

UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**

**Année : 2023**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques pour les patients  
adultes atteints de leucémies aiguës évolutives au CHU de Lille :  
étude rétrospective sur 10 ans avec analyse de l'intensité des soins  
en fin de vie en cas de décès**

Présentée et soutenue publiquement le 27 septembre 2023

au Pôle Recherche

**par Loïc BAUSCHERT**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Ibrahim YAKOUB-AGHA**

**Asseseurs :**

**Madame le Docteur Céline BERTHON**

**Madame le Docteur Chloé PROD'HOMME**

**Directeur de thèse :**

**Madame le Docteur Valérie COITEUX**

---

## **AVERTISSEMENT**

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.



# RESUME

**Contexte** : pour les patients atteints de leucémies aiguës non contrôlées par les traitements standards, l'allogreffe constitue le meilleur espoir de rémission. Ce traitement est toutefois controversé pour ces patients qui n'obtiennent une survie prolongée que dans une minorité de cas. Les conditions de fin de vie de ceux, nombreux, qui décèdent à l'issue de cette procédure, sont mal connues.

**Objectifs** : cette étude a pour objectif de décrire le devenir post-greffe de ces patients, en termes de survie, de complications ou de rechute, et en termes d'intensité des soins en fin de vie, le cas échéant.

**Méthode** : nous avons réalisé une étude de cohorte rétrospective et monocentrique au CHU de Lille, incluant les patients adultes allogreffés pour une leucémie aiguë évolutive entre 2010 et 2020, soient 92 patients (80 atteints de LAM et 12 de LAL).

**Résultats** : la survie globale médiane était de 6.3 mois pour l'ensemble de notre cohorte, avec une survie globale à 2 ans de 30.1% et 25%, respectivement, pour les patients atteints de LAM ou de LAL. A 5 ans, ces chiffres étaient de 20% et 0%. Une blastose médullaire <10% et le recours à un donneur alternatif, comparé à un donneur géno-identique, étaient les seuls facteurs ayant un impact positif sur la survie. A 2 ans, l'incidence de rechute était de 46.4% (42% pour les patients ayant une LAM et 75% pour ceux ayant une LAL), et la mortalité non liée à la rechute était de 30.8% (31.7% pour les patients ayant une LAM et 25% pour ceux ayant une LAL). 16.4% des patients ont présenté une GvH aiguë de grade III-IV, et 19.8% une GvH chronique modérée à sévère. Sur les 78 patients décédés, 86.5% sont décédés en milieu hospitalier et 39.2% en réanimation, 32% ont reçu une ventilation invasive dans les derniers jours de vie, et 28.2% ont été hospitalisés continuellement entre la greffe et le décès. Le recours à une équipe de soins palliatifs était documenté pour 21.8% des patients décédés. Les indicateurs d'intensité des soins médicaux en fin de vie étaient significativement plus défavorables pour les patients décédés sans avoir présenté de rechute de la leucémie.

**Conclusion** : notre étude souligne la multiplicité des enjeux autour des parcours d'allogreffe de ces patients au pronostic défavorable. L'anticipation des décès survenant alors que la maladie n'est pas en rechute, dans le cadre d'une démarche de planification des soins futurs, apparaît particulièrement délicate.

# ABSTRACT

**Introduction:** allogeneic transplantation offers the best hope of achieving remission for patients with acute leukemia who fail to respond to conventional therapies. However, this treatment is controversial for these patients who achieve prolonged survival in only a minority of cases. The end-of-life conditions of patients dying after this procedure, who are the most numerous, remain poorly documented.

**Objectives:** the aim of this study is to describe the outcomes of these patients following transplantation, both in terms of survival, complications or relapse, and in terms of medical care intensity at the end of life, if relevant.

**Method:** We conducted a retrospective, monocentric cohort study at Lille University Hospital, including 92 patients (80 with AML and 12 with ALL) who underwent allogeneic transplantation for active acute leukemia between 2010 and 2020.

**Results:** Median overall survival was 6.3 months for our cohort as a whole, with a 2-year overall survival of 30.1% and 25%, respectively, for AML and ALL patients, and 5-year rates of 20% and 0%. Bone marrow blasts <10% and the use of an alternative donor, compared with a geno-identical donor, were the only factors with a positive impact on survival. At 2 years, relapse incidence was 46.4% (42% for AML patients and 75% for ALL patients), and non-relapse mortality was 30.8% (31.7% for AML patients and 25% for ALL patients). 16.4% of patients presented with grade III-IV acute GvHD, and 19.8% with moderate to severe chronic GvHD. Of the 78 patients who died, 86.5% died in hospital and 39.2% in the intensive care unit, 32% received invasive ventilation during the last days of life, and 28.2% were continuously hospitalized between transplant and death. Referral to a palliative care team was documented for 21.8% of patients who died. Indicators of medical care intensity at the end of life were significantly worse for patients who died in the absence of leukemia relapse.

**Conclusion:** our study highlights the multiplicity of issues surrounding the allograft courses of these patients, whose prognosis remains poor. Anticipating death in the absence of disease relapse, as part of an advance care planning process, appears particularly challenging.

# LISTE DES ABREVIATIONS

- **AMM** : autorisation de mise sur le marché
- **ASCO** : American Society of Clinical Oncology
- **BCL2** : B-cell lymphoma 2
- **CAR** : chimeric antigen receptor
- **CHU** : centre hospitalo-universitaire
- **CNIL** : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
- **CSH** : cellule souche hématopoïétique
- **DLI** : donor lymphocyte infusion (injections de lymphocyte du donneur)
- **DNA** : donneur non apparenté
- **EAHP** : European Association for HematoPathology
- **EBMT** : European society for Bone and Marrow Transplantation
- **ELN** : European LeukemiaNet
- **FDA** : Food and Drug Administration
- **FLT3** : FMS-like tyrosine kinase 3
- **G-CSF** : granulocyte – colony stimulating factor
- **GvH** : graft versus host (maladie du greffon contre l'hôte)
- **GvL** : graft versus leucémies (effet du greffon contre la leucémie)
- **HCT-CI** : hematopoietic cell transplantation – specific comorbidity index
- **HLA** : human leukocyte antigens
- **HR** : hazard ratio (rapport de risques instantanés)
- **IBMTR** : International Bone Marrow Transplant Registry
- **IC95%** : intervalle de confiance à 95%
- **ICT** : irradiation corporelle totale
- **IDH** : isocitrate deshydrogenase
- **INSEE** : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
- **ITK** : inhibiteur de tyrosine kinase
- **JACIE** : Joint Accreditation Committee ISCT-Europe and EBMT
- **JDCHCT** : Japanese Data Center for Hematopoietic Cell Transplantation
- **LA** : leucémie aiguë
- **LAL** : leucémie aiguë lymphoïde
- **LAM** : leucémie aiguë myéloïde
- **LFS** : leukemia free survival (survie sans rechute de la leucémie)

- **LMMC** : leucémie myélomonocytaire chronique
- **NAMTG** : North American Marrow Transplant Group
- **MRD** : measurable residual disease (maladie résiduelle)
- **MAC** : myeloablative conditioning
- **NRM** : non-relapse mortality (mortalité non liée à la rechute)
- **OMS** : organisation mondiale de la santé
- **OR** : odds ratio (rapport de cotes)
- **OS** : overall survival (survie globale)
- **PMSI** : programme de médicalisation des systèmes d'information
- **ProMISe** : Project Manager Internet Server
- **PSF** : planification des soins futurs
- **RI** : relapse incidence (incidence cumulée de rechute)
- **RIC** : reduced intensity conditioning
- **RC** : rémission complète
- **SAL** : sérum anti-lymphocytaire
- **SEER** : Surveillance, Epidemiology and End Results program
- **SFGM-TC** : Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire
- **SH** : Society for Hematopathology
- **SMD** : syndrome myélodysplasique
- **SMP** : syndrome myéloprolifératif
- **SP** : soins palliatifs
- **USC** : unité de sang de cordon
- **USP** : unité de soins palliatifs

# TABLE DES MATIERES

RESUME.....	4
ABSTRACT .....	5
LISTE DES ABREVIATIONS.....	6
TABLE DES MATIERES .....	8
<b>1. INTRODUCTION.....</b>	<b>11</b>
<b>1.1. Introduction générale .....</b>	<b>11</b>
<b>1.2. Contexte .....</b>	<b>12</b>
1.2.1. A propos des leucémies aiguës .....	12
1.2.1.1. Définition et classification des leucémies aiguës.....	12
1.2.1.2. Epidémiologie des leucémies aiguës .....	14
1.2.1.3. Eléments pronostiques et traitement initial des leucémies aiguës .....	15
1.2.1.3.1. Principaux éléments pronostiques au diagnostic d'une leucémie aiguë.....	16
1.2.1.3.2. Traitement initial des leucémies aiguës.....	18
Leucémies aiguës myéloïdes .....	18
Leucémies aiguës lymphoïdes.....	19
1.2.1.3.3. Evaluation de la réponse au traitement initial .....	20
1.2.1.4. Formes réfractaires de leucémies aiguës .....	20
1.2.1.4.1. Caractérisation des états réfractaires .....	20
1.2.1.4.2. Recommandations de traitement des leucémies aiguës réfractaires.....	21
1.2.2. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques pour le traitement des leucémies aiguës.....	22
1.2.2.1. Principe de l'allogreffe .....	22
1.2.2.2. L'allogreffe pour le traitement des leucémies aiguës réfractaires .....	24
1.2.2.2.1. Eléments pronostiques avant une allogreffe pour LAM en situation évolutive.....	25
1.2.2.2.2. Evolutions des techniques d'allogreffe dans les situations de LAM évolutives .....	26
Quel donneur pour un patient atteint d'une LAM évolutive ? .....	27
Quel conditionnement de greffe pour un patient atteint d'une LAM et en situation évolutive ?.....	30
1.2.2.2.3. Allogreffe pour les patients atteints de LAL et en situation évolutive .....	32
1.2.3. Conditions de fin de vie des patients atteints de leucémies aiguës et dans le cadre de l'allogreffe..	34
1.2.3.1. Quels marqueurs pour l'évaluation des conditions de fin de vie ? .....	34
1.2.3.2. Conditions de fin de vie des patients atteints d'hémopathies malignes .....	35
1.2.3.3. Intensité des soins en fin de vie pour les patients allogreffés .....	37
<b>1.3. Problématisation et objectifs de l'étude .....</b>	<b>38</b>

<b>2. MATERIEL ET METHODES .....</b>	<b>39</b>
2.1. Population de l'étude .....	39
2.2. Paramètres étudiés.....	40
2.2.1. Paramètres concernant le devenir après l'allogreffe.....	40
2.2.2. Paramètres cliniques et caractéristiques des procédures d'allogreffe .....	41
2.3. Analyse statistique .....	42
<b>3. RESULTATS .....</b>	<b>44</b>
3.1. Population de l'étude .....	44
3.2. Répartition des procédures d'allogreffe au cours du temps .....	45
3.3. Caractéristiques démographiques et clinico-biologiques des patients .....	46
3.4. Caractéristiques des procédures d'allogreffe.....	49
3.5. Devenir des patients en post-allogreffe .....	51
3.5.1. Prise de greffe et complications de la période post-greffe.....	51
3.5.2. Réponse au traitement et rechutes post-allogreffe .....	53
3.5.3. Données de survie globale, survie sans progression et mortalité non liée à la rechute .....	54
3.5.3.1. Facteurs impactant les données de survie pour les patients atteints de LAM .....	56
3.5.4. Devenir des patients en fin de vie.....	59
3.5.4.1. Causes de décès.....	59
3.5.4.2. Survenue précoce du décès après l'allogreffe .....	59
3.5.4.3. Lieux de décès .....	60
3.5.4.4. Temps passé au domicile au cours de la période précédant le décès .....	60
3.5.4.5. Poursuite des traitements oncologiques au cours de la période précédant le décès .....	61
3.5.4.6. Intervention d'une équipe spécialisée de soins palliatifs .....	61
3.5.4.7. Eloignement entre le lieu de décès et le domicile.....	62
3.5.4.8. Facteurs associés à l'intensité des soins en fin de vie .....	62
<b>4. DISCUSSION .....</b>	<b>65</b>
4.1. Discussion de la stratégie de traitement par allogreffe .....	66
4.1.1. En pré-allogreffe : agressivité de la maladie et fragilité des patients atteints de LAM en situation évolutive .....	67
4.1.1.1. Des éléments pronostiques pour le devenir post-allogreffe.....	67
4.1.1.2. Des stratégies de traitement adaptées : « <i>bridge to transplant</i> » et conditionnements séquentiels	68
4.1.2. Du choix du donneur aux traitements post-allogreffe : rapidité d'accès à la greffe et optimisation de l'activité immunologique du greffon .....	71
4.1.2.1. Choix du donneur et rapidité d'accès à la greffe .....	71
4.1.2.2. Activité immunologique du greffon et traitements post-allogreffe.....	72

<b>4.2. Discussion des conditions de fin de vie des patients décédés .....</b>	<b>75</b>
4.2.1. Quelle pertinence des critères d'agressivité des soins en fin de vie en hématologie et dans le cadre de l'allogreffe ? .....	77
4.2.1.1. Traitements à visée oncologique en fin de vie.....	77
4.2.1.2. Décès en milieu hospitalier ou en unité de soins palliatifs.....	78
4.2.1.3. Intervention des équipes spécialisées de soins palliatifs.....	79
4.2.2. Préférences concernant la fin de vie dans le cadre de l'allogreffe .....	81
<b>4.3. Perspectives concernant l'accompagnement des patients allogreffés pour une leucémie aiguë non contrôlée.....</b>	<b>82</b>
4.3.1. Quelle perception des soins palliatifs par les patients recevant une allogreffe ? .....	83
4.3.2. Démarche de planification des soins futurs .....	84
4.3.3. Démarche palliative pour les patients recevant une allogreffe : recommandations de la SFGM-TC .	85
<b>4.4. Limites de l'étude .....</b>	<b>86</b>
<b>5. CONCLUSION .....</b>	<b>88</b>
BIBLIOGRAPHIE .....	89
LISTE DES TABLEAUX .....	101
LISTE DES FIGURES .....	102
ANNEXES .....	103

# 1. INTRODUCTION

## 1.1. Introduction générale

La rédaction de cette thèse jalonne mon internat d'hématologie, au cours duquel j'ai également développé un intérêt particulier pour les soins palliatifs. La démarche d'accompagnement palliatif des patients atteints d'hémopathies constitue en effet un enjeu actuel et important de leur prise en charge, et est une préoccupation pour les équipes soignantes, voire parfois une source de tensions. Malgré de considérables progrès, les données de la littérature font ainsi apparaître certains manques dans ce domaine (1). Bien que ceux-ci soient souvent attribués à une réticence des hématologues à aborder les questions relatives aux soins palliatifs ou à la fin de vie, la question semble pourtant beaucoup plus complexe, au carrefour de facteurs cliniques, culturels, institutionnels ou sociaux (1,2). Surtout, une telle démarche apparaît particulièrement complexe dans le champ de l'hématologie, du fait notamment des trajectoires évolutives particulières des pathologies et de l'efficacité, parfois surprenante, de certains traitements qui sont par ailleurs lourds et risqués, comme l'allogreffe (2,3). Au fil de mon internat, j'ai pu constater à quel point il était difficile d'appréhender le pronostic et les besoins d'accompagnement des patients engagés dans ce type de procédure, et que cela pouvait constituer une limite à la collaboration avec les équipes spécialisées de soins palliatifs. La meilleure compréhension possible des situations cliniques, de leurs complexités et de leurs enjeux, selon le point de vue des différents acteurs, me semble donc importante pour adapter l'accompagnement des patients et, lorsque cela semble nécessaire, favoriser cette collaboration.

Dans ce sens, nous avons choisi pour ce travail de nous pencher sur la situation, complexe, des patients recevant une allogreffe pour une leucémie aiguë alors que leur maladie reste incontrôlée. Cela fait suite à un questionnement d'équipe : *ce traitement est-il raisonnable dans cette situation ? Quel bénéfice peut-on en espérer et certaines modalités sont-elles préférables ? Puisque l'on constate qu'une proportion notable de patients décèdent malgré ce traitement, quelles sont les conditions de leur fin de vie et peuvent-elles être améliorées ?* Nous essaierons dans le présent document d'apporter des éléments de réponse à ces questions et, surtout, d'alimenter une réflexion sur la démarche d'accompagnement palliatif dans ce contexte.

## **1.2. Contexte**

### **1.2.1. A propos des leucémies aiguës**

#### **1.2.1.1. Définition et classification des leucémies aiguës**

Les leucémies aiguës (LA) constituent un groupe hétérogène de néoplasies ayant pour origine la cellule souche hématopoïétique, ou des progéniteurs peu différenciés des lignées myéloïde ou lymphoïde. Les anomalies acquises par ces cellules immatures, dénommées « blastes », entraînent un blocage de leur maturation et leur prolifération clonale au sein de la moelle osseuse, du sang, et parfois d'autres organes. L'envahissement de la moelle osseuse par les blastes entraîne également l'inefficacité de l'hématopoïèse et, souvent, l'apparition de cytopénies profondes. La prolifération des cellules leucémiques est aussi fréquemment à l'origine de complications sévères. Ainsi, ces pathologies sont d'une particulière gravité et provoquent rapidement le décès en l'absence d'une prise en charge médicale appropriée. Deux principales catégories de LA sont distinguées en fonction de la lignée cellulaire pathologique : les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) et lymphoïdes (LAL).

Les processus oncogéniques aboutissant à la survenue d'une LA, qu'elle soit myéloïde ou lymphoïde, sont complexes. Ils résultent principalement de l'acquisition par les progéniteurs de remaniements génétiques, au niveau chromosomique ou moléculaire, altérant différents mécanismes de régulation du cycle cellulaire (4,5). Les différentes combinaisons d'anomalies génétiques sont responsables de profils cliniques et pronostiques variés, participant à l'hétérogénéité de ce groupe de néoplasies.

Certaines de ces anomalies peuvent être favorisées par des facteurs environnementaux. Pour les LAM, il s'agit notamment du tabac ou de l'exposition professionnelle au benzène. Elles peuvent également être consécutives à un traitement comme la radiothérapie ou certaines chimiothérapies (6). De plus, certaines LAM font suite à d'autres hémopathies malignes de la lignée myéloïde, comme les syndromes myélodysplasiques (SMD) ou myéloprolifératifs (SMP). Dans le cas des LAL, l'association avec des facteurs environnementaux est moins évidente, bien que certaines études montrent un risque majoré en cas d'exposition notamment au

benzène, à certains herbicides ou aux radiations ionisantes (7). Certaines LAL pourraient également être secondaires à des traitements par chimiothérapie (8).

Le diagnostic d'une LA est défini classiquement par l'observation de plus de 20% de blastes sur un prélèvement médullaire. Ce seuil, déterminé arbitrairement, est toutefois questionné actuellement du fait des progrès réalisés dans la compréhension des mécanismes de leucémogénèse. Une valeur de 10% est ainsi retenue pour établir le diagnostic de LAM en présence de certaines anomalies génétiques, suivant les recommandations de l'*European LeukemiaNet* (ELN) publiées en 2022 (9).

Au cours du temps et selon l'état des connaissances scientifiques, différentes classifications diagnostiques des LAM et LAL se sont succédées. Celles-ci visent à rendre compte du large spectre des profils cliniques, cytologiques et génétiques de ces maladies, dans le but de séparer des entités associées à des trajectoires évolutives distinctes et d'adapter leur prise en charge médicale.

Concernant les LAM, la classification Franco-Américano-Britannique, prévalant jusqu'au début des années 2000, reposait sur les caractéristiques morphologiques des cellules leucémiques (10). Elle a été peu à peu remplacée par les différentes classifications de l'*Organisation Mondiale de la Santé* (OMS) qui s'appuient sur les mécanismes de leucémogénèse, et principalement sur la présence d'anomalies génétiques. La dernière révision de cette classification diagnostique a été réalisée en 2022 par l'OMS (11) et, indépendamment, par un comité international rassemblant des experts de la *Society for Haematopathology* (SH) et de l'*European Association for Haematopathology* (EAHP) (12). Nous présentons en figure 1 la classification reprise par l'ELN dans ses recommandations pour le diagnostic et le traitement des LAM datant de 2022 (9). La classification OMS 2016 est présentée également en annexe 1 car elle a servi de référence pour ce travail.

De la même manière, la classification des LAL repose en premier lieu sur la lignée cellulaire concernée, amenant à différencier les LAL de la lignée B (LAL-B) et de la lignée T (LAL-T). Au sein des LAL-B, plusieurs entités sont distinguées selon les anomalies génétiques présentées. Parmi ces anomalies, la plus notable est la translocation chromosomique t(9;22), dite « chromosome de Philadelphie » (13).

Figure 1. Classification diagnostique 2022 des LAM selon l'ELN

AML and related neoplasms	
<p><b>AML with recurrent genetic abnormalities (requiring ≥10% blasts in BM or PB)*</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• APL with t(15;17)(q24.1;q21.2)/PML::RARA†</li> <li>• AML with t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1</li> <li>• AML with inv(16)(p13.1;q22) or t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11</li> <li>• AML with t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3::KMT2A‡</li> <li>• AML with t(6;9)(p22.3;q34.1)/DEK::NUP214</li> <li>• AML with inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2, MECOM(EV1)§</li> <li>• AML with other rare recurring translocations  </li> <li>• AML with mutated NPM1</li> <li>• AML with in-frame bZIP mutated CEBPA¶</li> <li>• AML with t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1*</li> </ul>	<p><b>Myeloid sarcoma</b></p> <p><b>Acute leukemia of ambiguous lineage</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Acute undifferentiated leukemia</li> <li>• MPAL with t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1</li> <li>• MPAL with t(v;11q23.3)/KMT2A-rearranged</li> <li>• MPAL, B/myeloid, not otherwise specified</li> <li>• MPAL, T/myeloid, not otherwise specified</li> </ul>
<p><b>Categories designated AML (if ≥20% blasts in BM or PB) or MDS/AML (if 10-19% blasts in BM or PB)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AML with mutated TP53#</li> <li>• AML with myelodysplasia-related gene mutations Defined by mutations in ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, and/or ZRSR2</li> <li>• AML with myelodysplasia-related cytogenetic abnormalities**</li> <li>• AML not otherwise specified</li> </ul>	<p><b>Myeloid proliferations related to Down syndrome</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Transient abnormal myelopoiesis associated with Down syndrome</li> <li>• Myeloid leukemia associated with Down syndrome</li> </ul> <p><b>Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm</b></p>
<p><b>Diagnostic qualifiers††</b></p> <p>Therapy-related‡‡</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prior chemotherapy, radiotherapy, immune interventions</li> </ul> <p>Progressed from MDS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MDS should be confirmed by standard diagnostics and &gt;3 mo prior to AML diagnosis</li> </ul> <p>Progressed from MDS/MPN (specify type)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MDS/MPN should be confirmed by standard diagnostics and &gt;3 mo prior to AML diagnosis</li> </ul> <p>Germline predisposition (specify type)</p>	

D'après : Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. Blood. 22 sept 2022;140(12):1345-77.

### 1.2.1.2. Epidémiologie des leucémies aiguës

Les LA sont des cancers relativement rares. En effet, les LAM et les LAL représentent respectivement 1% et 0.3% de l'ensemble des cancers diagnostiqués chaque année, d'après le registre américain SEER (14).

En France, 3 428 nouveaux cas de LAM ont été diagnostiqués en 2018, soit un taux d'incidence de 3.1 cas pour 100 000 personnes-années chez l'homme et 2.3 chez la femme (15). Cette incidence est en légère augmentation sur les dernières décennies (15), et semble également légèrement plus élevée dans les pays les plus industrialisés (16).

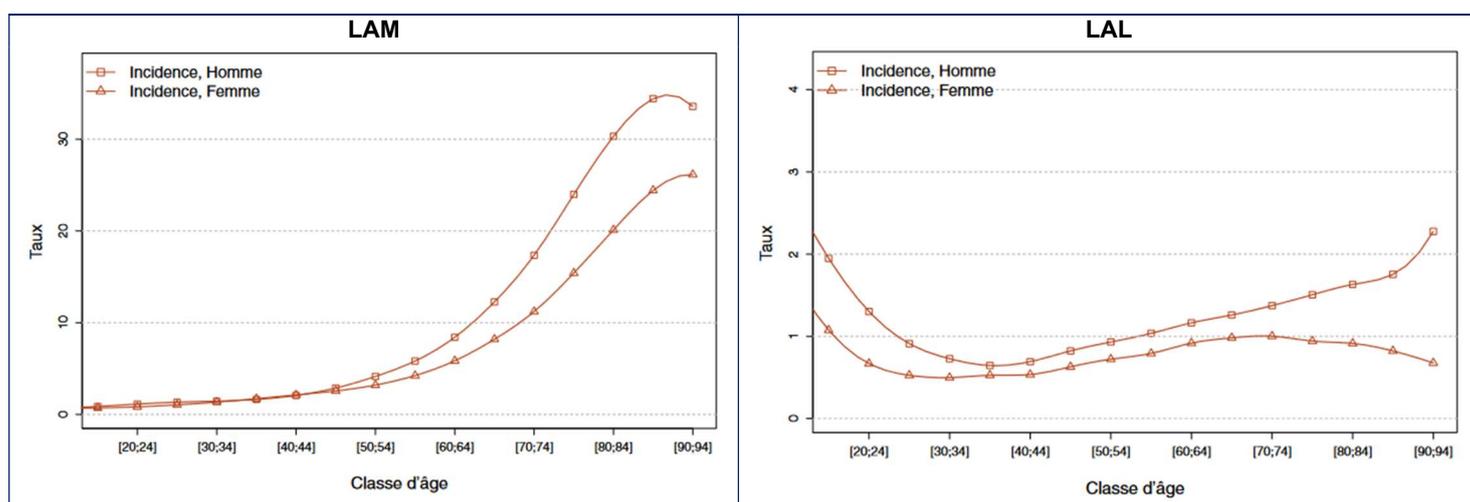
Bien que les LAM puissent survenir à tout âge, leur incidence augmente fortement après 50 ans, avec une médiane d'âge au diagnostic de 69 ans chez l'homme et de 72 ans chez la femme en France (15). Cela peut s'expliquer à la fois par la succession de remaniements génétiques au cours du temps intervenant dans la plupart des

formes de LAM, et par l'incidence plus importante des formes secondaires chez les patients âgés.

Le taux d'incidence des LAL en France est, lui, de 2 cas pour 100 000 personnes-années chez l'homme et de 1.5 chez la femme, avec 900 nouveaux diagnostics en 2018 (15). Au contraire des LAM, les LAL surviennent majoritairement dans l'enfance et près de la moitié des diagnostics sont réalisés avant 15 ans. Ainsi, les LAL de l'adulte sont peu fréquentes, avec toutefois une réascension notable de leur incidence après 60 ans, en particulier chez les hommes (15).

La figure 2 présente les taux d'incidence des LAM et des LAL en fonction de l'âge d'après les données du réseau Francim.

**Figure 2. Taux d'incidence des leucémies aiguës selon la classe d'âge en France en 2018**



D'après : Santé Publique France. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Hémopathies malignes : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. 2019

### 1.2.1.3. Éléments pronostiques et traitement initial des leucémies aiguës

En dehors des leucémies aiguës promyélocytaires et des LAL de l'enfant dont le pronostic est devenu très favorable (et qui ne sont pas l'objet de ce travail), les LA sont des hémopathies au pronostic globalement défavorable. La survie médiane des patients atteints de LAM est en effet de 8.5 mois selon le registre américain, sur une période allant de 2005 à 2016 (6), et les taux de survie globale à 1 an et à 5 ans sont respectivement de 50% et 27% selon le registre français, pour les adultes

diagnostiqués entre 2010 et 2015 (17). La survie à 5 ans associée aux LAM est ainsi la 5<sup>ème</sup> plus mauvaise parmi les cancers en fonction de leur site<sup>1</sup>. Les données de la littérature montrent par ailleurs une amélioration légère des taux de survie depuis le début des années 2000, principalement pour les patients âgés de moins de 60 ans (17,18).

Les taux de survie associés aux LAL chez les patients adultes sont similaires, avec une survie prolongée chez un tiers des patients environ et d'importantes disparités en fonction de l'âge au diagnostic (5,18,19).

#### **1.2.1.3.1. Principaux éléments pronostiques au diagnostic d'une leucémie aiguë**

Il existe ainsi une importante hétérogénéité du pronostic associé aux LA en fonction de différents critères, dont la compréhension s'est considérablement affinée avec le temps. Ceux-ci peuvent être répartis en trois catégories distinctes : les éléments inhérents au patient, les caractéristiques de la leucémie, et la réponse de la leucémie au traitement (avec notamment la mesure de la maladie résiduelle).

Parmi les éléments relatifs au patient, l'âge est le principal facteur pronostique, avec une survie à 5 ans diminuant de 10% environ par tranche de 10 ans pour les patients atteints de LAM, à partir de 30 ans, selon les données du registre français sur la période 2010 – 2015 (17). D'après le même registre et sur la même période, la survie à 5 ans des patients atteints de LAL passe de 74% chez les patients diagnostiqués à l'âge de 20 ans à 13% chez ceux qui le sont à l'âge de 80 ans (19). Ces différences résultent d'une part de la plus forte prévalence de formes résistantes de LA chez les patients âgés, par exemple des formes secondaires de LAM. D'autre part, les patients âgés et/ou fragiles sont fréquemment inéligibles aux traitements intensifs qui permettent le meilleur contrôle de la maladie, et la morbi-mortalité liée aux traitements est plus importante parmi eux (20,21). Aussi, les comorbidités et l'état général, apprécié généralement par le score OMS, sont d'autres facteurs pronostiques notables.

---

<sup>1</sup> Les cancers associés à une survie à 5 ans inférieure à celle des LAM sont les cancers pancréatiques, bronchiques, hépatiques et de l'œsophage.

Par ailleurs, les caractéristiques intrinsèques des leucémies permettent de distinguer différents groupes pronostiques. En particulier, les anomalies cytogénétiques et moléculaires sont les facteurs les plus puissants.

Concernant les LAM, la classification pronostique développée par l'ELN repose sur ces éléments (9). La version 2022 de cette classification est présentée en figure 3 et nous présentons en annexe la version 2017, car celle-ci a servi de référence pour ce travail. D'autres caractéristiques, et notamment le caractère secondaire des LAM, sont également associées à un pronostic plus défavorable, ce qui semble lié principalement à la présence de certaines anomalies génétiques défavorables dans ces situations, expliquant leur absence de la classification de l'ELN.

Dans le cas des LAL, les progrès thérapeutiques ont permis de réduire la valeur pronostique de beaucoup d'anomalies biologiques. Toutefois, certaines anomalies génétiques telles que la délétion du gène IKZF1 sur le chromosome 7, ou le réarrangement du gène MLL (le plus souvent suivant une translocation t(4;11)) conservent une valeur pronostique défavorable. La présence d'une translocation t(9;22) (LAL dites « Phi+ »), associée au transcrite de fusion BCR-ABL, conférait historiquement un pronostic plus défavorable, et survient plus fréquemment chez les patients âgés. Toutefois, l'efficacité et la tolérance satisfaisante des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) ciblant BCR-ABL a considérablement amélioré le pronostic de ces LAL, permettant d'atteindre des chiffres de survie globale de plus de 40% à 5 ans (20,22). Le pronostic associé à cette forme de LAL est donc devenu similaire à celui des patients présentant des formes dites « Phi- ».

Figure 3. Classification pronostique 2022 des LAM selon l'ELN

Risk category†	Genetic abnormality
Favorable	<ul style="list-style-type: none"> <li>t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1†,‡</li> <li>inv(16)(p13.1;q22) or t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11†,‡</li> <li>Mutated NPM1†,§ without FLT3-ITD</li> <li>bZIP in-frame mutated CEBPA  </li> </ul>
Intermediate	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mutated NPM1†,§ with FLT3-ITD</li> <li>Wild-type NPM1 with FLT3-ITD (without adverse-risk genetic lesions)</li> <li>t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLLT3::KMT2A†,¶</li> <li>Cytogenetic and/or molecular abnormalities not classified as favorable or adverse</li> </ul>
Adverse	<ul style="list-style-type: none"> <li>t(6;9)(p23.3;q34.1)/DEK::NUP214</li> <li>t(v;11q23.3)/KMT2A-rearranged#</li> <li>t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1</li> <li>t(8;16)(p11.2;p13.3)/KAT6A::CREBBP</li> <li>inv(3)(q21.3;q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2, MECOM(EVI1)</li> <li>t(3q26.2;v)/MECOM(EVI1)-rearranged</li> <li>-5 or del(5q); -7; -17/abn(17p)</li> <li>Complex karyotype,** monosomal karyotype††</li> <li>Mutated ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, and/or ZRSR2‡‡</li> <li>Mutated TP53ª</li> </ul>

D'après : Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*. 22 sept 2022;140(12):1345-77.

### 1.2.1.3.2. Traitement initial des leucémies aiguës

L'objectif du traitement des LA est d'obtenir le contrôle de la maladie, pour la plus longue durée possible et, si possible, son éradication. A cette fin, un traitement initial d'induction vise d'abord à obtenir la rémission hématologique complète de la maladie, et est suivi par un traitement de consolidation et, éventuellement, de maintenance. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) fait souvent partie du schéma thérapeutique initial, après l'obtention d'une rémission complète, chez les patients éligibles, afin de réduire les risques de rechute de l'hémopathie.

### Leucémies aiguës myéloïdes

Pour les patients éligibles à une chimiothérapie intensive, le traitement initial des LAM repose sur la chimiothérapie d'induction, classiquement selon le schéma « 3+7 »,

associant une anthracycline durant 3 jours et la cytarabine en perfusion continue durant 7 jours. Dans certaines situations, ce traitement peut être associé à une thérapie ciblée, comme la midostaurine en cas de mutation du gène FLT3, ou le gemtuzumab-ozogamycin (anticorps monoclonal conjugué) pour les LAM exprimant le CD33 et de pronostic favorable ou intermédiaire selon l'ELN. Une forme liposomale de l'association daunorubicine/cytarabine, le CPX-351, peut être employé dans les formes secondaires de LAM (9). Avec ce type de traitements, une rémission complète (RC) peut être obtenue dans 60 à 85% des cas chez les patients de moins de 60 ans mais dans moins de 50% des cas chez les patients plus âgés (23,24). Si une première RC est obtenue, un traitement de consolidation sera entrepris, dont les modalités dépendent notamment du pronostic de la pathologie et de l'éligibilité à l'allogreffe.

Lorsque les patients ne sont pas éligibles, au diagnostic, à un traitement intensif, l'association azacitidine et venetoclax constitue actuellement le standard de traitement, permettant l'obtention d'une réponse complète dans 66.4% des cas et une survie globale médiane de 14.7 mois, selon l'étude VIALE-A publiée en 2020 et concernant 431 patients (25). Toutefois, ce type de traitement ne permet une survie prolongée au-delà de 2 ans que dans moins de 40% des cas, et ne permet probablement pas d'espérer une éradication de la maladie.

### **Leucémies aiguës lymphoïdes**

Le traitement initial optimal des LAL est également intensif. Les différents régimes d'induction proposés reposent sur l'association d'une corticothérapie et de plusieurs classes différentes de chimiothérapie. L'association à l'asparaginase apporte également un bénéfice et est devenue un standard. Avec ce type de traitement, 80 à 90% des patients obtiennent une première RC (20). La phase d'induction est suivie classiquement par une phase de consolidation et, éventuellement, de réinduction, qui reposent aussi sur différentes associations de chimiothérapies. Des thérapies ciblées développées au cours des dernières années peuvent également être employées dans certains cas. Ainsi, pour les patients présentant une LAL Phi+, le traitement initial repose sur l'association chimiothérapie et ITK ciblant BCR-ABL, avec des taux de RC également autour de 90% (22).

### **1.2.1.3.3. Evaluation de la réponse au traitement initial**

La réponse complète au traitement d'une LA est définie par l'observation d'une blastose inférieure à 5% sur un frottis médullaire, au sein d'une moelle présentant une hématopoïèse efficace, associée à une récupération hématologique (polynucléaires neutrophiles [PNN] supérieurs à 1G/l et plaquettes supérieures à 100G/l sur un prélèvement sanguin), et en l'absence d'évolution extra-médullaire. L'observation d'une blastose médullaire inférieure à 5% en l'absence de récupération hématologique est qualifiée de réponse complète avec récupération hématologique partielle (9).

L'évaluation de la profondeur de cette rémission peut être affinée par la mesure de la maladie résiduelle (MRD) réalisée par cytométrie de flux ou par des techniques de biologie moléculaire. La MRD constitue un élément pronostique majeur pour les patients atteints de LA et elle conditionne certaines stratégies de prise en charge, en particulier pour les LAL (9,20,22).

### **1.2.1.4. Formes réfractaires de leucémies aiguës**

#### **1.2.1.4.1. Caractérisation des états réfractaires**

Malgré les progrès effectués au cours des dernières décennies, une part importante des patients atteints de LA présenteront un échec du traitement initial, qui peut se présenter de différentes manières.

D'une part, l'échec du traitement peut consister en un état réfractaire primaire, ce qui désigne communément les patients n'ayant pas obtenu de rémission complète après deux cycles de chimiothérapie d'induction (définition retenue par l'ELN pour les LAM). Cela représente environ 20% des patients atteints de LAM et nouvellement diagnostiqués (9,26). Plusieurs définitions du caractère réfractaire primaire coexistent toutefois dans la littérature. Ainsi, une étude britannique sur une cohorte rétrospective comportant plus de 8 000 patients atteints de LAM a montré une évolution similaire pour les patients présentant une blastose médullaire supérieure à 15% et avec une réduction de la blastose de moins de 50% après un seul cycle de chimiothérapie, par rapport aux patients résistants à deux cycles de chimiothérapie (27). L'état réfractaire primaire est plus rare pour les patients atteints de LAL et moins de 10% des patients nouvellement diagnostiqués se trouvent dans cette situation (20,22).

D'autre part, l'échec du traitement peut prendre la forme d'une rechute après l'obtention d'une première RC, ce qui est le plus fréquent. Parmi les patients atteints de LAM, 60% environ présentent une rechute après un premier traitement (28). Parmi eux, seuls 30 à 45% obtiennent une seconde RC après une nouvelle ligne de chimiothérapie, ce taux atteignant seulement 10 à 15% chez les patients ayant rechuté moins d'un an après le traitement initial (29). Concernant les patients atteints de LAL et en première RC, 30 à 45% présentent également une rechute et moins de 50% d'entre eux obtiennent une seconde RC après la reprise d'une chimiothérapie (30,31). Les situations dans lesquelles les patients n'obtiennent pas de seconde rémission complète sont qualifiées de rechutes réfractaires.

Ainsi, approximativement un tiers des patients atteints de LA présentent un état réfractaire au traitement standard, ce qui est associé à un pronostic particulièrement défavorable. Les durées médianes de survie dans ces situations sont en effet de quelques mois et les survies prolongées sont rares (28,32,33).

#### **1.2.1.4.2. Recommandations de traitement des leucémies aiguës réfractaires**

Compte tenu des récentes évolutions thérapeutiques, plusieurs stratégies sont proposées pour le traitement de ces patients, en fonction de leur statut évolutif (réfractaires primaires ou en rechute), de la durée de la première rémission le cas échéant, et de la présence ou non de certaines anomalies génétiques pouvant être ciblées.

Ainsi, pour les patients atteints de LAM et présentant une mutation sur les gènes FLT3, IDH1 ou IDH2, l'introduction d'une thérapie ciblée, en monothérapie, est recommandée. En l'absence de ces mutations, l'association azacitidine et venetoclax est recommandée pour les patients réfractaires primaires ou ayant rechuté à moins de 6 mois de la fin du traitement initial. Enfin, la reprise d'une chimiothérapie intensive est recommandée pour les patients éligibles et en rechute au-delà de 6 mois du traitement initial (26,34). Dans tous les cas, l'allogreffe paraît être le seul traitement permettant d'espérer une survie prolongée voire une guérison pour ces patients et la survie globale des patients ne bénéficiant pas de cette procédure n'excède pas 5% après 3 ans (35).

Pour les patients atteints de LAL réfractaires, plusieurs traitements ciblés sont également disponibles. Pour ceux atteints de LAL-B, le blinatumomab (anticorps monoclonal de type BiTE<sup>2</sup> CD3/CD19) et l'inotuzumab-ozogamycin (anticorps monoclonal conjugué ciblant le CD22) permettent d'obtenir une RC dans la majorité des cas, avec toutefois une augmentation modeste de la survie. Dans le cas des LAL Phi+, des ITK de nouvelles générations peuvent être employés, éventuellement associés aux anticorps monoclonaux (22). Surtout, les thérapies cellulaires par CAR-T Cells (Chimeric Antigen Receptor – T Cells) anti-CD19 permettent d'obtenir une rémission complète chez 69 à 85% des adultes atteints de LAL-B réfractaires (22,36). Dans l'essai clinique de phase II ZUMA-3, qui évaluait les CAR-T Cells de type KTE-X19 dans cette population, la survie globale médiane était de 18.2 mois, ce qui est très encourageant malgré des résultats moins spectaculaires que ceux obtenus dans les populations pédiatriques (36,37). En revanche, peu de nouvelles thérapies sont disponibles pour les patients atteints de LAL-T en situation réfractaire. De la même manière que pour les patients atteints de LAM, l'allogreffe constitue dans la plupart des cas le meilleur espoir de survie prolongée pour ces patients, bien que les places respectives de l'allogreffe et des CAR-T-Cells dans les stratégies thérapeutiques soient encore difficiles à déterminer, pour les patients qui peuvent recevoir ces traitements. En effet, peu de données sur l'efficacité à long terme des CAR-T-Cells sont disponibles à ce jour chez l'adulte. De plus, la place de l'allogreffe en consolidation d'un traitement par CAR-T Cells chez des patients atteints de LAL-B réfractaire ou en rechute, reste à définir (36).

## **1.2.2. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques pour le traitement des leucémies aiguës**

### **1.2.2.1. Principe de l'allogreffe**

L'allogreffe consiste en la transfusion au patient receveur d'un greffon de CSH issues d'une autre personne, après l'administration d'un traitement de conditionnement pouvant comporter chimiothérapies, traitements immunosuppresseurs ou radiothérapie.

---

<sup>2</sup> *Bispecific T-Cell Engager*

Ce conditionnement vise, par son effet immunosuppresseur, à permettre la prise de greffe. Selon son intensité (myéloablatif ou non), il peut également avoir un effet anti-tumoral. De nombreuses modalités ont été développées depuis les premières allogreffes et le conditionnement est choisi en fonction des caractéristiques du patient, de sa pathologie et du greffon.

A la suite de la transfusion du greffon, les CSH du donneur ont la capacité de s'installer au sein de la moelle osseuse du receveur. Ce processus permet la reconstitution progressive de l'hématopoïèse, la prise de greffe étant caractérisée par la réapparition des cellules des lignées myéloïdes.

Secondairement, le greffon permet la reconstitution d'un système immunitaire efficace. Ce processus est plus lent et prend jusqu'à plusieurs mois (38). Cependant, les lymphocytes cytotoxiques T et NK provenant du donneur sont à l'origine de l'effet immunologique lié à la greffe, dit effet « greffon contre leucémie » (GvL). En effet, ces cellules sont à même de reconnaître les antigènes des complexes majeur et mineur d'histocompatibilité ainsi que des antigènes aberrants exprimés par les cellules tumorales, et de détruire ces cellules (39,40). L'effet GvL est à l'origine de la supériorité des allogreffes par rapport aux autogreffes et aux greffes syngéniques (le donneur étant un jumeau monozygote) et est particulièrement important pour le traitement des pathologies chimiorésistantes. Toutefois, le corolaire de cet effet GvL est la reconnaissance, par les lymphocytes issus du greffon, des tissus physiologiques du receveur comme du *non-soi*, et la survenue d'une maladie « du greffon contre l'hôte » (GvH). Que cela soit dans une forme aiguë ou chronique, cette pathologie survient chez près de 50% des patients recevant une allogreffe et conduit au décès chez environ 10% d'entre eux (41).

Le choix du greffon prend donc en compte à la fois la disponibilité d'un donneur et, selon la compatibilité des groupes tissulaires HLA (Human Leukocyte Antigen), le risque de GvH et la probabilité d'un effet GvL. Les greffes syngéniques, reposant sur l'intensité du conditionnement, sont rarement réalisées dans le cadre des hémopathies malignes. Les donneurs familiaux géno-identiques (aujourd'hui classiquement caractérisés par une compatibilité en HLA A, B, C, DRB1 et DQB1, dite 10/10) ont été les seuls donneurs possibles dans les premières années suivant l'apparition de l'allogreffe. Par la suite, le développement de registres de donneurs volontaires de

moelle osseuse non apparentés a permis la réalisation de greffes à partir de donneurs non apparentés (DNA) phéno-identiques 10/10. Plus récemment encore, l'amélioration des connaissances et des techniques d'allogreffe (notamment de la prévention de la GvH) a permis l'utilisation de greffons provenant de donneurs dits « alternatifs » : donneurs familiaux haplo-identiques, DNA avec incompatibilité HLA ou unités de sang de cordon (USC) (42). Par ailleurs, les techniques de prélèvement du greffon ont évolué et le prélèvement par aphérèse après une mobilisation des CSH par G-CSF a été développé dans les années 1980. Ce type de prélèvement, pouvant être considéré comme plus simple pour le donneur, est souvent favorisé et paraît associé à une récupération hématologique du receveur plus rapide, avec un contrôle de la maladie similaire à celui des greffons obtenus par prélèvement de moelle osseuse. Le prélèvement par aphérèse est toutefois associé à un risque de GvH plus élevé (43).

L'allogreffe constitue finalement une modalité de traitement particulièrement efficace, permettant d'espérer une guérison dans de nombreuses situations, y compris de pronostic défavorable. Elle est toutefois associée à un risque non négligeable de complications graves, et à une mortalité liée à la procédure de 15 à 20% environ (44), avec d'importantes disparités selon le receveur, la pathologie, et les modalités de la procédure de greffe.

### **1.2.2.2. L'allogreffe pour le traitement des leucémies aiguës réfractaires**

L'allogreffe est un traitement central dans la prise en charge des LA, et est indiquée pour la plupart des patients qui y sont éligibles. Dans de nombreux cas, elle est réalisée dès l'obtention d'une première RC, afin de consolider cette réponse.

Pour les patients atteints de LA réfractaires, elle constitue souvent le meilleur (voire le seul) espoir de rémission prolongée et, potentiellement, de guérison. Dans ces situations, l'obtention d'une rémission grâce à un traitement de rattrapage avant la réalisation d'une allogreffe permet d'obtenir les meilleurs résultats. Toutefois, comme nous l'avons vu, une proportion significative de patients n'obtiennent pas de rémission. Pour ces patients présentant une pathologie évolutive, la réalisation d'une allogreffe est plus controversée. En effet, le rapport bénéfice/risque de l'allogreffe dans cette situation a longtemps été jugé défavorable, avec un contrôle effectif de la maladie dans

une minorité de cas et une importante mortalité liée à la procédure de greffe. Toutefois, depuis le début des années 2000, l'amélioration des techniques d'allogreffe, notamment dans la gestion des risques infectieux et la prévention de la GvH, ont permis une amélioration globale des résultats de ce traitement (45). Ainsi, de nombreuses équipes font le choix de proposer la réalisation d'une allogreffe à ces patients au pronostic particulièrement défavorable. En effet, Duval et al. ont rapporté une étude rétrospective réalisée à partir du registre international IBMTR (*International Bone Marrow transplant Registry*), portant sur la période 1995-2004, et montré que 306 des 371 centres participants réalisaient des allogreffes dans cette situation (46). Les centres étaient répartis dans 34 pays, mais il n'était pas réalisé de comparaison entre les différentes régions. Dans cette étude, la survie à 3 ans des patients ayant reçu une allogreffe pour une LAM en situation évolutive était de 19%, et de 16% pour les patients atteints de LAL. Une étude de la *Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire* (SFGM-TC), portant sur les allogreffes réalisées entre 2005 et 2009, recensait respectivement 309 et 45 patients traités pour des LAM ou des LAL en situation évolutive dans les centres participants et sur cette période, et retrouvait des chiffres de survie similaires (47).

Ainsi, d'assez nombreux patients reçoivent une allogreffe dans ces conditions défavorables et des efforts ont été faits au cours des dernières années afin d'identifier plus précisément les éléments pronostiques pertinents dans ce cadre, et d'améliorer les résultats des procédures de greffe. Nous présenterons dans les paragraphes suivants les principaux éléments de la littérature concernant l'indication de l'allogreffe dans ces situations, et les modalités de sa réalisation.

Néanmoins, il est à noter que très peu d'études rapportent les résultats de l'allogreffe pour les patients atteints de LAL et en situation évolutive. Aussi, nous présenterons dans un premier temps les données, plus nombreuses, relatives aux LAM, avant d'exposer celles concernant les LAL.

#### **1.2.2.2.1. Eléments pronostiques avant une allogreffe pour LAM en situation évolutive**

Au cours des dernières années, plusieurs études ont cherché à déterminer des éléments pronostiques pour les patients présentant une LAM évolutive et candidats à

une allogreffe, afin d'identifier ceux qui seraient les plus à même de bénéficier effectivement de cette procédure lourde. Ainsi, un pourcentage élevé de blastes médullaires ou la présence de blastes dans le sang périphérique paraissent associés à un pronostic plus défavorable, de même que la présence d'anomalies cytogénétiques défavorables (46,48–54). Par ailleurs, plusieurs études réalisées à partir du registre français ou du registre européen ont mis en évidence une évolution plus péjorative pour les patients en rechute réfractaire que pour les patients réfractaires primaires (51,55–59). Une étude monocentrique chinoise retrouvait également une évolution plus péjorative pour les patients atteints d'une LAM secondaire que pour ceux atteints d'une LAM *de novo* (60). Concernant les facteurs liés au patient, un état général altéré était également souvent associé à une évolution plus défavorable dans ces études, de même qu'un âge supérieur à 50 ou 60 ans (46,57). Enfin, un délai le plus court possible entre le diagnostic et l'allogreffe semble associé à de meilleurs résultats (52,61,62).

#### **1.2.2.2. Evolutions des techniques d'allogreffe dans les situations de LAM évolutives**

Au cours des deux dernières décennies, de nombreuses évolutions dans le champ de l'allogreffe ont modifié les pratiques médicales. En effet, le spectre des donneurs potentiels a été élargi grâce à l'amélioration des traitements de prévention de la GvH, notamment l'utilisation du cyclophosphamide en post-greffe (63), permettant le recours à des donneurs alternatifs. Cela a permis de proposer une allogreffe à des patients plus nombreux, et de manière plus rapide. De plus, les traitements de conditionnement ont largement évolué, avec l'apparition de conditionnements d'intensité réduite (64) puis séquentiels (65), présentant une moindre toxicité, ce qui a permis également à plus de patients d'accéder à une allogreffe.

Dans une revue de la littérature en 2018, Gyurkocza et al. recensaient 17 études présentant les résultats de différentes modalités d'allogreffe pour des patients atteints de LAM et en situation évolutive, avec des survies prolongées obtenues chez un quart des patients environ (29). Le tableau 1 présente les résultats de ces études. Nous présenterons dans les paragraphes suivants les évolutions des modalités d'allogreffe rapportées au cours des dernières années et concernant les types de donneurs sélectionnés ainsi que les types de conditionnements.

**Tableau 1. Résultats de l'allogreffe pour LAM évolutive dans 17 études rapportées avant 2018**

Etude	Origine	Année	Nombre de patients	Type de donneur	Type de conditionnement	Survie globale (années depuis la greffe)	Survie sans rechute (années depuis la greffe)
Appelbaum et al.	Seattle (USA)	1983	37	Géno-identique	MAC*	29% (2) 10% (6)	
Clift et al.	Seattle (USA)	1992	126	Géno-identique	MAC*		23% (5)
Biggs et al.	IBMTR	1992	88	Géno-identique	MAC*		21% (3)
Brown et al.	NAMTG <sup>1</sup>	1995	40	Géno-identique	MAC*		29% (4)
Sierra et al.	Seattle (USA)	2000	97	DNA	MAC*		7-19% (5)
Burke et al.	New-York (USA)	2003	16	Géno-identique	MAC*		18% (5)
Fung et al.	Duarte (USA)	2003	68	Géno-identique ou DNA	MAC*	30% (3)	31% (3)
Wong et al.	Huston (USA)	2005	103	Géno-identique ou DNA	MAC* ou RIC**	19-29% (2)	17-26% (2)
Schmid et al. (65)	Allemagne et Autriche	2006	103	Géno-identique ou DNA	FLAMSA – RIC**	32% (4)	30% (4)
Duval et al. (46)	IBMTR	2010	1673	Géno-identique ou DNA	MAC*	19% (3)	
Craddock et al.	EBMT <sup>2</sup>	2011	168	DNA	MAC ou RIC**	22% (5)	
Schneidawind et al.	Tübingen (Allemagne)	2013	62	Géno-identique ou DNA	FLAMSA – RIC**	39% (2)	26% (2)
Jabbour et al.	Huston (USA)	2014	28	Géno-identique, haplo-identique ou DNA	Divers	39% (3)	
Nagler et al.	EBMT <sup>2</sup>	2015	852	Géno-identique ou DNA	MAC*	31-33% (2)	25-28% (2)
Jaiswal et al.	New Delhi (Inde)	2016	51	Haplo-identique	MAC* ou RIC**	53% (1.5)	44% (1.5)
Mohty et al. (66)	France	2016	24	Géno-identique ou DNA	CLARA – RIC**	38% (2)	29% (2)
Pfreppep et al.	Jena et Leipzig (Allemagne)	2016	44	Géno-identique et DNA	FLAMSA – RIC**	15% (3)	12% (3)

1 : North American Marrow Transplant Group

2 : European society for Blood and Marrow Transplantation

\* : conditionnement myéloablatif (MyeloAblative Conditioning)

\*\* : conditionnement d'intensité réduite (Reduced Intensity Conditioning)

Reproduit d'après : Gyurkocza B, Lazarus HM, Giralt S. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with AML not achieving remission: potentially curative therapy. *Bone Marrow Transplant.* août 2017;52(8):1083-90.

## Quel donneur pour un patient atteint d'une LAM évolutive ?

Récemment, plusieurs études, toutes rétrospectives, ont comparé différents donneurs pour les allogreffes dans les situations de LAM évolutives. Les principaux résultats de ces études sont rapportés dans le tableau 2. Compte tenu de la chimiorésistance de ces pathologies et de la fréquence importante des rechutes malgré l'allogreffe, responsables de la majorité des échecs de traitement, ces études s'appuient sur l'hypothèse que l'effet GvL devrait être maximisé pour parvenir à de meilleurs résultats (67). Cet effet GvL pouvant être plus important en cas d'incompatibilité HLA, les DNA phéno-identiques et les donneurs alternatifs, présentant plus de différences avec le receveur, pourraient être privilégiés.

Brissot et al. ont ainsi rapporté une comparaison entre les donneurs familiaux géno-identiques et les DNA (avec une phéno-identité à 10/10 ou 9/10) dans les LAM réfractaires primaires (61). Aucune différence significative n'était retrouvée entre ces deux groupes en termes de survie, avec une survie globale à 2 ans de 34.3% pour les DNA contre 30.9% pour les donneurs familiaux géno-identiques. Toutefois, les DNA étaient associés à une incidence de rechutes significativement plus faible (46.4% contre 53.7%,  $p=0.04$ ) compensée par une mortalité non liée à la rechute restant plus importante.

Par ailleurs, plusieurs équipes ont étudié les résultats des allogreffes à partir de donneurs haplo-identiques. Une étude monocentrique chinoise portant sur 151 patients a montré une nette supériorité des donneurs haplo-identiques par rapport aux donneurs géno-identiques, avec une survie globale à 5 ans de 48.6% contre 25.9% (68). La population de cette étude était cependant fortement différente de celle des études européennes et américaines, avec notamment un âge médian très jeune, de 27 ans dans cette étude avec près de 50% de patients âgés de moins de 18 ans. Cette population avait également été très exposée à la chimiothérapie, 22% des patients ayant reçu au moins 5 lignes de chimiothérapie avant l'allogreffe. Ainsi, une étude portant sur plus de 2 000 patients à partir du registre européen a retrouvé, à l'opposé, une différence significative en faveur des allogreffes à partir de donneurs géno-identiques comparés aux donneurs haplo-identiques, avec une incidence de rechute à 2 ans comparable, de 50% et 51% respectivement, mais une mortalité liée à la greffe nettement supérieure lorsque le donneur était haplo-identique (32% contre 22%) (56). Par ailleurs, une autre étude à partir du registre européen, portant sur 1693 patients allogreffés entre 2007 et 2014, n'a pas mis en évidence de différence significative entre des donneurs haplo-identiques et des DNA avec une phéno-identité à 10/10 ou 9/10, avec une survie globale à 2 ans de 29.3%, 34.7% et 27.6% respectivement (57). Les résultats de ces études, bien que contradictoires, mettent en avant la possibilité d'une survie prolongée pour au moins un quart des patients recevant une greffe à partir d'un donneur haplo-identique.

D'autres auteurs se sont intéressés aux résultats des allogreffes réalisées à partir d'unités de sang de cordon dans cette situation, en s'appuyant toujours sur l'hypothèse qu'un effet GvL plus important pourrait être obtenu de cette manière. Deux études réalisées à partir du registre japonais et portant sur 2 451 et 1 377 patients ont retrouvé

des résultats similaires entre les allogreffes réalisées à partir d'USC et à partir de donneurs familiaux géno- ou haplo-identiques, avec une survie globale à 5 ans entre 20 et 30%. La mortalité liée à la greffe était toutefois constamment supérieure lorsque celle-ci était réalisée à partir d'USC (69,70). Dans ce sens, une étude européenne rétrospective portant sur près de 3 000 patients a comparé les allogreffes à partir d'USC (n=285) à celles réalisées avec des DNA phéno-identiques 10/10 ou 9/10, retrouvant des survies globales à 2 ans de 18%, 37% et 27% respectivement (55). La différence observée était significative. Dans cette étude, les allogreffes réalisées à partir d'USC étaient associées à la fois à une incidence de rechutes élevée et à une mortalité liée à la greffe plus importante.

Au total, et malgré des résultats difficilement comparables et parfois contradictoires, ces études semblent démontrer la faisabilité de l'allogreffe, notamment à partir de nombreux donneurs alternatifs, dans les situations de LAM évolutives.

**Tableau 2. Résumé des études récentes comparant différents donneurs pour les allogreffes dans les LAM évolutives**

Etude	Origine	Année	Types de donneurs comparés	Nombre de patients	Survie globale (années depuis la greffe)	Survie sans rechute (années depuis la greffe)	Mortalité non liée à la rechute (années depuis la greffe)
Brissot et al. (61)	EBMT	2017	Géno-identique	660	30.9% (2)	25.3% (2)	21% (2)
			DNA (10/10 ou 9/10)	381	34.3% (2)	28.3% (2)	25.1% (2)
Battipaglia et al. (56)	EBMT	2019	Géno-identique	1654	32% (2)	27% (2)	22% (2)
			Haplo-identique	389	25% (2)	19% (2)	32% (2)
Brissot et al. (57)	EBMT	2019	Haplo-identique	199	29.3% (2)	22.8% (2)	25.3% (2)
			DNA 10/10	1111	34.7% (2)	28% (2)	25.7% (2)
			DNA 9/10	383	27.6% (2)	22.2% (2)	26.7% (2)
Baron et al. (55)	EBMT	2019	Unité de sang de cordon	285	18% (2)	16% (2)	38% (2)
			DNA 10/10	2001	37% (2) – p<0.001	31% (2) – p<0.001	26% (2) – p<0.001
			DNA 9/10	677	27% (2) – p=0.01	23% (2) – p<0.001	33% (2) – p=0.007
Lu et al. (68)	Langfang (Chine)	2020	Géno-identique	27	25.9% (5)	25.9% (5)	31.6% (5)
			Haplo-identique	124	48.6% (5)	41.6% (5)	18% (5)
Shimomura et al. (70)	JDCHCT <sup>1</sup>	2021	Unité de sang de cordon	1738	28.4% (5)	22.2% (5)	25.5% (5)
			Géno-identique	713	21.7% (5)	19.9% (5)	19.1% (5)
Baron et al. (71)	EBMT	2022	DNA 9/10 ou 8/10	73	46.1% (2)	42.2% (2)	17.6% (2)
			Haplo-identique	146	28.4% (2)	25.7% (2)	24.1% (2)
Matsuda et al. (69)	JDCHCT <sup>1</sup>	2022	Unité de sang de cordon	918			
			Haplo-identique	459	HR=1.02	HR=1.01	HR=0.94

1 : Japanese Data Center for Hematopoietic Cell Transplantation

## **Quel conditionnement de greffe pour un patient atteint d'une LAM et en situation évolutive ?**

De la même manière, les conditionnements de greffe ont connu d'importantes évolutions au cours des dernières décennies. Les études récentes à ce sujet, concernant les patients atteints de LAM en situation évolutive, également toutes rétrospectives, sont résumées dans le tableau 3. S'appuyant sur l'importance d'une blastose la plus faible possible au moment de la greffe, une équipe allemande a proposé en 2005 un schéma de conditionnement dit « séquentiel », comportant une chimiothérapie suivie après seulement quelques jours d'un conditionnement d'intensité réduite (schéma FLAMSA – RIC). Dans leur étude initiale, ce schéma a permis l'obtention d'une survie globale à 4 ans de 32% (65,72). Plusieurs études ont toutefois remis en question le bénéfice de ce type de conditionnement. Ainsi, une étude sur le registre français a retrouvé une survie globale à 2 ans de 33% après un conditionnement séquentiel contre 39% après un conditionnement myéloablatif, sans différence significative (58). A l'inverse, deux études récentes, publiées en 2020 et 2022, et réalisées à partir du registre européen, ont retrouvé une supériorité du conditionnement FLAMSA – RIC par rapport à certains conditionnements myéloablatifs (Cy-Bu ou Cy-ICT), et par rapport au conditionnement d'intensité réduite FB2 (73,74).

L'intérêt de ce conditionnement séquentiel a conduit plusieurs équipes à développer d'autres régimes de ce type, soit à partir du régime FLAMSA en remplaçant l'irradiation par une chimiothérapie reposant sur le busulfan, soit en proposant d'autres régimes séquentiels. Une étude rétrospective récente, portant sur les patients allogreffés entre 2000 et 2017 identifiés au sein du registre européen, a ainsi comparé 6 conditionnements séquentiels différents (75) : FLAMSA suivi d'un conditionnement reposant sur une irradiation ; FLAMSA suivi d'un conditionnement par chimiothérapie seule (par melphalan, tréosulfan et cyclophosphamide ; busulfan et fludarabine ; ou busulfan et cyclophosphamide) ; melphalan suivi d'un conditionnement reposant sur l'irradiation (52) ; melphalan suivi d'un conditionnement par tréosulfan et fludarabine (52) ; TEC (thiotepa, étoposide, cyclophosphamide) suivi d'un conditionnement de type FB2 (76) ; CLARA (clofarabine, cytarabine) suivi d'un conditionnement d'intensité réduite (66). Les résultats généraux de cette étude sont présentés dans le tableau 3, avec les meilleurs résultats obtenus par les conditionnements FLAMSA – CT et melphalan – Flu-ICT8. Les auteurs de cette étude ont par ailleurs mis en évidence des

différences notables en fonction de l'âge des patients. Ainsi, pour les patients âgés de moins de 55 ans, le conditionnement de type melphalan – Flu-ICT8 présentait les meilleurs résultats avec une survie globale à 2 ans de 43.6% et une survie sans progression de 38.8%. Cela était lié à une incidence de rechute plus faible, de 28.1% à 2 ans, avec une mortalité liée à l'allogreffe toutefois plus élevée qu'avec les autres types de conditionnement, de 33.1% dans ce groupe d'âge. Pour les patients âgés de plus de 55 ans, les conditionnements basés sur le régime FLAMSA ainsi que le régime melphalan – Flu-ICT8 permettaient d'obtenir les meilleurs résultats. Dans ce groupe d'âge, la mortalité non liée à la rechute était nettement inférieure pour les conditionnements de type FLAMSA, de 26.5% et 27.7% à 2 ans, alors qu'elle atteignait 44% et 50% avec les conditionnements basés sur le melphalan.

Au final, il semble ressortir de ces études que les progrès importants réalisés dans le domaine de l'allogreffe au cours des dernières décennies permettent de proposer ce traitement à un plus grand nombre de patients atteints de LAM évolutives. En effet, les patients âgés et/ou fragiles peuvent accéder à ce traitement avec un risque de décès lié à la greffe plus acceptable, et l'impossibilité d'obtenir un greffon ne semble constituer un obstacle que dans de rares cas. Par ailleurs, ces progrès ont conduit à une amélioration globale des résultats de l'allogreffe dans cette population au cours du temps. Cependant, aucune méthode d'allogreffe, qu'il s'agisse du choix du greffon ou de celui du conditionnement, ne fait preuve d'une nette supériorité et les résultats des différentes études sont souvent proches, et parfois contradictoires. Par ailleurs, cette amélioration des résultats de l'allogreffe reste modeste et plus de deux tiers des patients recevant ce traitement pour une LAM en situation évolutive n'en obtiennent pas de bénéfice à long terme.

**Tableau 3. Résumé des études récentes comparant différents conditionnements pour les allogreffes dans les LAM évolutives**

Etude	Origine	Année	Types de conditionnements	Nombre de patients	Survie globale (années depuis la greffe)	Survie sans rechute (années depuis la greffe)	Mortalité non liée à la rechute (années depuis la greffe)
Rindgen et al. (59)	EBMT	2017	FLAMSA – RIC	267	30.4% (3)	25.6% (3)	25.9% (3)
Steckel et al. (52)	Münster et Essen (Allemagne)	2017	Melphalan – RIC	292	46% (1) 34% (3)	41% (1) 31% (3)	36% (1)
Decroocq et al. (58)	SFGM-TC	2018	Séquentiel	58	33% (2)	33% (2)	17% (2)
			Myéloablatif	41	39% (2) p=0.39	29% (2) p=0.48	15% (2) p=0.44
Saraceni et al. (77)	EBMT	2019	FLAMSA – RIC	631	34% (2)	27% (2)	20% (2)
			FT*	113	37% (2)	29% (2)	26% (2)
			TBF**	112	24% (2) p=0.1	22% (2) p=0.28	24% (2) p=0.24
Wang et al. (54)	Shangai (Chine) et Marseille (France)	2019	FLAG-IDA – FB3	47	43.8% (3)	42.3% (3)	25.7% (3)
Owattanapanich et al. (78)	Méta-analyse	2019	FLAMSA-RIC		27.8 % (3)	23.7% (3)	
Heinicke et al. (75)	EBMT	2020	FLAMSA – ICT4	783	35.5% (2)	28.9% (2)	21.1% (2)
			FLAMSA – CT	728	38.6% (2)	33.6% (2)	23.5% (2)
			Melphalan – Flu-ICT8	253	40.8% (2)	35.3% (2)	38.3% (2)
			Melphalan – FT*	153	27.3% (2)	20.6% (2)	40.2% (2)
			TEC – Flu-Cy-Bu2	65	30.7% (2)	24.4% (2)	19.6% (2)
			CLARA – Cy-(Bu2/ICT4)	150	31.1% (2) p=0.004	27% (2) p=0.001	25.6% (2) P<0.0001
Le Bourgeois et al. (79)	SFGM-TC	2020	CLARA – RIC	131	22% (2)	19.5% (2)	35.1% (2)
Rodriguez et al. (74)	EBMT	2020	FLAMSA – ICT	318	36% (2)	27% (2)	18% (2)
			FLAMSA – CT	128	50% (2)	40% (2)	7% (2)
			MAC : Cy-Bu	258	33% (2)	28% (2)	16% (2)
			MAC : Cy-ICT	314	34% (2) p=0.03	30% (2) p=0.16	19% (2) p=0.04
Rodriguez et al. (73)	EBMT	2022	FLAMSA – RIC	219	47% (2)	42% (2)	21% (2)
			RIC : FB2	257	39% (2) p=0.008	29% (2) p=0.001	21% (2) p=0.76
Connor et al. (48)	Philadelphie (USA)	2023	MAC : Clo-Bu4	84	40% (2)	30% (2)	31% (2)
Gavrilacki et al. (80)	EBMT	2023	FT*	113	44.4% (2)	35.8% (2)	20.8% (2)
			FB4	233	34% (2) p=0.009	24.2% (2) p=0.012	22.6% (2) p=0.46

\* : fludarabine et tréosulfan

\*\* : thiotepe, busulfan et fludarabine

### 1.2.2.2.3. Allogreffe pour les patients atteints de LAL et en situation évolutive

Comme évoqué précédemment, très peu d'études publiées à ce jour rapportent spécifiquement les résultats de l'allogreffe en situation évolutive pour les patients adultes atteints de LAL. Dans une étude rétrospective et monocentrique allemande publiée en 2021, Greil et al. (81) ont rapporté des résultats plutôt défavorables avec une survie sans rechute à 5 ans de 14.3% pour les patients réfractaires primaires, et

de 4.9% pour les patients en rechute réfractaire, avec une incidence de rechute post-greffe supérieure à 60%. Toutefois, Pavlů et al. (82) ont rapporté en 2017 une étude de cohorte rétrospective, basée sur le registre européen et incluant 86 patients atteints de LAL réfractaires primaires ayant reçu une allogreffe en situation évolutive entre 2000 et 2012. Dans cette étude, la survie globale était de 36% à 2 ans et 23% à 5 ans, ce qui est similaire aux résultats obtenus pour les patients atteints de LAM. Il n'était pas mis en évidence d'impact significatif du type de donneur sur les résultats de l'allogreffe mais seuls 7 patients avaient un donneur haplo-identique et 3 avaient reçu une greffe à partir d'unités de sang de cordon. Concernant les conditionnements de greffe employés, 81% étaient myéloablatifs et aucun conditionnement séquentiel n'avait été utilisé. Le type de conditionnement en lui-même n'impactait pas significativement la survie mais la réalisation d'une ICT était associée à une évolution plus favorable. Parmi les caractéristiques cliniques des patients, seule la présence d'une atteinte extra-médullaire était associée à une mortalité liée à la greffe plus importante.

Une autre étude a comparé différents conditionnements séquentiels selon qu'ils soient basés ou non sur une ICT et retrouvait, de la même manière, une supériorité des conditionnements comportant une irradiation (83). La survie globale à 2 ans sur l'ensemble de la population étudiée était de 17% avec une incidence de rechute de 45% et une mortalité liée à la greffe de 41%. Cette étude incluait toutefois les patients en rechute ou réfractaires primaires, qu'ils présentent ou non une pathologie évolutive au moment de la greffe.

De la même manière que dans le cadre des LAM, Nagler et al. (84) ont comparé dans une étude rétrospective le recours à des donneurs géno-identiques ou haplo-identiques. Cette étude incluait 274 patients et retrouvait une supériorité des donneurs géno-identiques en termes de survie globale à 2 ans (37.9% contre 21.6%) et de mortalité liée à la greffe (17.7% contre 25.4%), avec une incidence de rechute similaire (51.5% et 56.6%). Le type de conditionnement employé n'impactait pas significativement les résultats dans cette étude. Parmi les caractéristiques cliniques des patients, seul le fait d'être en rechute conférait un pronostic plus défavorable par rapport aux patients réfractaires primaires.

Ainsi, pour les patients atteints de LAL et en situation évolutive, l'allogreffe semble associée à des résultats inférieurs à ceux obtenus pour les patients atteints de LAM, bien que certaines études soient encourageantes. Les modalités de greffe les plus adéquates sont difficiles à déterminer à partir des données de la littérature. Par ailleurs, les résultats chez les patients présentant une pathologie évolutive malgré un traitement par CAR-T Cells sont très mal connus.

Finalement, la majorité des patients atteints de LA et allogreffés alors que leur maladie n'est pas contrôlée décèdent dans les quelques mois à années suivant l'allogreffe, voire bien plus rapidement. Ainsi, l'étude de leurs conditions de fin de vie semble un complément pertinent à l'analyse des données de survie, dans le but de décrire de manière précise leur évolution et les enjeux de leur accompagnement. Nous présenterons dans la partie suivante les principales données de la littérature qui encadrent ce sujet, bien qu'aucune étude ne rapporte ces éléments dans cette population spécifique.

### **1.2.3. Conditions de fin de vie des patients atteints de leucémies aiguës et dans le cadre de l'allogreffe**

#### **1.2.3.1. Quels marqueurs pour l'évaluation des conditions de fin de vie ?**

Les conditions dans lesquelles les personnes décèdent peuvent être évaluées de différentes manières. Celles-ci ont pour objet de rapporter un écart avec des conditions perçues comme bonnes, bien que ces dernières soient souvent variables entre les populations (85,86).

En premier lieu, la mesure des symptômes présentés par les patients avant leur décès, ainsi que la mesure d'indices de qualité de vie durant cette période, paraissent pertinentes. Cette symptomatologie peut être de nature physique ou psychique (87). Toutefois, ces mesures peuvent être complexes à recueillir et nécessitent des études prospectives, qui ne concernent généralement qu'une population restreinte. Les

données administratives ou provenant de dossiers médicaux sont, sur ce point, souvent incomplètes et peu adaptées.

Ainsi, des indicateurs portant sur l'intensité des soins médicaux reçus par les patients en fin de vie ont été retenus comme indicateurs de la qualité de ces soins en oncologie. A partir de données de la littérature, de l'interrogation de patients atteints de cancers avancés et de proches de patients décédés, et de l'interrogation d'un panel d'experts, l'équipe de Earl et al. a standardisé certains indicateurs au début des années 2000 (88,89). Ceux-ci visent à décrire la manière dont sont employées les ressources thérapeutiques et à identifier la sur-utilisation de certains traitements jugés agressifs et inappropriés en situation de fin de vie, ou la sous-utilisation de ressources apportant un bénéfice dans ces situations, comme l'implication d'équipes de soins palliatifs (SP) (89). Les éléments indiquant une sur-utilisation de traitements agressifs comprennent, d'une part, la poursuite ou l'initiation de traitements oncologiques spécifiques en fin de vie. D'autre part, des séjours hospitaliers répétés, de longue durée, et/ou dans des services d'urgences ou de soins intensifs, ainsi que la survenue du décès dans des services de soins aigus, voire d'urgences ou de soins intensifs, témoigneraient d'une moindre qualité de l'organisation des soins en fin de vie. Ces derniers éléments sont en effet associés à une moindre qualité de vie des patients concernés ainsi qu'à une incidence plus importante de deuils pathologiques parmi leurs proches (87).

### **1.2.3.2. Conditions de fin de vie des patients atteints d'hémopathies malignes**

D'une manière générale, les hémopathies malignes sont associées à une symptomatologie lourde (90), au moins équivalente à celle associée aux cancers solides en phase avancée (91). Sur le plan psychique, les patients atteints de LA et ceux recevant une allogreffe présentent une incidence particulièrement élevée de syndromes de stress aigus et de syndromes de stress post-traumatiques (92,93). En effet, dans une large étude populationnelle britannique, les LA étaient associées à un taux de détresse psychique parmi les plus importants de tous les cancers (94). Pour les patients recevant une allogreffe, une symptomatologie particulièrement importante est rapportée au cours des premières semaines suivant la greffe et le retour à une qualité de vie semblable à celle présentée avant la greffe ne peut être espérée qu'environ un an après le traitement (95). Une proportion importante des patients

allogreffés continuent toutefois à souffrir de pathologies liées à la greffe et altérant leur qualité de vie plusieurs années après ce traitement (95).

En fin de vie, les patients atteints d'hémopathies malignes présentent également des symptômes physiques et, plus encore, psychiques importants (96,97). De plus, les soins qui leur sont prodigués au cours de cette période paraissent particulièrement agressifs. En effet, ils présentent un taux élevé d'hospitalisations répétées, de consultations aux urgences, d'admission en réanimation ou de traitements par chimiothérapie dans les derniers jours de vie. Dans une étude rétrospective et monocentrique américaine réalisée au *MD Anderson Cancer Center* (MDACC), rapportée par Hui et al. et ayant inclus 113 patients décédés à la suite d'une hémopathie maligne, 15% avaient été admis aux urgences au moins 2 fois dans leur dernier mois de vie, 38% avaient été hospitalisés plus de 14 jours et 39% admis en réanimation sur cette période. Dans les 2 semaines précédant le décès, 28% avaient reçu un traitement par chimiothérapie ou thérapie ciblée (98). Par ailleurs, la plupart des patients atteints d'hémopathie décèdent en milieu hospitalier. Dans la même étude de Hui et al., cela était le cas de 47% des patients. Selon une méta-analyse rassemblant 21 études rétrospectives sur données administratives en Europe et en Amérique du nord (soit plus de 30 000 patients), ce taux était de 62% globalement, et de 67% pour les patients atteints de LA (99). Nous pouvons noter que cela est environ deux fois plus fréquent que pour les patients atteints de cancers solides (98,99). La proportion de décès survenant en unité de soins intensifs est également élevée parmi les patients atteints d'hémopathies, de 33% dans l'étude de Hui et al. et de 18% dans une large étude de registre française, qui portait toutefois uniquement sur les patients décédés en hospitalisation (100).

Récemment, Salas et al. ont rapporté les données relatives aux soins en fin de vie des patients atteints de LA, décédés en hospitalisation et dont la situation était considérée comme palliative, à partir des données nationales françaises du *Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information* (PMSI) (101). Dans cette étude, 15% des patients étaient décédés en unité de soins intensifs et plus de 20% avaient été admis en soins intensifs ou aux urgences durant leur dernier mois de vie. Ainsi, 13.5% des patients avaient reçu des soins considérés comme particulièrement invasifs au cours de leur dernier mois de vie, comportant la réanimation cardio-pulmonaire, l'hémodialyse, la nutrition artificielle ou la ventilation invasive. Ce dernier traitement

avait été employé pour plus de 10% des patients au cours de leur dernier mois de vie. Salas et al. retrouvaient également une durée d'hospitalisation avant la survenue du décès de plus de 15 jours pour 62.2% des patients et de plus d'un mois pour 25%. Enfin, la durée de trajet entre le lieu de domicile et le lieu de décès était de plus de 30 minutes pour 39.6% des patients et de plus d'une heure pour 21.8%. Il est toutefois à noter que cette étude portait uniquement sur les patients pour lesquels un statut palliatif avait été retenu, via le codage Z515 du PMSI. Or, ce statut ne semble rapporté que pour environ 50% des patients qui décèdent à la suite d'une hémopathie maligne (100).

### **1.2.3.3. Intensité des soins en fin de vie pour les patients allogreffés**

Il est à noter que, malgré l'intérêt particulier porté aux conditions de fin de vie des patients atteints de cancers depuis les années 2000, la situation des patients décédés à la suite d'une allogreffe n'a été que récemment, et assez rarement, rapportée.

Dans une étude monocentrique rétrospective de l'hôpital de Stanford (USA), portant sur 349 patients atteints de LAM ou de SMD en rechute post-allogreffe, 70% des patients décédés (90.9% de l'échantillon) présentaient au moins un critère d'agressivité des soins en fin de vie (102). Par ailleurs, une étude plus large à partir du registre Californien a rapporté les conditions de fin de vie de l'ensemble des patients décédés dans l'année suivant une allogreffe, soient 2 135 personnes décédées entre 2000 et 2013. Dans cette étude, 83% des patients étaient décédés en hospitalisation, dont 43% avaient été hospitalisés en continu durant leur dernier mois de vie et 29.6% étaient décédés sans avoir pu regagner leur domicile après l'allogreffe. Par ailleurs, 49% des patients avaient été admis en service de soins intensifs dans le mois précédant leur décès, 45% avaient reçu une ventilation invasive, 22% une hémodialyse et 8% une réanimation cardio-pulmonaire (103). Ces résultats sont cohérents avec ceux rapportés dans une étude monocentrique de l'hôpital de Greifswald (Allemagne) (104). Cette dernière étude retrouvait, de plus, une importante quantité de médicaments administrés en fin de vie, avec 10% des patients recevant au moins 13 classes de médicaments durant cette période. Par ailleurs, 67.5% des patients recevaient une nutrition parentérale, 7.3% avaient subi la pose d'un cathéter

veineux central et 8.1% un prélèvement de moelle osseuse dans leurs derniers jours de vie.

Ainsi, une large proportion des patients qui décèdent à la suite d'une hémopathie présentent des conditions de fin de vie jugées défavorables, du moins selon les critères standardisés par Earl et al. Cela semble encore plus prégnant lorsque le décès survient dans les suites d'une allogreffe. Comme nous l'avons mentionné, aucune étude ne rapporte ces éléments chez les patients allogreffés en fonction de la situation dans laquelle ils ont reçu ce traitement. Ainsi, les conditions de fin de vie pour la population de patients qui est l'objet de ce travail ne sont pas décrites dans la littérature.

### **1.3. Problématisation et objectifs de l'étude**

Plusieurs éléments ressortent de cette étude de la littérature concernant la trajectoire des patients atteints de LA et allogreffés en situation évolutive. L'allogreffe paraît bien se positionner comme une solution thérapeutique pouvant apporter une rémission prolongée, voire éventuellement une guérison, dans cette situation. Toutefois, seule une minorité en obtient un bénéfice à long terme. De plus, les modalités d'allogreffe dans cette situation ne font pas l'objet de standards clairement établis, et il existe une large diversité des pratiques entre les centres. Par ailleurs, les données issues de la littérature hématologique font état de probabilités de survie ou de décès et n'intègrent pas d'éléments relatifs aux conditions de fin de vie le cas échéant. Ces éléments ne sont pas rapportés dans cette population spécifique dans les études sur le sujet.

Dans le cadre d'une réflexion, qui se veut globale, sur la prise en charge par allogreffe de ces patients dans notre centre, avoir connaissance de ces différents éléments, à l'échelle locale, nous semble pouvoir constituer un apport significatif.

Ainsi, cette étude vise à décrire les pratiques de notre centre et l'évolution des patients atteints de LA et qui ont reçu une allogreffe en situation évolutive à la fois en termes de survie, d'évolution de la maladie ou de complications liées à la greffe, et de conditions de fin de vie pour les patients décédés.

## 2. MATERIEL ET METHODES

Nous avons mené une étude de cohorte, rétrospective et observationnelle. Cette étude était monocentrique et réalisée au CHU de Lille.

Cette étude entrait dans le cadre des recherches n'impliquant pas la personne humaine, de périmètre interne, et respectait la méthodologie de référence MR-004 correspondante de la CNIL. Les données à caractère personnel recueillies ont fait l'objet d'une pseudonymisation et ont été conservées sur un ordinateur personnel protégé par mot de passe. Ces données n'ont été accessibles qu'aux investigateurs de l'étude.

### 2.1. Population de l'étude

L'inclusion des patients dans notre étude a été réalisée à partir du registre ProMISe (*Project Manager Internet Server*) qui recense toutes les allogreffes réalisées au CHU de Lille, sous l'égide de l'EBMT et répondant aux normes de l'accréditation JACIE (*Joint Accreditation Committee ISCT-Europe and EBMT*).

Nous avons inclus les patients présentant un diagnostic de LAM ou de LAL selon la définition de l'OMS (qu'elle soit *de novo* ou qu'il s'agisse de la transformation en LA d'une hémopathie préalablement suivie) et qui ont reçu une allogreffe en situation évolutive entre le 1<sup>er</sup> janvier 2010 et le 31 décembre 2020. Le caractère évolutif était défini par la présence d'une blastose médullaire supérieure à 5%, d'une blastose sanguine ou d'une évolution avec atteinte extra-médullaire de la LA lors du dernier contrôle pré-allogreffe. Nous avons exclu les patients âgés de moins de 18 ans.

La consultation du registre ProMISe nous a permis d'identifier les procédures de greffes répondant à ces critères. Une revue systématique des dossiers médicaux des patients correspondants a ensuite été réalisée et l'inclusion validée uniquement après cette vérification. Le diagnostic de LA et le caractère réfractaire ont été vérifiés par la consultation des comptes-rendus d'analyses médullaires et/ou d'héogrammes ou d'examens d'imagerie. Pour les patients ayant reçu plusieurs allogreffes en situation évolutive sur la période étudiée, seule la première a été retenue pour l'inclusion dans notre cohorte.

## 2.2. Paramètres étudiés

Les paramètres étudiés ont été recueillis dans un premier temps à partir de la consultation du registre ProMISe, et complétés par la consultation des dossiers médicaux, informatisés et/ou au format papier, de chaque patient. En cas d'incohérence entre les données du registre ProMISe et celles du dossier médical, les données du dossier médical ont été retenues.

### 2.2.1. Paramètres concernant le devenir après l'allogreffe

Le critère de jugement principal défini pour cette étude était la survie globale (OS [*overall survival*]). La survie sans rechute de la leucémie (LFS [*leukemia free survival*]), l'incidence de rechute (RI [*relapse incidence*]) et la mortalité non liée à la rechute (NRM [*non relapse mortality*]) étaient des critères secondaires. Les délais étaient mesurés à partir de la date de transfusion du greffon. Par ailleurs, la date de prise de greffe pour les polynucléaires neutrophiles (PNN) était identifiée par le premier de trois jours consécutifs avec un chiffre de PNN supérieur à 0.5 G/l, en l'absence de traitement par G-CSF. Les complications de la période post-allogreffe recueillies comportaient la survenue d'une GvH aiguë ainsi que son grade maximal selon la classification de Glücksberg (105) ; la survenue d'une GvH chronique ainsi que son grade maximal selon les critères du *National Institute of Health* (106) ; la survenue d'une maladie veino-occlusive (MVO) ou d'une cystite hémorragique ; et la survenue d'une mucite buccale ainsi que son grade maximal. De plus, pour chaque patient, le nombre d'admissions en service de réanimation était relevé ainsi que la date d'admission et son indication.

Pour les patients décédés, la cause principale du décès a été relevée telle que notifiée dans le dossier médical. La survenue précoce du décès après allogreffe était définie comme un décès survenant avant J100 post-greffe. Nous avons relevé les éléments relatifs à l'intensité des soins en fin de vie définis par Earl et al. et qui sont les plus communs dans la littérature (88,89). Ceux-ci comportaient le lieu de décès et la distance entre le lieu de domicile et le lieu de décès ; le recours à une ventilation invasive dans les derniers jours de vie ; l'administration d'un traitement à visée oncologique dans les 14 derniers jours de vie et le type du dernier traitement à visée oncologique reçu ; le temps passé non hospitalisé sur la période de suivi ; et le recours,

ou non, à une équipe spécialisée de SP. L'absence de survenue du décès a été vérifiée à l'aide du *fichier des personnes décédées* tenu à jour par l'*Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques* (INSEE) et la commune de décès a pu être identifiée à l'aide de ce même fichier lorsqu'elle ne figurait pas dans le dossier médical. Les données contenues dans ce fichier, d'ordre administratives, ne constituent pas des données à caractère personnel et l'absence d'opposition à leur diffusion, enregistrée dans le *fichier des oppositions à la rediffusion* centralisé par l'INSEE, a été vérifiée pour chaque patient. Les distances entre la commune de domicile et la commune de décès ont été calculées à l'aide du logiciel Google Maps© (Google LLC).

### **2.2.2. Paramètres cliniques et caractéristiques des procédures d'allogreffe**

Les données cliniques et démographiques recueillies incluent : le sexe ; l'âge au moment de l'allogreffe ; le type de LA (lymphoïde ou myéloïde ainsi que le caractère *de novo*, secondaire à un traitement ou secondaire à une autre hémopathie, et la classification selon l'OMS 2017) ; la classification pronostique selon l'ELN 2017 pour les LAM ; le statut évolutif lors de l'allogreffe (en rechute, réfractaire primaire [nous avons retenu un statut réfractaire primaire pour les patients ayant reçu un traitement préalablement à l'allogreffe mais n'ayant jamais obtenu de rémission] ou évolution non traitée) ; les dates de diagnostic et de rechute le cas échéant ; les modalités de traitement préalables à l'allogreffe ; le pourcentage de blastes médullaires et sanguins avant l'allogreffe ainsi que la présence d'une atteinte extra-médullaire ; l'état général évalué par le score OMS ; et le score de comorbidités avant allogreffe HCT-CI (107).

Concernant les modalités d'allogreffe, les données recueillies incluent : la date de réalisation de l'allogreffe ; le type de conditionnement ainsi que la réalisation ou non d'une déplétion lymphocytaire T in vivo par SAL ; le type de donneur ; la source de CSH ; le type de prophylaxie de la GvH et le type de prophylaxie de la rechute post-greffe le cas échéant.

Les différents types de conditionnements ont été classés en myéloablatifs (MAC), d'intensité réduite (RIC) ou conditionnement séquentiel. Le caractère myéloablatif était défini par la réalisation d'une irradiation corporelle totale à hauteur d'au moins 5Gy en dose unique ou 8Gy de manière fractionnée, une dose de busulfan supérieure à 6.4

mg/kg par voie IV ou 8 mg/kg par voie orale, une dose de melphalan supérieure ou égale à 140 mg/m<sup>2</sup> ou une dose de thiotepa supérieure ou égale à 10mg/kg, suivant Gyurkocza et al. (108). Le caractère séquentiel était défini par l'enchaînement d'une chimiothérapie à visée anti-leucémique suivie par un traitement de conditionnement sans réévaluation de la maladie entre ces deux phases (72). Un tableau récapitulatif des différents conditionnements utilisés est proposé en annexe 3.

Les différents donneurs ont été classés en donneurs familiaux géno-identiques (soit une compatibilité HLA 10/10), DNA phéno-identiques (HLA-identiques 10/10), et donneurs alternatifs. Les donneurs alternatifs comprenaient les donneurs familiaux haplo-identiques (HLA-identiques 5/10), les DNA avec une phéno-identité HLA inférieure à 10/10 et les unités de sang de cordon.

## **2.3. Analyse statistique**

Les variables qualitatives ont été décrites par les effectifs et pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type en cas de distribution gaussienne, ou par la médiane et l'intervalle interquartile (i.e. 25<sup>ème</sup> et 75<sup>ème</sup> percentiles) dans le cas contraire. La normalité des distributions a été testée par un test de Shapiro-Wilk et vérifiée graphiquement par des histogrammes. Les comparaisons de variables catégorielles ont été réalisées par des tests du Chi<sup>2</sup> ou des tests exacts de Fisher en fonction des effectifs.

Les probabilités d'OS et de LFS ont été estimées selon la méthode de Kaplan-Meier. Les incidences cumulées de prise de greffe pour les PNN, de rechute et de NRM ont été estimées selon la méthode de Kalbfleisch et Prentice pour prendre en compte les risques compétitifs. Les courbes de survie et d'incidence cumulée ont été comparées à l'aide des tests du log-rank et de Gray.

Compte tenu du faible effectif de patients atteints de LAL, les études d'association entre les différents facteurs de risque liés à l'OS, la LFS et la NRM n'ont pas été réalisées dans ce groupe. Pour les patients atteints de LAM, ces éléments ont été analysés par des modèles de Cox. Les hypothèses de proportionnalité des risques et de log-linéarité ont été vérifiées à l'aide de l'analyse des résidus de Schoenfeld et de Martingale. Le faible effectif de notre étude et la répartition très inégale des patients

en fonction de la survenue des événements considérés pour les analyses de survie n'ont pas permis la réalisation d'un modèle statistique multivarié.

Tous les tests statistiques ont été réalisés avec un risque de première espèce bilatéral de 5%. Les analyses ont été réalisées à l'aide des logiciels SAS 9.4. et XLSTAT 2023.1.6.

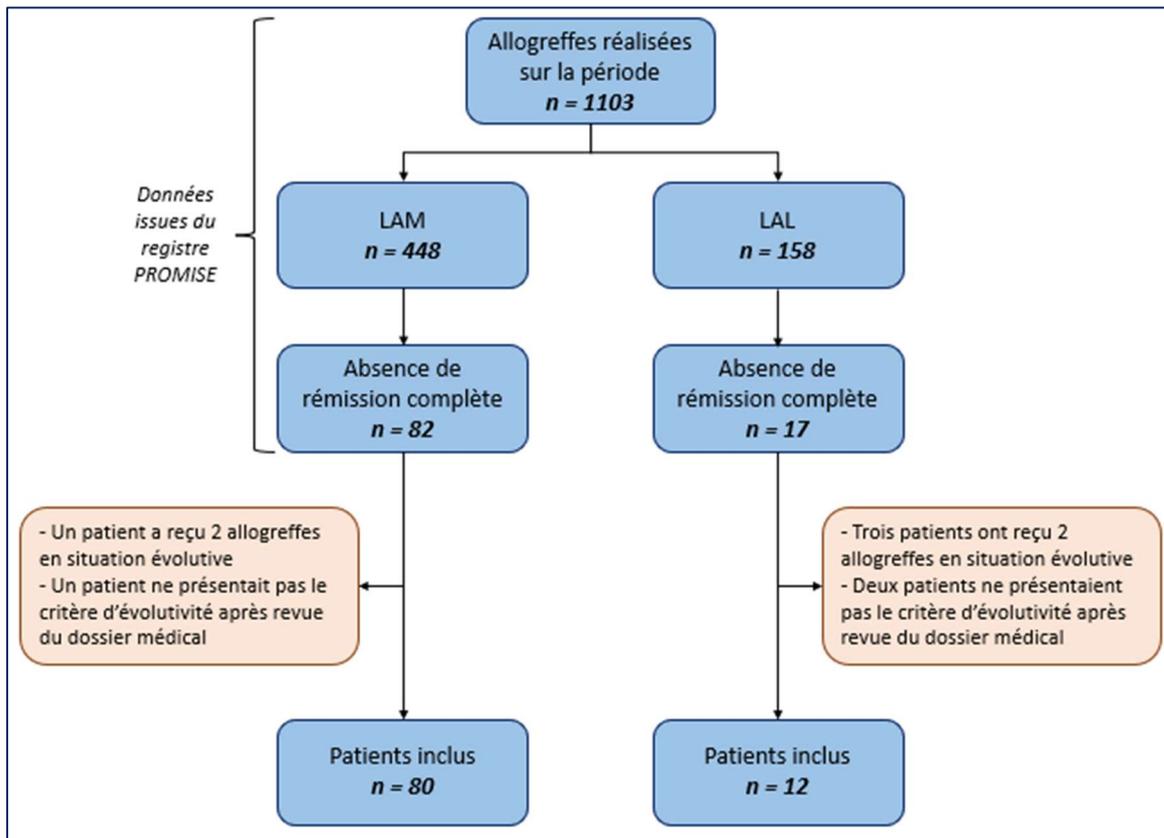
# 3. RESULTATS

## 3.1. Population de l'étude

Entre le 1<sup>er</sup> janvier 2010 et le 31 décembre 2020, 80 patients ont reçu une allogreffe pour une LAM en situation évolutive dans notre centre, et 12 patients pour une LAL en situation évolutive. La figure 4 présente le processus d'inclusion des patients dans l'étude.

Ainsi, parmi les 1 103 allogreffes réalisées au CHU de Lille sur cette période, 8.6% concernait des patients atteints de LA non contrôlées. Parmi les allogreffes réalisées pour des LA, 15.7% étaient réalisées en situation évolutive.

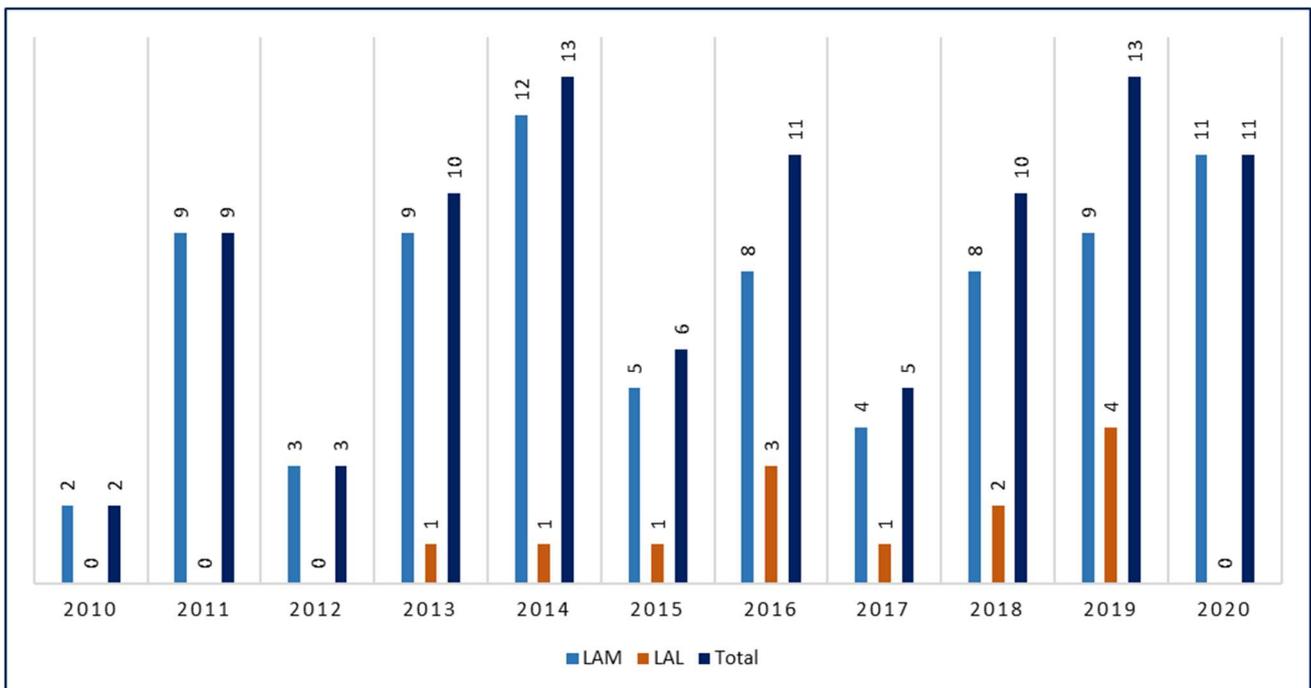
Figure 4. Diagramme de flux de l'inclusion des patients dans l'étude



## 3.2. Répartition des procédures d'allogreffe au cours du temps

Le nombre moyen de procédures par an était de 8.5 (écart type = 3.9). Comme l'illustre la figure 5, il n'y a pas eu d'évolution significative de ce chiffre au cours de la période étudiée.

*Figure 5. Nombre d'allogreffes réalisées pour des patients atteints de leucémies aiguës en situation évolutive en fonction de l'année*



### 3.3. Caractéristiques démographiques et clinico-biologiques des patients

Le tableau 4 présente les caractéristiques cliniques et démographiques des patients inclus dans l'étude.

**Tableau 4. Caractéristiques démographiques et clinico-biologiques des patients**

Paramètres	Total N = 92	LAM N = 80	LAL N = 12
<b>Sexe</b>			
Masculin	50 (54.4%)	39 (48.8%)	11 (91.7%)
Féminin	42 (45.6%)	41 (51.3%)	1 (8.3%)
<b>Age</b>	51.2 (15.2%)	52.9 (14.4) <i>Min : 19</i> <i>Max : 71</i>	39.8 (15.9) <i>Min : 20</i> <i>Max : 61</i>
< 60 ans	49 (53.3%)	39 (48.8%)	10 (83.3%)
≥ 60 ans	43 (46.7%)	41 (51.3%)	2 (16.7%)
<b>Type de LAM</b>			
LAM de novo		54 (67.5%)	
Dont anomalies cytogénétiques ou moléculaires récurrentes		18 (22.5%)	
<i>t(8;21)</i>		4 (5%)	
<i>t(9;11)</i>		2 (2.5%)	
<i>Mutation de NPM1</i>		10 (12.5%)	
<i>Mutation de CEBPα biallélique</i>		1 (1.3%)	
<i>t(3;3) ou inv(16)</i>		1 (1.3%)	
LAM secondaire à un traitement		5 (6%)	
LAM secondaire à un SMD ou à une LMMC		18 (22.5%)	
<b>Pronostic selon la classification ELN 2017</b>			
Favorable		7 (9%)	
Intermédiaire		37 (47.4%)	
Défavorable		34 (43.6%)	
<i>Données manquantes</i>		2	
<b>Type de LAL</b>			
LAL-B Phi-			7 (58.3%)
LAL-B Phi+			1 (8.3%)
LAL-T			4 (33.3%)
<b>Statut évolutif</b>			
Rechute réfractaire	57 (62.6%)	47 (59.5%)	10 (83.3%)
Réfractaire primaire	26 (28.6%)	24 (30.4%)	2 (16.7%)
Evolution non traitée	8 (8.8%)	8 (10.1%)	0
<i>Données manquantes</i>		1	-
<b>Lignes de traitement préalables</b>			
0	5 (5.4%)	5 (6.3%)	0
1	23 (25%)	22 (27.5%)	1 (8.3%)
2	39 (42.4%)	36 (45.0%)	3 (25%)
3	15 (16.3%)	14 (17.5%)	1 (8.3%)
4	9 (9.8%)	3 (3.8%)	6 (75%)
5	1 (1.1%)	0	1 (8.3%)
<b>Antécédent d'allogreffe</b>	10 (10.9%)	6 (7.5%)	4 (33.3%)

**Tableau 4. Suite**

Paramètres	Total N = 92	LAM N = 80	LAL N = 12
<b>Blastose médullaire</b>	27.5 (24.3)*	27.4 (23.7)* <i>Min : 5</i> <i>Max : 96</i>	29.8 (28.8)* <i>Min : 0</i> <i>Max : 77</i>
< 10 %	21 (23.8%)	18 (23.4%)	3 (27.3%)
≥ 10 %	67 (76.1%)	59 (76.6%)	8 (72.7%)
<i>Données manquantes</i>		3	1
<b>Blastose sanguine</b>	12.9 (23.5)*	12.6 (22.8)* <i>Min : 0</i> <i>Max : 95.2</i>	14.4 (28.5)* <i>Min : 0</i> <i>Max : 85</i>
Aucune	47 (51.1%)	39 (48.8%)	8 (66.7%)
Présente	45 (48.9%)	41 (51.2%)	4 (33.3%)
<b>Présence d'une atteinte extra-médullaire</b>	4 (4.4%)	0	4 (33.3%)
<b>Score OMS</b>			
0	41 (45.1%)	35 (44.3%)	6 (75%)
1	40 (44%)	36 (45.6%)	4 (33.3%)
2	9 (9.9%)	8 (10.1%)	1 (8.3%)
3	1 (1.1%)	0	1 (8.3%)
<i>Données manquantes</i>		1	-
<b>Score HCT-CI</b>	3 (1.9)*	2.9 (2)* <i>Min : 0</i> <i>Max : 7</i>	3.3 (1.4)* <i>Min : 2</i> <i>Max : 7</i>
0	12 (13.2%)	12 (15.2%)	0
1 ou 2	20 (22%)	16 (20.3%)	4 (33.3%)
≥ 3	59 (64.8%)	51 (64.6%)	8 (66.7%)
<i>Données manquantes</i>		1	-

\* : Les données quantitatives sont présentées de la manière suivante : moyenne (écart-type)

Les données qualitatives sont présentées de la manière suivante : n (%)

L'âge moyen au moment de la greffe était de 51.2 ans, avec une différence importante entre les patients atteints de LAM (52.9 ans) et de LAL (39.8 ans). Parmi les patients atteints de LAM, 41 (51.3%) avaient au moins 60 ans au moment de la greffe, dont 16 avaient plus de 65 ans et avec un âge maximal de 71 ans. En revanche, seuls 2 patients atteints de LAL avaient au moins 60 ans. Ceux-ci étaient âgés respectivement de 60 et 61 ans.

La majorité des patients atteints de LAM présentaient une forme *de novo*. Dix-sept patients présentaient une LAM secondaire à un SMD et une LAM était secondaire à une leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC). Aucun patient ne présentait une LAM secondaire à un SMP. Par ailleurs, 5 patients présentaient une LAM secondaire à un traitement. La grande majorité des patients atteints de LAM présentaient un pronostic intermédiaire ou défavorable selon la classification ELN 2017 (respectivement 37 et 34 patients soient 47.4% et 43.6%). Parmi les patients atteints

de LAL, 8 (67.6%) présentaient une maladie de phénotype B dont l'une était associée à une t(9;22).

La plupart des patients étaient en situation de rechute (59.5% des patients atteints de LAM et 83.3% des patients atteints de LAL). Vingt-quatre patients atteints de LAM étaient considérés comme réfractaires primaires dont 9 étaient réfractaires à 2 traitements successifs par chimiothérapie intensive, 5 n'avaient reçu qu'une seule ligne de chimiothérapie intensive et 10 étaient réfractaires à un traitement non intensif (azacitidine parfois associé au venetoclax), qui faisait suite à une ligne de chimiothérapie intensive pour la moitié d'entre eux. Huit patients, tous atteints de LAM, n'avaient pas reçu de traitement spécifique avant l'allogreffe. Pour ces derniers, l'allogreffe était indiquée et programmée pour un SMD préalablement suivi (pour lequel 3 de ces patients recevaient un traitement par azacitidine), et le diagnostic de LAM a été posé lors de la réévaluation pré-allogreffe (le délai entre le diagnostic de LAM et l'allogreffe pour ces patients est compris entre 7 et 47 jours avec une médiane de 17.5 jours). Seuls 2 patients atteints de LAL étaient réfractaires primaires et avaient reçu respectivement 2 et 4 lignes de traitement préalablement à l'allogreffe.

Globalement, le nombre moyen de lignes de traitement préalables à l'allogreffe était de 2. Les patients atteints de LAL avaient été plus lourdement traités avec un nombre moyen de lignes de traitement de 3.6 contre 1.9 pour les patients atteints de LAM. Dix patients (10.9%) étaient en rechute après une première procédure d'allogreffe, dont un tiers des patients atteints de LAL. Le délai de rechute post-greffe était long, supérieur à 2 ans, pour tous ces patients. Nous notons que 3 patients atteints de LAL-B avaient reçu du blinatumomab. Parmi ceux-ci, 2 avaient également reçu de l'inotuzumab-ozogamycin et le dernier était en rechute après un traitement par CAR-T Cells.

L'évaluation de la blastose médullaire pré-greffe était disponible pour 88 patients et était en moyenne de 27.5%. Les 4 patients pour lesquels cette information n'était pas disponible (3 atteints de LAM et 1 atteint de LAL) présentaient une blastose sanguine supérieure à 50% en pré-greffe. Trois patients atteints de LAL avaient une blastose médullaire inférieure à 5% mais présentaient une évolution extra-médullaire. Par ailleurs, 18 patients, tous atteints de LAM, avaient une infiltration blastique peu importante, comprise entre 5% et 9%. Une blastose sanguine était présente chez 45 patients (48.9%) et était comprise entre 0.7% et 95.2%. Aucun patient atteint de LAM

ne présentait d'atteinte extra-médullaire au moment de la greffe alors qu'un tiers des patients atteints de LAL étaient dans cette situation.

Le score OMS était le plus souvent évalué à 0 ou 1. Dix pourcents des patients environ présentaient un score évalué à 2 et un seul patient, atteint de LAL, présentait un score de 3. En revanche, le score de comorbidités HCT-CI était globalement élevé, de 3 en moyenne.

### 3.4. Caractéristiques des procédures d'allogreffe

Le délai médian entre le diagnostic de LA et l'allogreffe était de 205 jours [134 – 387] pour l'ensemble de notre cohorte. Pour les patients réfractaires primaires, ce délai était de 132 jours [79 – 171] et, pour les patients en rechute réfractaire, le délai médian entre le diagnostic de rechute et l'allogreffe était de 45 jours [17 – 128]. Pour étudier l'impact d'un retard à la réalisation de l'allogreffe, nous avons utilisé le délai médian soit entre le diagnostic de LAM et l'allogreffe, soit entre la rechute et l'allogreffe, selon le statut réfractaire primaire ou en rechute des patients. Ce délai composite sur l'ensemble de la population était de 87 jours en médiane [21 – 144].

Les caractéristiques des procédures d'allogreffe sont présentées dans le tableau 5.

**Tableau 5. Caractéristiques des procédures d'allogreffe**

Paramètres	Total N = 92	LAM N = 80	LAL N = 12
<b>Type de conditionnement</b>			
Myéloablatif	28 (30.4%)	22 (27.5%)	6 (50%)
Intensité réduite	27 (29.3%)	24 (30%)	3 (25%)
Séquentiel	37 (40.2%)	34 (42.5%)	3 (25%)
		<i>Dont FLAMSA-RIC</i>	<i>18 (22.5%)</i>
		<i>Dont TEC-RIC</i>	<i>3 (25%)</i>
		<i>Dont CLARA-RIC</i>	<i>2 (2.5%)</i>
<b>Déplétion T in vivo par SAL</b>			
Oui	44 (47.8%)	36 (45%)	8 (66.7%)
Non	48 (52.2%)	44 (55%)	4 (33.3%)
<b>Donneur</b>			
Familial géno-identique	29 (31.5%)	24 (30%)	5 (41.7%)
Non apparenté 10/10	41 (44.6%)	38 (47.5%)	3 (25%)
Donneurs alternatifs	22 (23.9%)	18 (22.5%)	4 (33.3%)
		<i>Dont familial haplo-identique</i>	<i>7 (7.6%)</i>
		<i>Dont non apparenté 9/10</i>	<i>12 (13%)</i>
		<i>Dont unité de sang de cordon</i>	<i>3 (3.3%)</i>
<b>Source de cellules</b>			
Cellules souches périphériques	47 (51.1%)	38 (47.5%)	9 (75%)
Moelle osseuse	42 (45.7%)	39 (48.8%)	3 (25%)
Unité de sang de cordon	3 (3.3%)	3 (3.8%)	0

**Tableau 5. Suite**

Paramètres	Total N = 92	LAM N = 80	LAL N = 12
<b>Statut CMV Donneur / Receveur</b>			
D+ / R+	32 (34.8%)	27 (33.8 %)	5 (41.7%)
D+ / R-	11 (12%)	9 (11.3 %)	2 (16.7%)
D- / R+	14 (15.2%)	13 (16.3 %)	1 (8.3%)
D- / R-	35 (38%)	31 (38.8 %)	4 (33.3%)
<b>Quantité de cellules CD34+ (10<sup>6</sup>/kg)</b>			
	4.4 (2.2)*	4.3 (2.2)* Min : 0.7 Max : 8.4	5.1 (1.7)* Min : 2.3 Max : 6.5
<b>Prophylaxie de la GvH</b>			
Ciclosporine et Méthotrexate	74 (80.4%)	65 (82.3 %)	9 (75%)
Ciclosporine et Mycophénolate-Mofétil	7 (7.6%)	7 (8.9 %)	0
Cyclophosphamide, Ciclosporine et Mycophénolate-Mofétil	9 (9.8%)	6 (7.6 %)	3 (25%)
Autres	1 (1.1%)	1 (1.3 %)	0
Données manquantes		1	
<b>Prophylaxie de la rechute post-greffe</b>			
Arrêt rapide de l'immunosuppression		4 (5.1 %)	0
DLI		2 (2.5 %)	0
Azacitidine		9 (11.4 %)	0
Azacitidine et DLI		5 (6.3 %)	0
ITK		3 (3.8 %)	1 (8.3%)
Chimiothérapie intrathécale		0	2 (16.7%)
Chimiothérapie intrathécale et DLI		0	1 (8.3%)

\* : Les données quantitatives sont présentées de la manière suivante : moyenne (écart-type)  
Les données qualitatives sont présentées de la manière suivante : n (%)

Le conditionnement de greffe était séquentiel pour 34 (42.5%) patients atteints de LAM et pour 3 (25%) patients atteints de LAL. Trois types de conditionnements séquentiels ont été utilisés : 18 patients ont reçu un conditionnement de type FLAMSA – RIC (fludarabine 30mg/m<sup>2</sup> x 4 jours, amsacrine 100mg/m<sup>2</sup> x 4 jours, cytarabine 2000mg/m<sup>2</sup> x 4 jours et busulfan IV 3,2mg/kg x 2 jours) ; 17 patients dont les 3 patients atteints de LAL ont reçu un conditionnement de type TEC – RIC (thiotepa 5mg/kg x 1 jour, étoposide 100 mg/m<sup>2</sup> x 4 jours, cyclophosphamide IV 400mg/m<sup>2</sup> x 4 jours, fludarabine 30mg/m<sup>2</sup> x 5 jours et busulfan IV 3.2mg/kg x 2 jours) ; 2 patients ont reçu un conditionnement de type CLARA – RIC (clofarabine 30mg/m<sup>2</sup> x 5 jours, cytarabine 1g/m<sup>2</sup> x 5 jours, cyclophosphamide IV 60mg/kg x 1 jours et busulfan IV 3.2mg/kg x 2 jours). Vingt-deux (27.5%) patients atteints de LAM et 6 (50%) patients atteints de LAL ont reçu des conditionnements MAC. Ceux-ci étaient le plus souvent de type FB3 ou FB4 pour les patients atteints de LAM et Cy-ICT12 ou TBF (avec busulfan IV 3.2mg/kg x 3 jours) pour les patients atteints de LAL. Enfin, 24 (30% patients atteints de LAM et 3 (25%) patients atteints de LAL ont reçu des conditionnements RIC qui étaient le plus

fréquemment de type de type FB2, parfois associé au thiotepa, et FLUIM. Parmi les patients atteints de LAL, 3 avaient reçu une ICT.

La plupart des patients de notre étude ont reçu un greffon provenant d'un DNA, dont 41 (44.6 % de la totalité des greffes) étaient phéno-identiques 10/10 et 12 (13%) présentaient un mismatch HLA. Globalement, 23.9% des patients ont reçu un greffon provenant d'un donneur alternatif.

Vingt-sept patients ont reçu un traitement prophylactique de la rechute, soit un tiers de la totalité des patients inclus et, respectivement, 48.8% et 50% des patients atteints de LAM ou de LA, ayant obtenu une rémission complète et en vie après J100. Sept patients atteints de LAM et 1 patient atteint de LAL ont reçu des injections de lymphocytes du donneur (DLI). Nous notons que nous avons relevé les traitements indiqués dans les dossiers médicaux des patients mais n'avons pas eu accès à l'intégralité des prescriptions. Il est ainsi possible que certains soient sous-évalués, notamment la décroissance rapide de l'immunosuppression qui n'était indiquée dans le dossier médical que pour 4 patients.

### **3.5. Devenir des patients en post-allogreffe**

*L'un des patients atteint de LAM a été perdu de vue très rapidement après l'allogreffe et a été exclu des analyses portant sur le devenir post-allogreffe.*

#### **3.5.1. Prise de greffe et complications de la période post-greffe**

La probabilité de prise de greffe pour les PNN à J28 était de 75.8% pour l'ensemble des patients, et de 73.4% et 91.7%, respectivement, pour les patients atteints de LAM et de LAL. Le délai médian de prise de greffe pour les PNN était de 20 jours [15 – 25] sur l'ensemble des patients. Parmi les patients en échec de prise de greffe pour les PNN à J28, 7 ont récupéré plus tardivement dont 1 a reçu une seconde allogreffe pour échec de prise de greffe.

Comme présenté dans le tableau 6, 37 patients (40.7%) ont présenté une GvH aiguë, qui était au minimum de grade II chez 24 d'entre eux (64.8% des cas), et de grade III

ou IV chez 15 d'entre eux (40.5% des cas). Une GvH chronique est survenue chez 19 patients (soit 32.8% des patients encore en vie après J100). Elle était de gravité légère dans 3 cas, modérée dans 5 cas et sévère dans 11 cas. Elle était précédée d'une GvH aiguë chez 14 patients.

Comme présenté dans le tableau 7, la proportion de patients ayant présenté une GvH aiguë ou chronique était significativement différente en fonction du type de conditionnement reçu, avec une proportion plus importante de patients ayant présenté une GvH après un conditionnement myéloablatif. Les autres paramètres étudiés n'étaient pas associés significativement à la survenue d'une GvH.

**Tableau 6. Complications de la période post-allogreffe**

Paramètres	Total N = 91	LAM N = 79	LAL N = 12
<b>GvH aiguë</b>	37 (40.7%)	32 (40.5%)	5 (41.7%)
<i>Grade I</i>	13/37 (35.1%)	11/32 (34.4%)	2/5 (40%)
<i>Grade II</i>	9/37 (24.3%)	7/32 (21.9%)	2/5 (40%)
<i>Grade III</i>	8/37 (21.6%)	7/32 (21.9%)	1/5 (20%)
<i>Grade IV</i>	7/37 (18.9%)	7/32 (21.9%)	0
> 1 ligne de traitement	8/37 (21.6%)	8/32 (25%)	0
<b>GvH chronique</b>	19 (20.9%)	16 (20.2%)	3 (25%)
<i>Légère</i>	3/19 (15.8%)	3/16 (18.8%)	0
<i>Modérée</i>	5/19 (26.3%)	5/16 (31.3%)	0
<i>Sévère</i>	11/19 (57.9%)	8/16 (50%)	3/3
> 1 ligne de traitement	14/19 (73.7%)	11/16 (68.8%)	3/3
<b>Maladie Veino-Occlusive</b>	12 (13.2%)	9 (11.3%)	3 (25%)
<b>Mucite grade 3-4</b>	43 (50.6%)	38 (51.4%)	5 (41.7%)
<i>Données manquantes</i>		6	
<b>Cystite hémorragique</b>	6 (6.6%)	4 (5%)	2 (16.7%)
<b>Admission en réanimation en post-allogreffe</b>	41 (45.1%)	34 (43%)	7 (58.3%)
Délai d'admission depuis la greffe (jours)	16 [9 – 179]	13 [9 – 178] <i>Min : -1</i> <i>Max : 1886</i>	37 [15 – 138] <i>Min : -1</i> <i>Max : 348</i>
Motif d'admission			
Infection	30 (73.2%)	25 (78.1%)	5 (71.4%)
GvH	4 (9.8%)	3 (9.4%)	1 (14.3%)
Autre	5 (12.2%)	4 (12.5%)	1 (14.3%)
<i>Données manquantes</i>		2	

*Les données quantitatives sont présentées de la manière suivante : médiane [Q1 – Q3]*

*Les données qualitatives sont présentées de la manière suivante : n (%)*

**Tableau 7. Analyse de la survenue d'une GvH selon les modalités de l'allogreffe**

Paramètres	GvH aiguë			GvH chronique		
	n (%)	OR [IC à 95%]	p	n (%)	OR [IC à 95%]	p
<b>Conditionnement</b>						
Myéloablatif	18/28 (64.3)	1	<b>0.008</b>	11/28 (39.3)	1	<b>0.01</b>
Intensité réduite	9/27 (33.3)	0.28 [0.1 ; 0.9]		2/27 (7.4)	0.12 [0.02 ; 0.6]	
Séquentiel	10/36 (27.8)	0.21 [0.1 ; 0.6]		6/36 (16.7)	0.31 [0.1 ; 1]	
<b>Déplétion T in vivo par SAL</b>						
Non	23/48 (47.9)	1	0.14	10/48 (20.8)	1	0.99
Oui	14/43 (32.6)	0.52 [0.2 ; 1.2]		9/43 (20.9)	1.01 [0.4 ; 2.8]	
<b>Type de donneur</b>						
Familial géno-identique	11/28 (39.3)	1	0.87	6/28 (21.4)	1	0.95
Non apparenté 10/10	16/41 (39)	0.99 [0.4 ; 2.7]		8/41 (19.5)	0.89 [0.3 ; 2.9]	
Donneurs alternatifs	10/22 (45.5)	1.29 [0.4 ; 4]		5/22 (22.7)	1.08 [0.3 ; 4.2]	
<b>Source de cellules</b>						
Cellules souches périphériques	17/46 (37)	1	0.57	10/46 (21.7)	1	0.75
Moelle osseuse	18/42 (42.8)	1.28 [0.5 ; 3]		8/42 (19)	0.85 [0.3 ; 2.4]	

Nous notons que 45.1% des patients ont été admis en service de réanimation au cours de la période post-allogreffe. Quatre d'entre eux avaient été admis la veille ou le jour de la transfusion du greffon et le délai médian d'admission après l'allogreffe était de 16 jours. La plupart de ces patients ont séjourné une seule fois dans ce type de service puisque et seuls 6 patients ont eu plus d'une admission en réanimation.

Nous notons également que, parmi les 41 patients admis en réanimation, 39 sont finalement décédés. Vingt-cinq d'entre eux sont décédés dans le service de réanimation suivant une première admission. Pour les autres, le délai médian entre la première admission en réanimation et le décès était de 148 jours.

### **3.5.2. Réponse au traitement et rechutes post-allogreffe**

Comme présenté dans le tableau 8, 61 patients (67%) ont obtenu une rémission complète à l'issue de l'allogreffe. Cette proportion était très similaire entre les patients atteints de LAM et ceux atteints de LAL.

Au total, la moitié des patients ont présenté une rechute de leur maladie. L'incidence cumulée de rechute était de 42% à 2 ans pour les patients atteints de LAM. Pour les patients atteints de LAL, la dernière rechute a eu lieu à 10.6 mois de l'allogreffe et l'incidence cumulée de rechute était de 75%. Ainsi, la RI était significativement plus élevée pour les patients atteints de LAL (p=0.009).

La plupart des rechutes sont survenues précocement, avec un délai médian de 81 jours après l'allogreffe pour l'ensemble de la population (83 jours pour les patients

atteints de LAM et 68 jours pour ceux atteints de LAL). Toutefois, 4 rechutes sont survenues au-delà de 2 ans parmi les patients atteints de LAM, avec la rechute la plus tardive survenue à 5 ans de l'allogreffe. L'éventualité de rechutes tardives parmi les patients atteints de LAL n'a pas pu être observée, l'intégralité des patients n'ayant pas rechuté étant décédés au plus tard 12.1 mois après l'allogreffe.

Tous les patients ayant présenté une rechute sont décédés au cours de la période de suivi, avec un délai médian entre la rechute et le décès de 73 jours parmi les patients atteints de LAM, 31% d'entre eux ayant reçu au moins une nouvelle ligne de traitement avec une moyenne de 1.1 lignes de traitement après l'allogreffe.

Pour les patients atteints de LAL, le délai entre la rechute et le décès était de 163 jours. Tous ont reçu au moins une nouvelle ligne de traitement, avec une moyenne de 2 lignes de traitement après l'allogreffe. Deux de ces patients ont reçu une nouvelle allogreffe après la rechute.

**Tableau 8. Réponse au traitement et rechutes post-allogreffe**

Paramètres	Total N = 91	LAM N = 79	LAL N = 12
<b>Obtention de la rémission complète</b>			
Oui	61 (67%)	53 (67.1%)	8 (66.7%)
Non	30 (33%)	26 (32.9%)	4 (33.3%)
<i>Décès avant toute réévaluation</i>			
	19/30 (63.3%)	17/26 (65.4%)	2/4 (50%)
<i>Evolutivité constatée avant la première réévaluation systématique</i>			
	11/30 (36.7%)	9/26 (34.6%)	2/4 (50%)
<b>Rechutes post allogreffe</b>			
Total	46 (50.5%)	37 (45.6%)	9 (75%)
< J100	26/46 (56.5%)	21/37 (56.8%)	5/9 (55.6%)
J100 – M6	6/46 (13%)	4/37 (10.8%)	2/9 (22.2%)
M6 – M12	5/46 (10.9%)	3/37 (8.1%)	2 (22.2%)
M12 – M24	5/46 (10.9%)	5/37 (13.5%)	0
≥ M24	4/46 (8.7%)	4/37 (10.8%)	0
Délai de rechute (jours)	81 [48 – 239]	83 [49 – 352] Min : 19 Max : 1852	68 [39 – 162] Min : 29 Max : 322

*Les données quantitatives sont présentées de la manière suivante : médiane [Q1 – Q3]*

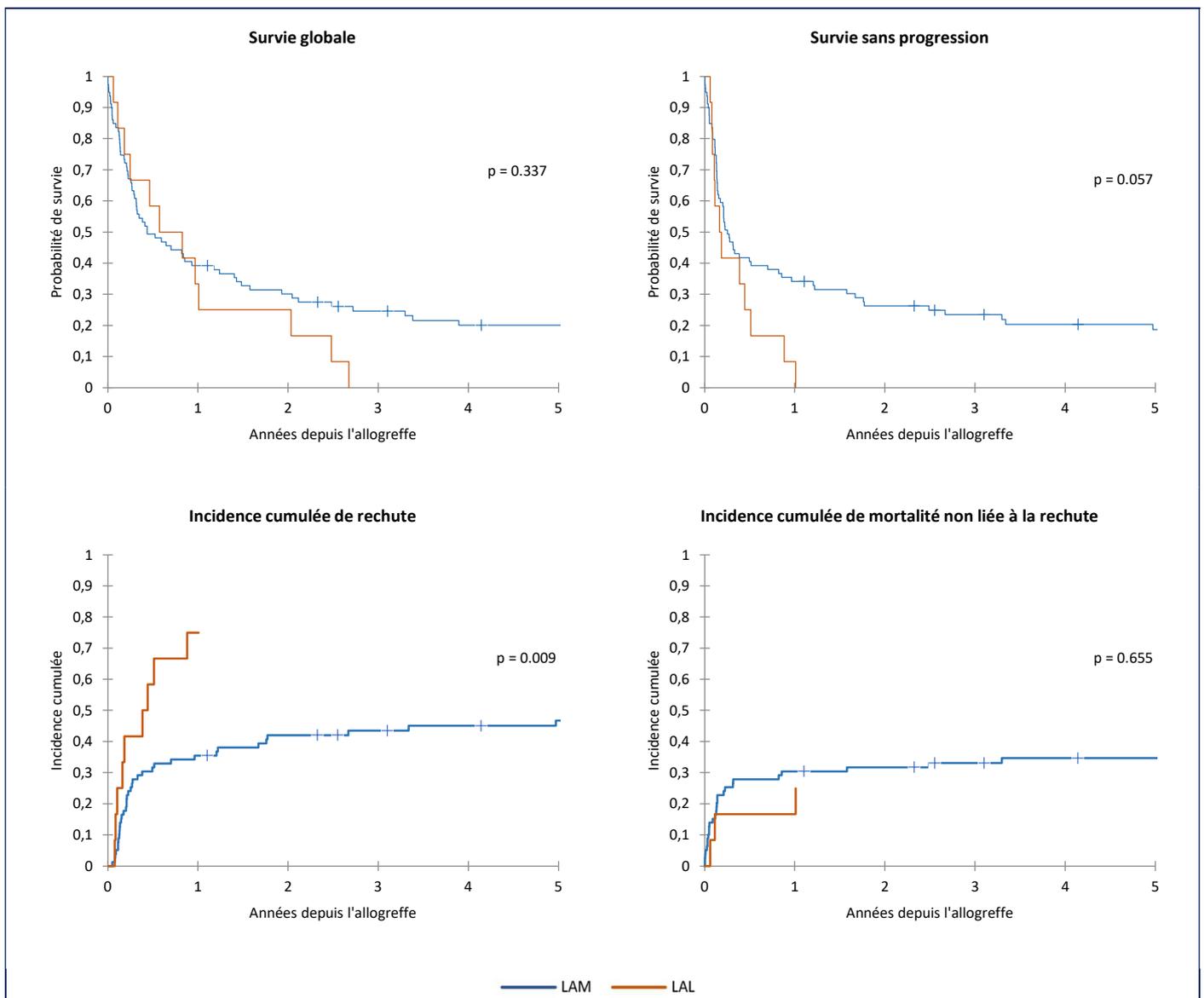
*Les données qualitatives sont présentées de la manière suivante : n (%)*

### 3.5.3. Données de survie globale, survie sans progression et mortalité non liée à la rechute

La durée de suivi médiane des patients non décédés était de 68 mois [37 – 101] dans notre étude.

Au total, 13 patients, tous traités pour une LAM, étaient en vie et n'avaient pas rechuté à la fin du suivi. A 2 ans, l'OS, la LFS et la NRM étaient respectivement de 30.1%, 26.3% et 31.7% parmi les patients atteints de LAM et de 25%, 0% et 25% parmi les patients atteints de LAL. A 5 ans, ces chiffres étaient respectivement de 20%, 18.6% et 34.6% dans le groupe LAM. Tous les patients atteints de LAL étaient décédés avant 5 ans de suivi. Malgré une probabilité d'OS à 2 ans plus faible, l'OS médiane pour les patients atteints de LAL était plus longue, de 255.9 jours (LFS médiane de 63.9 jours), contre 159.9 jours pour les patients atteints de LAM (LFS médiane de 93.1 jours), avec un croisement des courbes d'OS à 1.01 ans de suivi. L'évolution des patients atteints de LAL était plus défavorable en termes d'OS et de LFS, sans atteindre le seuil de significativité statistique, comme présenté en figure 6.

**Figure 6. Survie globale, survie sans progression, incidence de rechute et mortalité non liée à la rechute**



### 3.5.3.1. Facteurs impactant les données de survie pour les patients atteints de LAM

Comme indiqué dans la partie méthode, seule la cohorte de patients atteints de LAM a fait l'objet d'une analyse visant à identifier d'éventuels facteurs pronostiques, compte tenu du faible effectif parmi les patients atteints de LAL.

Le tableau 9 présente l'analyse de l'OS, de la LFS et de la NRM en fonction des caractéristiques des patients et des allogreffes réalisées.

**Tableau 9. Analyse des données de survie globale, survie sans rechute de la leucémie et mortalité non liée à la rechute (modèle de Cox)**

Paramètres	Survie globale			Survie sans rechute de la leucémie			Mortalité non liée à la rechute		
	% à 2 ans [IC à 95%]	HR* [IC à 95%]	p (HR)	% à 2 ans [IC à 95%]	HR* [IC à 95%]	p (HR)	% à 2 ans [IC à 95%]	HR* [IC à 95%]	p (HR)
<b>Année de la greffe</b> (par 1 année)	-	1.01 [0.9 ; 1.1]	0.81	-	1 [0.9 ; 1.1]	0.94	-	0.98 [0.9 ; 1.1]	0.76
<b>Sexe</b>									
Masculin	36.8 [21.8 ; 54]	1		34.2 [19.6 ; 51.4]	1		21.1 [9.6 ; 37.3]	1	
Féminin	24.4 [12.4 ; 40.3]	1.39 [0.9 ; 2.3]	0.19	22 [10.6 ; 37.6]	1.39 [0.9 ; 2.3]	0.19	39 [24.2 ; 55.5]	1.97 [0.9 ; 4.3]	0.09
<b>Age</b>									
< 60 ans	33.3 [19.1 ; 50.2]	1		30.8 [17 ; 47.6]	1		20.5 [9.3 ; 36.5]	1	
≥ 60 ans	27.5 [14.6 ; 43.9]	1.5 [0.9 ; 2.4]	0.11	25 [12.7 ; 41.2]	1.56 [1 ; 2.6]	0.07	40 [24.9 ; 56.7]	2.18 [1 ; 4.7]	<b>0.049</b>
<b>Type de LAM</b>									
LAM de novo	35.2 [22.7 ; 49.4]	1	-	31.5 [19.5 ; 45.6]	1		29.6 [18 ; 43.6]	1	
LAM secondaires à un SMD ou une LMMC	15 [3.2 ; 37.9]	1.13 [0.6 ; 2]	0.67	15 [3.2 ; 37.9]	1.4 [0.6 ; 3.1]	0.41	29.4 [11.9 ; 54.3]	0.826 [0.3 ; 2.2]	0.7
<b>Classification pronostique ELN</b>									
Favorable	57.1 [18.4 ; 90.1]	NR**		57.1 [18.4 ; 90.1]	NR**				
Intermédiaire	30.6 [16.4 ; 48.1]	1		25 [12.1 ; 42.2]	1				
Défavorable	26.5 [12.9 ; 44.4]	1.21 [0.7 ; 2]	0.46	26.5 [12.9 ; 44.4]	1.26 [0.8 ; 2.1]	0.38			NR**
<b>Statut évolutif</b>									
Rechute	31.9 [19.1 ; 47.1]	1		29.8 [17.3 ; 44.9]	1		27.7 [15.6 ; 42.6]	1	
Réfractaire	30.4 [13.2 ; 52.9]	1.24 [0.7 ; 2.1]	0.44	26.1 [10.2 ; 48.4]	1.25 [0.7 ; 2.2]	0.42	34.8 [16.4 ; 57.3]	1.12 [0.5 ; 2.6]	0.79
Evolution non traitée	25 [3.2 ; 65.1]	1.08 [0.5 ; 2.4]	0.85	25 [3.2 ; 65.1]	1.14 [0.5 ; 2.5]	0.74	37.5 [8.5 ; 75.5]	1.48 [0.5 ; 4.4]	0.49
<b>Blastose médullaire</b> (par 10 %)									
-	-	1.01 [1 ; 1.02]	0.27	-	1.01 [1 ; 1.02]	0.31	-	0.99 [1 ; 1.01]	0.48
< 10 %	55.6 [30.8 ; 78.5]	1		50 [26 ; 74]	1		27.8 [9.7 ; 53.5]	1	
≥ 10 %	22.4 [12.5 ; 35.3]	2 [1.04 ; 3.83]	<b>0.04</b>	20.7 [11.2 ; 33.4]	2.1 [1.1 ; 4.7]	<b>0.03</b>	31 [19.5 ; 44.5]	1.55 [0.6 ; 4.1]	0.38
<b>Blastose sanguine</b>									
Aucune	30.8 [17 ; 47.6]	1		28.2 [15 ; 44.9]	1		38.5 [23.4 ; 10.8]	1	
Présente	30 [16.6 ; 46.5]	1.12 [0.7 ; 1.8]	0.64	27.5 [14.6 ; 43.9]	1.21 [0.7 ; 2]	0.45	22.5 [10.8 ; 38.5]	0.68 [0.3 ; 1.5]	0.32
<b>Score OMS</b>									
0	38.2 [22.2 ; 56.4]	1		35.3 [19.8 ; 53.5]	1		23.5 [10.8 ; 41.2]	1	
1	16.7 [6.4 ; 32.8]	1.47 [0.9 ; 2.5]	0.15	16.7 [6.4 ; 32.8]	1.49 [0.9 ; 2.5]	0.13	36.1 [20.8 ; 53.8]	1.39 [0.6 ; 3.2]	0.44
2	62.5 [24.5 ; 91.5]	0.68 [0.3 ; 1.7]	0.40	50 [15.7 ; 84.3]	0.69 [0.3 ; 1.7]	0.42	25 [3.2 ; 65.1]	1.34 [0.4 ; 4.3]	0.62

Tableau 9. Suite

Paramètres	Survie globale			Survie sans rechute de la leucémie			Mortalité non liée à la rechute		
	% à 2 ans [IC à 95%]	HR* [IC à 95%]	p (HR)	% à 2 ans [IC à 95%]	HR* [IC à 95%]	p (HR)	% à 2 ans [IC à 95%]	HR* [IC à 95%]	p (HR)
<b>Score HCT-CI</b> (par 1 point)	-	1.02 [0.9 ; 1.2]	0.82	-	1 [0.9 ; 1.4]	0.97	-	1.18 [1 ; 1.4]	0.09
0	16.7 [2.1 ; 48.4]	1		8.3 [0.2 ; 38.5]	1		16.7 [2.1 ; 48.4]	1	
1 ou 2	43.8 [19.8 ; 70.1]	0.58 [0.3 ; 1.3]	0.2	43.8 [19.8 ; 70.1]	0.59 [0.3 ; 1.4]	0.23	31.3 [11 ; 58.7]	1.1 [0.3 ; 4.7]	0.9
≥ 3	28 [16.2 ; 42.5]	0.79 [0.4 ; 1.5]	0.48	26 [14.6 ; 44.1]	0.77 [0.4 ; 1.5]	0.46	34 [21.2 ; 48.8]	1.44 [0.4 ; 4.9]	0.56
<b>Délai avant l'allogreffe</b>									
< 87 jours	25 [12.7 ; 41.2]	1		25 [12.7 ; 41.2]	1		30 [16.6 ; 46.5]	1	
≥ 87 jours	35.9 [21.2 ; 52.8]	0.96 [0.6 ; 1.6]	0.87	30.8 [17 ; 47.6]	0.95 [0.6 ; 1.6]	0.84	30.8 [17 ; 47.6]	1.04 [0.5 ; 2.2]	0.92
<b>Type de conditionnement</b>									
Myéloablatif	40.9 [20.7 ; 63.7]	1		40.9 [20.7 ; 63.7]	1		22.7 [7.8 ; 45.4]	1	
Intensité réduite	37.5 [18.8 ; 59.4]	1.47 [0.8 ; 2.8]	0.25	33.3 [15.6 ; 55.3]	1.56 [0.8 ; 3]	0.19	41.7 [22.1 ; 63.4]	2.45 [0.9 ; 6.5]	0.07
Séquentiel	18.2 [7 ; 35.5]	1.44 [0.8 ; 2.6]	0.24	15.2 [5.1 ; 31.9]	1.61 [0.9 ; 3]	0.12	27.3 [13.3 ; 45.5]	1.19 [0.4 ; 3.3]	0.75
<b>Déplétion T in vivo par SAL</b>									
Non	29.5 [16.8 ; 45.2]	1		27.3 [15 ; 42.8]	1		28.6 [14.6 ; 46.3]	1	
Oui	31.4 [16.9 ; 49.3]	1.04 [0.6 ; 1.7]	0.86	28.6 [14.6 ; 46.3]	1.01 [0.6 ; 1.6]	0.98	31.8 [18.6 ; 47.6]	1.24 [0.6 ; 2.7]	0.58
<b>Type de donneur</b>									
Familial géno-identique	17.4 [5 ; 38.8]	1		13 [2.8 ; 33.6]	1		43.5 [23.2 ; 65.5]	1	
Non apparenté 10/10	31.6 [17.5 ; 48.7]	0.6 [0.3 ; 1]	0.07	31.6 [17.5 ; 48.7]	0.53 [0.3 ; 0.9]	<b>0.02</b>	31.6 [17.5 ; 48.7]	0.55 [0.2 ; 1.2]	0.15
Donneur alternatif	44.4 [21.5 ; 69.2]	0.48 [0.2 ; 1]	<b>0.04</b>	38.9 [17.3 ; 64.3]	0.4 [0.2 ; 0.8]	<b>0.01</b>	11.1 [1.4 ; 34.7]	0.32 [0.1 ; 1]	0.055
<b>Source de cellules</b>									
Cellules souches périphériques	24.3 [11.8 ; 41.2]	1		24.3 [11.8 ; 41.2]	1		32.4 [18 ; 49.8]	1	
Moelle osseuse	33.3 [19.1 ; 50.2]	0.83 [0.5 ; 1.4]	0.46	28.2 [15 ; 44.9]	1.2 [0.6 ; 2.3]	0.59	30.8 [17 ; 47.6]	0.8 [0.37 ; 1.71]	0.56
<b>Sérologie CMV du receveur</b>									
Négative	25.6 [13 ; 42.1]	1		23.1 [11.1 ; 49.1]	1		38.5 [23.4 ; 55.4]	1	
Positive	35 [20.6 ; 51.7]	0.78 [0.5 ; 1.3]	0.3	32.5 [18.6 ; 49.1]	0.72 [0.4 ; 1.4]	0.33	22.5 [10.8 ; 38.5]	0.66 [0.3 ; 1.4]	0.28
<b>Nombre de CD34+ (par 1x10<sup>6</sup>/kg)</b>	-	1.11 [1 ; 1.2]	0.67	-	0.97 [0.8 ; 1.1]	0.68	-	1.14 [1 ; 1.4]	0.13

\* : Hazard Ratio (rapport de risques instantanés)

\*\* : test statistique non réalisé

Nous notons premièrement qu'il n'a pas été mis en évidence de différence sur ces critères de jugement en fonction de l'année de réalisation de l'allogreffe.

L'impact de l'âge à la greffe a été étudié avec une répartition en 2 groupes, de plus ou moins de 60 ans. Les patients plus âgés semblaient avoir une évolution plus défavorable bien que le seuil de significativité statistique ne soit atteint que pour le critère de jugement NRM. Notre analyse n'a pas mis en évidence de différences significatives selon le type de LAM, le caractère réfractaire primaire ou en rechute, ni selon la classification pronostique de l'ELN. Toutefois, les patients atteints de LAM faisant suite à un SMD ou à une LMMC ont présenté une OS et une LFS bien plus

défavorable que les patients atteints de LAM *de novo*, avec une NRM comparable. Les patients ayant un pronostic favorable selon la classification ELN ont eu une évolution largement plus favorable avec une OS et une LFS à 2 ans identiques, de 57.1%. Le faible effectif de ce groupe (n=7) n'a toutefois pas permis la réalisation de tests statistiques. Le scores OMS n'était pas discriminant dans cette cohorte. Concernant le score HCT-CI, le HR par point de score était de 1.18 pour la NRM, sans toutefois atteindre le seuil de significativité statistique (p=0.09) et sans se répercuter sur l'OS ni la LFS (HR par point respectifs de 1.02 et 1).

Un pourcentage de blastes médullaires faible, inférieur à 10%, avant l'allogreffe, était associé à une OS et à une PFS significativement meilleures que lorsque ce pourcentage était plus élevé. En revanche, l'analyse réalisée en considérant la blastose médullaire par tranche de 10% retrouvait un HR à 1.01 pour l'OS et la LFS (non significatif). La présence d'une blastose sanguine n'était, elle, pas discriminante pour ces critères de jugement.

Concernant les différentes modalités d'allogreffe, les patients ayant reçu une allogreffe avec un donneur alternatif ou un DNA 10/10 ont présenté une LFS significativement meilleure que celle des patients ayant eu un donneur familial géno-identique (HR respectifs de 0.4 et 0.53 pour les donneurs alternatifs et DNA 10/10 par rapport aux donneurs géno-identiques, p=0.01 et 0.02). Cette différence restait significative sur l'OS uniquement pour les donneurs alternatifs par rapport aux donneurs géno-identiques (HR 0.48, p=0.04). Nous notons que l'évolution des patients ayant eu un donneur familial géno-identique a été particulièrement défavorable, avec une OS, une LFS et une NRM à 2 ans respectivement de 17.4%, 13% et 43.5%. Nous notons également que la NRM à 2 ans était particulièrement faible pour les patients ayant eu un donneur alternatif, de 11.1%. Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre les différents types de conditionnements, bien que les patients ayant reçu un conditionnement séquentiel aient présenté une OS et LFS plus faibles, de 18.2% et 15.2% à 2 ans, contre 40.9% et 40.9% pour les conditionnements MAC, et 37.5% et 33.3% pour les conditionnements RIC. Les conditionnements MAC ont ainsi été associés à des résultats plus favorables sur tous les critères de jugement, bien que cela ne soit pas significatif statistiquement. Nous pouvons noter également que les NRM à deux ans associées aux conditionnements MAC et séquentiels (22.7% et

27.3%) étaient assez similaires alors qu'elle était nettement plus importante pour les patients ayant eu un conditionnement RIC (41.7%). La réalisation ou non d'une déplétion T in vivo par SAL, la source de CSH ou la quantité de cellules CD34+ transfusées n'étaient pas discriminantes. La positivité de la sérologie CMV chez le receveur était associée à une LFS et à une OS plus favorables, bien que cela ne soit pas significatif statistiquement.

Nous noterons également que le délai avant la réalisation de l'allogreffe n'était pas un facteur péjoratif dans notre étude.

### 3.5.4. Devenir des patients en fin de vie

#### 3.5.4.1. Causes de décès

Comme présenté dans le tableau 10, la cause du décès était majoritairement la rechute de la LAM (59% des décès). Vingt-sept patients sont décédés en dehors d'une rechute et, parmi eux, la cause de décès principale la plus fréquente était une infection (n=19 soit 24.4% des décès). Il est à noter que la majeure partie des décès non liés à la rechute sont survenus précocement, dont 22 avant J100 post-allogreffe (68.8% des décès non liés à une rechute).

**Tableau 10. Causes de décès**

Paramètres	Total N = 78	LAM N = 66	LAL N = 12
<b>Mortalité liée à la rechute</b>	46 (59%)	37 (56.1%)	9 (75%)
<b>Mortalité non liée à la rechute</b>	32 (41%)	29 (43.9%)	3 (25%)
Infection	19/78 (24.4%)	18/66 (27.3%)	1/12 (8.3%)
GvH	3/78 (3.8%)	2/66 (3%)	1/12 (8.3%)
Hémorragie intra-crânienne	2/78 (2.6)	2/66 (3%)	0
Cancer secondaire	1/78 (1.3%)	1/66 (1.6%)	0
Autres	4/78 (5.1%)	3/66 (4.6%)	1/12 (8.3%)
<i>Données manquantes</i>		3	

#### 3.5.4.2. Survenue précoce du décès après l'allogreffe

Trente-trois patients sont décédés avant J100 post-allogreffe (29 patients atteints de LAM et 4 patients atteints de LAL), soit 36.3% des patients inclus dans cette cohorte et 42.3% des patients décédés. Parmi ces patients, la plupart (63.6%) sont décédés à la suite de complications de la procédure de greffe. Quatre patients sont décédés au

cours de la première semaine suivant l'allogreffe, 3 de complications infectieuses et 1 à la suite d'une hémorragie intra-crânienne.

Nous notons que 19 de ces patients sont décédés en service de réanimation (57.6%). Par ailleurs, l'intervention d'une équipe spécialisée de soins palliatifs était rapportée pour 2 d'entre eux, respectivement 6 et 13 jours avant la survenue de leur décès. Ces 2 patients présentaient une rechute de leur LA et sont décédés suite à cette rechute.

#### **3.5.4.3. Lieux de décès**

Dans notre étude, le lieu de décès a pu être identifié pour 74 des 78 patients décédés. Dix patients (13.5%) sont décédés à leur domicile (7 soit 11.3% des patients atteints de LAM et 3 soit 25% des patients atteints de LAL). Ainsi, 64 patients (86.5%) sont décédés en hospitalisation, dont 49 (66.2%) au sein du CHU ayant réalisé l'allogreffe.

Parmi les 64 décès survenus en hospitalisation, le type de service était connu dans 53 cas. Le service de réanimation était le plus fréquent (n=29 soit 39.2% des décès et 31.9% de l'intégralité des patients de notre étude). Dix-huit patients sont décédés en service de médecine et 2 patients au service des urgences. Enfin, 2 patients sont décédés au sein d'une unité de soins palliatifs.

La majorité des décès en service de réanimation sont survenus précocement après l'allogreffe, avec un délai médian de 49 jours [18 – 160]. Par ailleurs, 25 des 29 patients décédés en réanimation ont reçu une ventilation invasive dans les jours précédant leur décès, soit 32% des patients décédés et 27.5% de l'intégralité des patients de cette cohorte.

#### **3.5.4.4. Temps passé au domicile au cours de la période précédant le décès**

Vingt-deux patients (2 patients atteints de LAL et 20 patients atteints de LAM) n'ont jamais regagné leur domicile entre la réalisation de l'allogreffe et la survenue de leur décès, ce qui représente 28.2% des patients décédés et 24.2% de l'intégralité des patients de notre cohorte. Ceux-ci présentent un délai entre l'allogreffe et la survenue du décès allant de 1 à 116 jours, avec une médiane de 22 jours [11 – 48].

Par ailleurs, parmi les 56 patients ayant pu regagner leur domicile à l'issue de la procédure de greffe et décédés par la suite, 7 ont passé moins de 30 jours non hospitalisés, dont 5 moins de 14 jours et 3 moins d'une semaine.

#### **3.5.4.5. Poursuite des traitements oncologiques au cours de la période précédant le décès**

Au total, 17 patients ont reçu un traitement à visée oncologique jusqu'à moins de 14 jours de leur décès, d'après les dossiers médicaux consultés, soit 21.8% des patients décédés. Pour 7 d'entre eux, il s'agissait de la procédure d'allogreffe après laquelle leur décès était survenu rapidement, laissant 10 patients ayant présenté une rechute et reçu un traitement à visée oncologique au cours de leurs derniers jours de vie. Les traitements en question étaient de la chimiothérapie pour 5 patients, une thérapie ciblée pour 2 patients, une association de chimiothérapie et thérapie ciblée pour 1 patient et de l'azacytidine pour 1 patient.

#### **3.5.4.6. Intervention d'une équipe spécialisée de soins palliatifs**

L'intervention d'une équipe spécialisée de soins palliatifs était notifiée dans le dossier médical pour 18 patients (23.1% des patients décédés), dont 13 atteints de LAM et 5 atteints de LAL. Il s'agissait le plus souvent de l'intervention d'une équipe mobile de soins palliatifs, plus rarement d'une consultation avec un médecin spécialiste en soins palliatifs et dans un seul cas d'une hospitalisation en USP sans rencontre préalable avec un membre de l'équipe de SP. Le délai médian entre le premier contact et la survenue du décès était de 12 jours [6 – 27] avec un minimum de 2 jours et un maximum de 224 jours. Sept patients ont été rencontrés plus de 2 semaines avant leur décès, dont 3 plus d'un mois avant leur décès et 1 seul plus de 3 mois avant son décès. Ce dernier patient est le seul à avoir été suivi régulièrement en consultation par un médecin spécialiste en SP. Le recours à un médecin de SP avait été motivé par une GvH réfractaire et ce patient, atteint de LAM, avait présenté une rechute de sa leucémie plus de 3 mois après avoir débuté son suivi en SP. Nous notons également qu'aucun patient n'avait rencontré un spécialiste en SP préalablement à l'allogreffe, tel que rapporté dans les dossiers médicaux.

Trois patients (3.8% des patients décédés), tous atteints de LAM, ont été admis en USP, respectivement 23, 2 et 0 jours avant la survenue de leur décès. Les patients

admis 2 et 0 jours avant leur décès avaient été rencontrés au préalable par une équipe de SP, respectivement 10 et 35 jours avant leur décès. Le patient admis 23 jours avant son décès n'avait pas été rencontré au préalable par une équipe de SP, il a pu regagner son domicile à l'issue de son séjour en USP et y est décédé.

#### **3.5.4.7. Eloignement entre le lieu de décès et le domicile**

Pour les patients décédés en hospitalisation, la distance moyenne entre leur lieu de domicile et leur lieu de décès était de 43.2km (écart type = 41.7), avec un minimum de 3.7km et un maximum de 202km (la distance moyenne était de 33.7km pour l'ensemble des patients décédés). Ainsi, le temps de route était compris entre 30 minutes et 1 heure pour 35.9% des patients décédés en milieu hospitalier, et était supérieur à 1 heure pour 9.4%.

#### **3.5.4.8. Facteurs associés à l'intensité des soins en fin de vie**

Le tableau 11 présente l'analyse des facteurs associés aux indicateurs d'intensité des soins en fin de vie. Les patients dont le décès est survenu en dehors d'une rechute de leur LA sont décédés plus fréquemment en milieu hospitalier ou en réanimation et ont rencontré moins fréquemment une équipe spécialisée de SP que les patients décédés à la suite d'une rechute, de manière significative. Nous pouvons noter que, pour les patients ayant rechuté, la survenue du décès en réanimation était assez peu fréquente (11.6% des cas). A titre indicatif, 7 patients de notre cohorte (dont 3 atteints de LAL) ont été admis en réanimation après le diagnostic d'une rechute post-greffe. Nous notons également que les patients décédés précocement après l'allogreffe étaient plus susceptibles de décéder en service de réanimation et ont moins fréquemment rencontré une équipe spécialisée de SP.

Les éléments cliniques pré-allogreffe que nous avons étudiés n'étaient pas associés significativement aux indicateurs d'intensité des soins en fin de vie. Ceux-ci étaient assez similaires en fonction du type de LA, hormis pour le recours à une équipe spécialisée de SP qui était moins fréquente pour les patients atteints de LAM (HR=0.34, p=0.13). De même, il n'a pas été retrouvé de différence significative en fonction du groupe d'âge (plus ou moins de 60 ans) ou du score OMS (comparé par groupe : 0 ou 1 contre  $\geq 2$ ). La quantité de traitements reçus au préalable n'était pas associée significativement à ces indicateurs mais nous notons que les patients ayant

reçu au moins 3 lignes de traitement avant l'allogreffe avaient plus fréquemment rencontré une équipe de SP (HR=2.4, p=0.13).

Tableau 11. Analyse des indicateurs d'intensité des soins en fonction des facteurs pré et post-allogreffe

Paramètres	Décès en hospitalisation			Décès en réanimation			Ventilation invasive en fin de vie			Traitement à visée oncologique dans les 14 derniers jours de vie			Hospitalisation continue entre la greffe et le décès			Contact avec une équipe spécialisée de SP		
	n (%)	OR [IC à 95%]	p	n (%)	OR [IC à 95%]	p	N (%)	OR [IC à 95%]	p	n (%)	OR [IC à 95%]	p	n (%)	OR [IC à 95%]	p	n (%)	OR [IC à 95%]	p
<b>Cause du décès</b>																		
Rechute	33/43 (76.7%)	1	<b>0.004</b>	5/43 (11.6%)	1	<b>&lt;0.001</b>	5/43 (11.6%)	1	<b>&lt;0.001</b>	10/47 (21.3%)	1	0.89	1/47 (2.1%)	1	<b>&lt;0.001</b>	17/47 (36.2%)	1	<b>0.001</b>
Non lié à la rechute	31/31 (100%)	-		24/31 (77.4%)	26.06 [7.8 ; 87.5]		20/31 (64.5%)	15.3 [4.9 ; 48]		7/31 (22.6%)	1.08 [0.4 ; 3.1]		21/31 (67.7%)	96.6 [16.2 ; 575]		1/31 (3.2%)	0.06 [0.01 ; 0.3]	
<b>Décès précoce (&lt;J100)</b>																		
Non	35/43 (81.4%)	1	0.18	10/43 (23.3%)	1	<b>0.001</b>	8/43 (18.6%)	1	<b>0.002</b>	8/45 (17.8%)	1	0.32	NR	NR	NR	16/45 (35.6%)	1	<b>0.002</b>
Oui	29/31 (93.5%)	3.31 [0.7 ; 14.7]		19/31 (61.3%)	5.23 [1.9 ; 14.1]		17/31 (54.8%)	4.91 [1.8 ; 13.4]		9/33 (27.3%)	1.73 [0.6 ; 5]					2/33 (6.1%)	0.12 [0.03 ; 0.5]	
<b>Type de LA</b>																		
LAL	9/12 (75%)	1	0.35	5/12 (41.7%)	1	0.9	4/12 (33.3%)	1	0.82	4/12 (33.3%)	1	0.28	2/12 (16.7%)	1	0.49	5/12 (41.7%)	1	0.13
LAM	55/62 (88.7%)	2.62 [0.6 ; 11.1]		24/62 (38.7%)	0.88 [0.3 ; 3]		21/62 (33.9%)	0.93 [0.3 ; 3.3]		13/66 (19.7%)	0.49 [0.1 ; 1.8]		20/66 (30.3%)	2.17 [0.5 ; 9.5]		13/66 (19.7%)	0.34 [0.1 ; 1.2]	
<b>Age</b>																		
< 60 ans	33/39 (84.6%)	1	0.74	16/39 (41%)	1	0.73	12/39 (30.7%)	1	0.69	8/40 (20%)	1	0.69	8/40 (20%)	1	0.1	8/40 (20%)	1	0.51
≥ 60 ans	31/35 (88.6%)	1.41 [0.4 ; 5.2]		13/35 (37.1%)	0.85 [0.3 ; 2.1]		13/35 (37.1%)	1.21 [0.5 ; 3.1]		9/38 (23.7%)	1.24 [0.4 ; 3.6]		14/38 (36.8%)	2.33 [0.9 ; 6.3]		10/38 (26.3%)	1.43 [0.5 ; 4]	
<b>Score OMS</b>																		
0-1	55/65 (84.6%)	1	0.59	23/65 (35.4%)	1	0.25	19/65 (29.2%)	1	0.1	14/69 (20.3%)	1	0.67	18/69 (26.1%)	1	0.68	17/69 (24.6%)	1	0.72
≥ 2	8/8 (100%)	-		5/8 (62.5%)	3.04 [0.7 ; 12.7]		5/8 (62.5%)	4.39 [1 ; 18.5]		2/8 (25%)	1.3 [0.3 ; 6.3]		3/8 (37.5%)	1.7 [0.4 ; 7.2]		1/8 (12.5%)	0.44 [0.1 ; 2.7]	
<b>Traitements préalables</b>																		
1-2	46/51 (90.2%)	1	0.24	20/51 (39.2%)	1	0.86	19/54 (35.2%)	1	0.21	10/54 (18.5%)	1	0.53	17/54 (31.5%)	1	0.06	10/54 (18.5%)	1	0.13
≥ 3	15/19 (79%)	0.41 [0.1 ; 1.6]		7/19 (36.8%)	0.9 [0.3 ; 2.6]		4/19 (21.1%)	0.46 [0.1 ; 1.5]		5/20 (25%)	1.47 [0.5 ; 4.8]		2/20 (10%)	0.24 [0.1 ; 1]		7/20 (35%)	2.4 [0.8 ; 7.2]	

## 4. DISCUSSION

Nous avons fait le choix, pour ce travail, de rapporter conjointement les éléments relatifs à la survie et ceux relatifs à l'intensité des soins en fin de vie, dans le cas des patients décédés, après une allogreffe pour une LA en situation évolutive. Ceci avait pour but de décrire la trajectoire de ces patients et de discuter des différents enjeux de leur parcours d'allogreffe, qu'il s'agisse de l'optimisation des modalités de greffe ou de leur accompagnement dans ce parcours. Les patients atteints de LAM ont présenté une OS de 30.1% à 2 ans et 20% à 5 ans dans notre étude, alors que l'ensemble des patients atteints de LAL sont décédés avant 3 ans, avec une OS à 2 ans de 25% (tous les patients survivants à 2 ans étant déjà en rechute). Les patients décédés ont fréquemment présenté une intensité importante des soins médicaux en fin de vie. Notamment, 28.2% d'entre eux ont été hospitalisés continuellement depuis la réalisation de l'allogreffe (soit 24.2% de l'ensemble des patients inclus) et 39.2% des décès sont survenus en service de réanimation (soit 31.9% de l'ensemble des patients inclus), la plupart des patients ayant dans ce cas reçu une ventilation invasive dans les jours précédant leur décès. Ces indicateurs de l'intensité des soins en fin de vie étaient constamment plus défavorables lorsque le décès survenait en dehors d'une rechute de la LA.

A 2 ans de suivi, les données de la littérature concernant les résultats de l'allogreffe pour cette population de patients font état de résultats similaires à ceux observés dans notre étude, en termes de survie, avec environ un tiers de patients survivants. L'intensité des soins médicaux en fin de vie que nous avons observée sur l'ensemble de cette cohorte paraît, elle, similaire à ce qui est rapporté en post-allogreffe d'une manière générale. Sur ce point, la comparaison avec les données de la littérature est toutefois délicate dans la mesure où aucune étude ne rapporte, à ce jour, ces données dans la population de patients à laquelle nous nous sommes intéressés. La présente étude est, à notre connaissance, la première à pointer une différence statistique d'intensité des soins en fin de vie après une allogreffe en fonction de la cause du décès : lié à une rechute ou non. Nous reviendrons sur ces éléments dans les paragraphes suivants.

## **4.1. Discussion de la stratégie de traitement par allogreffe**

Dans notre étude, les patients atteints de LAM ont obtenu une survie comparable aux données récentes de la littérature (56–59,70,71,74,75,77,79). Ces résultats sont également légèrement supérieurs à ceux constatés dans des études plus anciennes puisque la survie globale rapportée par Duval et al. pour des allogreffes réalisées entre 1995 et 2004 était de 19% à 3 ans (46). Cela reflète l'amélioration progressive des techniques d'allogreffe au cours des dernières décennies, que nous avons soulignée en introduction. Nous n'avons, toutefois, pas mis en évidence de différence au sein de notre cohorte en fonction de l'année de réalisation de la greffe, sur la période que nous avons étudiée.

L'évolution des patients atteints de LAL a été, elle, plus défavorable que dans certaines études. En effet, Pavlů et al. rapportaient une survie globale de 36% à 2 ans et de 23% à 5 ans pour des patients allogreffés entre 2000 et 2012 pour des LAL réfractaires primaires et évolutives (82). Dans l'étude de Duval et al., sur la période 1995 – 2004, la survie globale à 3 ans était de 16% pour les patients atteints de LAL évolutives, en rechute ou réfractaires primaires (46). Ces différences, et le faible nombre de patients concernés dans notre étude (n=12), limitent l'interprétation de ces résultats et ne permettent de tirer de conclusions solides quant au bénéfice de l'allogreffe pour ces patients.

L'allogreffe apparaît donc profitable pour au moins 20% des patients atteints de LAM, en situation évolutive et jugés éligibles à cette procédure. Cela semble plus incertain pour les patients atteints de LAL bien que certaines données de la littérature soient plus encourageantes. Notre étude et les résultats publiés par d'autres équipes laissent également penser que certains éléments préalables à la greffe puissent donner des indications sur le devenir des patients et que certaines stratégies d'allogreffe puissent être avantageuses.

## **4.1.1. En pré-allogreffe : agressivité de la maladie et fragilité des patients atteints de LAM en situation évolutive**

### **4.1.1.1. Des éléments pronostiques pour le devenir post-allogreffe**

A l'instar d'autres groupes, nous avons retrouvé une évolution plus défavorable pour les patients présentant une blastose médullaire élevée en pré-allogreffe. Nous avons utilisé dans cette étude un seuil de blastose médullaire de 10% pour définir des formes « pauci-blastiques » de LAM qui ont eu une OS et une LFS plus favorables. D'autres études rétrospectives sur de plus larges cohortes ont employé des seuils compris entre 20 et 25% et montré qu'une blastose plus importante était indépendamment associée à une évolution plus défavorable (52,53,109). Par ailleurs, les LAM ayant une présentation très agressive avant l'allogreffe semblent associées à un pronostic très défavorable et l'allogreffe est parfois jugée déraisonnable pour ces patients.

Ces éléments, qui peuvent inciter à multiplier les traitements préalables à l'allogreffe pour obtenir la meilleure réponse possible, doivent toutefois être nuancés. La multiplication des lignes de traitement est en effet associée à une toxicité plus importante de la procédure de greffe. Dans ce sens, 2 équipes ont mis en évidence un impact négatif sur la survie au-delà de 2 lignes de chimiothérapie avant l'allogreffe (48,53). De plus, Wang et al. ont rapporté en 2022 une étude rétrospective qui ne retrouvait pas de différence significative en OS pour les patients atteints de LAM, en rechute ou réfractaires primaires, recevant une allogreffe directement ou après un traitement de rattrapage (110). De la même manière, l'essai clinique ASAP a comparé dans cette population la réalisation d'une allogreffe d'emblée avec un conditionnement de type séquentiel, éventuellement précédée d'un traitement non intensif visant à contrôler la maladie, à la réalisation d'un traitement de rattrapage intensif suivi d'une allogreffe. Il n'existait pas de différence significative en OS ou en LFS entre ces deux groupes (111).

Au-delà de la quantité de traitements reçus, la fragilité du patient au moment de l'allogreffe est un facteur influençant considérablement le devenir post-allogreffe. Dans l'essai BRIGDE, évaluant un traitement de rattrapage par chimiothérapie de type CLARA dans la perspective d'une allogreffe, le score de comorbidité HCT-CI et le score OMS étaient les principaux facteurs influençant l'OS après allogreffe. En effet, concernant ce critère de jugement, le HR par unité pour le score HCT-CI était de 1.22 ( $p=0.025$ ), et de 1.72 ( $p=0.001$ ) pour le score OMS (112). Ces scores n'avaient pas d'impact significatif dans notre étude, ce qui peut s'expliquer à la fois par un manque de puissance et par le fait que la mortalité soit principalement liée à la rechute dans notre population. Des études rétrospectives plus larges concernant des patients allogreffés en situation évolutive ont ainsi mis en évidence une valeur pronostique du score OMS (46,53,57,109) sur l'OS. Le score HCT-CI n'était que rarement disponible dans ces études et il n'a pas été montré de corrélation avec l'OS lorsqu'il a pu être étudié (53). L'âge, pouvant indiquer également une certaine fragilité, était associé à une majoration de la NRM dans notre étude, avec un HR de 2.18 ( $p=0.049$ ) après 60 ans, sans impact significatif sur l'OS (HR=1.5,  $p=0.11$ ). Cela est cohérent avec les données de la littérature puisque d'autres études, en employant le même seuil, ont retrouvé une évolution plus défavorable pour les patients âgés, significatif pour l'OS (49,52,53,109).

#### **4.1.1.2. Des stratégies de traitement adaptées : « *bridge to transplant* » et conditionnements séquentiels**

Ainsi, lorsque la réalisation d'une allogreffe est envisagée en situation réfractaire, les thérapeutiques utilisées préalablement doivent viser un équilibre entre un contrôle le plus satisfaisant possible de la leucémie et le maintien d'un bon état général. Les essais BRIDGE et ASAP, de même que l'étude de Wang et al. évaluaient dans ce contexte des traitements par chimiothérapie. Les autres classes de médicaments disponibles pour les patients atteints de LAM en rechute ou réfractaire, essentiellement les thérapies ciblées anti-FLT3, IDH1 ou IDH2, et l'anti-BCL2 venetoclax constituent d'autres solutions de « *bridge to transplant* » intéressantes. Leurs implications pour le devenir des patients après allogreffe sont cependant encore assez peu décrites.

Pour les patients porteurs d'une anomalie sur le gène FLT3, le gilteritinib a été évalué de manière prospective dans l'essai clinique ADMIRAL, en comparaison avec un traitement standard par chimiothérapie. Si cet essai retrouvait globalement un avantage en survie dans le bras gilteritinib (HR=0.67 ; p=0.0013) (113), il n'a pas été montré de différence significative entre les 2 bras pour les patients ayant reçu une allogreffe, avec une survie médiane après l'allogreffe de 16.1 mois dans le bras gilteritinib (114). La survie spécifique des patients allogreffés en situation évolutive dans cette étude n'est cependant pas disponible. Les données publiées ne font en outre pas état de la mortalité liée à la greffe ou de l'incidence de rechute en fonction du traitement reçu en pré-allogreffe.

Pour les patients réfractaires ou en rechute porteurs de mutations sur les gènes IDH1 ou IDH2, il n'existe pas, à notre connaissance, d'étude évaluant spécifiquement les résultats de l'allogreffe après un traitement par ITK (115). Genthon et al. ont toutefois rapporté une série de 11 patients ayant reçu un inhibiteur d'IDH (ivosidenib pour IDH1 ou enasidenib pour IDH2) pour une LAM en rechute ou réfractaire, dont 7 ont été par la suite allogreffés (3 en situation évolutive). Avec 24.7 mois de suivi en médiane, tous les patients allogreffés étaient encore en vie (116). Par ailleurs, dans l'essai clinique de phase I *NCT02074839* évaluant l'ivosidenib en monothérapie pour les patients atteints de LAM en rechute ou réfractaire et porteurs d'une mutation d'IDH1, 17 des 258 patients inclus ont été allogreffés (aucun ne présentant une maladie évolutive lors de l'allogreffe), avec une survie globale post-allogreffe de 7.7 mois (117). Un second inhibiteur d'IDH1, l'olutasidenib, est en cours d'évaluation dans l'essai clinique de phase I-II *2102-HEM-101* dont les résultats préliminaires ont été publiés récemment. Ces résultats sont similaires à ceux observés avec l'ivosidenib, avec une survie globale médiane de 11.6 mois pour des patients atteints de LAM en rechute ou réfractaire, conduisant à l'approbation de ce médicament par la FDA (*Food and Drug Administration*) et à une autorisation d'accès compassionnel en France (118). Seize des 153 patients inclus dans cette étude ont reçu une allogreffe mais l'évolution spécifique de ces patients n'a pas encore fait l'objet d'une publication.

D'autre part, le venetoclax apparaît comme un traitement prometteur pour les patients en rechute ou réfractaires. Il n'a toutefois été évalué dans ce cadre que par des études rétrospectives ou non comparatives de faible effectif et sa place dans la stratégie thérapeutique est ainsi difficile à définir (119). De plus, beaucoup de patients inclus

dans ces études étaient inéligibles à l'allogreffe, ce qui rend les implications d'un traitement par venetoclax avant allogreffe difficiles à évaluer. Nous pouvons toutefois noter que Maïti et al. ont rapporté en 2021 une étude rétrospective avec appariement selon un score de propension comparant l'association venetoclax et decitabine (Ven-Dec) à la chimiothérapie intensive. Bien que ce résultat ne soit pas significatif statistiquement, la survie globale après allogreffe des 65 patients ayant reçu Ven-Dec était de 18.7 mois contre 12.9 mois pour les patients ayant reçu une chimiothérapie intensive (les patients allogreffés étaient en rémission dans cette étude) (120). La decitabine n'est cependant plus disponible en France actuellement. De plus, de la même manière que pour les thérapeutiques évoquées précédemment, la plupart des patients évolutifs après rattrapage par venetoclax dans ces études n'ont pas été allogreffés, ce qui ne permet pas d'évaluer l'effet d'une exposition préalable à ce médicament dans cette population.

La réalisation d'un conditionnement d'allogreffe séquentiel est une autre manière d'essayer de limiter la toxicité des traitements préalables à l'allogreffe. Cette stratégie permet en effet de s'affranchir d'une toxicité liée à l'accumulation des traitements en pré-greffe (traitements de rattrapage intensifs puis conditionnement MAC) en cumulant un traitement à visée anti-tumoral suivi rapidement d'un conditionnement RIC (72). Dans notre étude, les résultats obtenus avec ce type de conditionnement ont été plus péjoratifs sans atteindre le seuil de significativité statistique. La possibilité de facteurs de confusion non pris en compte lors de notre analyse statistique limite également l'interprétation de ce résultat. Les données de la littérature à ce sujet ont été présentées en introduction et ne permettent pas de retenir une évidente supériorité des conditionnements de type séquentiel.

Par ailleurs, certaines équipes étudient l'addition de thérapies ciblées aux traitements de conditionnements, notamment du venetoclax. Cao et al. ont ainsi rapporté en 2023 une étude rétrospective portant sur l'addition de venetoclax à un conditionnement de type MAC pour des patients atteints de LAM à haut risque de rechute. Six des 32 patients inclus présentaient une maladie évolutive au moment de la greffe, aucun d'entre eux n'a présenté de rechute et un seul est décédé, avec un suivi médian de 278 jours pour l'ensemble de la cohorte (121).

## **4.1.2. Du choix du donneur aux traitements post-allogreffe : rapidité d'accès à la greffe et optimisation de l'activité immunologique du greffon**

Dans notre étude, les patients ayant eu un donneur alternatif ou un DNA phéno-identique ont obtenu une meilleure OS et une meilleure PFS que ceux ayant eu un donneur géno-identique. Des précautions doivent toutefois être prises pour l'interprétation de ces résultats. En effet, les patients ayant eu un donneur géno-identique ont eu une évolution très défavorable dans notre étude, avec particulièrement une NRM élevée, à hauteur de 43.5% à 2 ans. Notre modèle statistique ne permettait en outre pas la prise en compte d'éventuels facteurs de confusion et notre effectif était faible (24 patients atteints de LAM avaient un donneur géno-identique). Comme nous l'avons présenté en introduction, seules 2 études rétrospectives, menées en Chine et au Japon, ont mis en évidence de meilleurs résultats avec un donneur haplo-identique, pour l'une, ou non apparenté, pour l'autre, par rapport à un donneur géno-identique (53,68). Les études réalisées à partir du registre de l'EBMT, sur de plus larges cohortes, retrouvaient des résultats similaires entre les donneurs géno-identique et les DNA (61) et ne mettaient pas en évidence d'avantage au recours à un donneur alternatif (55–57,61).

### **4.1.2.1. Choix du donneur et rapidité d'accès à la greffe**

Notre étude n'a pas mis en évidence d'impact du délai avant la réalisation de l'allogreffe sur les résultats de survie, avec un délai médian d'organisation de la greffe de 87 jours utilisé pour séparer les groupes. Toutefois, plusieurs études plus larges convergent sur l'importance de la rapidité d'organisation de l'allogreffe, le délai entre le diagnostic d'état réfractaire ou de rechute étant un facteur indépendamment associé à la survie (27,52,61,62). Les donneurs alternatifs, en particulier haplo-identiques, présentent un intérêt à ce titre, de par leur accessibilité souvent plus aisée et rapide (122).

#### **4.1.2.2. Activité immunologique du greffon et traitements post-allogreffe**

Les résultats de notre étude vont dans le sens d'une place prépondérante de l'effet GvL dans le contrôle de la leucémie suite à l'allogreffe, dans cette population de patients pour lesquels les autres traitements se sont avérés insuffisants et dont la mortalité est le plus souvent liée à une rechute de la leucémie (59% des décès dans notre étude).

Comme rapporté par d'autres auteurs, le choix d'un donneur alternatif, présentant une alloréactivité plus importante, peut être une solution pour maximiser cet effet GvL (29). Nous pouvons noter par ailleurs que Pavlů et al. ont mis en évidence, pour des patients atteints de LAL, un avantage en survie pour les hommes ayant un donneur féminin (82). Ce type de mismatch sexuel entraîne en effet une alloréactivité contre les antigènes codés par le chromosome Y, d'où une plus grande alloréactivité (40). Cela n'a toutefois pas été associé à de meilleurs résultats pour les patients atteints de LAM et allogreffés en situation évolutive (57). Il est également intéressant de noter que l'équipe de Craddock et al. a montré un avantage en survie pour les patients présentant une sérologie CMV positive en pré-allogreffe, dans une étude rétrospective portant sur les patients atteints de LAM réfractaires primaires (123). Les auteurs imputaient cet avantage à une plus grande alloréactivité du greffon ou à une expansion accélérée des cellules NK pour les receveurs CMV+ (123). D'autres études présentent toutefois des résultats opposés (46,57) et l'absence de significativité de l'avantage retrouvé pour les patients CMV+ dans notre étude ne nous permet pas de nous positionner à ce sujet.

D'autre part, différentes stratégies de prévention de la rechute en post-allogreffe reposent sur l'optimisation de l'effet GvL : décroissance rapide de l'immunosuppression, DLI ou administration d'agents hypométhylants en particulier. Ces stratégies de traitement constituent des leviers d'action importants pour contrôler, voire éventuellement éradiquer, la maladie.

Une stratégie de décroissance rapide du traitement immunosuppresseur a été évaluée par une équipe chinoise, auprès de 31 patients atteints de LAM et allogreffés en

situation évolutive entre 2010 et 2016 (124). En l'absence GvH aiguë, la décroissance était débutée à partir de 6 semaines post-allogreffe et stoppée à 12 semaines. L'OS à 2 ans était de 57.7% dans cette étude, sur une population toutefois plus jeune que dans notre étude (âge médian de 41 ans). Il n'y avait pas de différence significative avec l'OS obtenue pour 32 patients allogreffés en rémission complète et ayant eu une décroissance classique de l'immunosuppression (débutée à 3 mois post-allogreffe avec un arrêt à 5 mois). La décroissance précoce de l'immunosuppression était associée à une franche majoration de l'incidence de GvH chronique (HR=4.97 ; p=0.017) et la survenue d'une GvH chronique était indépendamment associée à un taux de rechutes moins élevé et à une meilleure OS. Le taux de GvH chroniques sévères n'était, lui, pas différent en fonction de la stratégie de décroissance de l'immunosuppression.

L'utilisation prophylactique de DLI a également montré un bénéfice pour les patients présentant des LA jugées à haut risque de rechute (haut risque cytogénétique ou allogreffe en situation évolutive). En effet, Schmid et al. ont rapporté une étude rétrospective à partir du registre de l'EBMT (sur la période 2000 – 2011), évaluant les DLI prophylactiques chez 89 patients atteints de LA (65 LAM et 24 LAL), appariés à un groupe contrôle n'ayant pas reçu ce traitement (125). Pour les patients atteints de LAM de haut risque, l'OS à 5 ans était de 69.8% dans le groupe DLI contre 40.2% dans le groupe contrôle (p=0.027). Il n'y avait pas de différence significative pour les patients atteints de LAM non à haut risque et ceux atteints de LAL. Ainsi, les principaux essais évaluant des conditionnements d'allogreffe séquentiels pour les patients atteints de LA à haut risque prévoyaient l'administration prophylactique de DLI (66,76,126). Concernant le régime FLAMSA – RIC, 46 patients inclus dans l'essai princeps entre 1999 et 2005 et atteints de LAM de haut risque ont reçu ce traitement, avec une OS à 7 ans de 67% contre 31% (p<0.001) dans un groupe contrôle de patients similaires traités dans un centre n'employant pas de DLI (127). Les données de la littérature ne font toutefois pas état de l'efficacité des DLI prophylactiques spécifiquement pour la population de patients greffés en situation évolutive. De plus, les DLI prophylactiques sont réalisées pour les patients en rémission et ne présentant pas de GvH, à partir de J120 après l'allogreffe, de sorte que seule une faible proportion de patients y sont éligibles. Seuls 18% des patients inclus dans l'étude évaluant le

régime TEC – RIC et 25% de ceux inclus dans l'étude évaluant le régime CLARA – RIC en ont ainsi bénéficié (66,76).

Par ailleurs, les agents hypométhylants (azacytidine et decitabine) présentent une action immunomodulatrice en favorisant notamment l'expression d'antigènes tumoraux et en induisant l'expansion de lymphocytes T régulateurs, favorisant ainsi l'effet GvL et réduisant le risque de GvH (128). Ils ont de ce fait été employés à visée prophylactique de la rechute post-allogreffe, pour les patients atteints de LAM de haut risque. Toutefois, un essai clinique de phase III publié en 2020 a comparé un traitement de maintenance par azacytidine à une surveillance sans traitement de maintenance pour des patients atteints de LAM ou de SMD de haut risque, et ne retrouvait pas d'avantage à l'azacytidine (129). Un tiers des patients atteints de LAM dans cette étude étaient en situation évolutive avant l'allogreffe mais nous ne disposons pas des résultats dans cette population spécifique. Ainsi, il ne semble pas y avoir d'avantage évident à l'utilisation de l'azacytidine en prophylaxie post-allogreffe. Ce traitement est toutefois actuellement évalué en association, notamment avec le venetoclax, et une formulation orale est également en cours d'évaluation dans ce contexte (128).

Enfin, certaines thérapies ciblées anti-FLT3, en particulier le sorafenib, semblent capables de promouvoir un effet GvL en plus de leur effet anti-tumoral (128). Ainsi, certaines sociétés savantes le recommandent en prophylaxie de la rechute post-allogreffe, pour les patients porteurs d'une mutation de FLT3, bien qu'il ne fasse pas l'objet d'une AMM dans cette indication (128,130).

Dans notre étude, 28.7% des patients atteints de LAM ont reçu un traitement prophylactique de la rechute, qui reposait le plus souvent sur l'azacytidine, et seuls 7 patients (8.6%) ont reçu des DLI à visée prophylactique. Cela est largement lié à la part importante de décès survenant très précocement après la greffe dans cette population et aux complications rendant impossible l'initiation de ces traitements chez certains patients. La possibilité d'accès à un traitement prophylactique de la rechute post-allogreffe, qui constitue un moyen de lutte contre la maladie et, certainement, un espoir de rémission prolongée voire de guérison supplémentaire, est donc très incertaine pour ces patients. A titre indicatif, parmi les 46 patients ayant obtenu une rémission complète et en vie après J100 dans notre étude, le fait d'avoir reçu un traitement prophylactique de la rechute n'était pas associé significativement à une amélioration de l'OS (HR=0.85, p=0.64), ni de la PFS (HR=0.87, p=0.69).

Au final, l'allogreffe s'intègre dans une stratégie thérapeutique et une prise en charge plus globale. La réponse de la leucémie aux traitements entrepris au préalable, la nature de ceux-ci, et l'état de forme du patient durant cette période auront un impact sur les résultats de l'allogreffe, y compris si celle-ci doit être réalisée avec une maladie évolutive. La prise en charge en post-allogreffe peut également être déterminante dans la trajectoire des patients. Ces éléments contribuent à illustrer la complexité des stratégies de traitement par allogreffe des patients atteints de LA non contrôlées. Surtout, il ressort une importante incertitude, persistant tant dans l'élaboration des stratégies thérapeutiques que dans leur mise en application. En effet, aucune stratégie d'allogreffe n'apparaît clairement supérieure pour cette population de patients, d'où l'absence de standardisation des procédures. De plus, les innovations thérapeutiques des dernières années apportent des perspectives intéressantes, nous en avons présenté certaines, mais leur place au sein des stratégies de traitement par allogreffe reste difficile à déterminer. D'autres innovations, notamment les traitements par CAR-T Cells, peuvent apporter des alternatives à l'allogreffe pour ces patients. Ce type de traitement n'est disponible actuellement que pour les patients atteints de LAL-B mais son développement pour le traitement des LAM constitue une perspective d'avenir intéressante (131). C'est dans ce contexte d'incertitude que doivent, de fait, être prises les décisions thérapeutiques concernant les procédures d'allogreffe pour ces patients. Les données concernant les conditions de fin de vie que nous avons rapportées pourraient également alimenter les discussions relatives à ces stratégies thérapeutiques. Ces résultats méritent toutefois d'être discutés.

## **4.2. Discussion des conditions de fin de vie des patients décédés**

Notre étude retrouve, globalement, une intensité importante des soins médicaux en fin de vie, pour des patients qui présentent un pronostic particulièrement défavorable et pour lesquels l'échec du traitement par allogreffe reste l'issue la plus probable.

La comparaison de nos résultats avec les données de la littérature est délicate dans la mesure où ces données sont hétérogènes et où aucune étude ne porte

spécifiquement sur la population que nous avons étudiée. La proportion de patients décédés en hospitalisation dans notre étude (86.5%) est similaire à celle rapportée dans la littérature après une allogreffe (103,104) et supérieure à celle observée, d'une manière générale, pour les patients atteints d'hémopathies (47% dans une cohorte de 113 patients du MDACC (98) et 62% dans une large étude populationnelle britannique [67% pour les patients atteints de LA] (99)). Globalement, nos résultats concernant l'intensité des soins en fin de vie sont proches de ceux rapportés par d'autres équipes en post-allogreffe, sans tenir compte de l'indication de greffe ni de la cause du décès. En effet, dans l'étude rétrospective et monocentrique de Busemann et al. portant sur 123 patients décédés après une allogreffe entre 1999 et 2013 (104), 30.1% des patients sont décédés en réanimation, 37.4% en service de médecine et 4.1% en USP (respectivement 37.1%, 23.1% et 2.6% dans notre étude). Dans cette étude, 19.5% des patients avaient reçu une ventilation invasive dans les jours précédant leur décès et 11.4% avaient reçu une chimiothérapie dans les 14 jours précédant leur décès (respectivement 32% et 21.8% dans notre étude). Nous notons également que, malgré le développement notable des SP en oncologie depuis la publication de l'étude de Busemann et al., nos résultats restent similaires. Par ailleurs, l'étude de Johnston et al. portant sur 2 135 patients décédés dans l'année suivant une allogreffe a montré que 29.6% étaient décédés sans regagner leur domicile à l'issue de l'allogreffe, ce qui est similaire aux 28.2% retrouvés dans notre étude (103). En revanche, l'intensité des soins retrouvée dans notre étude semble supérieure à celle rapportée pour l'ensemble des patients atteints de LA. Comme indiqué en introduction, Beaussant et al. ont rapporté ces éléments pour 11 531 patients atteints de LA et décédés en hospitalisation, en France, entre 2010 et 2013. 15.8% d'entre eux étaient décédés en réanimation et 6.3% en USP, 10.2% avaient reçu une ventilation invasive en fin de vie et 17.4% une chimiothérapie dans leurs derniers jours de vie (100).

Ces éléments peuvent suggérer que la réalisation d'une allogreffe serait associée à une majoration de l'intensité des soins en fin de vie, en cas de décès. Dans l'étude de Salas et al. portant sur 3 658 patients atteints de LA, en situation palliative, et décédés en hospitalisation, il existait effectivement une tendance à une intensité plus importante des soins en fin de vie chez les patients allogreffés (7.2% de l'échantillon), qui n'atteignait pas le seuil de significativité statistique. En effet, l'OR ajusté associé à

l'allogreffe dans cette étude était de 1.186 ( $p=0.345$ ) pour les soins jugés agressifs (hospitalisation prolongée, en réanimation ou aux urgences ; chimiothérapie) et de 1.335 ( $p=0.113$ ) pour les soins jugés les plus agressifs (ventilation invasive ; hémodialyse ; réanimation cardio-pulmonaire ; nutrition artificielle).

L'intensité largement plus importante des soins médicaux en fin de vie pour les patients décédés en dehors d'une rechute, mise en évidence dans notre étude, va également dans ce sens. Nous pouvons noter à ce sujet que, dans notre étude, les patients ayant rechuté ont présenté des indicateurs d'intensité des soins en fin de vie similaires voire plus favorables en comparaison avec les études de Beaussant et al. et de Salas et al. pour les patients décédés à la suite d'une hémopathie ou, plus spécifiquement, d'une LA (100,101).

#### **4.2.1. Quelle pertinence des critères d'agressivité des soins en fin de vie en hématologie et dans le cadre de l'allogreffe ?**

Au-delà de la difficulté qu'il y a à comparer les mesures d'intensité des soins en fin de vie entre les études, les indicateurs eux-mêmes peuvent faire l'objet d'une discussion. On peut s'interroger en particulier sur la pertinence de certains d'entre eux dans la population que nous avons étudiée. En effet, les critères d'agressivité des soins que nous avons employés sont largement utilisés dans le champ de l'oncologie. Toutefois, ils ont été standardisés il y a 20 ans environ et concernaient plus spécifiquement le champ de l'oncologie solide (89). Leur pertinence doit ainsi être interrogée, d'une manière générale et spécifiquement pour notre population de patients.

##### **4.2.1.1. Traitements à visée oncologique en fin de vie**

Premièrement, la poursuite des traitements à visée oncologique dans la période de fin de vie est un critère d'agressivité des soins dont la pertinence est discutable pour notre population. En effet, les circonstances de décès sont plus hétérogènes dans notre population que parmi les patients atteints de cancers solides (1,2). Dans le contexte de l'allogreffe, une proportion non négligeable des décès surviennent ainsi en dehors d'une réévolution de la maladie initiale (41% des décès dans notre étude). Pour ceux-ci, ce critère est d'interprétation difficile. De plus, la trajectoire évolutive particulière des

LA en limite l'interprétation. D'une part, l'agressivité de ces maladies fait que les rechutes surviennent brutalement, avec une évolution très rapide vers le décès. Avoir maintenu un traitement spécifique jusqu'à ce moment de rupture ne semble ainsi pas inadéquat. Un contrôle, même partiel, de la leucémie, peut également permettre une amélioration notable des symptômes qui y sont liés. D'autre part, la réponse aux traitements est très imprévisible, avec parfois une efficacité surprenante, même dans notre population de patients au pronostic très défavorable. Cette « petite chance » d'obtenir un contrôle satisfaisant de la maladie justifie dans un certain nombre de cas la décision, partagée, d'initier de nouveaux traitements même dans des situations apparemment critiques (2).

#### **4.2.1.2. Décès en milieu hospitalier ou en unité de soins palliatifs**

Par ailleurs, le critère de survenue du décès à l'hôpital fait l'objet de critiques (132). Une étude rétrospective sur un registre britannique a récemment rapporté les préférences de 453 patients décédés à la suite d'hémopathies malignes quant à leur lieu de décès, sur la base des éléments inscrits dans leurs dossiers médicaux (133). Seuls 40.6% des patients avaient désigné leur domicile comme lieu de décès souhaité dans cette étude. Cette proportion n'était pas précisée spécifiquement pour les patients atteints de LA ou allogreffés. Par ailleurs, Valentino et al. ont montré dans une étude prospective que le lieu de décès souhaité par des patients atteints de cancers dépendait du scénario clinique envisagé et évoluait au fil du temps (134). Le domicile n'était pas favorisé lorsque le scénario envisagé incluait la présence de symptômes sévères et tendait à être de moins en moins favorisé lorsque les interrogations étaient répétées au cours du temps (à l'inclusion puis tous les 3 mois durant 1 an). Le lieu de décès le plus souhaitable dépend donc largement de la situation clinique et des ressources disponibles. Les patients allogreffés présentant fréquemment des symptômes et un besoin de soins importants, il est tout à fait incertain que le domicile soit le lieu de décès souhaité par la majorité d'entre eux. Nous noterons par ailleurs que, pour des patients atteints de cancer avancé interrogés sur leurs priorités concernant la fin de vie, le fait de décéder au domicile n'arrivait qu'en 28<sup>ème</sup> position de ces priorités, selon une étude américaine (135).

Par ailleurs, les patients atteints de LA réfractaires connaissent un parcours de soin particulier. En effet, ils sont hospitalisés fréquemment et pour de longues périodes

dans les services d'hématologie, et suivis de manière très rapprochée en consultation. Il se développe ainsi une certaine proximité avec les équipes soignantes, et le service d'hématologie peut être un lieu familier procurant un sentiment de sécurité (2). De ce fait, un transfert en USP, induisant une rupture dans cette familiarité, n'est pas nécessairement souhaité par ces patients. A cela s'ajoute le fait qu'un certain nombre d'USP ne disposent pas des ressources nécessaires pour dispenser les traitements requis par ces patients, notamment un support transfusionnel adapté (1).

Ainsi, le fait que les décès au domicile ou en USP aient été rares dans notre étude (respectivement 13.5% et 3.1%) ne doit pas nécessairement être interprété comme une inadéquation avec les préférences de ces patients.

#### **4.2.1.3. Intervention des équipes spécialisées de soins palliatifs**

Plusieurs essais cliniques réalisés au début des années 2000 ont mis en évidence le bénéfice d'une prise en charge précoce par des équipes spécialisées de SP, associée à la prise en charge oncologique standard, pour les patients atteints de cancers avancés. Ces bénéfices concernaient à la fois la symptomatologie physique et psychique des patients (136–139), leur qualité de vie ressentie (136–139) ainsi que celle de leurs proches (140) et, dans certaines études, l'OS (137,138). L'implication d'équipes de SP permettait également de réduire significativement l'agressivité des soins en fin de vie estimée selon les indicateurs de Earl et al. (136–138). De ces études découle le positionnement de certaines sociétés savantes d'oncologie, à l'image de l'*American Society for Clinical Oncology*, qui recommandent l'implication précoce d'équipes spécialisées de SP dans la prise en charge de ces patients, en parallèle du traitement oncologique standard (141).

Toutefois, la plupart de ces essais n'incluaient pas de patients atteints d'hémopathies. Compte tenu de la diversité et des particularités de ces pathologies et de leurs traitements, l'extrapolation de leurs résultats au domaine de l'onco-hématologie est difficile (1). A ce jour, trois essais cliniques ont étudié spécifiquement l'intégration systématique d'une prise en charge palliative spécialisée associée aux soins standards en hématologie. El Jawahri et al. ont rapporté une étude incluant 160 patients atteints de LAM nouvellement diagnostiquée et randomisés pour recevoir soit des soins oncologiques standards associés à la visite régulière d'une équipe spécialisée de SP lors des hospitalisations, soit des soins standards uniquement (142).

Cette étude a montré un bénéfice de l'intervention en termes de qualité de vie et de symptomatologie psychique. Par ailleurs, les patients dans le bras interventionnel rapportaient plus fréquemment avoir pu discuter de leurs préférences concernant leur fin de vie et étaient moins susceptibles de recevoir une chimiothérapie dans leurs derniers jours de vie, le cas échéant. Ces résultats sont concordants avec ceux de l'essai canadien EASE évaluant l'intervention systématique d'une équipe de SP auprès de 42 patients atteints de LAM ou de LAL nouvellement diagnostiqués ou en rechute (143). Une autre étude, rapportée également par El Jawahri et al., évaluait l'intégration systématique d'une équipe de SP dans le cadre de procédures de greffes de CSH (autogreffes et allogreffes) (144,145). Un bénéfice de l'intervention était retrouvé concernant les symptômes physiques et psychiques à 2 semaines de la greffe, de même que sur les symptômes psychiques à 6 mois de la greffe. D'autres études, bien que présentant un niveau de preuve inférieur, vont également dans le sens d'une bonne acceptabilité et d'un bénéfice de l'accompagnement des patients atteints d'hémopathies, allogreffés ou non, par des équipes spécialisées de SP (146–152), suivant un modèle uniquement consultatif pour la plupart d'entre elles.

Ces éléments de la littérature appuient la pertinence d'une démarche palliative standardisée, impliquant des équipes spécialisées, dans le cadre de l'allogreffe. Toutefois, une amélioration de la corrélation entre les souhaits des patients pour leur fin de vie et leurs conditions de décès n'a pas été évaluée. Par ailleurs, l'implémentation de ce type de démarche en pratique clinique est complexe. Les résultats des essais cliniques sont en effet difficiles à extrapoler à la pratique de routine, dans des conditions institutionnelles différentes et, souvent, avec des ressources plus limitées. Les rôles respectifs des équipes d'hématologie et de SP dans le cadre de l'accompagnement des patients sont également flous. Enfin, si certaines études pointent une conception négative des SP parmi les hématologues, et pointent le fait que certains d'entre eux mettent en doute les compétences des équipes de SP pour l'accompagnement des patients allogreffés (153), les médecins de SP rapportent également des difficultés à prendre en charge ces patients. En effet, dans une étude américaine, plus de la moitié des médecins de SP interrogés rapportaient des difficultés à appréhender les trajectoires évolutives des patients allogreffés et à discuter de leur pronostic (154).

Ainsi, l'accompagnement des patients allogreffés par des spécialistes en SP apparaît particulièrement complexe et est, en conséquence, très peu standardisé. Dans notre étude, 23.1% des patients décédés avaient rencontré une équipe spécialisée de SP, avec un délai médian entre la première rencontre et le décès de 12 jours. Surtout, l'ensemble des patients pour lesquels une équipe spécialisée de SP est intervenue étaient dans une situation de cancer actif (il ne s'agissait pas de la LA initiale pour un seul patient qui est décédé d'un second cancer). Cela illustre la difficulté particulière à intégrer des équipes spécialisées de SP à l'accompagnement des patients qui ne présentent pas de cancer actif et, plus largement, à faire co-exister un objectif de guérison et une démarche d'accompagnement holistique qui envisage la survenue du décès et les conditions dans lesquelles celui-ci pourrait avoir lieu. Cette difficulté à penser le fait de « mourir guéri » à la suite d'une allogreffe est bien décrite par des approches qualitatives dans le domaine des sciences humaines (155). Notre étude suggère que cette difficulté se répercute sur les trajectoires de fin de vie des patients, ceux qui « meurent guéris » recevant des soins médicaux plus agressifs en fin de vie.

#### **4.2.2. Préférences concernant la fin de vie dans le cadre de l'allogreffe**

Est-ce à dire que les soins médicaux reçus en fin de vie par les patients auxquels nous nous sommes intéressés ne coïncident pas avec leurs préférences ? Comme nous l'avons présenté en introduction, les indicateurs utilisés pour évaluer les conditions de fin de vie des personnes visent, principalement, à évaluer la concordance entre ces conditions et celles qui sont jugées souhaitables. Il convient alors de s'interroger sur ces conditions jugées souhaitables, sur ce qui pourrait contribuer à une « bonne » mort dans le contexte spécifique que nous étudions. Certaines études ont rapporté les préférences concernant leur fin de vie de patients atteints de cancers avancés (135,156). Toutefois, d'autres ont souligné le fait que ces préférences étaient largement influencées par le contexte clinique et évoluaient avec celui-ci (134). Il est donc délicat d'extrapoler au contexte que nous avons étudié les préférences déclarées par des patients dans d'autres situations. A notre connaissance, aucune étude ne rapporte les préférences concernant la fin de vie des patients engagés dans une procédure d'allogreffe, ni leur éventuelle évolution au fil du temps ou selon le contexte

clinique. Par ailleurs, certains auteurs ont mis en avant le caractère normatif de la représentation d'une « bonne » mort, et la distance qui existe souvent entre ce discours normatif et l'expérience vécue par les personnes en fin de vie (156,157).

Ces éléments nous incitent à faire preuve de prudence dans l'interprétation des données concernant les conditions de fin de vie des patients que nous avons étudiées. Ils pointent également l'importance des discussions concernant l'éventualité du décès.

### **4.3. Perspectives concernant l'accompagnement des patients allogreffés pour une leucémie aiguë non contrôlée**

Il nous semble que ce travail souligne différents points de complexité de la trajectoire des patients qui reçoivent une allogreffe pour une LA en situation évolutive :

- Si l'allogreffe constitue, légitimement, un espoir de rémission voire de guérison pour ces patients, elle ne comble ces espoirs que pour un quart à un tiers d'entre eux environ, et probablement moins pour les patients atteints de LAL. La trajectoire de ces patients reste de plus difficilement prévisible à partir des éléments pré-greffe.
- Les meilleures modalités de la stratégie d'allogreffe restent difficiles à définir. La stratégie de prise en charge en post-greffe est également dépendante de l'évolution clinique et est fréquemment bouleversée pour ces patients. Par ailleurs, les innovations thérapeutiques qui apportent des perspectives intéressantes sont peu évaluées dans ce contexte.
- Une proportion notable de patients décède rapidement à la suite de l'allogreffe, souvent en dehors d'une rechute de leur maladie. Ces patients reçoivent plus fréquemment des soins médicaux qui peuvent être jugés agressifs en fin de vie.

La connaissance de ces éléments nous paraît utile en vue d'adapter la démarche d'accompagnement palliatif de ces patients. Notons que ce type de démarche, qui a pour objet principal d'anticiper la survenue éventuelle du décès (158), n'est en aucun cas absente de la prise en charge médicale « standard » des patients. Comme l'ont montré certains travaux, les hématologues réalisent un accompagnement palliatif des patients qu'ils soignent tout au long de leur parcours de soin (159). Ainsi, les axes de

réflexion dans ce domaine portent essentiellement sur l'adaptation de cette démarche aux enjeux spécifiques des différentes trajectoires de maladie et sur les modalités de collaboration avec des équipes spécialisées en fonction de ces enjeux. S'agissant d'accompagnement palliatif, la perception de ce terme par les différents acteurs, en particulier les patients, joue un rôle important.

#### **4.3.1. Quelle perception des soins palliatifs par les patients recevant une allogreffe ?**

Plusieurs études rapportent une réticence des hématologues à s'engager dans des discussions au sujet de la fin de vie et des soins palliatifs avec leurs patients, liée principalement à leur crainte de faire « perdre espoir » aux patients et de rompre une relation de confiance qu'ils ont pu établir avec eux (3,153,160). Afin de comprendre à quel point ces craintes sont fondées dans le contexte des greffes de CSH, Barata et al. ont rapporté récemment une étude menée auprès de patients ayant reçu une autogreffe ou une allogreffe, visant à identifier leur perception des SP (161). Cette étude, menée aux Etats-Unis, incluait 249 patients, dont 92 avaient reçu une allogreffe, et reposait sur la réponse à un questionnaire.

Dans cette étude, 63% des répondants étaient en désaccord avec la proposition « *Palliative care is exclusively for people who are at the last six months of life* »<sup>3</sup> ; 69% étaient en désaccord avec la proposition « *Palliative care encourages people to stop treatment aimed at curing their illness* » ; et 70% étaient en désaccord avec la proposition « *When people receive palliative care, they must give up their other doctors* ». Bien que les proportions de patients déclarant être incertains de la réponse à ces questions soient importantes (respectivement 35%, 29% et 28%), ces résultats ne vont pas dans le sens des craintes alléguées par les hématologues. Par ailleurs, dans une autre partie du questionnaire, les patients étaient interrogés sur ce qu'ils ressentiraient si une rencontre avec une équipe de SP leur était proposée. Seuls 16% indiquaient que cela leur ferait penser que leur maladie est incontrôlable ou qu'ils sont « *at the end of the road* », et 83% étaient en accord avec la proposition « *I would think my doctor really cares about what is happening to me* ». Enfin, une minorité de patients

---

<sup>3</sup> Nous reprenons la formulation originale en anglais pour la majorité des propositions afin de ne pas en modifier le sens.

déclaraient que le terme « *palliative care* » les rendait anxieux, stressés, déprimés ou effrayés (respectivement 32%, 22%, 15% et 21%).

Cette étude peut évidemment être largement critiquée. En particulier, la méthodologie de recueil par questionnaire expose à un biais de désirabilité important, inévaluable par le chercheur, et les réponses peuvent être largement influencées par la présentation du questionnaire. Toutefois, ces éléments vont dans le sens d'une bonne acceptabilité, voire d'une demande des patients, à aborder avec leur équipe soignante le sujet de la fin de vie. Booker et al. (160), dans une étude reposant sur des entretiens semi-directifs menés auprès de 8 patients ayant reçu une auto ou une allogreffe, 16 soignants et 4 proches de patients, parvenaient à des conclusions similaires (cette étude était menée dans un centre canadien).

Nous notons que ces études évaluent explicitement la perception par les patients des SP, dans des centres universitaires nord-américains. L'organisation des filières de SP est différente en France et il n'est pas évident que ces résultats soient directement transposables à notre pratique locale. Toutefois, elles mettent en avant l'acceptabilité, pour les patients recevant une greffe de CSH, d'envisager et d'anticiper l'éventualité de leur décès. Selon Button et al., sur la base d'une étude par questionnaire auprès de patients australiens atteints d'hémopathies malignes, cela est d'autant plus vrai que les patients ont connaissance d'un pronostic défavorable et la plupart des patients souhaiteraient dans ce cas qu'une discussion au sujet de la fin de vie soit initiée par leurs soignants (162). Cela, en plus des résultats de notre étude, appuie la pertinence d'une démarche d'accompagnement palliative, reposant avant tout sur la planification des soins futurs (PSF), pour les patients allogreffés avec une LA évolutive.

### **4.3.2. Démarche de planification des soins futurs**

Une démarche de planification des soins futurs<sup>4</sup> désigne un processus de discussion avec le patient « *concernant ses valeurs et ses souhaits pour sa santé future et ses préférences concernant les soins et les traitements qu'il pourrait recevoir, particulièrement au sujet de sa fin de vie* » (158). Outre la rédaction de documents formels tels que les directives anticipées ou la désignation d'une personne de

---

<sup>4</sup> Dénomination retenue par la HAS, correspondant à la traduction de l'anglais « *Advance Care Planning* ».

confiance, cette démarche suppose une discussion ouverte concernant la possible survenue du décès, et vise à comprendre les attentes du patient et de ses proches concernant la fin de vie.

Ce type de démarche, pour les patients atteints de maladies graves est associé notamment à une amélioration de la qualité de vie et à une réduction de l'agressivité des soins en fin de vie, conduisant à des soins de fin de vie plus cohérents avec leurs préférences (163,164). Les quelques études concernant la PSF dans le cadre de l'allogreffe retrouvent des résultats similaires (165).

### **4.3.3. Démarche palliative pour les patients recevant une allogreffe : recommandations de la SFGM-TC**

Du fait des nombreux points de complexité que nous avons présentés, la démarche d'accompagnement palliatif dans le cadre de l'allogreffe est très peu standardisée. A notre connaissance, la SFGM-TC est le seul groupe à avoir publié, en 2021, des recommandations concernant l'accompagnement palliatif des patients recevant une allogreffe (117). Celles-ci s'appuient sur une revue de la littérature et sur l'interrogation par questionnaire d'un panel de soignants issus d'équipes d'allogreffe et de soins palliatifs, dans le cadre d'un atelier d'harmonisation des pratiques.

Ces recommandations mettent premièrement l'accent sur l'importance de la discussion des objectifs de soin, avant allogreffe puis régulièrement, avec les patients et au sein des équipes soignantes. L'information sur les bénéfices attendus, les incertitudes et les risques encourus apparaît centrale dans ces discussions. Elle devrait s'accompagner d'une information sur la prise en charge palliative. Une démarche de PSF devrait faire partie intégrante de ces discussions tout au long du parcours d'allogreffe. Dans ce cadre, la rédaction de directives anticipées ou la désignation d'une personne de confiance peuvent être proposées. Une réflexion sur la proportionnalité des soins devrait en outre être menée tout au long du parcours d'allogreffe, en équipe et/ou avec les patients. Dans les situations particulièrement défavorables, cette question, et celle du niveau d'engagement thérapeutique approprié, devraient être soulevées systématiquement dès les discussions préalables à la réalisation de l'allogreffe.

Deuxièmement, l'importance de la collaboration entre les différents professionnels est largement soulignée, afin d'assurer la cohérence de la prise en charge. En équipe, cette collaboration passe par des temps d'échange et de délibération pluridisciplinaires. Les équipes de SP peuvent être amenées à intervenir d'une manière intégrée à la prise en charge hématologique, suivant un principe de non-substitution. Leur sollicitation pour les réflexions concernant la proportionnalité des soins est recommandée et elles peuvent être un support pour les discussions concernant les objectifs de soin et dans la démarche de PSF. En tant que tiers, elles peuvent participer aux discussions d'équipe, apportant un regard extérieur et une expertise différente de celle des équipes d'allogreffe. Une collaboration efficace avec ces équipes nécessite que les personnes impliquées (patient, entourage, équipes soignantes) disposent des informations nécessaires pour comprendre l'intérêt et les modalités de leur intervention.

Ces recommandations, récentes, apportent une base solide pour le développement d'une approche palliative pluridisciplinaire dans le cadre de l'allogreffe. Leur mise en application et leurs effets sur les conditions de fin de vie des patients n'ont cependant pas pu être évalués à ce jour.

Au final, ce travail concernant les patients allogreffés pour une LA en situation évolutive nous semble apporter une vision assez globale de la trajectoire de ces patients, dans l'optique d'une démarche d'accompagnement pluridisciplinaire fondée sur la compréhension, par l'ensemble des acteurs, des multiples enjeux de la procédure d'allogreffe dans ce contexte.

#### **4.4. Limites de l'étude**

Comme nous l'avons déjà évoqué, notre étude comporte bien entendu un certain nombre de limites. Sa nature rétrospective expose à plusieurs biais et notamment à un biais d'information. Les données ont en effet été obtenues à partir de dossiers

médicaux qui peuvent contenir des erreurs ou être incomplets, notamment concernant l'évaluation des conditions de fin de vie des patients.

La nature rétrospective de notre étude expose également à un biais de sélection et nous avons fait le choix de nous limiter à une population restreinte : les patients allogreffés pour une LA en situation évolutive. Ainsi, l'extrapolation de nos résultats est limitée et notre étude ne permet pas de tirer de conclusion sur les effets de l'allogreffe en comparaison à d'autres approches.

## 5. CONCLUSION

Le pronostic des patients atteints de leucémies aiguës non contrôlées par les traitements standards est particulièrement défavorable. L'allogreffe occupe une place importante dans les stratégies de traitement qui peuvent leur être proposées. Nous avons pu confirmer que ce traitement pouvait constituer une option curative pour certains patients atteints de LAM, avec une survie globale à 2 ans de 30.1% dans ce groupe. Pour les patients atteints de LAL non contrôlée, notre étude met en doute le potentiel curatif de l'allogreffe, bien que d'autres données de la littérature puissent être plus encourageantes. Les enjeux de ces greffes, sans véritable alternative thérapeutique, sont multiples et la gestion à la fois rapide et globale de leur parcours de soin apparaît aussi importante que complexe. L'identification rapide d'un donneur est un enjeu et notre étude appuie la faisabilité d'une greffe à partir d'un donneur alternatif dans ce contexte. Cependant, malgré l'optimisation des procédures de greffe et les espoirs apportés par les innovations thérapeutiques, une survie prolongée n'apparaît atteignable que pour une minorité de patients à l'heure actuelle. Pour ceux qui sont décédés dans les suites de l'allogreffe, notre étude a mis en évidence une fréquence importante de soins médicaux intenses voire agressifs en fin de vie. Ainsi, tout cumulé, 31.9% des patients que nous avons inclus sont décédés dans un service de réanimation et 24.2% ont été hospitalisés continuellement entre leur greffe et le moment de leur décès. Nous avons pu montrer que les conditions de fin de vie étaient significativement différentes entre les patients décédés à la suite d'une rechute de leur leucémie et les patients dont le décès n'était pas lié à la leucémie. Cela illustre dans les faits un point de complexité majeur de la trajectoire de ces patients : 40% d'entre eux meurent « guéris », et cette issue reste difficile à appréhender et à anticiper.

Aussi, la démarche d'accompagnement palliatif de ces patients, axée particulièrement sur la planification des soins futurs, apparaît être un enjeu non moins important, et non moins complexe, de leur parcours de soin. Des équipes spécialisées de soins palliatifs peuvent être sollicitées dans ce cadre, bien que leur place soit peu définie. La reconnaissance des enjeux et des points de complexité de la trajectoire de ces patients, qui sont pointés par ce travail, par les différents professionnels, nous semble pouvoir favoriser la pluridisciplinarité de la démarche d'accompagnement.

# BIBLIOGRAPHIE

1. El-Jawahri A, Nelson AM, Gray TF, Lee SJ, LeBlanc TW. Palliative and End-of-Life Care for Patients With Hematologic Malignancies. *J Clin Oncol*. 20 mars 2020;38(9):944-53.
2. Moreau S, Prod'homme C. Chapitre 26. Soins palliatifs en hématologie. In: Manuel de soins palliatifs [Internet]. Paris: Dunod; 2020 [cité 25 juill 2023]. p. 678-94. (Guides Santé Social; vol. 5e éd.). Disponible sur: <https://www.cairn.info/manuel-de-soins-palliatifs--9782100810482-p-678.htm>
3. Prod'homme C, Jacquemin D, Touzet L, Aubry R, Daneault S, Knoops L. Barriers to end-of-life discussions among hematologists: A qualitative study. *Palliat Med*. mai 2018;32(5):1021-9.
4. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, Gaidzik VI, Paschka P, Roberts ND, et al. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 9 juin 2016;374(23):2209-21.
5. Pui CH, Relling MV, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 8 avr 2004;350(15):1535-48.
6. Shallis RM, Wang R, Davidoff A, Ma X, Zeidan AM. Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges. *Blood Rev*. juill 2019;36:70-87.
7. Brown KF, Rungay H, Dunlop C, Ryan M, Quartly F, Cox A, et al. The fraction of cancer attributable to modifiable risk factors in England, Wales, Scotland, Northern Ireland, and the United Kingdom in 2015. *Br J Cancer*. 17 avr 2018;118(8):1130-41.
8. Saygin C, Kishtagari A, Cassaday RD, Reizine N, Yurkiewicz I, Liedtke M, et al. Therapy-related acute lymphoblastic leukemia is a distinct entity with adverse genetic features and clinical outcomes. *Blood Adv*. 23 déc 2019;3(24):4228-37.
9. Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, Craddock C, DiNardo CD, Dombret H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood*. 22 sept 2022;140(12):1345-77.
10. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol*. août 1976;33(4):451-8.
11. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. juill 2022;36(7):1703-19.
12. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 15 sept 2022;140(11):1200-28.
13. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. juill 2022;36(7):1720-48.
14. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results program - Cancer Stat Facts [Internet]. 2023 [cité 5 juill 2023]. Disponible sur: <https://seer.cancer.gov/statfacts/>
15. Santé Publique France. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 - Hémopathies malignes : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim [Internet]. 2019 [cité 7 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-france-metropolitaine-entre-1990-et-2018-hemopathies-malignes-etude-a-pa>

16. Miranda-Filho A, Piñeros M, Ferlay J, Soerjomataram I, Monnereau A, Bray F. Epidemiological patterns of leukaemia in 184 countries: a population-based study. *Lancet Haematol.* janv 2018;5(1):e14-24.
17. Santé Publique France. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - Leucémies aiguës myéloïdes [Internet]. 2019 [cité 5 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-france-metropolitaine-1989-2018-leucemies-aigues-myeloides>
18. Pulte D, Jansen L, Brenner H. Changes in long term survival after diagnosis with common hematologic malignancies in the early 21st century. *Blood Cancer J.* 13 mai 2020;10(5):1-8.
19. Santé Publique France. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 - Leucémie / lymphome lymphoblastique à cellules précurseurs (B, T ou SAI) [Internet]. 2019 [cité 5 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/survie-des-personnes-atteintes-de-cancer-en-france-metropolitaine-1989-2018-leucemies-aigues-myeloides>
20. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet.* 22 mars 2008;371(9617):1030-43.
21. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood.* 26 janv 2017;129(4):424-47.
22. Samra B, Jabbour E, Ravandi F, Kantarjian H, Short NJ. Evolving therapy of adult acute lymphoblastic leukemia: state-of-the-art treatment and future directions. *Journal of Hematology & Oncology.* 5 juin 2020;13(1):70.
23. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 17 sept 2015;373(12):1136-52.
24. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, Slovak ML, Willman CL, Godwin JE, et al. Age and acute myeloid leukemia. *Blood.* 1 mai 2006;107(9):3481-5.
25. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 13 août 2020;383(7):617-29.
26. DeWolf S, Tallman MS. How I treat relapsed or refractory AML. *Blood.* 27 août 2020;136(9):1023-32.
27. Ferguson P, Hills RK, Grech A, Betteridge S, Kjeldsen L, Dennis M, et al. An operational definition of primary refractory acute myeloid leukemia allowing early identification of patients who may benefit from allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica.* nov 2016;101(11):1351-8.
28. Ganzel C, Sun Z, Cripe LD, Fernandez HF, Douer D, Rowe JM, et al. Very poor long-term survival in past and more recent studies for relapsed AML patients: The ECOG-ACRIN experience. *Am J Hematol.* août 2018;93(8):1074-81.
29. Gyurkocza B, Lazarus HM, Giral S. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with AML not achieving remission: potentially curative therapy. *Bone Marrow Transplant.* août 2017;52(8):1083-90.
30. Gökbüget N, Dombret H, Ribera JM, Fielding AK, Advani A, Bassan R, et al. International reference analysis of outcomes in adults with B-precursor Ph-negative relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* déc 2016;101(12):1524-33.
31. Desjonquères A, Chevallier P, Thomas X, Huguet F, Leguay T, Bernard M, et al. Acute lymphoblastic leukemia relapsing after first-line pediatric-inspired therapy: a retrospective GRAALL study. *Blood Cancer Journal.* déc 2016;6(12):e504-e504.

32. Othus M, Appelbaum FR, Petersdorf SH, Kopecky KJ, Slovak M, Nevill T, et al. Fate of patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia who fail primary induction therapy. *Biol Blood Marrow Transplant.* mars 2015;21(3):559-64.
33. Jabbour E, Short NJ, Jain N, Haddad FG, Welch MA, Ravandi F, et al. The evolution of acute lymphoblastic leukemia research and therapy at MD Anderson over four decades. *J Hematol Oncol.* 16 mars 2023;16(1):22.
34. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Acute Myeloid Leukemia. 2023.
35. McMahon CM, Perl AE. Management of primary refractory acute myeloid leukemia in the era of targeted therapies. *Leuk Lymphoma.* mars 2019;60(3):583-97.
36. Frey NV. Relapsed ALL: CAR T vs transplant vs novel therapies. *Hematology.* 10 déc 2021;2021(1):1-6.
37. Shah BD, Ghobadi A, Oluwole O, Logan A, Boissel N, Rd C, et al. KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study. *Lancet (London, England)* [Internet]. 8 juill 2021 [cité 9 sept 2023];398(10299). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34097852/>
38. Bayraktar UD, Milton DR, Guindani M, Rondon G, Chen J, Al-Atrash G, et al. Optimal Threshold and Time of Absolute Lymphocyte Count Assessment for Outcome Prediction after Bone Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* mars 2016;22(3):505-13.
39. Copelan EA. Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *New England Journal of Medicine.* 27 avr 2006;354(17):1813-26.
40. Sweeney C, Vyas P. The Graft-Versus-Leukemia Effect in AML. *Front Oncol.* 19 nov 2019;9:1217.
41. Jamil MO, Mineishi S. State-of-the-art acute and chronic GVHD treatment. *Int J Hematol.* mai 2015;101(5):452-66.
42. Storb. HSCT: Historical Perspective. In: *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies.* 7th ed. 2019. Cham: Springer International Publishing : Imprint: Springer; 2019.
43. Amouzegar A, Dey BR, Spitzer TR. Peripheral Blood or Bone Marrow Stem Cells? Practical Considerations in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Transfus Med Rev.* janv 2019;33(1):43-50.
44. Penack O, Peczynski C, Mohty M, Yakoub-Agha I, de la Camara R, Glass B, et al. Association of pre-existing comorbidities with outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation. A retrospective analysis from the EBMT. *Bone Marrow Transplant.* févr 2022;57(2):183-90.
45. Gooley TA, Chien JW, Pergam SA, Hingorani S, Sorrow ML, Boeckh M, et al. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *N Engl J Med.* 25 nov 2010;363(22):2091-101.
46. Duval M, Klein JP, He W, Cahn JY, Cairo M, Camitta BM, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for acute leukemia in relapse or primary induction failure. *J Clin Oncol.* 10 août 2010;28(23):3730-8.
47. Chevallier P, Labopin M, Milpied N, Bilger K, Socié G, Yakoub-Agha I, et al. Outcomes of adults with active or progressive hematological malignancies at the time of allo-SCT: a survey from the Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC). *Bone Marrow Transplant.* mars 2014;49(3):361-5.

48. Connor MP, Loren AW, Hexner EO, Martin ME, Gill SI, Luger SM, et al. Clofarabine and Busulfan Myeloablative Conditioning in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Patients With Active Myeloid Malignancies. *Transplant Cell Ther.* févr 2023;29(2):113-8.
49. Nagler A, Labopin M, Dholaria B, Ciceri F, Fraccaroli A, Blaise D, et al. Impact of Cytogenetic Risk on Outcomes of Non-T-Cell-Depleted Haploidentical Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia. *Transplant Cell Ther.* nov 2022;28(11):773.e1-773.e8.
50. Olson AL, Saliba RM, Oran B, Chen J, Alousi A, Ahmed S, et al. Cytogenetics and Blast Count Determine Transplant Outcomes in Patients with Active Acute Myeloid Leukemia. *Acta Haematol.* 2021;144(1):74-81.
51. Poiani M, Labopin M, Battipaglia G, Beelen DW, Tischer J, Finke J, et al. The impact of cytogenetic risk on the outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia: On behalf of the acute leukemia working party (ALWP) of the European group for blood and marrow transplantation (EBMT). *Am J Hematol.* janv 2021;96(1):40-50.
52. Steckel NK, Groth C, Mikesch JH, Trenschele R, Ottinger H, Kordelas L, et al. High-dose melphalan-based sequential conditioning chemotherapy followed by allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in adult patients with relapsed or refractory acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol.* mars 2018;180(6):840-53.
53. Tachibana T, Kanda J, Ishizaki T, Najima Y, Tanaka M, Doki N, et al. Prognostic index for patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia who underwent hematopoietic cell transplantation: a KSGCT multicenter analysis. *Leukemia.* nov 2019;33(11):2610-8.
54. Wang L, Devillier R, Wan M, Decroocq J, Tian L, Fürst S, et al. Clinical outcome of FLAG-IDA chemotherapy sequential with Flu-Bu3 conditioning regimen in patients with refractory AML: a parallel study from Shanghai Institute of Hematology and Institut Paoli-Calmettes. *Bone Marrow Transplant.* mars 2019;54(3):458-64.
55. Baron F, Labopin M, Ruggeri A, Ehninger G, Bonifazi F, Stelljes M, et al. Umbilical cord blood versus unrelated donor transplantation in adults with primary refractory or relapsed acute myeloid leukemia: a report from Eurocord, the Acute Leukemia Working Party and the Cord Blood Committee of the Cellular Therapy and Immunobiology Working Party of the EBMT. *Blood Cancer J.* 12 avr 2019;9(4):46.
56. Battipaglia G, Boumendil A, Labopin M, Ciceri F, Tischer J, Stelljes M, et al. Unmanipulated haploidentical versus HLA-matched sibling allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in relapsed/refractory acute myeloid leukemia: a retrospective study on behalf of the ALWP of the EBMT. *Bone Marrow Transplant.* sept 2019;54(9):1499-510.
57. Brissot E, Labopin M, Ehninger G, Stelljes M, Brecht A, Ganser A, et al. Haploidentical versus unrelated allogeneic stem cell transplantation for relapsed/refractory acute myeloid leukemia: a report on 1578 patients from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Haematologica.* mars 2019;104(3):524-32.
58. Decroocq J, Itzykson R, Vigouroux S, Michallet M, Yakoub-Agha I, Huynh A, et al. Similar outcome of allogeneic stem cell transplantation after myeloablative and sequential conditioning regimen in patients with refractory or relapsed acute myeloid leukemia: A study from the Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire. *Am J Hematol.* mars 2018;93(3):416-23.
59. Ringdén O, Labopin M, Schmid C, Sadeghi B, Polge E, Tischer J, et al. Sequential chemotherapy followed by reduced-intensity conditioning and allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in adult patients with relapse or refractory acute myeloid leukaemia: a survey from the Acute Leukaemia Working Party of EBMT. *Br J Haematol.* févr 2017;176(3):431-9.

60. Liu N, Ning HM, Hu LD, Jiang M, Xu C, Hu JW, et al. Outcome of myeloablative allogeneic peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation for refractory/relapsed AML patients in NR status. *Leuk Res.* déc 2015;39(12):1375-81.
61. Brissot E, Labopin M, Stelljes M, Ehninger G, Schwerdtfeger R, Finke J, et al. Comparison of matched sibling donors versus unrelated donors in allogeneic stem cell transplantation for primary refractory acute myeloid leukemia: a study on behalf of the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *J Hematol Oncol.* 24 juin 2017;10(1):130.
62. Kosińska A, Węglarz P, Kocłoga A, Wiczorkiewicz-Kabut A, Woźniczka K, Armatys A, et al. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia: A Single-Centre Experience. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* janv 2023;23(1):28-39.
63. Robinson TM, O'Donnell PV, Fuchs EJ, Luznik L. Haploidentical bone marrow and stem cell transplantation: experience with post-transplantation cyclophosphamide. *Semin Hematol.* avr 2016;53(2):90-7.
64. Niederwieser D, Lange T, Cross M, Basara N, Al-Ali H. Reduced intensity conditioning (RIC) haematopoietic cell transplants in elderly patients with AML. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2006;19(4):825-38.
65. Schmid C, Schleuning M, Schwerdtfeger R, Hertenstein B, Mischak-Weissinger E, Bunjes D, et al. Long-term survival in refractory acute myeloid leukemia after sequential treatment with chemotherapy and reduced-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. *Blood.* 1 août 2006;108(3):1092-9.
66. Mohty M, Malard F, Blaise D, Milpied N, Socié G, Huynh A, et al. Sequential regimen of clofarabine, cytosine arabinoside and reduced-intensity conditioned transplantation for primary refractory acute myeloid leukemia. *Haematologica.* janv 2017;102(1):184-91.
67. Loke J, Malladi R, Moss P, Craddock C. The role of allogeneic stem cell transplantation in the management of acute myeloid leukaemia: a triumph of hope and experience. *Br J Haematol.* janv 2020;188(1):129-46.
68. Lu Y, Zhao YL, Zhang JP, Xiong M, Cao XY, Liu DY, et al. Unmanipulated haplo-identical donor transplantation compared with identical sibling donor had better anti-leukemia effect for refractory/relapsed acute myeloid leukemia not in remission status. *Ann Hematol.* déc 2020;99(12):2911-25.
69. Matsuda K, Konuma T, Fuse K, Masuko M, Kawamura K, Hirayama M, et al. Comparison of transplant outcomes between haploidentical transplantation and single cord blood transplantation in non-remission acute myeloid leukaemia: A nationwide retrospective study. *Br J Haematol.* avr 2023;201(1):106-13.
70. Shimomura Y, Sobue T, Hirabayashi S, Kondo T, Mizuno S, Kanda J, et al. Comparing cord blood transplantation and matched related donor transplantation in non-remission acute myeloid leukemia. *Leukemia.* avr 2022;36(4):1132-8.
71. Baron F, Labopin M, Tischer J, Ciceri F, Raiola AM, Blaise D, et al. Comparison of HLA-mismatched unrelated donor transplantation with post-transplant cyclophosphamide versus HLA-haploidentical transplantation in patients with active acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant.* nov 2022;57(11):1657-63.
72. Kolb HJ, Schmid C. The FLAMSA concept-past and future. *Ann Hematol.* sept 2020;99(9):1979-88.
73. Rodríguez-Arbolí E, Labopin M, Eder M, Brecht A, Blau IW, Huynh A, et al. Augmented FLAMSA-Bu versus FluBu2 reduced-intensity conditioning in patients with active relapsed/refractory acute myeloid leukemia: an EBMT analysis. *Bone Marrow Transplant.* juin 2022;57(6):934-41.

74. Rodríguez-Arbolí E, Labopin M, Tischer J, Brecht A, Ganser A, Finke J, et al. FLAMSA-Based Reduced-Intensity Conditioning versus Myeloablative Conditioning in Younger Patients with Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia with Active Disease at the Time of Allogeneic Stem Cell Transplantation: An Analysis from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* nov 2020;26(11):2165-73.
75. Heinicke T, Labopin M, Polge E, Stelljes M, Ganser A, Tischer J, et al. Evaluation of six different types of sequential conditioning regimens for allogeneic stem cell transplantation in relapsed/refractory acute myelogenous leukemia - a study of the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Leuk Lymphoma.* févr 2021;62(2):399-409.
76. Duléry R, Ménard AL, Chantepie S, El-Cheikh J, François S, Delage J, et al. Sequential Conditioning with Thiotepa in T Cell- Replete Hematopoietic Stem Cell Transplantation for the Treatment of Refractory Hematologic Malignancies: Comparison with Matched Related, Haplo-Mismatched, and Unrelated Donors. *Biol Blood Marrow Transplant.* mai 2018;24(5):1013-21.
77. Saraceni F, Labopin M, Brecht A, Kröger N, Eder M, Tischer J, et al. Fludarabine-treosulfan compared to thiotepa-busulfan-fludarabine or FLAMSA as conditioning regimen for patients with primary refractory or relapsed acute myeloid leukemia: a study from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *J Hematol Oncol.* 25 avr 2019;12(1):44.
78. Owattanapanich W, Ungprasert P, Wais V, Kungwankiattichai S, Bunjes D, Kuchenbauer F. FLAMSA-RIC for Stem Cell Transplantation in Patients with Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 11 sept 2019;8(9):1437.
79. Le Bourgeois A, Labopin M, Marçais A, de Latour RP, Blaise D, Chantepie S, et al. Sequential allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for active refractory/relapsed myeloid malignancies: results of a reduced-intensity conditioning preceded by clofarabine and cytosine arabinoside, a retrospective study on behalf of the SFGM-TC. *Ann Hematol.* août 2020;99(8):1855-62.
80. Gavriilaki E, Sakellari I, Labopin M, Bornhäuser M, Hamladji RM, Casper J, et al. Survival advantage of treosulfan plus fludarabine (FT14) compared to busulfan plus fludarabine (FB4) in active acute myeloid leukemia post allogeneic transplantation: an analysis from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Acute Leukemia Working Party (ALWP). *Bone Marrow Transplant.* 7 juill 2023;
81. Greil C, Engelhardt M, Ihorst G, Duque-Afonso J, Shoumariyeh K, Bertz H, et al. Prognostic factors for survival after allogeneic transplantation in acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant.* avr 2021;56(4):841-52.
82. Pavlů J, Labopin M, Zoellner AK, Sakellari I, Stelljes M, Finke J, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for primary refractory acute lymphoblastic leukemia: A report from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Cancer.* 1 juin 2017;123(11):1965-70.
83. Bazarbachi AH, Al Hamed R, Labopin M, Afanasyev B, Hamladji RM, Beelen D, et al. Allogeneic stem-cell transplantation with sequential conditioning in adult patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia: a report from the EBMT Acute Leukemia Working Party. *Bone Marrow Transplant.* mars 2020;55(3):595-602.
84. Nagler A, Labopin M, Swoboda R, Pioltelli P, Arat M, Yakoub-Agha I, et al. Haploidentical Versus Matched Sibling Donor Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Adult Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia: A Study From the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Hemasphere.* nov 2022;6(11):e790.
85. Hales S, Zimmermann C, Rodin G. Review: the quality of dying and death: a systematic review of measures. *Palliat Med.* mars 2010;24(2):127-44.

86. Steinhauser KE, Tulskey JA. Defining a 'good' death. In: Cherny N, Fallon M, Kaasa S, Portenoy RK, Currow DC, éditeurs. *Oxford Textbook of Palliative Medicine* [Internet]. Oxford University Press; 2015 [cité 22 août 2023]. p. 0. Disponible sur: <https://doi.org/10.1093/med/9780199656097.003.0008>
87. Wright AA, Keating NL, Balboni TA, Matulonis UA, Block SD, Prigerson HG. Place of death: correlations with quality of life of patients with cancer and predictors of bereaved caregivers' mental health. *J Clin Oncol*. 10 oct 2010;28(29):4457-64.
88. Earle CC, Neville BA, Landrum MB, Ayanian JZ, Block SD, Weeks JC. Trends in the Aggressiveness of Cancer Care Near the End of Life. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 21 sept 2016 [cité 10 juin 2022]; Disponible sur: <http://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2004.08.136>
89. Earle CC, Park ER, Lai B, Weeks JC, Ayanian JZ, Block S. Identifying potential indicators of the quality of end-of-life cancer care from administrative data. *J Clin Oncol*. 15 mars 2003;21(6):1133-8.
90. Manitta V, Zordan R, Cole-Sinclair M, Nandurkar H, Philip J. The symptom burden of patients with hematological malignancy: a cross-sectional observational study. *J Pain Symptom Manage*. sept 2011;42(3):432-42.
91. Hochman MJ, Yu Y, Wolf SP, Samsa GP, Kamal AH, LeBlanc TW. Comparing the Palliative Care Needs of Patients With Hematologic and Solid Malignancies. *J Pain Symptom Manage*. janv 2018;55(1):82-88.e1.
92. Rodin G, Yuen D, Mischitelle A, Minden MD, Brandwein J, Schimmer A, et al. Traumatic stress in acute leukemia. *Psychooncology*. févr 2013;22(2):299-307.
93. El-Jawahri AR, Vandusen HB, Traeger LN, Fishbein JN, Keenan T, Gallagher ER, et al. Quality of life and mood predict posttraumatic stress disorder after hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer*. 1 mars 2016;122(5):806-12.
94. Batty GD, Russ TC, Stamatakis E, Kivimäki M. Psychological distress in relation to site specific cancer mortality: pooling of unpublished data from 16 prospective cohort studies. *BMJ*. 25 janv 2017;356:j108.
95. Simon ST, Pralong A, Hallek M, Scheid C, Holtick U, Herling M. What is known about palliative care in adult patients with allogeneic stem cell transplantation (allo-SCT)? *Ann Hematol*. juin 2021;100(6):1377-89.
96. Fadul NA, El Osta B, Dalal S, Poulter VA, Bruera E. Comparison of symptom burden among patients referred to palliative care with hematologic malignancies versus those with solid tumors. *J Palliat Med*. avr 2008;11(3):422-7.
97. LeBlanc TW, Smith JM, Currow DC. Symptom burden of haematological malignancies as death approaches in a community palliative care service: a retrospective cohort study of a consecutive case series. *Lancet Haematol*. août 2015;2(8):e334-338.
98. Hui D, Didwaniya N, Vidal M, Shin SH, Chisholm G, Roquemore J, et al. Quality of end-of-life care in patients with hematologic malignancies: a retrospective cohort study. *Cancer*. 15 mai 2014;120(10):1572-8.
99. Howell DA, Roman E, Cox H, Smith AG, Patmore R, Garry AC, et al. Destined to die in hospital? Systematic review and meta-analysis of place of death in haematological malignancy. *BMC Palliative Care*. 1 juin 2010;9(1):9.
100. Beaussant Y, Daguindau E, Chauchet A, Rochigneux P, Tournigand C, Aubry R, et al. Hospital end-of-life care in haematological malignancies. *BMJ Support Palliat Care*. sept 2018;8(3):314-24.

101. Salas S, Pauly V, Damge M, Orleans V, Fond G, Costello R, et al. Intensive end-of-life care in acute leukemia from a French national hospital database study (2017-2018). *BMC Palliat Care*. 2 avr 2022;21(1):45.
102. Langston JA, Sundaram V, Periyakoil VS, Muffly L. Healthcare Utilization is High in Adult Patients Relapsing after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. août 2019;25(8):1659-65.
103. Johnston EE, Muffly L, Alvarez E, Saynina O, Sanders LM, Bhatia S, et al. End-of-Life Care Intensity in Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Population-Level Analysis. *J Clin Oncol*. 20 oct 2018;36(30):3023-30.
104. Busemann C, Jülich A, Buchhold B, Schmidt V, Schneidewind L, Pink D, et al. Clinical course and end-of-life care in patients who have died after allogeneic stem cell transplantation. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2017;143(10):2067-76.
105. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE, Clift RA, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation*. oct 1974;18(4):295-304.
106. Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant*. mars 2015;21(3):389-401.e1.
107. Sorror ML, Logan BR, Zhu X, Rizzo JD, Cooke KR, McCarthy PL, et al. Prospective Validation of the Predictive Power of the Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index: A CIBMTR® Study. *Biol Blood Marrow Transplant*. août 2015;21(8):1479-87.
108. Gyurkocza B, Sandmaier BM. Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation: one size does not fit all. *Blood*. 17 juill 2014;124(3):344-53.
109. Todisco E, Ciceri F, Boschini C, Giglio F, Bacigalupo A, Patriarca F, et al. Factors predicting outcome after allogeneic transplant in refractory acute myeloid leukemia: a retrospective analysis of Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). *Bone Marrow Transplant*. juill 2017;52(7):955-61.
110. Wang ZY, Gao WH, Zhao HJ, Yin CR, Wang ZW, Tian L, et al. Chemotherapy or Allogeneic Stem Cell Transplantation as Salvage Therapy for Patients with Refractory Acute Myeloid Leukemia: A Multicenter Analysis. *Acta Haematol*. 2022;145(4):419-29.
111. Stelljes M, Middeke JM, Bug G, Wagner EM, Mueller LP, Christoph S, et al. In Patients with Relapsed/Refractory AML Sequential Conditioning and Immediate Allogeneic Stem Cell Transplantation (allo-HCT) Results in Similar Overall and Leukemia-Free Survival Compared to Intensive Remission Induction Chemotherapy Followed By Allo-HCT: Results from the Randomized Phase III ASAP Trial. *Blood*. 15 nov 2022;140(Supplement 1):9-11.
112. Middeke JM, Herbst R, Parmentier S, Bug G, Hänel M, Stuhler G, et al. Long-Term Follow-Up and Impact of Comorbidity before Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia—Lessons Learned from the Prospective BRIDGE Trial. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 1 sept 2017;23(9):1491-7.
113. Perl AE, Larson RA, Podoltsev NA, Strickland S, Wang ES, Atallah E, et al. Follow-up of patients with R/R FLT3-mutation-positive AML treated with gilteritinib in the phase 3 ADMIRAL trial. *Blood*. 9 juin 2022;139(23):3366-75.
114. Perl AE, Larson RA, Podoltsev NA, Strickland S, Wang ES, Atallah E, et al. Outcomes in Patients with FLT3-Mutated Relapsed/ Refractory Acute Myelogenous Leukemia Who Underwent Transplantation in the Phase 3 ADMIRAL Trial of Gilteritinib versus Salvage Chemotherapy. *Transplant Cell Ther*. avr 2023;29(4):265.e1-265.e10.

115. Aiman W, Ali MA, Basit MA, Omar Z, Suleman M, Hassan M, et al. Efficacy and tolerability of isocitrate dehydrogenase inhibitors in patients with acute myeloid leukemia: A systematic review of clinical trials. *Leuk Res.* juin 2023;129:107077.
116. Genthon A, Dragoi D, Memoli M, Hirsch P, Favale F, Suner L, et al. Isocitrate dehydrogenase inhibitors as a bridge to allogeneic stem cell transplant in relapsed or refractory acute myeloid leukaemia. *British Journal of Haematology.* 2022;198(4):780-4.
117. DiNardo CD, Stein EM, Pigneux A, Altman JK, Collins R, Erba HP, et al. Outcomes of patients with IDH1-mutant relapsed or refractory acute myeloid leukemia receiving ivosidenib who proceeded to hematopoietic stem cell transplant. *Leukemia.* nov 2021;35(11):3278-81.
118. de Botton S, Fenaux P, Yee K, Récher C, Wei AH, Montesinos P, et al. Olutasidenib (FT-2102) induces durable complete remissions in patients with relapsed or refractory IDH1-mutated AML. *Blood Advances.* 30 juin 2023;7(13):3117-27.
119. Piccini M, Mannelli F, Coltro G. The Role of Venetoclax in Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia: Past, Present, and Future Directions. *Bioengineering.* mai 2023;10(5):591.
120. Maiti A, DiNardo CD, Qiao W, Kadia TM, Jabbour EJ, Rausch CR, et al. Ten-day decitabine with venetoclax versus intensive chemotherapy in relapsed or refractory acute myeloid leukemia: A propensity score-matched analysis. *Cancer.* 2021;127(22):4213-20.
121. Cao XY, Chen JQ, Wang H, Ma W, Liu WW, Zhang FF, et al. Addition of venetoclax to myeloablative conditioning regimens for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in high-risk AML. *Ann Med.* déc 2023;55(1):388-400.
122. Lee CJ, Savani BN, Mohty M, Labopin M, Ruggeri A, Schmid C, et al. Haploidentical hematopoietic cell transplantation for adult acute myeloid leukemia: a position statement from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica.* 1 nov 2017;102(11):1810-22.
123. Craddock C, Labopin M, Pillai S, Finke J, Bunjes D, Greinix H, et al. Factors predicting outcome after unrelated donor stem cell transplantation in primary refractory acute myeloid leukaemia. *Leukemia.* mai 2011;25(5):808-13.
124. Yang J, Cai Y, Jiang J, Wan L, Bai H, Zhu J, et al. Early tapering of immunosuppressive agents after HLA-matched donor transplantation can improve the survival of patients with advanced acute myeloid leukemia. *Ann Hematol.* mars 2018;97(3):497-507.
125. Schmid C, Labopin M, Schaap N, Veelken H, Schleuning M, Stadler M, et al. Prophylactic donor lymphocyte infusion after allogeneic stem cell transplantation in acute leukaemia – a matched pair analysis by the Acute Leukaemia Working Party of EBMT. *British Journal of Haematology.* 2019;184(5):782-7.
126. Schmid C, Schleuning M, Ledderose G, Tischer J, Kolb HJ. Sequential regimen of chemotherapy, reduced-intensity conditioning for allogeneic stem-cell transplantation, and prophylactic donor lymphocyte transfusion in high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol.* 20 août 2005;23(24):5675-87.
127. Jedlickova Z, Schmid C, Koenecke C, Hertenstein B, Baurmann H, Schwerdtfeger R, et al. Long-term results of adjuvant donor lymphocyte transfusion in AML after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* mai 2016;51(5):663-7.
128. Abou Dalle I, El Cheikh J, Bazarbachi A. Pharmacologic Strategies for Post-Transplant Maintenance in Acute Myeloid Leukemia: It Is Time to Consider! *Cancers (Basel).* 15 mars 2022;14(6):1490.

129. Oran B, de Lima M, Garcia-Manero G, Thall PF, Lin R, Popat U, et al. A phase 3 randomized study of 5-azacitidine maintenance vs observation after transplant in high-risk AML and MDS patients. *Blood Advances*. 10 nov 2020;4(21):5580-8.
130. Bazarbachi A, Bug G, Baron F, Brissot E, Ciceri F, Dalle IA, et al. Clinical practice recommendation on hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia patients with FLT3-internal tandem duplication: a position statement from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica*. juin 2020;105(6):1507-16.
131. Chergui A, Reagan JL. Immunotherapy in Acute Leukemias: Past Success Paves the Way for Future Progress. *Cancers (Basel)*. 17 août 2023;15(16):4137.
132. Tang M, Bruera E. Hospital Deaths a Poor Quality Metric for Patients With Cancer. *JAMA Oncology*. 1 déc 2020;6(12):1861-2.
133. Sheridan R, Roman E, Smith AG, Turner A, Garry AC, Patmore R, et al. Preferred and actual place of death in haematological malignancies: a report from the UK haematological malignancy research network. *BMJ Support Palliat Care*. mars 2021;11(1):7-16.
134. Valentino TC de O, Paiva CE, de Oliveira MA, Hui D, Bruera E, Julião M, et al. Preference and actual place-of-death in advanced cancer: prospective longitudinal study. *BMJ Support Palliat Care*. 4 juill 2023;spcare-2023-004299.
135. Delgado-Guay MO, Rodriguez-Nunez A, De la Cruz V, Frisbee-Hume S, Williams J, Wu J, et al. Advanced cancer patients' reported wishes at the end of life: a randomized controlled trial. *Support Care Cancer*. 1 oct 2016;24(10):4273-81.
136. Zimmermann C, Swami N, Krzyzanowska M, Hannon B, Leighl N, Oza A, et al. Early palliative care for patients with advanced cancer: a cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 17 mai 2014;383(9930):1721-30.
137. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 19 août 2010;363(8):733-42.
138. Bakitas MA, Tosteson TD, Li Z, Lyons KD, Hull JG, Li Z, et al. Early Versus Delayed Initiation of Concurrent Palliative Oncology Care: Patient Outcomes in the ENABLE III Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 1 mai 2015;33(13):1438-45.
139. Bakitas M, Lyons KD, Hegel MT, Balan S, Brokaw FC, Seville J, et al. Effects of a palliative care intervention on clinical outcomes in patients with advanced cancer: the Project ENABLE II randomized controlled trial. *JAMA*. 19 août 2009;302(7):741-9.
140. El-Jawahri A, Greer JA, Pirl WF, Park ER, Jackson VA, Back AL, et al. Effects of Early Integrated Palliative Care on Caregivers of Patients with Lung and Gastrointestinal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *Oncologist*. déc 2017;22(12):1528-34.
141. Ferrell BR, Temel JS, Temin S, Alesi ER, Balboni TA, Basch EM, et al. Integration of Palliative Care Into Standard Oncology Care: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. janv 2017;35(1):96-112.
142. El-Jawahri A, LeBlanc TW, Kavanaugh A, Webb JA, Jackson VA, Campbell TC, et al. Effectiveness of Integrated Palliative and Oncology Care for Patients With Acute Myeloid Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 1 févr 2021;7(2):238-45.
143. Rodin G, Malfitano C, Rydall A, Schimmer A, Marmar CM, Mah K, et al. Emotion And Symptom-focused Engagement (EASE): a randomized phase II trial of an integrated psychological and palliative care intervention for patients with acute leukemia. *Support Care Cancer*. janv 2020;28(1):163-76.

144. El-Jawahri A, Traeger L, Greer JA, VanDusen H, Fishman SR, LeBlanc TW, et al. Effect of Inpatient Palliative Care During Hematopoietic Stem-Cell Transplant on Psychological Distress 6 Months After Transplant: Results of a Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol*. 10 nov 2017;35(32):3714-21.
145. El-Jawahri A, LeBlanc T, VanDusen H, Traeger L, Greer JA, Pirl WF, et al. Effect of Inpatient Palliative Care on Quality of Life 2 Weeks After Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 22 nov 2016;316(20):2094-103.
146. Selvaggi KJ, Vick JB, Jessell SA, Lister J, Abraham JL, Bernacki R. Bridging the gap: a palliative care consultation service in a hematological malignancy-bone marrow transplant unit. *J Community Support Oncol*. févr 2014;12(2):50-5.
147. Roeland E, Mitchell W, Elia G, Thornberry K, Herman H, Cain J, et al. Symptom control in stem cell transplantation: a multidisciplinary palliative care team approach. Part 1: Physical symptoms. *J Support Oncol*. 2010;8(3):100-16.
148. Roeland E, Mitchell W, Elia G, Thornberry K, Herman H, Cain J, et al. Symptom control in stem cell transplantation: a multidisciplinary palliative care team approach. Part 1: Physical symptoms. *J Support Oncol*. 2010;8(3):100-16.
149. Prod'homme C, Touzet L, Pierrat M, Chevalier L, Lesaffre H, Berthon C, et al. Can palliative care consultation increase integration of palliative care for patients with hematologic malignancies? *Blood Adv*. 27 avr 2021;5(8):2123-7.
150. Porta-Sales J, Guerrero-Torrelles M, Moreno-Alonso D, Sarrà-Escarré J, Clapés-Puig V, Trelis-Navarro J, et al. Is Early Palliative Care Feasible in Patients With Multiple Myeloma? *J Pain Symptom Manage*. nov 2017;54(5):692-700.
151. Loggers ET, LeBlanc TW, El-Jawahri A, Fihn J, Bumpus M, David J, et al. Pretransplantation Supportive and Palliative Care Consultation for High-Risk Hematopoietic Cell Transplantation Patients. *Biol Blood Marrow Transplant*. juill 2016;22(7):1299-305.
152. Foxwell AM, Moyer ME, Casarett DJ, O'Connor NR. Palliative Care Office Hours for Patients with Hematologic Malignancies: An Innovative Model for Symptom Management and Education. *J Palliat Med*. oct 2017;20(10):1148-51.
153. El-Jawahri A, LeBlanc TW, Burns LJ, Denzen E, Meyer C, Mau LW, et al. What do transplant physicians think about palliative care? A national survey study. *Cancer*. 1 déc 2018;124(23):4556-66.
154. Santivasi WL, Childs DS, Wu KL, Partain DK, Litzow MR, LeBlanc TW, et al. Perceptions of Hematology Among Palliative Care Physicians: Results of a Nationwide Survey. *Journal of Pain and Symptom Management*. 1 nov 2021;62(5):949-59.
155. Polomeni A. « Mourir guéri » : « l'impensable » de la mort dans le cadre de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. *Psycho Oncologie*. 1 mars 2016;10(1):51-6.
156. Cottrell L, Duggleby W. The « good death »: An integrative literature review. *Palliat Support Care*. déc 2016;14(6):686-712.
157. Coret M, Martimianakis MAT. Conceptualizations of « good death » and their relationship to technology: A scoping review and discourse analysis. *Health Sci Rep*. juill 2023;6(7):e1374.
158. HAS. L'essentiel de la démarche palliative. 2016.
159. Simon L. Les enjeux d'une démarche palliative en hématologie : une question de temporalité ? Le point de vue des hématologues et des médecins de soins palliatifs. [Mémoire de Master 2]; 2021.

160. Booker R, McLennan AIG, Beattie S, Stajduhar KI, Sawatzky R. Integrating Palliative Care in Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Qualitative Study Exploring Patient, Caregiver, and Clinician Perspectives. *Oncol Nurs Forum*. 21 avr 2023;50(3):313-23.
161. Barata A, Abrams HR, Meyer C, Mau LW, Mattila D, Burns LJ, et al. What do patients think about palliative care? A national survey of hematopoietic stem cell transplant recipients. *Blood Adv*. 23 mai 2023;7(10):2032-41.
162. Button E, Cardona M, Huntley K, Gavin NC, LeBlanc TW, Olsen A, et al. Clinicians' Understanding of Preferences and Values of People with Hematological Malignancies at the End of Life: Concurrent Surveys. *J Palliat Med*. sept 2022;25(9):1386-97.
163. Bernacki RE, Block SD, American College of Physicians High Value Care Task Force. Communication about serious illness care goals: a review and synthesis of best practices. *JAMA Intern Med*. déc 2014;174(12):1994-2003.
164. Mack JW, Cronin A, Keating NL, Taback N, Huskamp HA, Malin JL, et al. Associations between end-of-life discussion characteristics and care received near death: a prospective cohort study. *J Clin Oncol*. 10 déc 2012;30(35):4387-95.
165. Cooper A, Dains JE. Advanced Care Planning and End-of-life Outcomes in Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients. *Am J Hosp Palliat Care*. août 2021;38(8):995-1003.

# LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1.</b> Résultats de l'allogreffe pour LAM évolutive dans 17 études rapportées avant 2018	<b>p27</b>
<b>Tableau 2.</b> Résumé des études récentes comparant différents donneurs pour les allogreffes dans les LAM évolutives	<b>p29</b>
<b>Tableau 3.</b> Résumé des études récentes comparant différents conditionnements pour les allogreffes dans les LAM évolutives	<b>p32</b>
<b>Tableau 4.</b> Caractéristiques démographiques et clinico-biologiques des patients	<b>p46</b>
<b>Tableau 5.</b> Caractéristiques des procédures d'allogreffe	<b>p49</b>
<b>Tableau 6.</b> Complications de la période post-allogreffe	<b>p52</b>
<b>Tableau 7.</b> Analyse de la survenue d'une GvH selon les modalités de l'allogreffe	<b>p53</b>
<b>Tableau 8.</b> Réponse au traitement et rechutes post-allogreffe	<b>p54</b>
<b>Tableau 9.</b> Analyse des données de survie globale, survie sans progression et mortalité non liée à la rechute (modèle de Cox)	<b>p56</b>
<b>Tableau 10.</b> Causes de décès	<b>p59</b>
<b>Tableau 11.</b> Analyse des indicateurs d'intensité des soins en fonction des facteurs pré et post-allogreffe	<b>p64</b>

# LISTE DES FIGURES

- Figure 1.** Classification diagnostique 2022 des LAM selon l'ELN *p14*
- Figure 2.** Taux d'incidence des leucémies aiguës selon la classe d'âge en France en 2018 *p15*
- Figure 3.** Classification pronostique 2022 des LAM selon l'ELN *p18*
- Figure 4.** Diagramme de flux de l'inclusion des patients dans l'étude *p44*
- Figure 5.** Nombre d'allogreffes réalisées pour des patients atteints de leucémies aiguës en situation évolutive en fonction de l'année *p45*
- Figure 6.** Survie globale, survie sans progression, incidence de rechute et mortalité non liée à la rechute *p55*

# ANNEXES

## Annexe 1. Classification diagnostique des LAM selon l'OMS 2016

AML and related neoplasms	AML and related neoplasms (cont'd)
AML with recurrent genetic abnormalities	Acute myelomonocytic leukemia
AML with t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i>	Acute monoblastic/monocytic leukemia
AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i>	Pure erythroid leukemia#
Acute promyelocytic leukemia with <i>PML-RARA*</i>	Acute megakaryoblastic leukemia
AML with t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLLT3-KMT2A†</i>	Acute basophilic leukemia
AML with t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i>	Acute panmyelosis with myelofibrosis
AML with inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2,MECOM(EVI1)</i>	Myeloid sarcoma
AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13.3;q13.3); <i>RBM15-MKL1‡</i>	Myeloid proliferations related to Down syndrome
Provisional entity: AML with <i>BCR-ABL1</i>	Transient abnormal myelopoiesis
AML with mutated <i>NPM1§</i>	Myeloid leukemia associated with Down syndrome
AML with biallelic mutations of <i>CEBPA§</i>	Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm
Provisional entity: AML with mutated <i>RUNX1</i>	<b>Acute leukemias of ambiguous lineage</b>
AML with myelodysplasia-related changes	Acute undifferentiated leukemia
Therapy-related myeloid neoplasms¶	MPAL with t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1**</i>
AML, NOS	MPAL with t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> rearranged
AML with minimal differentiation	MPAL, B/myeloid, NOS
AML without maturation	MPAL, T/myeloid, NOS
AML with maturation	

D'après : Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. *Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood.* 26 janv 2017;129(4):424-47.

## Annexe 2. Classification pronostique des LAM selon l'ELN 2017

Risk category*	Genetic abnormality
Favorable	t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i> Mutated <i>NPM1</i> without <i>FLT3-ITD</i> or with <i>FLT3-ITD</i> <sup>low</sup> † Biallelic mutated <i>CEBPA</i>
Intermediate	Mutated <i>NPM1</i> and <i>FLT3-ITD</i> <sup>high</sup> † Wild-type <i>NPM1</i> without <i>FLT3-ITD</i> or with <i>FLT3-ITD</i> <sup>low</sup> † (without adverse-risk genetic lesions) t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLLT3-KMT2A</i> ‡ Cytogenetic abnormalities not classified as favorable or adverse
Adverse	t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i> t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> rearranged t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i> inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2,MECOM(EVI1)</i> -5 or del(5q); -7; -17/abn(17p) Complex karyotype,§ monosomal karyotypell Wild-type <i>NPM1</i> and <i>FLT3-ITD</i> <sup>high</sup> † Mutated <i>RUNX1</i> ¶ Mutated <i>ASXL1</i> ¶ Mutated <i>TP53</i> #

D'après : Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 26 janv 2017;129(4):424-47.

### Annexe 3. Tableau des différents conditionnements d'allogreffe employés

<b>Myéloblastifs</b>	<b>FB3</b>	- Fludarabine 40 mg/m <sup>2</sup> x 4 jours - Busulfan IV 3.2 mg/kg x 3 jours
	<b>TFB3</b>	- Thiotepa 5 mg/kg x 2 jours - Fludarabine 30 mg/m <sup>2</sup> x 4 jours - Busulfan IV 3.2 mg/kg x 3 jours
	<b>FB4</b>	- Fludarabine 40 mg/m <sup>2</sup> x 4 jours - Busulfan IV 3.2 mg/kg x 4 jours
	<b>Cy-Bu</b>	- Cyclophosphamide IV 60 mg/kg x 2 jours - Busulfan IV 3.2 mg/kg x 4 jours
	<b>Flu-ICT8</b>	- Fludarabine 25 mg/m <sup>2</sup> x 3 jours - ICT 2Gy x4
	<b>Cy-ICT12</b>	- Cyclophosphamide IV 60 mg/kg x 2 jours - ICT 2Gy x6
<b>Intensité réduite</b>	<b>FB2</b>	- Fludarabine 40 mg/m <sup>2</sup> x 4 jours - Busulfan IV 3.2 mg/kg x 2 jours
	<b>FB2-ICT2</b>	- Fludarabine 30 mg/m <sup>2</sup> x 4 jours - Busulfan IV 3.2 mg/kg x 2 jours - ICT 2gy x1
	<b>TFB2</b>	- Thiotepa 5 mg/kg x 1 jours - Fludarabine 30 mg/m <sup>2</sup> x 4 jours - Busulfan IV 3.2 mg/kg x 2 jours
	<b>Flu-Tréo</b>	- Fludarabine 30 mg/m <sup>2</sup> x 5 jours - Tréosulfan 10 mg/m <sup>2</sup> x 3 jours
	<b>FLUIM</b>	- Fludarabine 30 mg/m <sup>2</sup> x 3 jours - Melphalan 100 mg/m <sup>2</sup> x 1 jour - ICT 2Gy x1
	<b>Flu-ICT2</b>	- Fludarabine 30 mg/m <sup>2</sup> x 3 jours - ICT 2Gy x1
	<b>Flu-Cy-ICT2</b>	- Fludarabine 30 mg/m <sup>2</sup> x 5 jours - Cyclophosphamide IV 14.5mg/kg x 2 jours - ICT 2Gy x1
<b>Séquentiels</b>	<b>FLAMSA – RIC</b>	- Fludarabine 30mg/m <sup>2</sup> x 4 jours - Amsacrine 100mg/m <sup>2</sup> x 4 jours - Cytarabine 2000mg/m <sup>2</sup> x 4 jours - Busulfan 3,2mg/kg/j x 2 jours
	<b>TEC – RIC</b>	- Thiotepa 5mg/kg x 1 jour - Etoposide 100 mg/m <sup>2</sup> x 4 jours - Cyclophosphamide IV 400mg/m <sup>2</sup> x 4 jours - Fludarabine 30mg/m <sup>2</sup> x 5 jours - Busulfan IV 3.2mg/kg x 2 jours
	<b>CLARA – RIC</b>	- Clofarabine 30mg/m <sup>2</sup> x 5 jours - Cytarabine 1g/m <sup>2</sup> x 5 jours - Cyclophosphamide IV 60mg/kg x 1 jours - Busulfan IV 3.2mg/kg x 2 jours

**AUTEUR : Nom :** Bauschert

**Prénom :** Loïc

**Date de soutenance :** 27 septembre 2023

**Titre de la thèse :** Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques pour les patients adultes atteints de leucémies aiguës évolutives au CHU de Lille : étude rétrospective sur 10 ans avec analyse de l'intensité des soins en fin de vie en cas de décès

**Thèse - Médecine - Lille 2023**

**Cadre de classement :** Hématologie

**DES :** Hématologie – FST soins palliatifs

**Mots-clés :** allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ; leucémie aiguë ; fin de vie

**Résumé :**

**Contexte :** pour les patients atteints de leucémies aiguës non contrôlées par les traitements standards, l'allogreffe constitue le meilleur espoir de rémission. Ce traitement est toutefois controversé pour ces patients qui n'obtiennent une survie prolongée que dans une minorité de cas. Les conditions de fin de vie de ceux, nombreux, qui décèdent à l'issue de cette procédure, sont mal connues.

**Objectifs :** cette étude a pour objectif de décrire le devenir post-greffe de ces patients, en termes de survie, de complications ou de rechute, et en termes d'intensité des soins en fin de vie, le cas échéant.

**Méthode :** nous avons réalisé une étude de cohorte rétrospective et monocentrique au CHU de Lille, incluant les patients adultes allogreffés pour une leucémie aiguë évolutive entre 2010 et 2020, soient 92 patients (80 atteints de LAM et 12 de LAL).

**Résultats :** la survie globale médiane était de 6.3 mois pour l'ensemble de notre cohorte, avec une survie globale à 2 ans de 30.1% et 25%, respectivement, pour les patients atteints de LAM ou de LAL. A 5 ans, ces chiffres étaient de 20% et 0%. Une blastose médullaire <10% et le recours à un donneur alternatif, comparé à un donneur géno-identique, étaient les seuls facteurs ayant un impact positif sur la survie. A 2 ans, l'incidence de rechute était de 46.4% (42% pour les patients ayant une LAM et 75% pour ceux ayant une LAL), et la mortalité non liée à la rechute était de 30.8% (31.7% pour les patients ayant une LAM et 25% pour ceux ayant une LAL). 16.4% des patients ont présenté une GvH aiguë de grade III-IV, et 19.8% une GvH chronique modérée à sévère. Sur les 78 patients décédés, 86.5% sont décédés en milieu hospitalier et 39.2% en réanimation, 32% ont reçu une ventilation invasive dans les derniers jours de vie, et 28.2% ont été hospitalisés continuellement entre la greffe et le décès. Le recours à une équipe de soins palliatifs était documenté pour 21.8% des patients décédés. Les indicateurs d'intensité des soins médicaux en fin de vie étaient significativement plus défavorables pour les patients décédés sans avoir présenté de rechute de la leucémie.

**Conclusion :** notre étude souligne la multiplicité des enjeux autour des parcours d'allogreffe de ces patients au pronostic défavorable. L'anticipation des décès survenant alors que la maladie n'est pas en rechute, dans le cadre d'une démarche de planification des soins futurs, apparaît particulièrement délicate.

**Composition du Jury :**

<b>Président</b>	Monsieur le professeur Ibrahim Yakoub-Agha
<b>Assesseurs</b>	Madame le docteur Céline Berthon Madame le docteur Chloé Prod'Homme
<b>Directeur de thèse</b>	Madame le docteur Valérie Coiteux