction des mutations retrouvées, un changement thérapeutique peut être indiqué. Il doit se faire en fonction du profil de sensibilité des ITK par rapport à la mutation retrouvée (cf tableau 11).

En cas d'impasse thérapeutique due aux mutations ou intolérance/complications liées aux ITK, une allogreffe de CSH peut être envisagée si le patient y est éligible.

<b>Mutations de résistance aux ITK</b>	<b>ITK efficaces</b>
T315I	Ponatinib ou Asciminib
V299L	Nilotinib, Ponatinib ou Asciminib
Y253H, E255V/K, F359V/I/C	Dasatinib, Bosutinib, Ponatinib ou Asciminib
F317L/V/I/C, T315A	Nilotinib, Bosutinib, Ponatinib ou Asciminib

**Tableau 11 - ITK recommandé en fonction des mutations de résistance adapté de Hochhaus et al**<sup>59</sup>

### III / CML-MBP et LAM BCR::ABL de novo : deux entités distinctes ?

#### A) *CML-BP = Phase Blastique*

##### 1) Généralités

La phase blastique est l'acutisation de la LMC connue en leucémie aiguë. Elle intervenait, avant l'ère des ITK, de manière quasi-systématique et constituait l'évolution naturelle de la maladie. La phase blastique est plus rarement découverte au diagnostic (2,2% des cas<sup>85</sup>) dans un contexte de LMC méconnue auparavant ou de progression rapide. Les données à 10 ans de l'étude IRIS montrait 6,9% de progression vers une phase accélérée ou blastique chez les patients traités par imatinib. On estime le risque de transformation en phase blastique à 1-1,5%/an.<sup>86</sup>

De nos jours, devenue plus rare, elle reste un souci majeur de la prise en charge de la LMC car de pronostic sombre. Elle peut intervenir dans un contexte d'échec de traitement par ITK (apparition de mutations de résistance, mauvaise observance thérapeutique) ou exceptionnellement chez des patients en réponse moléculaire (crise blastique soudaine). La survie à 5 ans a doublé depuis le développement des ITK passant de 16% en 2000-2004 à 33% en 2010-2016.<sup>87</sup>

Cliniquement plus bruyante, on retrouve plus fréquemment une asthénie, une hépatosplénomégalie, des douleurs osseuses et des cytopénies et leurs conséquences (syndrome hémorragique, infections). Pour rappel, les critères pour parler de phase blastique diffèrent selon l'OMS et l'ELN. En effet, la phase blastique est retenue si le pourcentage de blastes (sanguins ou médullaires) est supérieur à 20% (OMS) ou 30% (ELN), ainsi qu'en cas de localisation extra-médullaire. On estime qu'elle évolue en LAM dans deux tiers des cas et en LAL dans un tiers des cas.<sup>88</sup> L'immunophénotypage permet de trancher et est primordial car les stratégies thérapeutiques diffèrent. Nous ne traiterons pas des phases blastiques lymphoïdes ni des LAL Phi+ dans ce travail.

Par ailleurs, à ce stade, il est primordial de réaliser un caryotype et de rechercher des mutations de résistance du domaine kinase d'ABL.

## 2) Biologie des CML-BP

- Anomalies Cytogénétiques additionnelles (ACA)

On estime la présence d'ACA entre 60 à 80% dans les phases blastiques (BP).<sup>89</sup> Parmi les plus fréquentes, on peut citer la trisomie 8 ou 19 (+8 ; +19), le gain d'un chromosome Phi (+Ph), la monosomie 7 (-7), l'isochromosome 17 [i(17q)] et le réarrangement 3q26.2.

Chen *et al* retrouvaient dans une cohorte de 240 LMC-MBP, 21,3% de patients présentant une seule ACA et 58,3 % en présentant plusieurs. Ils ont mis en évidence que les +8, 3q26.2 et +19 étaient plus fréquemment retrouvées dans les BP myéloïdes que lymphoïdes contrairement aux -7.<sup>90</sup> Par ailleurs, on notait que la 3q26.2 était associée à une plus forte prévalence de mutations d'*ABL1* que les autres ACA. Les ACA sont d'ailleurs un fort facteur de risque de progression lorsqu'elles sont identifiées en phase chronique ou apparaissent sous traitement (définissant une phase accélérée). Il a donc été créé une classification cytogénétique classant les ACA en 4 groupes de risque d'évolution vers une phase blastique (cf tableau 12).<sup>91</sup>

Groupe	Anomalies cytogénétiques additionnelles (ACA)	Probabilité de transformation en BP à 5 ans
Risque standard	Aucune	
Risque intermédiaire 1	1 seule parmi +8, +Ph et autres ACA non de haut risque	18,1 %
Risque intermédiaire 2	Plusieurs ACA dont aucune de haut risque	30 %
Haut risque	3q26.2, -7, i(17q) (seule ou avec d'autres anomalies)	66,8%

**Tableau 12 - Classification pronostique cytogénétique du risque de transformation en CML-BP d'après Gong et al**<sup>91</sup>

- Paysage mutationnel

Afin de comprendre le mécanisme de progression vers une phase avancée, de nombreuses équipes ont tenté de décrire le paysage mutationnel des LMC au diagnostic et au moment de la phase blastique. Il a été rapporté une association entre l'accumulation de mutations et la transformation en phase blastique, cette accumulation est freinée par la prise d'ITK.<sup>92</sup>

Une méta-analyse d'une vingtaine d'études a exploré le profil mutationnel des LMC en phase avancée (AP et BP qu'elles soient myéloïdes ou lymphoïdes). Parmi les plus fréquentes, nous pouvons citer *RUNX1* (18,9%), *IKZF1* (16%), *ASXL1* (15,1%), *BCORL1* (8,6%), *GATA2* (6,4%), *TET2* (6,7%), *WT1* (5,7%). De nombreux autres gènes mutés ont été identifiés de manière moins régulière (*DNMT3A*, *TP53*, *SETPB1*, *SETD1B*, *PHF6*, *BCOR*, *PTPN11*, *IDH1*, *IDH2*, *CBLB*, *JAK2*, *NRAS*, *KMT2D*, *CBL*, *KRAS*, *EZH2*).<sup>93</sup>

Ochi et al ont décrit 79 CML-MBP retrouvant des résultats comparables, illustrés ci-après (cf figure 4).

Certaines mutations sont associées plutôt aux formes lymphoïdes comme celles d'*IKZF1* notamment et de *CDKN2A* contrairement aux mutations d'*ASXL1* et *TP53* plus fréquemment retrouvées dans les formes myéloïdes. Les mutations de *RUNX1* sont retrouvées de manière égale dans les deux formes.

- Mutations de résistance du domaine ABL

En parallèle des mutations décrites ci-dessus, les mutations du domaine kinase d'*ABL1* sont retrouvées dans près de 40% à 60% des cas de phase blastique (dont 15% correspondant à la T315I).<sup>87</sup> Il est à noter qu'elles sont nettement plus fréquentes chez les patients initialement exposés aux ITK (diagnostiqués en phase chronique) contrairement aux patients diagnostiqués en phase blastique.<sup>94</sup> Plusieurs cohortes s'accordent pour montrer que les mutations d'*ABL1* sont plus fréquemment représentées dans les formes myéloïdes.<sup>92 93</sup>

Plusieurs cohortes ont montré la forte association entre la présence d'une mutation du domaine kinase d'*ABL1* et la présence d'autres anomalies génétiques décrites précédemment, de l'ordre de 85% des cas.<sup>94 95</sup>

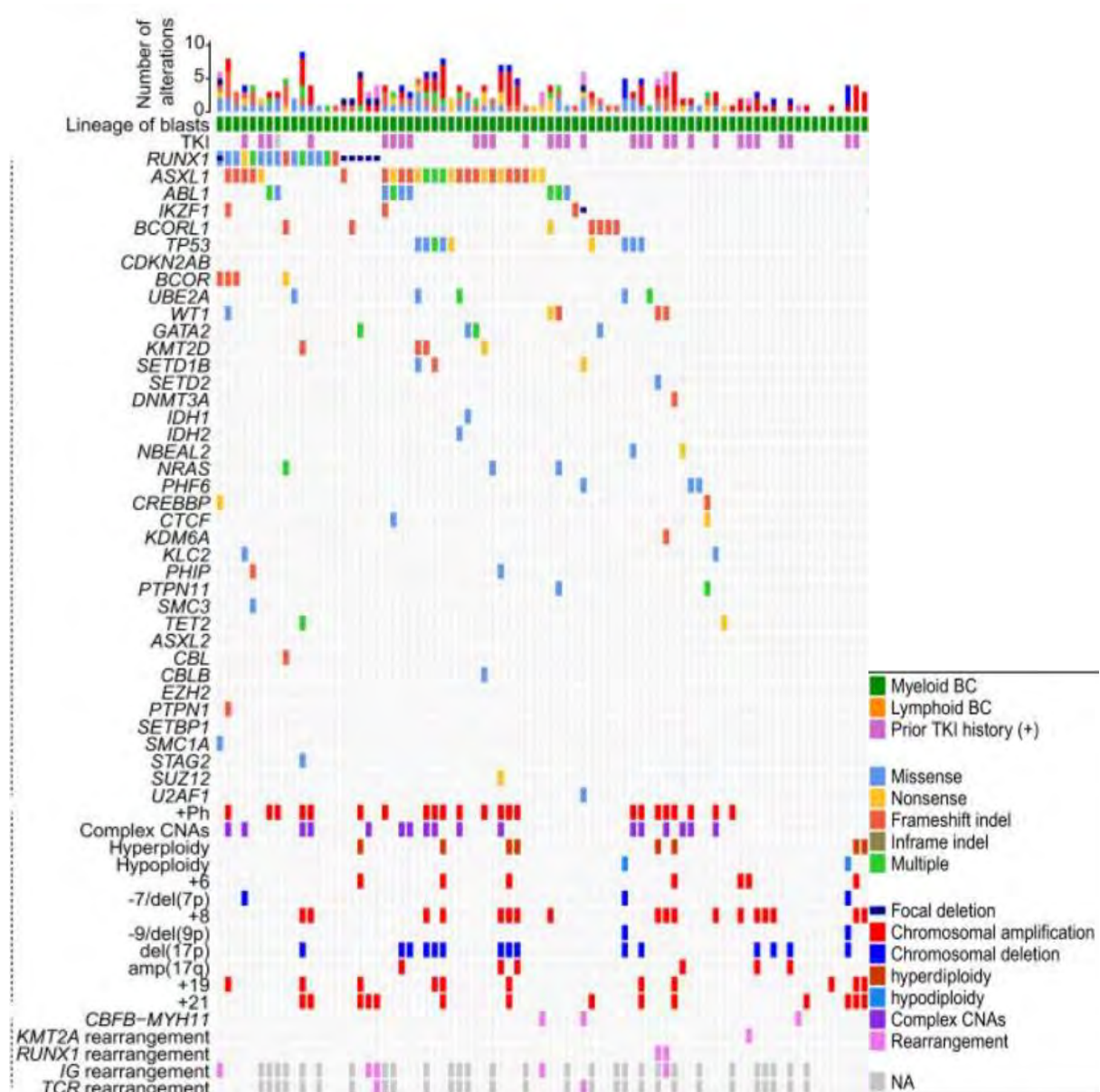


Figure 7 - Paysage mutationnel des CML-MBP mis en évidence par Ochi et al<sup>92</sup>

### 3) Pronostic

Jain et al ont analysé le pronostic de 477 CML-BP dont 15% étaient diagnostiquées à la phase blastique. 72% de cette cohorte avait reçu des ITK avant la forme blastique. Plusieurs facteurs ont montré un impact pronostique significatif tel que l'âge et des LDH supérieures à 1227 UI/L.<sup>87</sup>

Le statut «CML-BP *de novo* » par rapport aux formes diagnostiquées en phase chronique conférerait un avantage en survie globale (OS à 5 ans, respectivement 34% vs 18%). Par extension, l'exposition antérieure à des ITK a un impact péjoratif sur le pronostic (OS à 5 ans

15% vs 31%). En effet, on peut supposer que ces patients pré-traités par ITK développent une résistance aux ITK avec ainsi une maladie progressive vis-à-vis d'une forme naïve de traitement.

Les formes myéloïdes sont de plus mauvais pronostic (OS à 5 ans 15% vs 30%). Ces éléments sont concordants avec la cohorte de Ochi et al.

Il a été suggéré une évolution défavorable chez les patients porteurs d'une mutation d'*ASXL1*, d'un caryotype complexe, d'une del(17p) ou i(17q).

L'impact des différentes options thérapeutiques et de la greffe est détaillé dans le prochain paragraphe.

#### 4) Traitements

Plusieurs approches ont été testées dans ce contexte de formes acutisées.

Une stratégie par ITK en monothérapie a montré des réponses globalement transitoires et une survie médiane inférieure à 1 an, même si discrètement supérieure avec les ITK de 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> génération.<sup>96 97</sup>

L'adjonction de chimiothérapie à un ITK a montré les meilleurs résultats en termes de réponse cytogénétique (30%), moléculaire (16%) et de survie (29% à 5 ans) vis-à-vis d'une monothérapie d'ITK (respectivement 17%, 10% et 16%) ou de chimiothérapie sans ITK (respectivement 13%, 4% et 12%).<sup>87</sup> Une autre cohorte de 36 patients (AFR01) montrait une amélioration du pronostic avec l'association daunorubicine-cytarabine et imatinib (survie médiane de 16 mois).<sup>98</sup>

Le schéma retenu est une chimiothérapie d'induction de type 3+7 (daunorubicine + cytarabine ou FLAG-Ida) associée à un ITK. Le choix de l'ITK dépend de l'exposition antérieure ou non à un ITK et de la présence d'une éventuelle mutation de résistance. Par ailleurs, la dose d'ITK recommandée est supérieure à la dose « classique » donnée en phase chronique.

L'objectif est l'obtention d'une réponse avec retour à une phase chronique permettant la réalisation d'une allogreffe de CSH au plus vite.<sup>59</sup> En effet, une étude rétrospective de l'EBMT analysait 170 patients allogreffés pour phase blastique. La survie à 3 ans était nettement supérieure chez les patients en réponse avant la greffe (51,1% vs 23,8%). Il était aussi montré

un avantage à l'utilisation de conditionnement d'intensité réduite.<sup>99</sup> Dans une autre cohorte, la survie à 5 ans était de 34% chez des patients en phase blastique.<sup>100</sup>

La reprise d'un ITK en maintenance post allogreffe est débattue. DeFilipp *et al* ont comparé la survie à partir de J100 entre les patients allogreffés avec ou sans traitement d'entretien par ITK et n'a pas montré de différence significative en survie globale.<sup>101</sup> Plus récemment, chez 49 patients, l'utilisation d'ITK post-greffe montrait un avantage en survie. Cependant 40 patients le recevaient de manière prophylactique ou pré-emptive ( $BCR::ABL > 0.1\%$ ) et 9 patients le recevaient en situation de rechute.<sup>100</sup>

Dans le cadre de patients "unfit", un traitement à base d'agents hypométhylants associés à des ITK a montré des résultats intéressants sur de petites cohortes (5 et 7 patients en phase blastique) avec une bonne tolérance globale. La médiane de survie obtenue avec un schéma associant azacitidine et dasatinib/nilotinib<sup>102</sup> ou dasatinib/nilotinib/ponatinib<sup>103</sup> était respectivement de 24 et 28 mois.

Par ailleurs, l'essai de phase 2 « PONAZA », actuellement en cours, teste l'association d'azacitidine et de ponatinib (45mg/jour) dans les formes accélérées et blastiques de LMC (NCT03895671).

## B) LAM $BCR::ABL$ de novo

### 1) Généralités

Les LAM  $BCR::ABL$  de novo sont définies comme une entité à part depuis la classification OMS 2016 (alors étiquetée entité provisoire) reprise récemment dans la classification OMS 2022.

Cette entité rare et récente suscite un intérêt grandissant. Son diagnostic est difficile de par sa présentation difficilement différenciable d'une CML-MBP de présentation initiale. La classification OMS 2022 souligne par ailleurs la nécessité d'apporter des informations supplémentaires sur ce type de LAM. La distinction entre ces deux pathologies reste encore débattue par certains. En effet, il n'y a pas de critères strictement établis.



Les principaux arguments reposent sur l'absence d'histoire de LMC ou d'anomalie de la formule sanguine, l'absence de basophilie. Plusieurs études les ont comparés avec des CML-MBP afin de trouver des arguments permettant de les différencier.

On estime sa prévalence entre 0.5% à 3% ce qui explique le manque de données disponibles à l'heure actuelle sur ces pathologies.<sup>104</sup>

Cliniquement, les présentations restent relativement similaires, il a souvent été décrit moins de splénomégalie chez les patients LAM *BCR::ABL de novo*.<sup>104 105</sup>

## 2) Description biologique

Les données sont limitées devant la rareté de cette pathologie, plusieurs centres ont tenté de les décrire sur des effectifs le plus souvent assez réduits.

On note des différences avec les CML-MBP notamment sur les caryotypes. En effet, Konoplev et al montraient que les LAM *BCR::ABL de novo* n'avaient pas d'anomalie cytogénétique autre que la t(9 ;22) dans deux tiers des cas (contre 20% des CML-MBP)<sup>106</sup> et 43% dans une autre étude suédoise (on y retrouvait plus de 80% d'ACA dans les CML-BP)<sup>107</sup>. Parmi les anomalies retrouvées, les plus fréquentes étaient la del5q et la monosomie 7, ce qui correspond à des anomalies bien connues des LAM. Par ailleurs, la monosomie 7 est retrouvée plutôt dans les formes lymphoïdes de phase blastique que dans les CML-MBP.

L'immunophénotypage montre dans 34,2% à 48% des cas des marqueurs lymphoïdes, sans rencontrer les critères suffisants pour les classer en tant que MPAL.<sup>104 107</sup>

L'isotype p190 est retrouvé régulièrement dans toutes les cohortes de LAM *BCR::ABL de novo* (même si toujours < p210) mais exceptionnellement dans les LMC.

Sur le plan moléculaire, Nacheva *et al* ont mis en évidence que les LAM *BCR::ABL de novo* présentaient des délétions d'*IKZF1*, *CDNK2A* et *IgTCR*. Ces anomalies sont aussi fréquemment retrouvées dans les LAL Ph+ et les CML-LBP contrairement aux CML-MBP.<sup>108</sup>

Konoplev et al ont retrouvé dans une petite cohorte (9 LAM *BCR::ABL de novo* et 5 CML-BP) une mutation *NPM1* dans 22% des LAM Ph+, cette mutation n'est pas retrouvée chez les CML-MBP. Un patient LAM *BCR::ABL de novo* était porteur d'une mutation *FLT3-ITD*. En revanche, aucune LAM Ph+ n'était porteuse d'une mutation du domaine kinase d'*ABL1*.<sup>106</sup>

Dans une large cohorte de plus de 1600 patients diagnostiqués LAM *de novo*, 15 patients étaient *BCR::ABL* positifs, l'exploration moléculaire retrouve chez ces patients des mutations de *RUNX1* (47%), *ZRSR2* (27%), *ASXL1* (20%), *IDH1/2* (7%), *BCOR* (13%), *SRSF2* (13%), *BCORL1* (7%) et *STAG2* (7%).<sup>109</sup>

L'équipe suédoise a réalisé un panel de 54 gènes sur 21 LAM *BCR::ABL de novo* retrouvant des résultats similaires avec notamment 38% de patients mutés *RUNX1*. Des mutations de *SRSF2*, *SF3B1*, *ASXL1*, *STAG2*, *BCOR*, *BCORL1*, *TET2*, *NRAS*, *IDH1/2*, *TP53* ont par ailleurs été notées dans une moindre proportion. Il est à signaler que la plupart de ces mutations classent ces LAM en LAM de risque défavorable selon les classifications OMS et ELN 2022 (indépendamment du caractère *BCR::ABL*). Leurs résultats étaient relativement similaires aux profils décrits des CML-MBP.<sup>107</sup>

### 3) Traitement

Historiquement connues pour être peu chimiosensibles, les LAM *BCR::ABL de novo* semblent elles aussi bénéficier de l'arrivée des ITK. Peu de données sont disponibles à ce sujet et il n'y a pas réellement de traitement de référence décrit. Plusieurs séries de « case report » ou cohortes de faible envergure apportent cependant quelques informations.

En effet, un traitement par ITK seul semble non efficace.<sup>110</sup> Dans ce case report, le patient est initialement traité par imatinib monothérapie (400mg/jour) et devant l'absence de réponse, l'imatinib (600mg/jour) est associé à une chimiothérapie par idarubicine + cytarabine permettant l'obtention d'une réponse cytogénétique complète.<sup>111</sup>

Une équipe chinoise a décrit 5 patients traités pour LAM *BCR::ABL de novo*, 3 patients ayant reçu un traitement par chimiothérapie d'induction associé à un ITK puis une allogreffe étaient vivants à 2 ans, 1 patient ayant reçu la chimiothérapie et l'ITK. Le dernier patient est décédé à 6 mois et n'avait reçu qu'un traitement par chimiothérapie seule.<sup>112</sup>

Un autre case report montre l'utilisation d'une chimiothérapie d'induction par daunorubicine + cytarabine associée à l'imatinib (400mg/jour). Après obtention de la rémission, un traitement de consolidation est réalisé et le patient a poursuivi l'imatinib en entretien avec une bonne tolérance.<sup>113</sup>

La littérature s'accorde à penser qu'un traitement par chimiothérapie intensive (idarubicine ou daunorubicine + cytarabine) associée à un ITK (Imatinib 400-600 mg/jour) est raisonnablement indiquée. Le statut de haut risque de ces pathologies encourage par la suite une procédure d'allogreffe quand celle-ci est réalisable. <sup>114 115 116</sup>

#### 4) Pronostic

Les LAM Ph+ sont classées par l'OMS et l'ELN dans les LAM de risque défavorable. En 2007, Soupir et al montraient une OS médiane à 9 mois (sur 16 patients, seuls 5 avaient reçu une chimiothérapie d'induction associée à l'imatinib).<sup>105</sup>

Grimwade et al, à l'origine de la classification cytogénétique des LAM du MRC, avaient dans sa cohorte 47 patients *BCR::ABL* positifs, l'OS à 10 ans était de 11% dans ce groupe. <sup>21</sup>

Orsmark et al ont décrit un surprenant possible impact favorable des mutations de *RUNX1* parmi les LAM *BCR::ABL de novo*, les mutations de *RUNX1* étant connues pour porter un pronostic défavorable dans le cadre des LAM.<sup>107</sup>

Deux cohortes se sont intéressées à la survie des patients LAM *BCR::ABL de novo* ayant été allogreffés. Les résultats sont nettement supérieurs à ce que l'on peut voir dans les autres allogreffés de LAM de risque défavorable (mais aussi vis-à-vis des CML-BP) avec une OS à 2 ans de 68%<sup>117</sup> et 54% à 5 ans dans une autre cohorte.<sup>118</sup>

Ces résultats et l'utilisation démocratisée des ITK et leur développement tendent à faire penser que le pronostic s'améliore nettement par rapport aux premières cohortes décrites. De quoi remettre en cause le statut de « défavorable » ?

C) *Distinguer CML-MBP et LAM BCR::ABL de novo*

Un des challenges majeurs de cette rare et nouvelle entité est de mettre en évidence des arguments forts permettant de discriminer ces deux pathologies afin d'établir le bon diagnostic.<sup>119</sup>

Suivant les différentes études et profils biologiques décrits ci-dessus, nous pouvons résumer que les arguments permettant d'évoquer une LAM *BCR::ABL de novo* plutôt qu'une CML-MBP sont :

- l'absence d'antériorité d'anomalie de l'hémogramme,
- l'absence d'histoire personnelle de LMC,
- l'absence de basophilie,
- l'absence de splénomégalie,
- un isotype p190
- présence d'une monosomie 7
- présence d'une mutation de *NPM1*
- présence de délétions d'IgTCR, *IKZF1* ou *CDKN2A*

# TRAVAIL DE RECHERCHE

## I - Objectif de l'étude

L'objectif principal de cette étude était de décrire les caractéristiques cliniques, biologiques, le traitement et le pronostic des LAM *BCR::ABL* comprenant des CML-MBP et des LAM *BCR::ABL de novo*.

Les objectifs secondaires étaient :

- De comparer les caractéristiques cliniques, biologiques, le traitement et le pronostic des LAM *BCR::ABL de novo* à celles des CML-MBP
- Décrire le profil mutationnel des LAM *BCR::ABL de novo* et des CML-MBP et les comparer.
- De comparer le pronostic (taux de rémission, survie) par rapport aux autres LAM traitées par chimiothérapie intensive et classées de risque "intermédiaire" ou défavorable" selon l'ELN 2017.

## II - Matériel et méthodes

### *A) Population de l'étude*

Nous avons réalisé une étude rétrospective bicentrique observationnelle des patients pris en charge pour une LMC en phase blastique myéloïde (CML-MBP) ou une LAM *BCR::ABL de novo* aux CHU de Toulouse et Bordeaux entre 2000 et 2021. Parmi ces patients, seuls ceux ayant reçu une chimiothérapie intensive d'induction ont été analysés.

En revanche, les analyses NGS ont été réalisées chez les patients autant que possible (réalisées au diagnostic ou échantillon disponible dans la cytothèque locale et dont le matériel permettait sa réalisation rétrospectivement).

Ont été exclus des analyses :

- Les patients dont aucune donnée clinique n'a pu être recueillie
- Les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie intensive
- Les patients de pronostic favorable ou leucémie aiguë promyélocytaire
- Les patients de moins de 18 ans
- Les patients connus pour une LMC et déclarant une LAM Ph- et les CML-LBP

Les LAM *BCR::ABL* de phénotype mixte (MPAL) dont le clone majoritaire était myéloïde ont été conservées.

### *B) Recueil de données*

Nous avons fait appel à la base de données DATAML regroupant les leucémies aiguës myéloïdes des centres toulousain, bordelais et des régions Nouvelle-Aquitaine et Occitanie-Ouest (ex-Midi-Pyrénées). Concernant les données spécifiques nécessaires à ce travail, celles-ci ont été recueillies de manière rétrospective dans les dossiers patients (informatique ou papier en fonction de la période concernée).

Les éléments suivants ont été saisis :

- L'antécédent éventuel de LMC, la date du diagnostic, les scores de SOKAL et ELTS (saisis ou calculés rétrospectivement), les traitements reçus dans le cadre de la LMC
- L'isotype de *BCR::ABL*, la recherche de mutation de résistance au diagnostic
- Le traitement d'induction, les doses d'anthracyclines, l'utilisation d'un ITK et sa posologie, si un éventuel switch d'ITK a été réalisé, le traitement de rattrapage le cas échéant, le traitement d'entretien éventuel (avec date de début et de fin).
- Les données de maladie résiduelle (au diagnostic, après induction, après 1 cycle de consolidation, en fin de traitement ou prégreffe, post greffe à J100), celles-ci ont été reclassées rétrospectivement selon l'International Scale
- La rechute, le traitement par ITK à la rechute, la recherche d'une mutation de résistance à la rechute
- Mise à jour des dernières nouvelles (décès ou non, cause du décès, persistance de la rémission).

### C) Définitions

Un diagnostic de LAM *BCR::ABL de novo* a été retenu dans les cas où le myélogramme retrouvait > 20% de blastes, la t(9;22) était retrouvée au caryotype ou en FISH et s'il n'y avait pas d'antécédent ou d'élément orientant vers une LMC antérieure, s'il n'y avait pas d'anomalie connue de l'hémogramme. La présence d'une splénomégalie n'était pas un critère d'exclusion retenu.

Un diagnostic de CML-MBP était posé en cas de progression d'une LMC connue avec > 20% de blastes au myélogramme.

La maladie résiduelle a été évaluée sur le taux de transcrite de *BCR::ABL* dans le sang et/ou dans la moelle. Elle a rétrospectivement été reclassée selon l'IS.

### D) NGS

32 échantillons (dont 28 concernent les patients traités par chimiothérapie intensive) ont pu être séquencés rétrospectivement (ou au diagnostic pour les patients les plus récents) pour un panel de 50 gènes (comprenant *ASXL1, ASXL2, BCOR, BCORL1, CALR, CBL, CCND2, CEBPa, CSF3R, DDX41, DHX15, DNMT3A, ETNK1, ETV6, EZH2, FLT3, GATA1, GATA2, IDH1, IDH2, IKZF1, JAK2, KDM6A, KIT, KRAS, MPL, MYC, NF1, NMP1, NRAS, PHF6, PPMID, PTPN11, RAD21, RIT1, RUNX1, SAMD9, SAMD9L, SETBP1, SF3B1, SH2B3, SMC1A, SMC3, SRSF2, STAG2, TET2, TP53, U2AF1, WTI, ZRSR2*). Ceux-ci étaient conservés à +4°C pour les plus récents ou en congélation à -80°C pour les plus anciens. Une fois localisés, les échantillons ont été récupérés afin de réaliser l'extraction de l'ADN (sur prélèvement médullaire de préférence ou sanguin).

Le séquençage haut débit sur plateforme Illumina a été réalisé sur chaque centre (Dr Largeaud à Toulouse et Dr Bidet à Bordeaux).

Les recherches de mutation de résistance n'ont pas été réalisées rétrospectivement, elles ont été recueillies dans les cas où elles avaient été effectuées.

## E) Statistiques

Avant les analyses, une vérification des données manquantes, aberrantes ou incohérentes a été effectuée. A l'issue de cette phase de vérification, la base de données a été mise à jour et verrouillée. Les analyses ont alors été réalisées sur cette base verrouillée.

Les données continues décrites sont résumées avec notamment, le nombre de patients (n), la moyenne, l'écart type, la médiane, l'écart interquartile (IQR = p25-p75), minimum et maximum (basées sur les données fournies). Les données qualitatives ont été exprimées par fréquence et pourcentage.

La comparaison des caractéristiques de la population des différents groupes (LAM *BCR::ABL de novo* vs CML-MBP) a été évaluée par un test-t de Student (ou par un test de Mann-Whitney si nécessaire) pour les variables continues, et par un test de Chi2 (ou par un test exact de Fisher si nécessaire) pour les données qualitatives.

La réponse, l'échec et les décès précoces ont été comparés entre les groupes LAM *BCR::ABL* vs non *BCR::ABL* avec risque intermédiaire et défavorable selon l'ELN 2017; LAM *BCR::ABL* mutées *ASXL1* ou *RUNX1* vs non muté ; LAM *BCR::ABL de novo* vs CML-MBP) avec le test de Chi2 (ou test exact de Fisher pour les effectifs de petites tailles).

Pour les critères de survie (EFS : survie sans évènement, définie par le temps entre l'inclusion et l'évènement étant le premier parmi l'échec du traitement, la rechute ou le décès toute cause confondue et OS : survie globale définie par le temps entre l'inclusion et le décès toute cause confondue) une courbe de survie de Kaplan–Meier a été réalisée et décrite selon la médiane (en mois, avec IQR) et les taux de survie à 3, 6, 9, 12 et 24 mois.

Un test de log-rank a été utilisé afin de comparer les critères de survie. Le suivi médian est cité en mois par la technique de Kaplan-Meier inversée.

Toutes les p-values sont bilatérales et le seuil de significativité a été fixé à <0.05. L'analyse des données a été réalisée en utilisant le logiciel (Statistical Software: Release 18.0. Stata Corporation, College Station, Texas, USA). L'analyse statistique a été réalisée par le Dr Emilie Bérard, méthodologiste à l'USMR (Unité de Soutien Méthodologique à la Recherche) du centre hospitalier universitaire de Toulouse.



## RESULTATS

### I - Caractéristiques de la population de l'étude

#### *A) Caractéristiques cliniques au diagnostic et démographiques*

Parmi les patients traités en hématologie aux CHU de Toulouse et de Bordeaux, nous avons identifié 49 patients présentant une LAM *BCR::ABL de novo* ou une CML-MBP. 7 patients n'ont pas reçu de chimiothérapie intensive et n'ont pas été retenus dans les analyses.

Parmi les 42 patients retenus, nous avons distingué 24 CML-MBP et 18 LAM *BCR::ABL de novo*. Les caractéristiques cliniques de ces patients sont détaillées dans le tableau 13.

L'âge médian au diagnostic était de 52,3 ans. Le sex-ratio était légèrement en faveur des femmes (54,8%). L'état général était globalement conservé avec plus de 2/3 des patients ayant un score OMS 0 ou 1. Il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes pour ces paramètres.

Il était régulièrement mis en évidence un syndrome tumoral (52,5%) manifesté principalement par une splénomégalie (42,5%), discrètement moins représentée dans le bras LAM *BCR::ABL de novo* ( $p=0.428$ ). Un seul cas d'atteinte du système nerveux central a été recensé.

Seulement 3 cas de leucostase sont décrits, tous chez des patients CML-MBP ( $p=0.497$ ).

	Population totale (n=42)	LAM <i>BCR::ABL de novo</i> (n=18)	CML-MBP (n=24)	p-value
Age au diagnostic (en années), médiane (min-max)	52,3 (22-71)	54,1 (22-71)	52,3 (29-66)	0,765
Homme:Femme n(%)	19:23 (45:54,8)	8:10 (44,4:55,6)	11:13 (45,8:54,2)	0,929
OMS				0,839
0	9 (23,7%)	4 (25%)	5 (22,7%)	
1	17 (44,7%)	8 (50%)	9 (40,9%)	
≥2	12 (31,6%)	4 (25%)	8 (36,4%)	
Syndrome tumoral n (%)	21 (52,5%)	8 (47,1%)	13 (56,5%)	0,554
Hépatomégalie	8 (20%)	4 (23,5%)	4 (17,4%)	0,702
Splénomégalie	17 (42,5%)	6 (35,3%)	11 (47,8%)	0,428
Adénopathies	5 (12,5%)	2 (11,8%)	3 (13%)	1
Chlorome	1 (2,5%)	0 (0%)	1 (4,3%)	1
Atteinte SNC	1 (2,5%)	0 (0%)	1 (4,3%)	1
Syndrome de leucostase, n(%)	3 (7,2%)	0 (0%)	3 (12,5%)	0,497

**Tableau 13 - Caractéristiques cliniques des patients de la population totale au diagnostic**

## *B) Caractéristiques hématologiques et biochimiques au diagnostic*

Les paramètres hématologiques au diagnostic (cf tableau 14) sont comparables dans les 2 groupes excepté que l'on retrouve un taux de leucocytes sensiblement plus élevé dans le bras LAM *BCR::ABL de novo* (91,5 G/L vs 33 G/L,  $p=0,079$ ). La population totale présente globalement des cytopénies (anémie et thrombopénie) et un taux de LDH élevé.

Concernant les isotypes de la protéine *BCR::ABL1*, on retrouve majoritairement l'isotype p210 (76%) et rarement le p190 (9,5%), de manière comparable dans les 2 groupes.

Une recherche de mutation d'*ABL1* au diagnostic a été réalisée chez 14 patients au total. Il a été retrouvé des mutations chez 3 patients, tous dans le groupe CML-MBP. Parmi les 3 mutations retrouvées, on note une mutation F359C qui confère une résistance à l'imatinib et au nilotinib, une mutation V299L (résistance à l'imatinib, au dasatinib et au bosutinib) et une mutation silencieuse du codon 403 (sans incidence thérapeutique). Ces 3 patients avaient été exposés aux ITK dans le cadre du traitement de leur LMC en phase chronique. A noter que le patient porteur de la mutation V299L avait été exposé au nilotinib puis au bosutinib.

Par ailleurs, sur le plan biochimique, nous pouvons noter que la fonction rénale est globalement conservée dans notre population totale (créatininémie moyenne 83  $\mu\text{mol/L}$ ), l'albumine est normale (moyenne 38 g/L) et le ferritinémie élevée (moyenne 703  $\mu\text{g/L}$ ). Ces paramètres sont comparables dans les deux groupes (cf tableau 15).

	Population totale (n=42)	LAM <i>BCR::ABL de novo</i> (n=18)	CML-MBP (n=24)	p-value
Taux d'hémoglobine, en g/dL, médiane (IQR)	10,3 (8,5-11,5)	10,9 (7,8-11,7)	10,1 (8,9-11,2)	0,740
Taux de leucocytes en G/L, médiane (IQR)	42,3 (14-107,8)	91,5 (20,8-143)	33 (6,3-74,95)	0,079
Dont PNN	7,3 (2,04-30,91)	11,20 (3,92-33,23)	4,7 (1,39-13,41)	0,177
Taux de plaquettes, en G/L, médiane (IQR)	108,5 (68-256)	164,5 (53-256)	99,5 (74,5-249)	0,799
Blastes sanguins, en %, médiane (IQR)	23,5 (9-56)	33,5 (18-63)	20,5 (7-50)	0,371
Blastes médullaires, en %, médiane (IQR)	35 (24-65)	32 (21-71)	38 (28-57)	0,605
LDH, en UI/L	929 (528-1707)	799 (692-1512)	968,5 (426-1707)	0,777
Isotype <i>BCR::ABL</i> , n (%)				1
p210	32 (76)	14 (77,8)	18 (75)	
p190	4 (9,5)	2 (11,1)	2 (8,3)	
Inconnu	6 (14,5)	2 (11,1)	4 (16,7)	
Mutation <i>ABL</i> , n=14, (%)				0,209
Oui	3 (21,4)	0	3 (37,5)	
Non	11 (78,6)	6 (100)	5 (62,5)	

**Tableau 14 - Caractéristiques hématologiques au diagnostic**

	Population totale (n=42)	LAM <i>BCR::ABL de novo</i> (n=18)	CML-MBP (n=24)	p-value
Créatininémie, en $\mu\text{mol/L}$ , moyenne (écart-type)	83,6 (24,8)	82,7 (14,2)	84,3 (30,2)	0,476
Bilirubine totale, en $\mu\text{mol/L}$ , moyenne (écart-type)	10,4 (4,2)	10,2 (3,8)	10,5 (4,6)	0,795
Albuminémie, en g/L, moyenne (écart-type)	38 (5,7)	38,8 (6,2)	37,4 (5,4)	0,486
Ferritinémie, en $\mu\text{g/L}$ , moyenne (écart-type)	702,7 (829,4)	460,2 (518,6)	967,2 (1034,4)	0,324

**Tableau 15 - Caractéristiques biochimiques au diagnostic**

## II – Caractéristiques antérieures de la LMC pour les patients CML-MBP

Concernant les informations des patients connus pour LMC (cf tableau 16), le délai médian entre le diagnostic de LMC et la CML-MBP est de 22 mois. Les patients présentaient un score de Sokal intermédiaire ou élevé mais majoritairement un score ELTS faible. Plus de la moitié des patients n'ont pas reçu d'ITK en première ligne, le plus souvent car ces molécules n'étaient pas encore disponibles pour les premiers patients de la période d'inclusion. Ainsi 20,8% des patients ont été traités par imatinib en première ligne et autant par nilotinib, 1 seul patient a reçu du dasatinib. La médiane d'exposition au traitement de 1ère ligne est de 13 mois. 11 patients ont reçu un traitement de 2ème ligne dans le cadre de leur LMC. 63,6% d'entre eux ont reçu de l'imatinib, 2 patients ont reçu du dasatinib, 1 patient du bosutinib et 1 patient du ponatinib.

	CML-MBP (n=24)
Délai diagnostic LMC – Acutisation, en mois, médiane (IQR)	22 (7,2-104,6)
Score de Sokal au diagnostic de LMC, n=14 (%)	
Faible	0
Intermédiaire	7 (50)
Haut	7 (50)
Score ELTS au diagnostic de LMC, n=9 (%)	
Faible	5 (55,6)
Intermédiaire	2 (22,2)
Haut	2 (22,2)
Traitement de première ligne de la LMC, n (%)	
Imatinib	5 (20,8)
Dasatinib	1 (4,2)
Nilotinib	5 (20,8)
Autres (Hydrea ou Interferon)	13 (54,2)
Durée d'exposition au traitement de première ligne, en mois, médiane (IQR)	13,2 (6,1-104,5)
Traitement de deuxième ligne de la LMC, n=11 (%)	
Imatinib	7 (63,6)
Dasatinib	2 (18,2)
Bosutinib	1 (9,1)
Ponatinib	1 (9,1)

**Tableau 16 - Données concernant la LMC des patients CML-MBP**

### III – Profil cytogénétique au diagnostic

Des anomalies cytogénétiques associées à la t(9 ;22) ont été retrouvées dans 40,5% des cas (33,3% des LAM *BCR::ABL de novo*, 45,8% des CML-MBP,  $p=0.414$ ). Parmi les anomalies retrouvées, la plus fréquente implique le point de cassure 3q26 (EVI1), retrouvée dans 14,6% de la population totale (16,7% CML-MBP et 11,8% LAM *BCR::ABL de novo*).

Les autres anomalies notables sont retrouvées dans le groupe CML-MBP et comprennent : une duplication du chromosome Phi (21%), une trisomie 8 (8,3%), un i(17q) (4,2%), un réarrangement de *KMT2A* (8,3%), ou une inversion du chromosome 16 (4,2%). Une délétion 17p a été retrouvée dans le groupe LAM *BCR::ABL de novo*.

Anomalies additionnelles, n	LAM <i>BCR::ABL de novo</i> (n=17)	CML-MBP (n=24)
Duplication Ph (Ph+)	0	5 (21%)
Trisomie 8 (+8)	0	2 (8,3%)
Del 20q	0	1 (4,2%)
Réarrangement impliquant <i>KMT2A</i>	0	2 (8,3%)
Inversion du chr16 (Inv16)	0	1 (4,2%)
i(17q)	0	1 (4,2%)
Del17p	1 (5,9%)	0
Del 5q	0	1 (4,2%)
Anomalies du 3 impliquant MECOM (EVI1)	2 (11,8%)	4 (16,7%)

*Tableau 17 - Anomalies caryotypiques d'intérêt retrouvées au diagnostic*

### IV – Profil moléculaire au diagnostic

Parmi les 42 patients, 28 ont pu bénéficier d'un séquençage haut débit (cf figure 8). Les mutations les plus représentées sont *ASXL1* et *RUNX1* (7 patients, soit 25% chacune), *WT1* et *BCOR* (3 patients, 11,1% chacune) réparties de manière équilibrée dans les 2 groupes. En revanche, une mutation *NPM1* a été mise en évidence chez 3 patients (11%), mais exclusivement dans la population LAM *BCR::ABL de novo*, soit 21,4% de cette population ( $p=0.222$ ). De même, 2 patients LAM *BCR::ABL de novo* présentent des mutations de *TET2* (14,3%,  $p=0,481$ ). Des mutations de *BCORL1*, *DNMT3A*, *EZH2*, *IDH1*, *KDM6A*, *MPL*, *NF1*, *SMC1A* et *SRSF2* ont été détectées à une reprise, chez des patients LAM *BCR::ABL de novo*.

En parallèle, une mutation de *PHF6* a été retrouvée chez un patient CML-MBP.

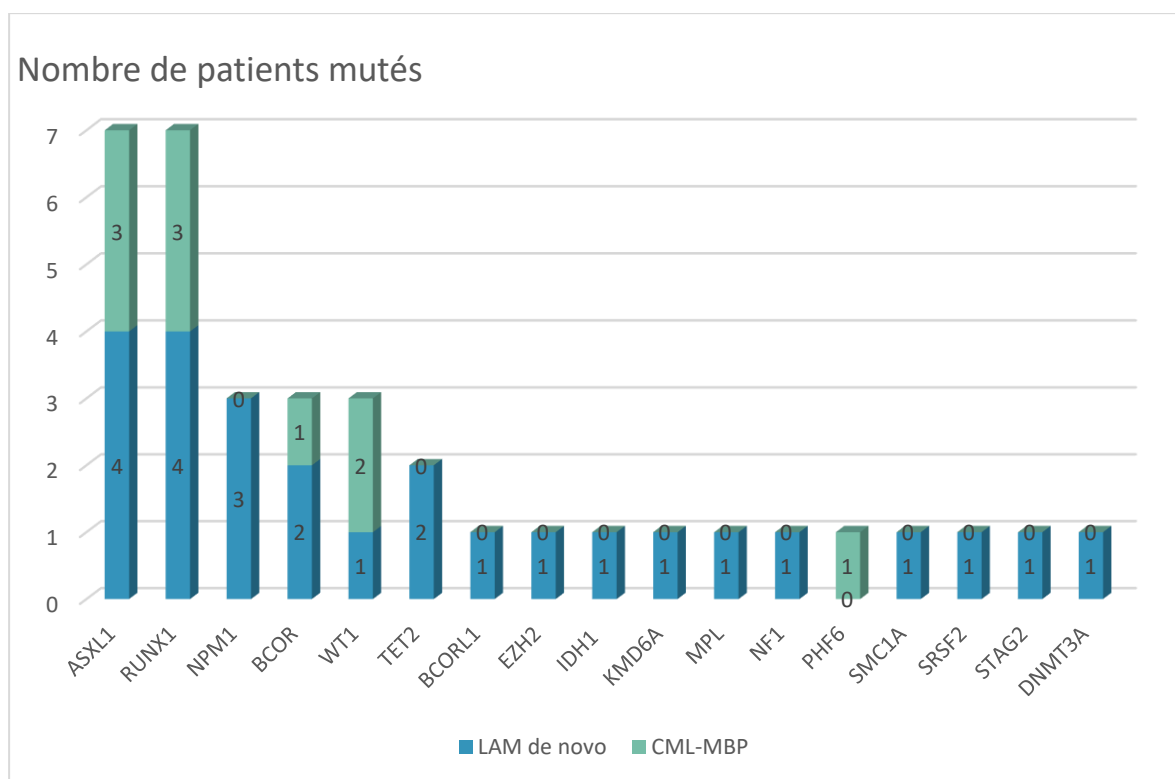


Figure 8 - Profil mutationnel de la population totale

## V – Traitements reçus et réponse

### A – Induction

Tous les patients ont reçu une chimiothérapie intensive et 85,7% ont bénéficié d'une association avec un ITK (cf tableau 18). L'imatinib est l'ITK le plus représenté (57,1%) mais il est à noter qu'il est le seul ITK utilisé dans le cadre des LAM *BCR::ABL de novo* (qui n'ont pas été pré-exposés aux ITK). En revanche, les CML-MBP ont aussi bénéficié d'ITK de 2ème ou 3ème génération. La daunorubicine était l'anthracycline la plus utilisée, en association avec la cytarabine en perfusion continue. On observe que le dosage de 60 mg/m<sup>2</sup> de daunorubicine est majoritaire (47,6%). L'imatinib était principalement utilisé à haute dose (600 mg/ jour chez 16 patients et 800 mg/ jour chez 5 patients, cf tableau 19).

Le taux de rémission est élevé puisqu'elle a été obtenue dans 85,7% des cas (dont 54,8% de rémission complète) et jusqu'à 94,4% chez les LAM *BCR::ABL de novo* (p=0,214).

Il a été noté 2 décès durant l'induction (4,8%) dont aucun décès précoce < 7 jours.

	Population totale (n=42)	LAM BCR::ABL <i>de novo</i> (n=18)	CML-MBP (n=24)	p-value
Régime d'anthracycline à l'induction, n(%)				0.561
DNR 45 mg/m <sup>2</sup> x3	6 (14,3%)	3 (16,7%)	3 (12,5%)	
DNR 60 mg/m <sup>2</sup> x3	20 (47,6%)	6 (33,3%)	14 (58,3%)	
DNR 90 mg/m <sup>2</sup> x3	10 (23,8%)	6 (33,3%)	4 (16,7%)	
IDA 8 mg/m <sup>2</sup> x5	2 (4,8%)	1 (5,6%)	1 (4,2%)	
Autres	4 (9,5%)	2 (11,1%)	2 (8,3%)	
ITK à l'induction				<b>0.001</b>
Aucun	6 (14,3%)	2 (11,1%)	4 (16,7%)	
Imatinib	24 (57,1%)	16 (88,9%)	8 (33,3%)	
Nilotinib	1 (2,4%)	0	1 (4,2%)	
Dasatinib	7 (16,7%)	0	7 (29,2%)	
Ponatinib	4 (9,5%)	0	4 (16,7%)	
Rémission obtenue (RC+RCi)	36 (85,7%)	17 (94,4%)	19 (79,2%)	0.214
RC	23 (54,8%)	11 (61,1%)	12 (50%)	0.474
RCi	12 (28,6%)	5 (27,8%)	7 (29,2%)	0.921
Décès à l'induction	2 (4,8%)	0	2 (8,3%)	0.497

**Tableau 18 - Traitement et réponse à l'induction**

Dose d'anthracyclines à l'induction	Type d'ITK à l'induction					Total
	Aucun	Imatinib	Nilotinib	Dasatinib	Ponatinib	
Daunorubicine 45 mg/m <sup>2</sup> x 3 j	0	6	0	0	0	6
Daunorubicine 60 mg/m <sup>2</sup> x 3 j	3	10	0	6	1	20
Daunorubicine 90 mg/m <sup>2</sup> x 3 j	0	6	1	0	3	10
Idarubicine 8 mg/m <sup>2</sup> x 5 j	0	1	0	1	0	2
Autres	3	1	0	0	0	4
Total	6	24	1	7	4	42

**Tableau 19 - Détails des traitements reçus à l'induction**

## *B – Consolidation, entretien et allogreffe*

Une chimiothérapie de consolidation a été réalisée chez 47,6% des patients. Le traitement choisi était principalement des consolidations par cytarabine (70% à haute dose, 30% à dose intermédiaire). Parmi les 20 patients ayant reçu une consolidation par chimiothérapie, 50 % ont reçu une seule cure, 30% ont reçu 2 cures et 20% ont reçu 3 cures. Nous notons une différence entre les 2 groupes car 80% des CML-MBP ayant reçu une consolidation n'ont reçu qu'une cure tandis que 80% des LAM *BCR::ABL de novo* ont reçu 2 ou 3 cures ( $p=0.029$ ). Par ailleurs, 9,5% des patients ont reçu des mini-consolidations.

L'ITK débuté en induction a été poursuivi durant le schéma de consolidation. 5 patients ont nécessité un changement d'ITK pour intolérance ou toxicité extra-hématologique (dont 4 dans le groupe LAM *BCR::ABL de novo*). Ces 5 patients recevaient initialement de l'imatinib, ils ont ensuite reçu du dasatinib (4) ou du ponatinib (1).

Concernant l'entretien par ITK, 64,7% des patients n'en ont pas reçu. 8 patients ont reçu de l'imatinib en entretien, 3 du ponatinib et 1 du nilotinib. Il n'a pas été noté de différence statistique entre les 2 groupes. Parmi les 12 patients recevant un entretien, 7 n'ont pas été allogreffés et 5 l'ont reçu post allogreffe.

A noter que 5 patients LAM *BCR::ABL de novo* ont reçu un entretien par ITK (dont 3 n'ont pas été allogreffés), tous étaient en rémission à 4 ans (4 sont en RC et vivants aux dernières nouvelles et 1 patient est décédé d'un cancer secondaire, en RC après 4 ans).

La majorité des patients ont bénéficié d'une allogreffe de CSH (27 patients soit 64,3%). La source cellulaire principale est représentée par les cellules souches périphériques (66,7%) et la moelle osseuse (29,6%), 1 patient a reçu du sang de cordon. Les donneurs étaient phéno-identiques (66,7%) ou géno-identiques (26,6%). A noter que 40,7% des patients greffés ont reçu un conditionnement à intensité réduite. Toutes ces données sont comparables entre les 2 groupes (cf tableau 20).



	Population totale (n=42)	LAM <i>BCR::ABL de novo</i> (n=18)	CML-MBP (n=24)	p-value
Chimiothérapie de consolidation reçue (hors mini conso), n (%)	20 (47,6%)	10 (55,6%)	10 (41,7%)	0.372
Nombre de cure				<b>0.029</b>
1 cure	10 (50%)	2 (20%)	8 (80%)	
2 cures	6 (30%)	5 (50%)	1 (10%)	
3 cures	4 (20%)	3 (30%)	1 (10%)	
Posologie cytarabine				0,628
≤ 1,5 g/m <sup>2</sup>	6 (30%)	2 (20%)	4 (40%)	
>1,5 g/m <sup>2</sup>	14 (70%)	8 (80%)	6 (60%)	
Mini consolidation	4 (9,5%)	2 (11,1%)	2 (8,3%)	NS
Changement d'ITK de 1ère ligne, n (%)	5/36 (13,2%)	4/16 (25%)	1/20 (5%)	0,141
Entretien par ITK, n=34 (%)	12 (35,3%)	5/16 (31,3%)	7/18 (38,9%)	NS
Imatinib	8 (66,6%)	4 (80%)	4 (57,1%)	
Dasatinib	0	0	0	
Nilotinib	1 (8,3%)	1 (20%)	0	
Ponatinib	3 (25%)	0	3 (42,9%)	
Allogreffe, n(%)	27 (64,3%)	12 (66,7%)	15 (62,5%)	0.779
Source				0,666
CSP	18 (66,7%)	8 (66,7%)	10 (66,7%)	
MO	8 (29,6%)	3 (25%)	5 (33,3%)	
Cordon	1 (3,7%)	1 (8,3%)	0	
Compatibilité				0,526
Géno-identique	8 (29,6%)	4 (33,3%)	4 (26,7%)	
Phéno-identique	18 (66,7%)	7 (58,3%)	11 (73,3%)	
Haplo-identique	1 (3,7%)	1 (8,3%)	0	
Conditionnement				1
Standard	14 (51,9%)	7 (58,3%)	7 (46,6%)	
RIC	11 (40,7%)	5 (41,7%)	6 (40%)	
Séquentiel	1 (3,7%)	0	1 (6,7%)	
Autres	1 (3,7%)	0	1 (6,7%)	

**Tableau 20 - Traitements de consolidation, d'entretien et caractéristiques de l'allogreffe**

### C – Rechute

Parmi les 42 patients, il a été mis en évidence 11 rechutes (soit 26,2%). Parmi ces 11 patients, 10 ont reçu un traitement à la rechute comprenant un ITK, dont 1 seul avec une chimiothérapie intensive. Une deuxième rémission n'a été obtenue que dans 36,4% des cas (4 patients). Il n'y pas de différence significative entre les 2 groupes. Une recherche de mutation de résistance d'*ABL1* a pu être réalisée chez 7 patients ne mettant en évidence aucune mutation.

	Population totale (n=42)	LAM <i>BCR::ABL de novo</i> (n=18)	CML-MBP (n=24)
Rechute n (%)	11 (26,2%)	5 (27,7%)	6 (25%)
Traitement par ITK à la rechute n=11	10 (91,1%)	4 (80%)	6 (100%)
Imatinib	1 (10%)	1 (25%)	0
Dasatinib	3 (30%)	1 (25%)	2 (33,3%)
Nilotinib	1 (10%)	0	1 (16,7%)
Ponatinib	4 (40%)	2 (50%)	2 (33,3%)
Asciminib	1 (10%)	0	1 (16,7%)
Autres traitements reçus à la rechute, n			
Chimiothérapie intensive	2	1	1
Azacitidine	1	0	1
Autres	1	0	1
Obtention d'une RC2, n =11 (%)	4 (36,4%)	2 (40%)	2 (33,3%)
Recherche de mutation de résistance d' <i>ABL1</i> à la rechute n=11	7 (63,6%)	3 (60%)	4 (66,6%)
Aucune	6	2	4
Echec de la technique	1	1	0

**Tableau 21 - Données des patients en rechute**

## VI – Suivi de la maladie résiduelle au cours du traitement

Le taux de transcrit *BCR::ABL* a été évalué au diagnostic puis tout au long du suivi du patient (MRD) dans le sang et/ou la moelle. On observe un taux au diagnostic discrètement plus élevé dans le groupe LAM *BCR::ABL de novo* mais non significatif ( $p=0.147$ ). Les résultats de MRD sont similaires d'un groupe à l'autre et entre les prélèvements sanguins et médullaires. Nous décrivons essentiellement les résultats des prélèvements sanguins ayant été plus réalisés dans le cadre du suivi des patients de cette cohorte. La MRD post induction reste positive dans la grande majorité des cas (94-95%). En revanche, on observe une réponse moléculaire (RM3, RM4 ou RM4.5) dans 31,6% des cas et une réponse cytogénétique complète (CCyR) dans 36,8% des cas. La totalité des MRD 2 (après un cycle de consolidation) étaient positives mais 46,2% des patients étaient en réponse moléculaire (majeure à profonde). La MRD réalisée en fin de consolidation ou prégreffe montre 21,7% à 27,8% de MRD négative, respectivement sang et moelle. 65,2% des patients étaient en réponse moléculaire. Enfin, l'évaluation post-greffe, réalisée le plus souvent à J100 post allogreffe, montre que 2/3 des patients ont une MRD négative. Il y a discrètement plus de MRD négative dans le groupe CML-MBP sans que cela soit significatif. On note à ce stade que 90,5% des patients sont en réponse moléculaire dont 71,4% en RM4.5.

	Population totale (n=42)	LAM BCR::ABL de novo (n=18)	CML-MBP (n=24)	p-value
Taux de transcrit au diagnostic, en %, moyenne (SD)				
Sang (n=15)	78,8 (85,6)	100,2 (107,5)	54,3 (48)	0,147
Moelle (n=12)	122 (187,4)	168,1 (240,3)	57,6 (31,9)	0,167
MRD 1 (post induction), n (%)				1
Sang (n=19)				
Positive	18 (93,8)	7 (100)	11 (91,7)	
Négative	1 (5,3)	0	1 (8,3)	
CHR/CCyR/RM3/RM4/RM4.5	4/7/2/1/3	1/2/2/0/1	3/5/0/1/2	
Moelle (n=16)				0.437
Positive	15 (94,7)	9 (100)	6 (85,7)	
Négative	1 (6,2)	0	1 (14,3)	
CHR/CCyR/RM3/RM4/RM4.5	0/8/0/2/2	0/4/0/1/1	0/4/0/1/1	
MRD 2, n (%)				*
Sang (n=13)				
Positive	13 (100)	7 (100)	6 (100)	
Négative	0	0	0	
CHR/CCyR/RM3/RM4/RM4.5	1/3/2/1/3	1/1/1/1/2	0/2/1/0/1	
Moelle (n=8)				*
Positive	8 (100)	5 (100)	3 (100)	
Négative	0	0	0	
CHR/CCyR/RM3/RM4/RM4.5	1/1/3/0/1	0/1/3/0/0	1/0/0/0/1	
MRD fin de consolidation/prégreffe, n (%)				0.639
Sang (n=23)				
Positive	18 (78,3)	10 (83,3)	8 (72,7)	
Négative	5 (21,7)	2 (16,7)	3 (27,3)	
CHR/CCyR/RM3/RM4/RM4.5	1/0/6/2/7	1/0/3/1/3	0/0/3/1/4	
Moelle (n=18)				1
Positive	13 (72,2)	6 (66,7)	7 (77,8)	
Négative	5 (27,8)	3 (33,3)	2 (22,2)	
CHR/CCyR/RM3/RM4/RM4.5	2/1/3/3/6	1/0/3/1/3	1/1/0/2/3	
MRD post greffe (J100), n (%)				0.361
Sang (n=21)				
Positive	7 (33,3)	5 (45,5)	2 (20)	
Négative	14 (66,7)	6 (54,5)	8 (80)	
CHR/CCyR/RM3/RM4/RM4.5	0/0/2/2/15	0/0/1/2/7	0/0/1/0/8	
Moelle (n=8)				1
Positive	1 (12,5)	1 (25)	0	
Négative	7 (87,5)	3 (75)	4 (100)	
CHR/CCyR/RM3/RM4/RM4.5	0/0/1/0/7	0/0/1/0/3	0/0/0/0/4	

**Tableau 22 - Données de maladie résiduelle basées sur le taux de transcrit BCR::ABL au cours du suivi**

## VII – Pronostic

Les taux de rémission, de survie globale et de survie sans évènement ont été comparé avec ceux des patients inclus dans la base de données DATAML et ayant présenté une LAM de pronostic intermédiaire (n=643) ou défavorable (n=863) selon l'ELN2017 (cf figure 9 et 10).

Concernant les taux de rémission, les LAM *BCR::ABL de novo* présentent le meilleur taux (94,4%), devant les LAM « intermédiaires » (83,4%), les CML-MBP (79,2%) et enfin les LAM « défavorables » (68,5%). Les LAM *BCR::ABL de novo* présentent un taux statistiquement supérieur de rémission vis-à-vis du groupe défavorable ( $p < 0.0001$ ).

De même, lorsque l'on s'intéresse à la survie globale de ces patients, on s'aperçoit que la médiane de survie n'est pas atteinte pour le groupe LAM *BCR::ABL de novo*. Elle est de 33,9 mois pour les CML-MBP, de 26,9 mois pour les « intermédiaires » et 11,8 mois pour les « défavorables » ( $p < 0.0001$ ). Le suivi médian était de 76,3 mois.

La survie globale à 2 ans nous donne les mêmes indications avec 77,4% (IC 95 : 50,3-90,9%) des patients LAM *BCR::ABL de novo*, 57% des CML-MBP (IC 95: 34,8-74,1%), 54% pour les intermédiaires (IC 95 49,7-57,6%) et seulement 33,4% des défavorables (IC 95 : 30,2-36,6%)

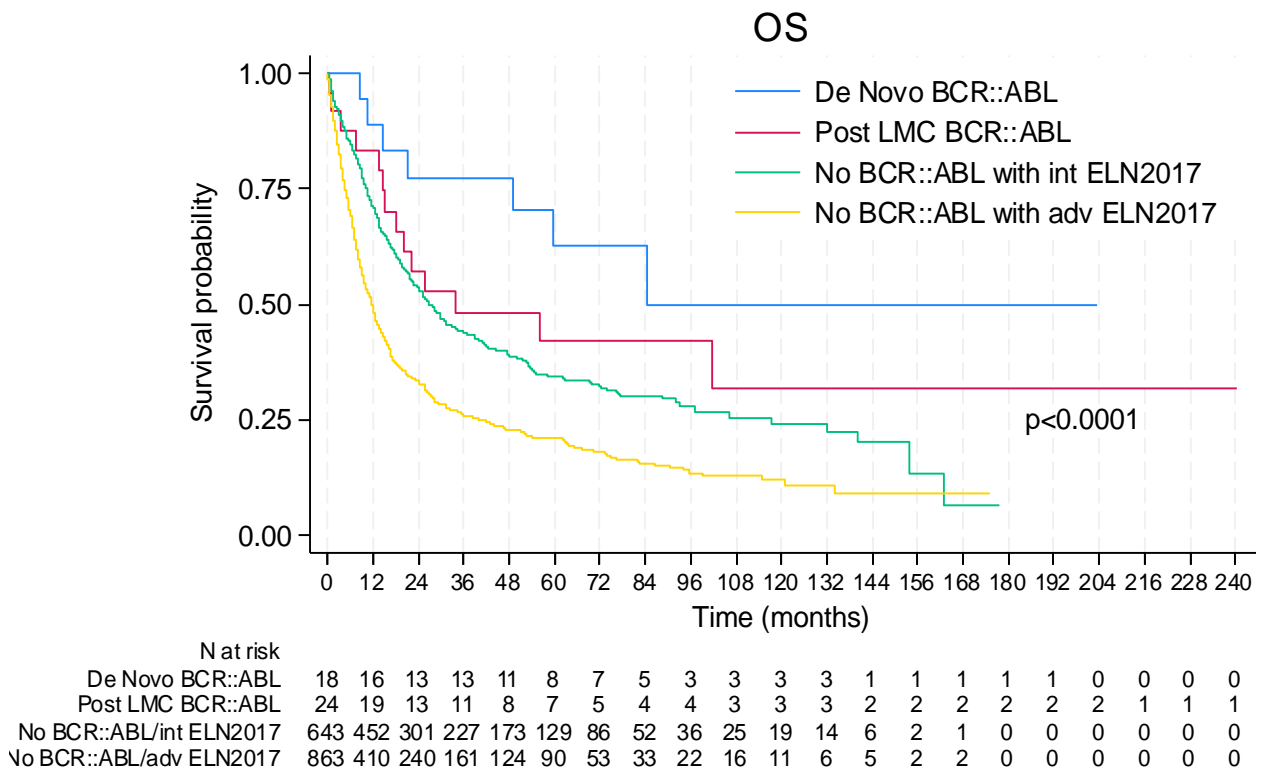
Ces données ont été comparées entre les 2 groupes (LAM *BCR::ABL de novo* et CML-MBP), les différences en termes de rémission ( $p=0.214$ ), de survie globale ( $p=0.16$ ) et de survie sans évènement ( $p=0.16$ ) sont non statistiquement significatives.

On remarque que les 3 patients mutés *NPM1* sont en rémission complète à 3, 5 et 7 ans.

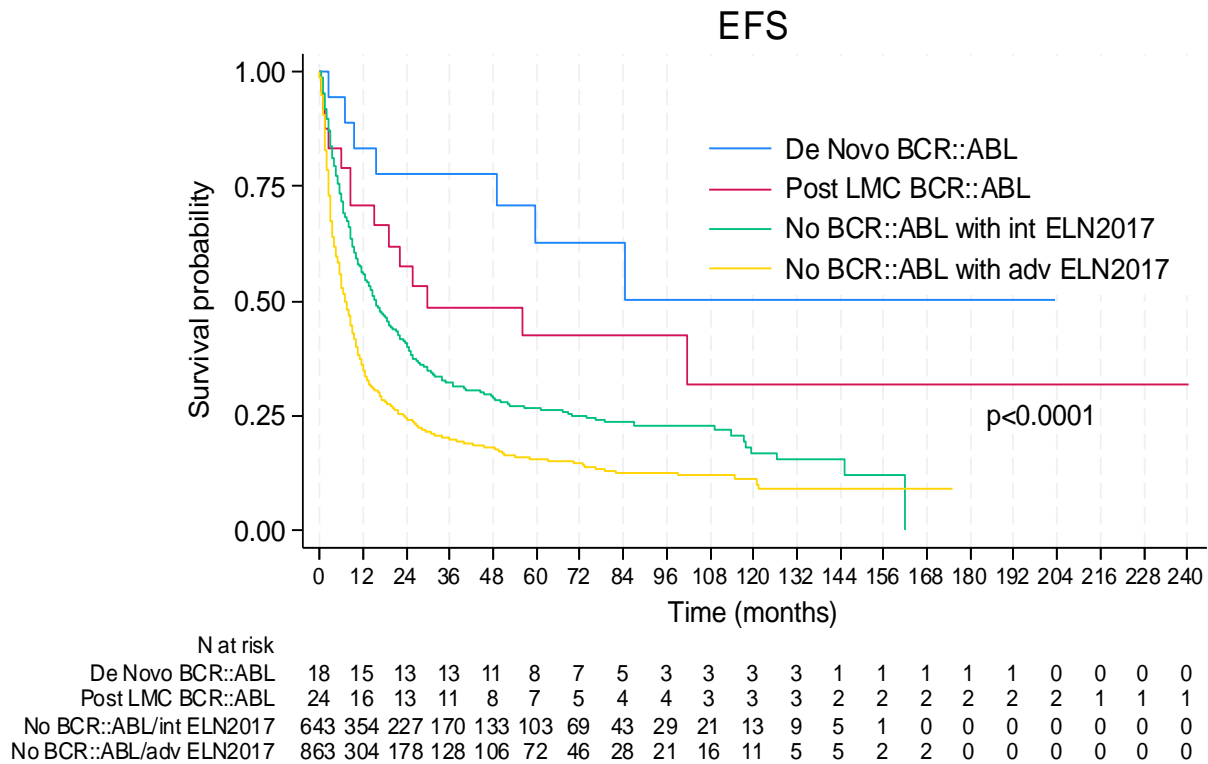
Parmi les patients décédés, nous pouvons identifier 2 décès tardifs en RC liés à d'autres néoplasies dans le groupe LAM *BCR::ABL de novo* (un carcinome hépatocellulaire métastatique et un cancer du pancréas). Par ailleurs, 3 patients du groupe CML-MBP sont décédés en RC [2 décès sont liés à l'allogreffe (lymphome cérébral EBV-induit et GVH digestive) et une mort subite].

	Population totale (n=42)	LAM <i>BCR::ABL</i> <i>de novo</i> (n=18)	CML-MBP (n=24)	LAM de pronostic intermédiaire (ELN 2017), non <i>BCR::ABL</i> (n=643)	LAM de pronostic défavorable (ELN 2017), non <i>BCR::ABL</i> (n=863)	<i>p</i> -value
Taux de rémission (RC+RCi), en %	85,7	94,4	79,2	83,4	68,5	<b>&lt;0.0001</b>
Médiane de survie globale, en mois	84,3	Non atteinte	33,9	26,9	11,8	<b>&lt;0.0001</b>
Taux de survie globale à 2 ans, en %	66	77,4	57	54	33,4	<b>&lt;0.0001</b>
Médiane de survie sans évènement	84,3	Non atteinte	29,7	15,5	7,2	<b>&lt;0.0001</b>
Taux de survie sans évènement à 2 ans, en %	66,3	77,8	57,6	40,8	21,5	<b>&lt;0.0001</b>

**Tableau 23 - Comparaison du pronostic en termes de rémission, survie globale et survie sans évènement**



**Figure 9 – Courbes comparatives de survie globale**

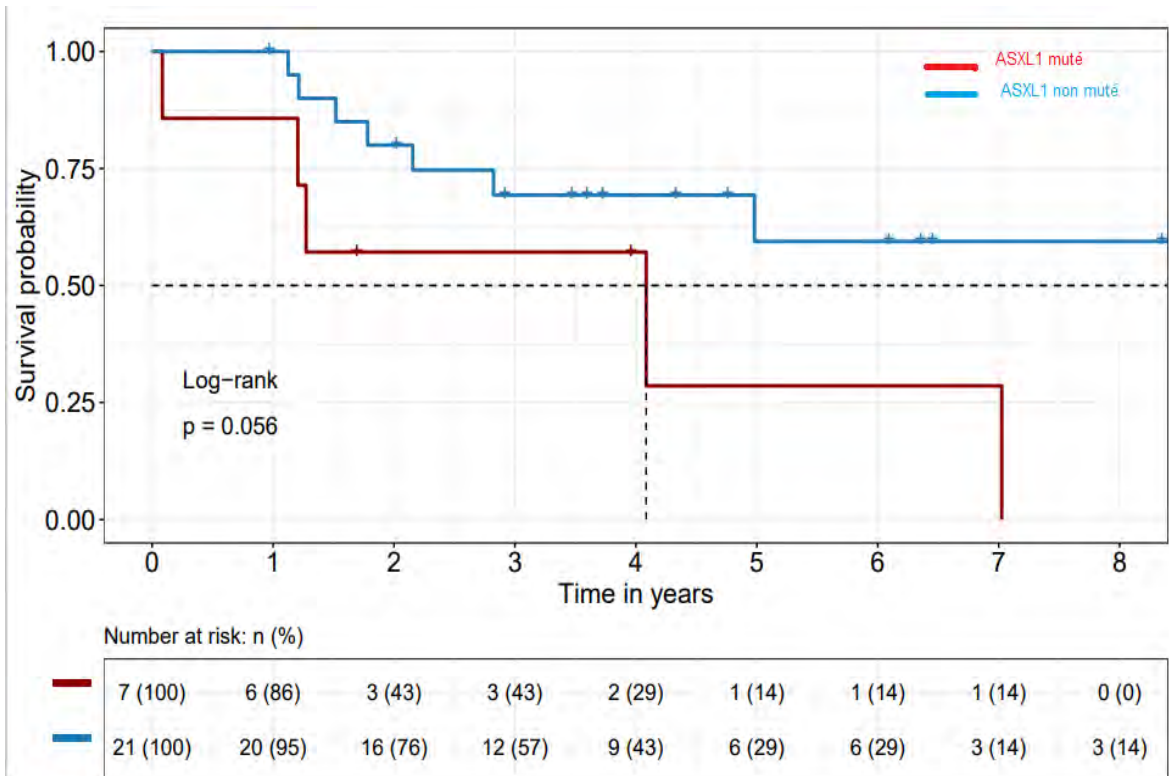


**Figure 10 - Courbes comparatives de survie sans évènement**

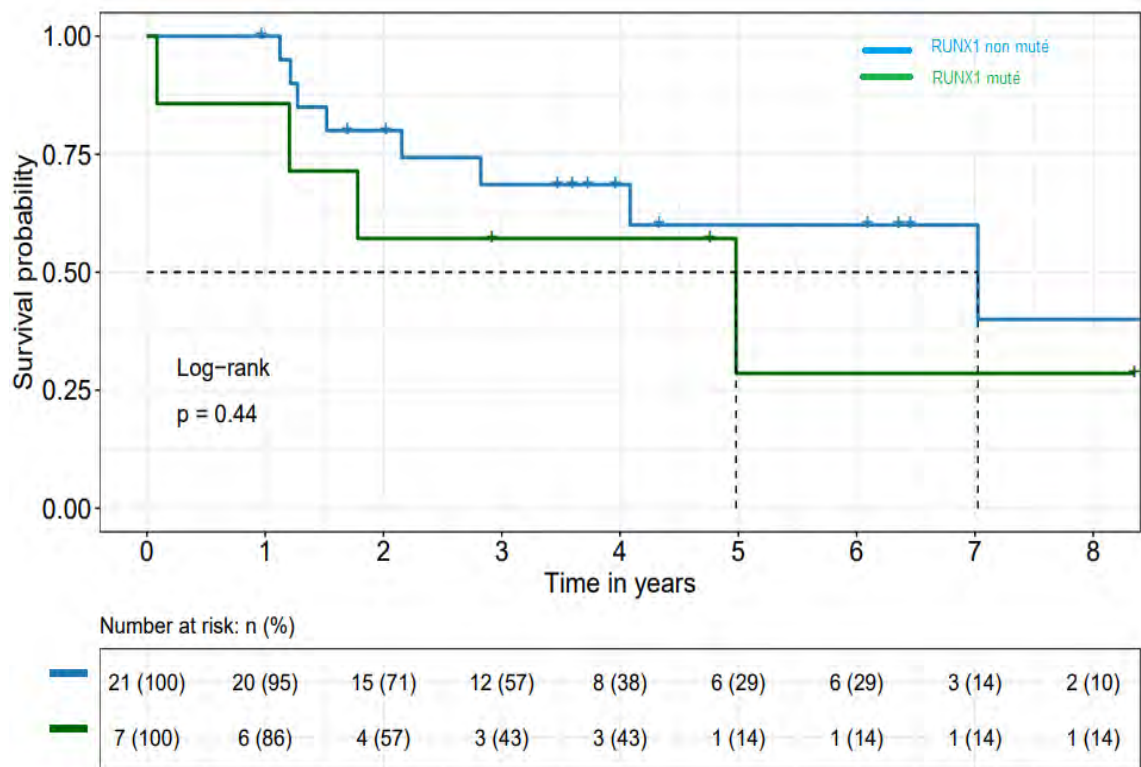
Nous avons analysé l'impact sur le pronostic d'une mutation d'*ASXL1* et d'une mutation de *RUNX1*. Les patients *ASXL1* muté semblent avoir une survie globale inférieure aux patients non mutés (même si non strictement significatif avec  $p=0.056$ ). La médiane de survie reste tout de même supérieure à 4 ans, elle est non atteinte pour les patients non mutés (cf figure 11).

En revanche, l'impact d'une mutation de *RUNX1* ne semble pas modifier la survie globale ( $p=0.44$ ) (cf figure 12).

Ces résultats sont bien sûr à nuancer avec le faible effectif des patients pour chaque mutation.



**Figure 11 - Impact pronostique de la présence d'une mutation d'ASXL1 sur la survie globale**



**Figure 12 - Impact pronostique d'une mutation de RUNX1 sur la survie globale**

## DISCUSSION

Ce travail cherche à répondre à un manque de connaissances précises sur les LAM *BCR::ABL* positives et à fortiori celles « *de novo* », nouvelle entité, entérinée par la classification OMS 2022. Ces pathologies, extrêmement rares, n'ont jusque-là été que partiellement décrites. En effet, les LAM *BCR::ABL de novo* représentent 0,3% des LAM de notre base de données DATAML, ce qui correspond à la fourchette basse des données de la littérature (0,5-3%). Nous nous sommes proposés de décrire sur plusieurs plans (clinique, biologique, moléculaire ainsi que pronostique) les CML-MBP ainsi que les LAM *BCR::ABL de novo* via une étude rétrospective bicentrique de 42 patients traités par chimiothérapie intensive sur une période de 20 ans. Nous avons pu distinguer et comparer 2 groupes distincts que sont les CML-MBP et les LAM *BCR::ABL de novo*.

La population globale était relativement jeune (médiane 52,3 ans) ce qui peut s'expliquer par le fait que les patients les plus âgés, n'étant pas éligibles à la chimiothérapie intensive ont été exclus. 7 patients *BCR::ABL* n'ont pas reçu de chimiothérapie intensive, ils ont été traités par ITK seul (1) ou en association avec de l'azacitidine (2), un patient a reçu des soins palliatifs, et un autre est décédé avant tout traitement. L'état général était conservé. Le sex-ratio était en faveur des femmes (54,8%). Les patients présentaient régulièrement un syndrome tumoral, le plus souvent représenté par une splénomégalie. Nous n'avons pas pris le parti d'exclure les patients avec splénomégalie du groupe LAM *BCR::ABL de novo* car cela reste une des caractéristiques retrouvées chez ces patients.<sup>104 105</sup> Le groupe LAM *BCR::ABL de novo* présentait sensiblement moins de splénomégalie que le groupe CML-MBP ce qui est cohérent avec les données de la littérature mais plus que ce qu'on l'on peut voir dans les LAM de manière générale (15-20%). Le taux de leucocytes au diagnostic était élevé (médiane 42,3 G/L) mais nous ne notions qu'exceptionnellement des signes de leucostase.

Concernant l'isotype de *BCR::ABL*, et contrairement à d'autres cohortes, nous retrouvons une proportion faible mais significative de p190 dans les 2 groupes (8,3% et 11,1%) sans différence significative, l'isotype p210 restait par ailleurs majoritaire. L'isotype n'apparaît donc pas comme un argument permettant de distinguer les 2 groupes dans notre population d'étude.



Sur le plan cytogénétique, les anomalies récurrentes sont majoritairement retrouvées dans le groupe des CML-MBP et de manière concordante avec Chen et al.<sup>90</sup> En effet, les réarrangements 3q26, la trisomie 8, la duplication du chromosome Phi, l'isochromosome 17q et l'inversion du chromosome 16 sont des anomalies qui sont bien connues des CML-MBP et dont les proportions s'approchent de ce que l'on a pu retrouver chez nos patients. En revanche, nous mettons en évidence un réarrangement de *KMT2A* dans 8,3% des CML-MBP. Concernant les LAM *BCR::ABL de novo*, nous décrivons 2 réarrangements 3q26, une délétion 17p, les autres anomalies étant non spécifiques. Ainsi le caryotype pourrait constituer un argument majeur au moment de différencier ces 2 entités.

Un panel étendu de 50 gènes a pu être réalisé lorsque les échantillons le permettaient. Les mutations les plus fréquentes sont retrouvées dans les 2 groupes et concernent *ASXL1* (25%) et *RUNX1* (26%). D'autres mutations ont été retrouvées dans les 2 groupes [*BCOR* (11,1%) et *WT1* (11,1%)].

Il a été mis en évidence, uniquement chez les LAM *BCR::ABL de novo*, des mutations de *NPM1*, *TET2*, *BCORL1*, *DNMT3A*, *EZH2*, *IDH1*, *KDM6A*, *MPL*, *NF1*, *SMC1A*, *STAG2*, *SRSF2*. Ces résultats sont cohérents avec ceux de la cohorte suédoise de LAM *BCR::ABL de novo* qui trouvaient des mutations de *RUNX1*, *SRSF2*, *SF3B1*, *ASXL1*, *STAG2*, *BCOR*, *BCORL1*, *TET2*, *NRAS*, *IDH1/2*, *TP53*. De la même façon, les mutations de *RUNX1* étaient les plus représentées dans cette population (28,6% vs 38% dans leur cohorte), suivi d'*ASXL1* retrouvées dans 25% (20% pour Einfeld et al<sup>109</sup>, et de manière moins importante, 10%, pour Orsmark et al<sup>107</sup>). Par ailleurs, tout comme Konoplev et al<sup>106</sup>, nous trouvons une mutation de *NPM1* chez 21,4% des LAM *BCR::ABL de novo*. En revanche, aucun patient CML-MBP ne présente de mutation de *NPM1* ce qui renforce l'idée que la présence d'une mutation de *NPM1* permettrait de différencier les CML-MBP des LAM *BCR::ABL de novo*. D'autres mutations comme *SRSF2* et *STAG2* n'ont pas été retrouvées dans un contexte de CML-MBP, restant toutefois rares dans les LAM *BCR::ABL de novo* (5-10%).<sup>107</sup> Nous pouvons noter l'absence de mutation de *FLT3*, *IDH2* ou encore *TP53* dans notre cohorte.

Concernant les CML-MBP, le profil mutationnel retrouvé est semblable aux cohortes déjà décrites. *RUNX1* (23,1%) et *ASXL1* (21,4%) sont les plus représentées, suivi de *WT1* (15,4%), respectivement 33,3%, 20,45% et 15,4% dans le travail de Grossman et al.<sup>95</sup> Une mutation de *PHF6* (gène impliqué dans la régulation transcriptionnelle) et une mutation de *BCOR* a été

retrouvée dans le groupe CML-MBP, c'est un résultat que nous avons pu observer dans la cohorte de Branford et al.<sup>94</sup>

Pour résumer sur les présentations moléculaires, aucune différence significative n'a été montrée entre les 2 groupes, probablement en lien avec la taille de la cohorte et le faible nombre d'évènements. Cependant, la concordance de nos résultats vis-à-vis d'autres cohortes soutiennent l'hypothèse de facteurs pouvant être discriminants tels que les mutations de *NPM1*.

Par ailleurs, dans les rares cas où une recherche de mutation d'*ABL1* était faite au diagnostic (n=14), 3 mutations ont été retrouvées soit 21,4%, toutes chez des patients CML-MBP pré-exposés aux ITK. Notre cohorte retrouve moins de mutations d'*ABL1* que ce qui est décrit dans la littérature des CML-BP (40-60%) ce qui peut s'expliquer par le fait qu'un certain nombre de LMC ont été diagnostiquées en phase chronique avant l'ère des ITK et n'étaient donc pas pré-exposées. On peut toutefois retenir qu'une mutation d'*ABL1* oriente plutôt vers le diagnostic de CML-MBP, ce qui peut être utile dans les rares cas de CML-MBP d'emblée mutées.

Les traitements reçus à l'induction sont relativement homogènes, associant majoritairement cytarabine, daunorubicine (45 à 90 mg/m<sup>2</sup> sur 3 jours) et un ITK dans 85,7% des cas. Il existe un effet centre car tous les patients ayant reçu de la daunorubicine à 90 mg/m<sup>2</sup> ont été traités à Bordeaux, ainsi qu'un effet période (tous après 2014).<sup>120</sup> En accord avec les données de la littérature, l'association d'une chimiothérapie d'induction à un ITK semble se distinguer comme le traitement de référence, que ce soit pour les LAM *BCR::ABL de novo* ou pour les CML-MBP, comme en témoignent les taux de rémission très satisfaisants de cette cohorte (respectivement 94,4% et 79,2%). Les LAM *BCR::ABL de novo* traitées par ITK ont exclusivement reçu de l'imatinib ce qui montre qu'il reste parfaitement indiqué chez des patients non exposés aux ITK. Pour les CML-MBP pré-exposées, il est important de rechercher une mutation d'*ABL1* lors de l'acutisation afin de choisir au mieux l'ITK. L'ITK était ensuite poursuivi durant le traitement de consolidation. Le traitement de consolidation reçu semblait plus intense dans le groupe LAM *BCR::ABL de novo* (plus de cures de consolidation et doses de cytarabine plus élevées), ce qui peut en partie expliquer l'avantage en survie globale. Par ailleurs, le fait d'avoir été pré-exposés aux ITK peut aussi expliquer cette différence, de manière analogique à ce qu'avait pu observer Jain et al entre les CML-MBP « *de novo* » ou évolutive.<sup>87</sup>

2/3 des patients étaient allogreffés ce qui constitue un bon accès à la greffe (à titre de comparaison, 41,6% des patients ont été greffés dans l'étude BIG-1), facilité pour les patients les plus fragiles par l'utilisation de conditionnements d'intensité réduite dans 40,7% des cas.

Le choix de réaliser une allogreffe dès que possible était supporté par le statut de haut risque de ces pathologies. En revanche, le recours à une stratégie d'entretien semble moins définie. En effet, son utilisation est hétérogène (patients non allogreffés ou post allogreffe, durée fixe ou jusqu'à progression).

Le signal fort envoyé par nos résultats est la discordance entre les taux de rémission et surtout la survie à long terme de notre cohorte par rapport à celles des LAM de pronostic défavorable. Le groupe LAM *BCR::ABL de novo* présente un taux de rémission (RC/RCi) de 94,4%, une médiane de survie globale non atteinte et un taux de survie globale à 2 ans de 77,4% bien loin de ce qui a déjà pu être décrit. Le groupe CML-MBP présente aussi un pronostic satisfaisant avec un taux de rémission de 79,2%, une médiane de survie globale de 33,9 mois et une survie globale à 2 ans de 57%. Une récente étude montrait que les taux de rémission des LAM du groupe favorable, intermédiaire et défavorable traitées par chimiothérapie intensive étaient respectivement de 86%, 59% et 49%. La médiane de survie globale des LAM défavorables selon l'ELN2022 et traités par chimiothérapie intensive était < 12 mois et < 24 mois pour le groupe intermédiaire.<sup>121</sup> Elle était non atteinte après 36 mois de suivi pour le groupe favorable. Les taux de rémission et la survie globale à 2 ans des patients non *BCR::ABL* (groupe intermédiaire et défavorable) peuvent être comparés à ce qui a été montré par Battaller et al selon l'ELN 2017 (RC 83,4 vs 79,8% dans les groupes intermédiaires, 68,5% vs 70,6% dans les groupes défavorables ; survie à 2 ans 53,7% vs 51,8% dans les groupes intermédiaires, 33,4% vs 32,5% dans les groupes défavorables).<sup>122</sup> Les patients non *BCR::ABL* n'ont pas été reclassés selon la classification ELN2022 car les données moléculaires n'étaient disponibles que pour les patients les plus récents. Ces données positives sont concordantes avec la survie post-allogreffe observée de 2 cohortes de LAM *BCR::ABL de novo*, nettement meilleures que pour d'autres LAM de pronostic défavorable. Chantepie et al montraient chez des patients allogreffés, une OS à 2 ans de 68% pour les LAM *BCR::ABL de novo* contre 43% pour les CML-MBP. Lazarevic et al retrouvaient eux aussi une OS de 53,8% à 5 ans chez les LAM *BCR::ABL de novo* allogreffées. Neuendorf et al ont comparé les résultats de ces 2 cohortes de LAM *BCR::ABL de novo* allogreffées à d'autres LAM de haut risque allogreffées dans leur centre, montrant une différence significative et une OS à 2 ans de 34% dans cette population.

Ces données significatives viennent discuter et remettre en question la classification actuelle de l'ELN 2022 positionnant les LAM *BCR::ABL* positives comme étant de pronostic défavorable. L'utilisation systématique des ITK dans ces situations et leur diversification, l'aide au suivi de la maladie par la maladie résiduelle et une meilleure connaissance de ces pathologies peuvent expliquer ces résultats. Ainsi nous pourrions aussi être amenés à rediscuter de l'indication d'allogreffe au vu du pronostic et de la possibilité de traiter les patients par ITK en entretien, voire la disponibilité d'autres ITK en cas d'échappement. Dans le groupe de LAM *BCR::ABL de novo*, les 3 patients n'ayant pas été allogreffés et ayant reçu un entretien par ITK ont montré des rémissions à long terme (dèces en RC à 4 ans, RC à 5 ans et RC à 8 ans).

Contrairement à Orsmark et al, nous ne retrouvons pas d'impact pronostique favorable des patients mutés *RUNX1*.<sup>107</sup> Cependant, nous pouvons suggérer que la présence d'une mutation d'*ASXL1* grève le pronostic des patients de notre cohorte ( $p=0.056$ ).

Les forces de notre étude sont que nous avons pu décrire et comparer plusieurs types de données de ces pathologies, ce qui n'avait pas été fait sur une même cohorte. En effet, les données cliniques, biologiques, cytogénétiques et moléculaires (panel de 50 gènes), thérapeutiques, de réponse et de survies ont été analysées. La coopération entre les 2 centres et entre cliniciens et biologistes a été primordiale. Les durées de suivi sont longues et les dernières nouvelles ont été actualisées. Nos données remettent clairement en question le statut défavorable des LAM *BCR::ABL* et contribuent à la distinction des CML-MBP des LAM *BCR::ABL de novo*.

Notre étude comporte cependant certaines limites. En effet, de par la rareté de ces pathologies, notre cohorte reste de taille modeste et le faible nombre d'évènements rend difficile la mise en évidence de liens statistiques forts (manque de puissance). Par ailleurs, cela reste une étude rétrospective réalisée dans 2 centres différents. Il peut être supposé un biais de recueil (2 personnes différentes) et il existe des données manquantes notamment sur les dossiers les plus anciens. Les pratiques peuvent aussi différer entre les centres concernant les choix de traitement au vu de l'absence de traitement de référence défini. De même, le diagnostic de LAM *BCR::ABL de novo*/CML-MBP manquant de critères stricts, certains cas ont pu ne pas être classés dans le bon groupe. Par ailleurs, le taux de basophiles au diagnostic n'avait pas été recueilli et aurait pu constituer un élément aidant dans ce cadre.

Malheureusement, nous n'avons pas pu réaliser de MLPA à la recherche de délétion d'*IKZF1* ou *CDKN2A* afin de confronter notre cohorte aux données intéressantes proposées par Nacheva et al.<sup>108</sup> Ces données pourraient elles aussi permettre de mieux distinguer ces deux entités. Notre panel NGS ne permettait pas d'identifier ces anomalies, il pourrait être discuté de réaliser une analyse par MLPA secondairement en fonction de la qualité des échantillons.

Enfin, l'analyse des MRD a été limitée par la quantité des données disponibles et par l'hétérogénéité des périodes de suivi des patients.

Il serait intéressant d'agrandir cette cohorte, par exemple en colligeant l'ensemble des cas de LAM *BCR::ABL* sur le territoire français, via les groupes coopérateurs FILO et ALFA afin d'approfondir et confirmer nos résultats.

## CONCLUSION

Les LAM *BCR::ABL* positives sont des pathologies rares notamment les formes *de novo*. Les LAM *BCR::ABL de novo* ont été identifiées comme une entité à part entière par les différentes nouvelles classifications tout en relevant le manque de données à leur sujet. Leur pronostic était toutefois décrit comme défavorable et classé comme tel notamment dans la dernière classification de l'ELN 2022. Concernant leur traitement, le seul consensus était de proposer une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques tant que possible. Par ailleurs, leur distinction vis-à-vis des CML-MBP reste à ce jour un challenge diagnostique selon les présentations cliniques.

Notre travail rétrospectif portait sur la description globale de patients CML-MBP ou LAM *BCR::ABL de novo* traités par chimiothérapie intensive aux CHU de Toulouse et de Bordeaux entre 2000 et 2021. Il participe à la constitution d'un faisceau d'arguments (en-dehors d'un antécédent de LMC ou d'anomalies de l'hémogramme) permettant de distinguer ces deux pathologies (anomalies caryotypiques, profil mutationnel en biologie moléculaire, mutation d'*ABL1*).

Concernant plus particulièrement les LAM *BCR::ABL de novo*, nous montrons qu'avec un schéma d'induction associant une chimiothérapie intensive et un ITK, nous obtenons des résultats très intéressants (taux de RC de 94,4% ; OS médiane non atteinte, taux de survie à 2 ans : 77,4%). Nous confirmons donc que les traitements de ces leucémies devraient associer une chimiothérapie d'induction à un ITK. L'ITK sera choisi en fonction des caractéristiques du patient, de son exposition préalable à d'autres ITK et de son profil de tolérance.

Par ailleurs, en comparant le pronostic de ces LAM *BCR::ABL* aux LAM défavorables et intermédiaires selon l'ELN, incluses dans la base de données DATAML, notre travail a permis de mettre en évidence des taux de rémission élevés ainsi que des survies significativement supérieures à celles des autres LAM de pronostic défavorable et intermédiaire remettant ainsi en cause leur classification. Par extension, il questionne aussi sur la nécessité de proposer une allogreffe systématiquement à ces patients. Ces données amènent donc à poursuivre la réflexion au sujet du traitement et de la classification de ces LAM.

le 19/09/2023  
Vu et permis d'imprimer  
Le Président de l'Université Toulouse III – Paul Sabatier  
Faculté de Santé  
Par délégation,  
La Doyenne-Directrice  
Du Département de Médecine, Maléutique, Paramédical  
Professeure Odile RAUZY



Avis favorable pour  
la soutenance  
Professeur Christian RECHER  
RPPS : 1002811880  
Département d'Hématologie  
1. U. C.T - O. J. avenue Irène Joliot-Curie  
31059 TOULOUSE Cedex 9  
Tél. 05 31 15 61 89

## BIBLIOGRAPHIE

- 1 : Le Guyader-Peyrou S, Defossez G, Dantony E, Mounier M, Cornet E, Uhry Z, et al. ESTIMATIONS NATIONALES DE L'INCIDENCE ET DE LA MORTALITÉ PAR CANCER EN FRANCE MÉTROPOLITAINE DE 1990 À 2018. .
- 2 Deschler B, Lübbert M. Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology. *Cancer* 2006; **107**: 2099–2107.
- 3 Ostgård LSG, Kjeldsen E, Holm MS, Brown PDN, Pedersen BB, Bendix K *et al.* Reasons for treating secondary AML as de novo AML. *Eur J Haematol* 2010; **85**: 217–226.
- 4 Gao J, Gentzler RD, Timms AE, Horwitz MS, Frankfurt O, Altman JK *et al.* Heritable GATA2 mutations associated with familial AML-MDS: a case report and review of literature. *J Hematol Oncol* 2014; **7**: 36.
- 5 Tawana K, Fitzgibbon J. CEBPA-Associated Familial Acute Myeloid Leukemia (AML). In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Gripp KW *et al.* (eds). *GeneReviews*®. University of Washington, Seattle: Seattle (WA), 1993<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK47457/> (accessed 9 Jun2023).
- 6 Churpek JE, Smith-Simmer K. DDX41-Associated Familial Myelodysplastic Syndrome and Acute Myeloid Leukemia. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Gripp KW *et al.* (eds). *GeneReviews*®. University of Washington, Seattle: Seattle (WA), 1993<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574843/> (accessed 26 Jul2023).
- 7 Kelly LM, Kutok JL, Williams IR, Boulton CL, Amaral SM, Curley DP *et al.* PML/RAR $\alpha$  and FLT3-ITD induce an APL-like disease in a mouse model. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; **99**: 8283–8288.
- 8 Boissel N, Leroy H, Brethon B, Philippe N, de Botton S, Auvrignon A *et al.* Incidence and prognostic impact of c-Kit, FLT3, and Ras gene mutations in core binding factor acute myeloid leukemia (CBF-AML). *Leukemia* 2006; **20**: 965–970.
- 9 Pasquer H, Tostain M, Kaci N, Roux B, Benajiba L. Descriptive and Functional Genomics in Acute Myeloid Leukemia (AML): Paving the Road for a Cure. *Cancers (Basel)* 2021; **13**: 748.
- 10 Grove CS, Vassiliou GS. Acute myeloid leukaemia: a paradigm for the clonal evolution of cancer? *Dis Model Mech* 2014; **7**: 941–951.
- 11 Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H *et al.* Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood* 2022; **140**: 1345–1377.
- 12 Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF *et al.* The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia* 2022; **36**: 1703–1719.

- 13 Canaani J, Beohou E, Labopin M, Socié G, Huynh A, Volin L *et al.* Impact of FAB classification on predicting outcome in acute myeloid leukemia, not otherwise specified, patients undergoing allogeneic stem cell transplantation in CR1: An analysis of 1690 patients from the acute leukemia working party of EBMT. *Am J Hematol* 2017; **92**: 344–350.
- 14 Bennett JM, Catovsky D, Daniel M-T, Flandrin G, Galton D a. G, Gralnick HR *et al.* Proposals for the Classification of the Acute Leukaemias French-American-British (FAB) Co-operative Group. *British Journal of Haematology* 1976; **33**: 451–458.
- 15 Chen X, Cherian S. Acute Myeloid Leukemia Immunophenotyping by Flow Cytometric Analysis. *Clin Lab Med* 2017; **37**: 753–769.
- 16 Al-Mawali A, Gillis D, Lewis I. The role of multiparameter flow cytometry for detection of minimal residual disease in acute myeloid leukemia. *Am J Clin Pathol* 2009; **131**: 16–26.
- 17 Riva G, Nasillo V, Ottomano AM, Bergonzini G, Paolini A, Forghieri F *et al.* Multiparametric Flow Cytometry for MRD Monitoring in Hematologic Malignancies: Clinical Applications and New Challenges. *Cancers (Basel)* 2021; **13**: 4582.
- 18 Schuurhuis GJ, Heuser M, Freeman S, Béné M-C, Buccisano F, Cloos J *et al.* Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood* 2018; **131**: 1275–1291.
- 19 Luquet I, Bidet A, Cuccuini W, Lafage-Pochitaloff M, Mozziconacci M-J, Terré C. Cytogenetics in the management of acute myeloid leukemia: an update by the Groupe francophone de cytogénétique hématologique (GFCH). *Ann Biol Clin (Paris)* 2016; **74**: 535–546.
- 20 Mrózek K, Heinonen K, Bloomfield CD. Clinical importance of cytogenetics in acute myeloid leukaemia. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2001; **14**: 19–47.
- 21 Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, Walker H, Chatters S, Goldstone AH *et al.* Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood* 2010; **116**: 354–365.
- 22 Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD *et al.* Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med* 2017; **377**: 454–464.
- 23 Norsworthy KJ, Luo L, Hsu V, Gudi R, Dorff SE, Przepiorka D *et al.* FDA Approval Summary: Ivosidenib for Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia with an Isocitrate Dehydrogenase-1 Mutation. *Clin Cancer Res* 2019; **25**: 3205–3209.
- 24 Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka H-M *et al.* International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood* 2022; **140**: 1200–1228.



- 25 Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, Lehmann S, Möllgård L, Stockelberg D *et al.* Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood* 2009; **113**: 4179–4187.
- 26 Kantarjian H, O’Brien S, Cortes J, Giles F, Faderl S, Jabbour E *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**: 1090–1098.
- 27 Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; **40**: 373–383.
- 28 Giles FJ, Borthakur G, Ravandi F, Faderl S, Verstovsek S, Thomas D *et al.* The haematopoietic cell transplantation comorbidity index score is predictive of early death and survival in patients over 60 years of age receiving induction therapy for acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2007; **136**: 624–627.
- 29 Yates JW, Wallace HJ, Ellison RR, Holland JF. Cytosine arabinoside (NSC-63878) and daunorubicin (NSC-83142) therapy in acute nonlymphocytic leukemia. *Cancer Chemother Rep* 1973; **57**: 485–488.
- 30 Murphy T, Yee KWL. Cytarabine and daunorubicin for the treatment of acute myeloid leukemia. *Expert Opin Pharmacother* 2017; **18**: 1765–1780.
- 31 Pigneux A, Béné MC, Salmi L-R, Dumas P-Y, Delaunay J, Bonmati C *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* 2018; **36**: 3203–3210.
- 32 Alfayez M, Kantarjian H, Kadia T, Ravandi-Kashani F, Daver N. CPX-351 (vyxeos) in AML. *Leuk Lymphoma* 2020; **61**: 288–297.
- 33 Erba HP, Montesinos P, Kim H-J, Patkowska E, Vrhovac R, Žák P *et al.* Quizartinib plus chemotherapy in newly diagnosed patients with FLT3-internal-tandem-duplication-positive acute myeloid leukaemia (QuANTUM-First): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 2023; **401**: 1571–1583.
- 34 Magina KN, Pregartner G, Zebisch A, Wölfler A, Neumeister P, Greinix HT *et al.* Cytarabine dose in the consolidation treatment of AML: a systematic review and meta-analysis. *Blood* 2017; **130**: 946–948.
- 35 Dumas P-Y, Bertoli S, Bérard E, Leguay T, Tavitian S, Galtier J *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**: 3840–3849.
- 36 Devine SM, Owzar K, Blum W, Mulkey F, Stone RM, Hsu JW *et al.* Phase II Study of Allogeneic Transplantation for Older Patients With Acute Myeloid Leukemia in First Complete Remission Using a Reduced-Intensity Conditioning Regimen: Results From

- Cancer and Leukemia Group B 100103 (Alliance for Clinical Trials in Oncology)/Blood and Marrow Transplant Clinical Trial Network 0502. *J Clin Oncol* 2015; **33**: 4167–4175.
- 37 Levin-Epstein R, Oliai C, Schiller G. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Older Patients With Acute Myeloid Leukemia. *Curr Treat Options in Oncol* 2018; **19**: 63.
- 38 The EBMT risk score | Bone Marrow Transplantation. <https://www.nature.com/articles/bmt2011110> (accessed 31 Jul2023).
- 39 Sorror ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG *et al*. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* 2005; **106**: 2912–2919.
- 40 Cornelissen JJ, Blaise D. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with AML in first complete remission. *Blood* 2016; **127**: 62–70.
- 41 Wei AH, Döhner H, Pocock C, Montesinos P, Afanasyev B, Dombret H *et al*. Oral Azacitidine Maintenance Therapy for Acute Myeloid Leukemia in First Remission. *N Engl J Med* 2020; **383**: 2526–2537.
- 42 Stresemann C, Lyko F. Modes of action of the DNA methyltransferase inhibitors azacitidine and decitabine. *Int J Cancer* 2008; **123**: 8–13.
- 43 Dombret H, Seymour JF, Butrym A, Wierzbowska A, Selleslag D, Jang JH *et al*. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood* 2015; **126**: 291–299.
- 44 DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH *et al*. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2020; **383**: 617–629.
- 45 Lagadinou ED, Sach A, Callahan K, Rossi RM, Neering SJ, Minhajuddin M *et al*. BCL-2 inhibition targets oxidative phosphorylation and selectively eradicates quiescent human leukemia stem cells. *Cell Stem Cell* 2013; **12**: 329–341.
- 46 Montesinos P, Recher C, Vives S, Zarzycka E, Wang J, Bertani G *et al*. Ivosidenib and Azacitidine in *IDH1* -Mutated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2022; **386**: 1519–1531.
- 47 De Botton S, Montesinos P, Vives Polo S, Zarzycka E, Wang J, Riva M *et al*. Updated efficacy and safety data from the AGILE study in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia treated with ivosidenib + azacitidine compared to placebo + azacitidine. *JCO* 2023; **41**: 7012–7012.
- 48 Astellas Pharma Global Development, Inc. A Phase 1/2, Multicenter, Open-Label, Randomized Dose Ranging and Expansion Study of the Combination of Gilteritinib, Venetoclax and Azacitidine in Patients With Newly Diagnosed FLT3 Mutated Acute Myeloid Leukemia (AML) Not Eligible for Intensive Induction Chemotherapy.

- clinicaltrials.gov, 2023<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05520567> (accessed 4 Aug2023).
- 49 M.D. Anderson Cancer Center. An Open-Label Phase IB/II Study of Magrolimab in Combination With Azacitidine and Venetoclax for the Treatment of Patients With Acute Myeloid Leukemia (AML). *clinicaltrials.gov*, 2023<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04435691> (accessed 4 Aug2023).
  - 50 Jh B. Case of hypertrophy of the spleen and liver, in which death took place from suppuration of the blood. *Edinburgh Med Sug J* 1845; **64**: 413–423.
  - 51 Nowell PC. The minute chromosome (Ph1) in chronic granulocytic leukemia. *Blut* 1962; **8**: 65–66.
  - 52 Rowley JD. Letter: A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature* 1973; **243**: 290–293.
  - 53 ABL1 ABL proto-oncogene 1, non-receptor tyrosine kinase [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/25> (accessed 4 Aug2023).
  - 54 BCR BCR activator of RhoGEF and GTPase [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/613> (accessed 5 Aug2023).
  - 55 BCR/ABL: from molecular mechanisms of leukemia induction to treatment of chronic myelogenous leukemia | Oncogene. <https://www.nature.com/articles/1206082> (accessed 5 Aug2023).
  - 56 Rohrbacher M, Hasford J. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia (CML). *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2009; **22**: 295–302.
  - 57 Heyssel R, Brill AB, Woodbury LA, Nishimura ET, Ghose T, Hoshino T *et al*. Leukemia in Hiroshima atomic bomb survivors. *Blood* 1960; **15**: 313–331.
  - 58 Repsold L, Pool R, Karodia M, Tintinger G, Joubert AM. An overview of the role of platelets in angiogenesis, apoptosis and autophagy in chronic myeloid leukaemia. *Cancer Cell Int* 2017; **17**: 89.
  - 59 Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F *et al*. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2020; **34**: 966–984.
  - 60 Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF *et al*. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013; **122**: 872–884.
  - 61 Sokal J, Cox E, Baccarani M, Tura S, Gomez G, Robertson J *et al*. Prognostic discrimination in 'good-risk' chronic granulocytic leukemia. *Blood* 1984; **63**: 789–799.

- 62 Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N *et al.* Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006; **355**: 2408–2417.
- 63 Milojkovic D, Nicholson E, Apperley JF, Holyoake TL, Shepherd P, Drummond MW *et al.* Early prediction of success or failure of treatment with second-generation tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2010; **95**: 224–231.
- 64 Hasford J, Pffirmann M, Hehlmann R, Allan NC, Baccarani M, Kluin-Nelemans JC *et al.* A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *J Natl Cancer Inst* 1998; **90**: 850–858.
- 65 Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, Guilhot J, Saussele S, Rosti G *et al.* Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood* 2011; **118**: 686–692.
- 66 Pffirmann M, Baccarani M, Saussele S, Guilhot J, Cervantes F, Ossenkoppele G *et al.* Prognosis of long-term survival considering disease-specific death in patients with chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2016; **30**: 48–56.
- 67 Hehlmann R, Voskanyan A, Lauseker M, Pffirmann M, Kalmanti L, Rinaldetti S *et al.* High-Risk Additional Chromosomal Abnormalities in CML Herald Death By Blast Crisis Already at Low Blast Levels. *Blood* 2019; **134**: 666.
- 68 Baccarani M, Soverini S, De Benedittis C. Molecular monitoring and mutations in chronic myeloid leukemia: how to get the most out of your tyrosine kinase inhibitor. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2014; : 167–175.
- 69 Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, Peng B, Buchdunger E, Ford JM *et al.* Efficacy and Safety of a Specific Inhibitor of the BCR-ABL Tyrosine Kinase in Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2001; **344**: 1031–1037.
- 70 O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F *et al.* Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003; **348**: 994–1004.
- 71 Senapati J, Sasaki K, Issa GC, Lipton JH, Radich JP, Jabbour E *et al.* Management of chronic myeloid leukemia in 2023 – common ground and common sense. *Blood Cancer J* 2023; **13**: 58.
- 72 Hochhaus A, Kantarjian H. The development of dasatinib as a treatment for chronic myeloid leukemia (CML): from initial studies to application in newly diagnosed patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013; **139**: 1971–1984.
- 73 Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, Baccarani M, Agarwal MB, Undurraga MS *et al.* Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-

- year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood* 2012; **119**: 1123–1129.
- 74 Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, Baccarani M, Mayer J, Boqué C *et al.* Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naïve Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. *J Clin Oncol* 2016; **34**: 2333–2340.
- 75 Saglio G, Kim D-W, Issaragrisil S, le Coutre P, Etienne G, Lobo C *et al.* Nilotinib versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2010; **362**: 2251–2259.
- 76 Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, Larson RA, Kim D-W, Issaragrisil S *et al.* Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia* 2016; **30**: 1044–1054.
- 77 Hughes TP, Saglio G, Larson RA, Kantarjian HM, Kim D-W, Issaragrisil S *et al.* Long-Term Outcomes in Patients with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase Receiving Frontline Nilotinib Versus Imatinib: Enestnd 10-Year Analysis. *Blood* 2019; **134**: 2924.
- 78 Gambacorti-Passerini C, Brümmendorf TH, Kim D-W, Turkina AG, Masszi T, Assouline S *et al.* Bosutinib efficacy and safety in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib resistance or intolerance: Minimum 24-month follow-up. *American Journal of Hematology* 2014; **89**: 732–742.
- 79 Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, Mauro MJ, Chuah C, Kim D-W *et al.* Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial. *J Clin Oncol* 2018; **36**: 231–237.
- 80 Brümmendorf TH, Cortes JE, Milojkovic D, Gambacorti-Passerini C, Clark RE, le Coutre P *et al.* Bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: final results from the BFORE trial. *Leukemia* 2022; **36**: 1825–1833.
- 81 Wehrle J, Pahl HL, von Bubnoff N. Ponatinib: a third-generation inhibitor for the treatment of CML. *Recent Results Cancer Res* 2014; **201**: 99–107.
- 82 Cortes JE, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J, le Coutre PD, Paquette R, Chuah C *et al.* Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood* 2018; **132**: 393–404.
- 83 Réa D, Mauro MJ, Boquimpani C, Minami Y, Lomaia E, Voloshin S *et al.* A phase 3, open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after 2 or more prior TKIs. *Blood* 2021; **138**: 2031–2041.
- 84 Alves R, Gonçalves AC, Rutella S, Almeida AM, De Las Rivas J, Trougakos IP *et al.* Resistance to Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia—From Molecular Mechanisms to Clinical Relevance. *Cancers (Basel)* 2021; **13**: 4820.

- 85 How J, Venkataraman V, Hobbs GS. Blast and accelerated phase CML: room for improvement. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2021; **2021**: 122–128.
- 86 Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, Radich JP, Branford S, Hughes TP *et al*. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2017; **376**: 917–927.
- 87 Jain P, Kantarjian H, Ghorab A, Sasaki K, Jabbour E, Gonzalez GN *et al*. Prognostic factors and survival outcomes in patients with blast phase CML (CML-BP) in the tyrosine kinase inhibitor (TKI) era: cohort study of 477 patients. *Cancer* 2017; **123**: 4391–4402.
- 88 Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R *et al*. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; **127**: 2375–2390.
- 89 Johansson B, Fioretos T, Mitelman F. Cytogenetic and Molecular Genetic Evolution of Chronic Myeloid Leukemia. *Acta Haematologica* 2002; **107**: 76–94.
- 90 Chen Z, Shao C, Wang W, Zuo Z, Mou X, Hu SJ *et al*. Cytogenetic landscape and impact in blast phase of chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. *Leukemia* 2017; **31**: 585–592.
- 91 Gong Z, Medeiros LJ, Cortes JE, Chen Z, Zheng L, Li Y *et al*. Cytogenetics-based risk prediction of blastic transformation of chronic myeloid leukemia in the era of TKI therapy. *Blood Adv* 2017; **1**: 2541–2552.
- 92 Ochi Y, Yoshida K, Huang Y-J, Kuo M-C, Nannya Y, Sasaki K *et al*. Clonal evolution and clinical implications of genetic abnormalities in blastic transformation of chronic myeloid leukaemia. *Nat Commun* 2021; **12**: 2833.
- 93 Branford S, Kim DDH, Apperley JF, Eide CA, Mustjoki S, Ong ST *et al*. Laying the foundation for genomically-based risk assessment in chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2019; **33**: 1835–1850.
- 94 Branford S, Wang P, Yeung DT, Thomson D, Purins A, Wadham C *et al*. Integrative genomic analysis reveals cancer-associated mutations at diagnosis of CML in patients with high-risk disease. *Blood* 2018; **132**: 948–961.
- 95 Grossmann V, Kohlmann A, Zenger M, Schindela S, Eder C, Weissmann S *et al*. A deep-sequencing study of chronic myeloid leukemia patients in blast crisis (BC-CML) detects mutations in 76.9% of cases. *Leukemia* 2011; **25**: 557–560.
- 96 Yohanan B, George B. Current Management of Chronic Myeloid Leukemia Myeloid Blast Phase. *Clin Med Insights Oncol* 2022; **16**: 11795549221139357.
- 97 Copland M. Treatment of blast phase chronic myeloid leukaemia: A rare and challenging entity. *Br J Haematol* 2022; **199**: 665–678.
- 98 Deau B, Nicolini FE, Guilhot J, Huguet F, Guerci A, Legros L *et al*. The addition of daunorubicin to imatinib mesylate in combination with cytarabine improves the

- response rate and the survival of patients with myeloid blast crisis chronic myelogenous leukemia (AFR01 study). *Leuk Res* 2011; **35**: 777–782.
- 99 Radujkovic A, Dietrich S, Blok H-J, Nagler A, Ayuk F, Finke J *et al*. Allogeneic Stem Cell Transplantation for Blast Crisis Chronic Myeloid Leukemia in the Era of Tyrosine Kinase Inhibitors: A Retrospective Study by the EBMT Chronic Malignancies Working Party. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; **25**: 2008–2016.
- 100 Niederwieser C, Morozova E, Zubarovskaya L, Zabelina T, Klyuchnikov E, Janson D *et al*. Risk factors for outcome after allogeneic stem cell transplantation in patients with advanced phase CML. *Bone Marrow Transplant* 2021; **56**: 2834–2841.
- 101 DeFilipp Z, Ancheta R, Liu Y, Hu Z-H, Gale RP, Snyder D *et al*. Maintenance Tyrosine Kinase Inhibitors Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Chronic Myelogenous Leukemia: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020; **26**: 472–479.
- 102 Ghez D, Micol J-B, Pasquier F, Auger N, Saada V, Spentchian M *et al*. Clinical efficacy of second generation tyrosine kinase inhibitor and 5-azacytidine combination in chronic myelogenous leukaemia in myeloid blast crisis. *Eur J Cancer* 2013; **49**: 3666–3670.
- 103 Ruggiu M, Oberkampff F, Ghez D, Cony-Makhoul P, Beckeriche F, Cano I *et al*. Azacytidine in combination with tyrosine kinase inhibitors induced durable responses in patients with advanced phase chronic myelogenous leukemia. *Leuk Lymphoma* 2018; **59**: 1659–1665.
- 104 Neuendorff NR, Burmeister T, Dörken B, Westermann J. BCR-ABL-positive acute myeloid leukemia: a new entity? Analysis of clinical and molecular features. *Ann Hematol* 2016; **95**: 1211–1221.
- 105 Soupir CP, Vergilio J-A, Dal Cin P, Muzikansky A, Kantarjian H, Jones D *et al*. Philadelphia chromosome-positive acute myeloid leukemia: a rare aggressive leukemia with clinicopathologic features distinct from chronic myeloid leukemia in myeloid blast crisis. *Am J Clin Pathol* 2007; **127**: 642–650.
- 106 Konoplev S, Yin CC, Kornblau SM, Kantarjian HM, Konopleva M, Andreeff M *et al*. Molecular characterization of de novo Philadelphia chromosome-positive acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2013; **54**: 138–144.
- 107 Orsmark-Pietras C, Landberg N, Lorenz F, Ugglä B, Höglund M, Lehmann S *et al*. Clinical and genomic characterization of patients diagnosed with the provisional entity acute myeloid leukemia with BCR-ABL1, a Swedish population-based study. *Genes Chromosomes Cancer* 2021; **60**: 426–433.
- 108 Nacheva EP, Grace CD, Brazma D, Gancheva K, Howard-Reeves J, Rai L *et al*. Does BCR/ABL1 positive acute myeloid leukaemia exist? *Br J Haematol* 2013; **161**: 541–550.

- 109 Einfeld A-K, Mrózek K, Kohlschmidt J, Nicolet D, Orwick S, Walker CJ *et al.* The mutational oncoprint of recurrent cytogenetic abnormalities in adult patients with de novo acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2017; **31**: 2211–2218.
- 110 Piedimonte M, Ottone T, Alfonso V, Ferrari A, Conte E, Divona M *et al.* A rare BCR-ABL1 transcript in Philadelphia-positive acute myeloid leukemia: case report and literature review. *BMC Cancer* 2019; **19**: 50.
- 111 Kondo T, Tasaka T, Sano F, Matsuda K, Kubo Y, Matsushashi Y *et al.* Philadelphia chromosome-positive acute myeloid leukemia (Ph + AML) treated with imatinib mesylate (IM): a report with IM plasma concentration and bcr-abl transcripts. *Leuk Res* 2009; **33**: e137-138.
- 112 Shi Y-N, Gao H-H, Li W-J, Chen J, Yao Z-L, Jing Y. [Retrospective Study of Ph+/BCR-ABL+ Acute Myelogenous Leukemia]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* 2017; **25**: 987–991.
- 113 Lazarevic V, Golovleva I, Nygren I, Wahlin A. Induction chemotherapy and post-remission imatinib therapy for de Novo BCR-ABL-positive AML. *Am J Hematol* 2006; **81**: 470–471.
- 114 Reboursiere E, Chantepie S, Gac A-C, Reman O. Rare but authentic Philadelphia-positive acute myeloblastic leukemia: two case reports and a literature review of characteristics, treatment and outcome. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2015; **8**: 28–33.
- 115 Bhatt VR, Akhtari M, Bociek RG, Sanmann JN, Yuan J, Dave BJ *et al.* Allogeneic stem cell transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute myeloid leukemia. *J Natl Compr Canc Netw* 2014; **12**: 963–968.
- 116 Sun J, Wang Z, Luo Y, Tan Y, Allan DS, Huang H. Prolonged survival with imatinib mesylate combined with chemotherapy and allogeneic stem cell transplantation in de novo Ph+ acute myeloid leukemia. *Acta Haematol* 2012; **127**: 143–148.
- 117 Chantepie SP, Michallet M, Blaise D, Maury S, Deconinck E, Tabrizi R *et al.* Allogeneic stem cell transplantation (allo-SCT) for de novo Ph+ AML: a study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapy. *Bone Marrow Transplant* 2015; **50**: 1586–1588.
- 118 Lazarevic VL, Labopin M, Depei W, Yakoub-Agha I, Huynh A, Ljungman P *et al.* Relatively favorable outcome after allogeneic stem cell transplantation for BCR-ABL1-positive AML: A survey from the acute leukemia working party of the European Society for blood and marrow transplantation (EBMT). *Am J Hematol* 2018; **93**: 31–39.
- 119 Pastoret C, Houot R. ‘Chronic myelogenous leukemia in primary blast crisis’ rather than ‘de novo BCR-ABL1-positive acute myeloid leukemia’. *Clin Case Rep* 2017; **5**: 757–760.
- 120 Fernandez HF, Sun Z, Yao X, Litzow MR, Luger SM, Paietta EM *et al.* Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2009; **361**: 1249–1259.



- 121 Lachowiez CA, Long N, Saultz J, Gandhi A, Newell LF, Hayes-Lattin B *et al.* Comparison and validation of the 2022 European LeukemiaNet guidelines in acute myeloid leukemia. *Blood Adv* 2022; **7**: 1899–1909.
- 122 Bataller A, Garrido A, Guijarro F, Oñate G, Diaz-Beyá M, Arnan M *et al.* European LeukemiaNet 2017 risk stratification for acute myeloid leukemia: validation in a risk-adapted protocol. *Blood Adv* 2022; **6**: 1193–1206.
- 123 Neuendorff NR, Hemmati P, Arnold R, Ihlow J, Dörken B, Müller-Tidow C *et al.* BCR-ABL+ acute myeloid leukemia: are we always dealing with a high-risk disease? *Blood Adv* 2018; **2**: 1409–1411.

**Description clinique, biologique, moléculaire et pronostique des leucémies aiguës myéloïdes *BCR::ABL* positives aux CHU de Toulouse et de Bordeaux. Etude rétrospective de 42 patients traités par chimiothérapie intensive entre 2000 et 2021**

---

**RESUME EN FRANÇAIS :**

Les leucémies aiguës myéloïdes *BCR::ABL* positives peuvent être distinguées en deux groupes que sont les CML-MBP et les LAM *BCR::ABL de novo*. Ces dernières ont récemment été identifiées comme une entité à part entière dans les classifications OMS et ELN 2022 et sont intégrées dans le groupe des LAM à pronostic défavorable. Nous avons réalisé une étude rétrospective bicentrique ayant inclus 42 patients atteints de *CML-MBP* ou LAM *BCR::ABL de novo*, traités par chimiothérapie intensive aux CHU de Toulouse et de Bordeaux entre 2000 et 2021. Nos résultats participent à la constitution d'un faisceau d'arguments permettant de distinguer ces deux pathologies. Un traitement d'induction par chimiothérapie intensive associée à un inhibiteur de tyrosine-kinase se dégage comme le traitement de référence des LAM *BCR::ABL de novo*. Par ailleurs, l'analyse du pronostic de nos patients comparés aux autres LAM de pronostic intermédiaire ou défavorable met en évidence une différence nettement significative ( $p < 0,0001$ ) une survie à 2 ans de 77% pour les LAM *BCR::ABL de novo*, 57% pour les CML-MBP, 54% pour les LAM intermédiaires et 33,4% pour les LAM défavorables. Ces résultats questionnent sur le pronostic réel de ces patients et sur la nécessité éventuelle de revoir leur classification pronostique.

---

**TITRE EN ANGLAIS :** Clinical, biological, molecular and prognostic description of *BCR::ABL* positive acute myeloid leukemia in Bordeaux and Toulouse university hospitals

---

**DISCIPLINE ADMINISTRATIVE :** Médecine spécialisée clinique

---

**MOTS-CLÉS :** leucémie aiguë myéloïde, *BCR::ABL*, chromosome Philadelphie, leucémie myéloïde chronique en phase blastique myéloïde, pronostic, chimiothérapie intensive, profil mutationnel, inhibiteurs de tyrosine-kinase

---

**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 : Dr Sarah BERTOLI