

Année 2023/2024

Thèse

Pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
Diplôme d'État
par
Julien NAIT-KACI
Né(e) le 04/04/1994 à REIMS (51)

TITRE

Caractérisation des complications infectieuses acquises sous VENETOCLAX en association avec un agent hypométhylant pour une leucémie aiguë myéloïde en première ligne de traitement

Présentée et soutenue publiquement le **24/10/2024** devant un jury composé de :

Président du Jury :

Professeur Adrien LEMAIGNEN, Maladies infectieuses, Faculté de Médecine – Tours

Membres du Jury :

Professeur Emmanuel RAFFOUX, Hématologie, PA, Faculté de Médecine Université Paris Cité

Docteur Alban VILLATE, Hématologie, PH, CHU Tours

Docteur Nicolas VALLET, Hématologie, CCA, Faculté de Médecine - Tours

Directeur de thèse : Professeur Emmanuel GYAN, Hématologie, Faculté de Médecine – Tours

Résumé

Contexte :

La leucémie aiguë myéloïde (LAM) est une hémopathie clonale maligne, avec un âge médian au diagnostic de 68 ans, ce qui en fait principalement une maladie du sujet âgé. L'association du VENETOCLAX (VEN) avec un agent hypométhylant (HMA) est devenue un traitement standard pour les patients âgés. Cependant, les complications infectieuses sont fréquentes et ont un impact significatif sur les résultats du traitement. Cette étude vise à caractériser les infections bactériennes acquises au cours du traitement par AZACITIDINE-VENETOCLAX (AZA-VEN) et à comparer les hospitalisations liées aux infections entre les patients recevant une administration continue ou discontinue de VENETOCLAX au cours de la période d'induction.

Méthodes :

Nous avons réalisé une étude rétrospective chez des patients atteints de LAM traités par AZA-VEN dans cinq unités d'hématologie de l'Ouest de la France, entre janvier 2018 et juin 2024. Le critère principal était l'incidence et la caractérisation des infections bactériennes nécessitant une hospitalisation. Les critères secondaires incluaient la survie globale (OS), la survie sans progression (PFS) et la survenue d'hospitalisations liées aux infections. La survie a été analysée par les méthodes de Kaplan-Meier, et une régression multivariée de Cox a été utilisée pour évaluer l'association entre les schémas thérapeutiques et le risque d'infection.

Résultats :

Au total, 166 patients ont été inclus dans l'analyse, avec un âge médian de 74 ans. L'administration continue de VENETOCLAX (28 jours/28) était associée à une incidence significativement plus élevée d'infections bactériennes nécessitant une hospitalisation, par rapport à l'administration discontinue (p de Log-rank = 0,025). Les infections étaient principalement pulmonaires (27 %) et bactériémiques (20 %). L'analyse multivariée a confirmé que l'administration continue de VENETOCLAX et la thrombopénie au diagnostic étaient des facteurs de risque indépendants d'hospitalisation pour infection bactérienne (HR = 3,15, IC 95 % : 1,08-9,15 ; HR = 2,61, IC 95 % : 1,34-5,07, respectivement). Aucune différence significative n'a été observée en termes de survie globale (p = 0,28) ou de survie sans progression (p = 0,42) entre les deux groupes.

Conclusions :

Cette étude suggère qu'un schéma d'induction par VENETOCLAX inférieur à 28 jours sur 28 pourrait réduire le risque d'infections bactériennes sans compromettre la survie sans progression ni la survie globale. Des études prospectives supplémentaires sont nécessaires pour valider ces résultats et optimiser les stratégies de traitement chez les patients atteints de LAM, notamment en matière de gestion des infections.

**Characterization of infectious complications
acquired on VENETOCLAX in combination with a hypomethylating
agent in previously untreated acute myeloid leukemia**

Abstract

Background:

Acute myeloid leukemia (AML) is a clonal hematologic malignancy, with a median age at diagnosis of 68 years, making it predominantly a disease of older adults. The combination of VENETOCLAX (VEN) with a hypomethylating agent (HMA) has become the standard treatment for elderly patients. However, infectious complications are common and have a significant impact on treatment outcomes. This study aims to characterize bacterial infections acquired during AZACITIDINE-VENETOCLAX (AZA-VEN) therapy and compare infection-related hospitalizations between patients receiving continuous or discontinuous VENETOCLAX during the induction period.

Methods:

We conducted a retrospective study of patients with AML treated with AZA-VEN across five hematology units in Western France, between January 2018 and June 2024. The primary endpoint was the incidence and characterization of bacterial infections requiring hospitalization. Secondary endpoints included overall survival (OS), progression-free survival (PFS), and infection-related hospitalizations. Survival was analyzed using Kaplan-Meier methods, and multivariate Cox regression was used to assess the association between treatment regimens and infection risk.

Results:

A total of 166 patients were included in the analysis, with a median age of 74 years. Continuous VENETOCLAX administration (28 days/28) was associated with a significantly higher incidence of bacterial infections requiring hospitalization compared to discontinuous administration (Log-rank $p = 0.025$). Infections were mainly pulmonary (27%) and bacteremic (20%). Multivariate analysis confirmed that continuous VENETOCLAX administration and thrombocytopenia at diagnosis were independent risk factors for hospitalization due to bacterial infection (HR = 3.15, 95% CI: 1.08-9.15; HR = 2.61, 95% CI: 1.34-5.07, respectively). No significant differences were observed in overall survival ($p = 0.28$) or progression-free survival ($p = 0.42$) between the two groups.

Conclusions:

This study suggests that an induction regimen of VENETOCLAX for less than 28/28 days may reduce the risk of bacterial infections without compromising progression-free survival or overall survival. Further prospective studies are needed to validate these findings and optimize treatment strategies for AML patients, particularly in terms of infection management.

Mot clés :

Leucémie aiguë myéloïde (LAM)

VENETOCLAX

AZACITIDINE

Infections bactériennes

Hospitalisation

Keywords :

Acute Myeloid Leukemia (AML)

VENETOCLAX

AZACITIDINE

Bacterial Infections

Hospitalization

UNIVERSITE DE TOURS FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Denis ANGOULVANT

VICE-DOYEN

Pr David BAKHOS

ASSESSEURS

Pr Philippe GATAULT, *Pédagogie*

Pr Caroline DIGUISTO, *Relations internationales*

Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*

Pr Pierre-Henri DUCLUZEAU, *Formation Médicale Continue*

Pr Hélène BLASCO, *Recherche*

Pr Pauline SAINT-MARTIN, *Vie étudiante*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Carole ACCOLAS

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962

Pr Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972

Pr André GOUAZE (†) - 1972-1994

Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

Pr Patrice DIOT – 2014-2024

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON

Pr Gilles BODY

Pr Philippe COLOMBAT

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr Patrice DIOT

Pr Luc FAVARD

Pr Bernard FOUQUET

Pr Yves GRUEL

Pr Frédéric PATAT

Pr Loïc VAILLANT

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – D. BABUTY – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – P. DUMONT – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – G. LORETTE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – D. PERROTIN – L. POURCELOT – R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – P. ROSSET – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AMELOT Aymeric	Neurochirurgie
ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel	Immunologie
AUDEMARD-VERGER Alexandra.....	Médecine interne
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BACLE Guillaume.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora.....	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique.....	Physiologie
BOULOUIS Grégoire	Radiologie et imagerie médicale
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNAUT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
DESMIDT Thomas.....	Psychiatrie
DESOUBEUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DI GUISTO Caroline	Gynécologie obstétrique
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
ELKRIEF Laure	Hépatologie – gastroentérologie
ESPITALIER Fabien.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine	Médecine intensive – réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
LABARTHE François.....	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie

LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LE NAIL Louis-Romée	Cancérologie, radiothérapie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie
LEFORT Bruno	Pédiatrie
LEGRAS Antoine	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
LEVESQUE Éric	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna.....	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PARE Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PASI Marco.....	Neurologie
PERROTIN Franck.....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET-BIGOT Bénédicte.....	Thérapeutique
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

LIMA MALDONADO Igor.....Anatomie
MALLET Donatien.....Soins palliatifs

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

CANCEL Mathilde	Cancérologie, radiothérapie
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo	Rhumatologie
CHESNAY Adélaïde	Parasitologie et mycologie
CLEMENTY Nicolas	Cardiologie
DE FREMINVILLE Jean-Baptiste	Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GARGOT Thomas	Pédopsychiatrie
GOUILLEUX Valérie	Immunologie
HOARAU Cyrille	Immunologie
KERVAREC Thibault	Anatomie et cytologie pathologiques
KHANNA Raoul Kanav	Ophtalmologie
LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEDUCQ Sophie	Dermatologie
LEJEUNE Julien	Hématologie, transfusion
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOUMNEH Thomas	Médecine d'urgence
PIVER Éric	Biochimie et biologie moléculaire
RAVALET Noémie	Hématologie, transfusion
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl	Bactériologie
TERNANT David	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VAYNE Caroline	Hématologie, transfusion
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
BLANC Romuald	Orthophonie
EL AKIKI Carole	Orthophonie
NICOLOU Antonine	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

AUMARECHAL Alain	Médecine Générale
BARBEAU Ludivine	Médecine Générale
CHAMANT Christelle	Médecine Générale
ETTORI Isabelle	Médecine Générale
MOLINA Valérie	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime	Médecine Générale
PHILIPPE Laurence	Médecine Générale
RUIZ Christophe	Médecine Générale
SAMKO Boris	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUTIN Hervé.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoît.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOMOT Marie	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR Inserm 1100
GUEGUINOU Maxime	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
HAASE Georg.....	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
HENRI Sandrine	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LABOUTE Thibaut.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LATINUS Marianne	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric.....	Directeur de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
LE MERRER Julie	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
SECHER Thomas.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
TANTI Arnaud	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
WARDAK Claire	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'éthique médicale

BIRMELE Béatrice.....Praticien Hospitalier

Pour la médecine manuelle et l'ostéopathie médicale

LAMANDE Marc

Pour l'orthophonie

BATAILLE Magalie.....Orthophoniste
CLOUTOUR Nathalie

Orthophoniste

CORBINEAU Mathilde

Orthophoniste

HARIVEL OUALLI Ingrid

Orthophoniste

IMBERT Mélanie

Orthophoniste

SIZARET Eva

Orthophoniste

Pour l'orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....Orthoptiste

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des enseignants et enseignantes
de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits aux indigents,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

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

Respectueux(euse) et reconnaissant(e) envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs parents.

Que les hommes et les femmes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre
et méprisé(e) de mes confrères et consœurs
si j'y manque.

Remerciements

J'adresse tout d'abord mes remerciements aux membres de mon jury.

Au Professeur Adrien LEMAIGNEN, merci de me faire l'honneur de présider mon jury, nous ne nous connaissons pas, mais vous avez, avec gentillesse, accepté de faire partie de ce jury.

Au Professeur Emmanuel RAFFOUX, je vous remercie pour votre accueil si chaleureux à Saint-Louis, pour votre gentillesse et pour tous ces précieux conseils, je suis très content d'avoir croisé votre chemin.

Au Docteur Alban VILLATE, merci pour ta gentillesse, ta patience et toute la précieuse aide que tu m'as apporté au cours de ma formation. Merci aussi pour tous ces moments de rigolade au cours des visites en unité protégée.

Au Docteur Nicolas VALLET, merci pour tous ces précieux conseils que tu m'as apporté au cours du stage que j'ai fait à tes côtés, ainsi que pour mon travail de thèse avec notamment l'accès à RedCap. Merci également pour ta gentillesse et ta patience.

Au Professeur Emmanuel GYAN, merci pour tout ce que vous m'avez apporté au cours de ma formation, je suis heureux d'avoir eu un chef de service et un directeur de thèse aussi à l'écoute, aussi accessible et bienveillant.

Merci d'avoir coordonné ce projet avec moi.

Merci aux équipes qui m'ont accueillies au cours de mon recueil de données.

Docteur OCHMANN, et Docteur CARP au CHU d'Orleans.

Professeur LEULEU, Docteur GALLEGO HERNANZ et Docteur TORREGROSSA au CHU de Poitiers.

Docteur EL YAMANI et Docteur MARC au CH de Blois.

Professeur IANOTTO, Docteur COUTURIER et Docteur GUILLERM au CHU de Brest.

Merci à l'ensemble des équipes médicales et paramédicales avec qui j'ai eu la chance de travailler au cours de mon internat :

Merci à l'équipe médicale et paramédicale du CHU d'Orléans de m'avoir accueilli au cours de mon premier semestre en plein confinement, j'ai passé des moments difficiles mais ce fut un plaisir de travailler à vos côtés, merci particulièrement à Marlène, Diana et Magda pour les moments pause-café du midi.

Merci aux équipes médicales et paramédicales du service de maladies infectieuses du CHU d'Orleans.

Merci aux équipes paramédicales et médicales du service de Médecine intensive réanimation de Bretonneau, ce fut un plaisir de découvrir cette belle spécialité au cours de mon stage et au cours de mes gardes par la suite. Merci tout particulièrement à Sophie JACQUIER, Charlotte LARRAT et Emmanuelle

MERCIER d'avoir été aussi bienveillantes et de m'avoir encadré et encouragé au cours de cette expérience.

Merci aux équipes paramédicales et médicales du service d'onco-hématologie pédiatrique de Clocheville pour m'avoir fait découvrir un aspect profondément humain et centré autour du patient dans la pratique de l'hématologie. Merci à Julien LEJEUNE et Jill SERRE pour votre accueil extrêmement bienveillant, j'ai beaucoup appris à vos côtés. Merci bien sûr à Léa et Anaïs pour tous ces moments géniaux passés ensemble.

Merci au service d'hématologie biologique du CHU de Bretonneau, merci à toute l'équipe des techniciens pour cet accueil, merci à toute l'équipe des biologistes, particulièrement à Sébastien LACHOT et Emmanuel RAULT pour votre gentillesse.

Merci aux équipes paramédicales et médicales du service Myosotis 3 de l'hôpital Saint-Louis. Particulièrement à Emmanuel, Étienne, Reinaldo et Sofiane, vous êtes extrêmement bienveillant et à l'écoute tout en faisant tourner un service de pointe, merci pour vos précieux conseils.

Merci bien évidemment à l'équipe d'hématologie clinique du CHU de Tours : à toutes les équipes paramédicales : Tifenn, Justine, Vanille, Jess, Melou, Sandra, Clarisse, Victoire, Candy, Meloche, Cloé, Maxime, Mel, Lucie, Johanna, Jeny, Anaïs. J'ai passé des moments agréables à vos côtés merci de m'avoir supporté. Merci à Marie pour son aide précieuse et sa gaité à toute épreuve. Merci à tous les médecins du service Alban, Laurianne, Caroline, Emmanuel, Antoine, Marjan, Martin, Thomas, Nicolas, Maxime, Clémence. Vous m'avez encadré et permis de devenir un meilleur médecin, merci pour cette formation.

Merci à tous les cointernes que j'ai pu croiser et avec qui j'ai partagé des moments en stage

Merci à Dina, Boris, Waaris et Mélanie de m'avoir accompagné au cours de cette première année à Orléans.

Merci à tous mes cointernes de Réanimation ce fut un stage exceptionnel à vos côtés : Tout d'abord Roxane et Ivann mon trinôme. Et tous les autres : Maxime, Léandre, Ourielle, Claire, Victoire, Simon, Alexis, Alex. Merci pour tous ces moments de rigolades en SMS.

Merci à mes cointernes au cours de mon stage en hématologie : Mélanie, Bobo, Kim, Elise, Marion, Clémence. Nous avons passé un super stage ensemble.

Merci à mes cointernes du laboratoire d'hématologie pour ces midis à jouer au Skyjo.

Merci à mes cointernes de Saint-Louis, Mathilde, Pierre-Louis, Alexis, Giulia et Alessandra, à nos soirées italiennes

A tous mes cointernes d'hématologie : Sami, Paul, Eva, Maxime, Tracy, Areti, Elise, Victor, Clémence.

Merci à mes amis :

À Bobo, Kim, Edo, merci pour toutes ces soirées extrêmement intelligentes.

À Alice et Léandre, je suis heureux de vous avoir rencontré et d'avoir passé tous ces bons moments avec vous au cours de nos soirées enveloppantes.

À Maxwell et Tifenn merci pour toutes ces soirées.

À mon colocataire et ami, Victor, pour avoir été présent durant ces années, à tous nos délires et nos discussions.

À Agathe, Perrine, Caro, Leslie et Manue merci pour votre accueil à Paris et pour toutes ces années d'amitié.

À Marilou, Joanna et Léa, merci d'avoir été là durant tout ce temps, la team HLLMJJ forever.

À notre groupe d'ami si indestructible, à Manon, Olha, Emma.

Bien sûr à vous trois, Moncef, Hugo et Valentin, vous êtes mes amis les plus chers et je suis fier de vous avoir rencontré au début de mes études.

À ma famille :

Merci à Manu, Lee Lou, Serge, Lysiane, Olivier de nous avoir soutenu et aidé durant toutes ces années.

Merci à mes oncles et tantes, Valérie, Martine, Catherine, Maryse, Michelle, Evelyne, Marie-Pierre, Patrice, Gérard. Vous avez toujours été présent pour me soutenir.

Merci à mes cousins et cousines, Marion, Romain, Anthony, Aurélie, Hélène. Je n'ai pas eu de frères et sœurs mais vous avez été tout comme.

Merci à mes grands parents Charles, Jeanne, Boudjema et Jeanine j'espère que vous êtes fiers de moi là où vous êtes.

Merci à ma maman pour tout ce qu'elle a sacrifié pour moi au cours de ces années, pour son soutien indéfectible et pour sa gentillesse à tout épreuve. Je t'aime.

Bien évidemment merci à celle qui partage ma vie depuis 9 ans maintenant, nous sommes passés par des épreuves et des moments difficiles, mais tu as toujours été présente pour me soutenir. Tu es la plus belle chose qui me soit arrivée. Je t'aime Morgane.

Table des matières

Liste des abréviations de l'introduction générale :	19
Abbreviations of the article:	20
Introduction générale	21
Définition et épidémiologie	21
Physiopathologie	21
Diagnostic	21
Pronostic et Classification ELN 2022	22
Les facteurs pronostiques cliniques	22
Les facteurs pronostiques biologiques	22
Autres cas particuliers de pronostic défavorable	24
Traitement	25
Traitement du sujet « fit »	25
Traitement du sujet « unfit »	26
Complications liées aux traitements	28
Références	30
Article	33
Authors, co-authors, and affiliations	33
Introduction	33
Materials and methods	34
Statistical Analysis	35
Results	35
Discussion	45
Conclusion	46
References	47

Liste des abréviations de l'introduction générale :

LAM - Leucémie Aiguë Myéloïde
FLT3 - FMS-like tyrosine kinase 3
NPM1 - Nucleophosmin 1
CEBPA - CCAAT/Enhancer Binding Protein Alpha
KIT - Proto-Oncogene Receptor Tyrosine Kinase
TET2 - Ten-Eleven Translocation 2
LAL - Leucémie Aiguë Lymphoblastique
ELN - European LeukemiaNet
MRD - Maladie Résiduelle Minimale (Minimal Residual Disease en anglais)
t-AML - Leucémie Aiguë Myéloïde Liée au Traitement (therapy-related AML)
CBF - Core Binding Factor
RC - Rémission Complète
RCi - Rémission Complète avec récupération hématologique incomplète
HMA - Agents Hypométhylants
BCL2 - B-cell Lymphoma 2

Abbreviations of the article:

AML – Acute Myeloid Leukemia

VEN – VENETOCLAX

HMA – Hypomethylating Agents

AZA – AZACITIDINE

OS – Overall Survival

PFS – Progression-Free Survival

EFS – Event-Free Survival

CR – Complete Remission

CRi – Complete Remission with Incomplete Hematologic Recovery

ELN – European Leukemia Net

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group

HR – Hazard Ratio

CI – Confidence Interval

alloSCT – Allogeneic Stem Cell Transplant

MDS – Myelodysplastic Syndrome

CMML – Chronic Myelomonocytic Leukemia

MPN – Myeloproliferative Neoplasms

IQR – Interquartile Range

MRD – Minimal Residual Disease

Introduction générale

Définition et épidémiologie

La leucémie aiguë myéloïde (LAM) constitue une entité clinique complexe caractérisée par une prolifération anarchique de précurseurs myéloïdes dans la moelle osseuse appelés communément « blastes », entraînant une perturbation de la production normale de cellules sanguines.(1)

Il s'agit d'une maladie rare avec une incidence de 3/100 000 habitants par an en France. Les données épidémiologiques soulignent une incidence accrue chez les individus âgés avec un âge médian au diagnostic de 68 ans.(2)

Cette pathologie représente une préoccupation majeure en hématologie, touchant principalement les adultes, bien que des cas pédiatriques soient également recensés.(3)

Elles sont de causes idiopathiques dans 90% des cas, mais peuvent être secondaires à un traitement antérieur par chimiothérapie ou radiothérapie. Il existe d'autres facteurs favorisants plus rares, comme l'exposition à des toxiques.(4)

Physiopathologie

La physiopathologie de la LAM implique des altérations génétiques et moléculaires conduisant à une croissance cellulaire non régulée.(5)

L'accumulation de ces anomalies va aboutir à une cellule blastique bloquée en maturation, proliférant de manière anarchique.

Des mutations spécifiques, telles que FLT3, NPM1, et CEBPA, KIT et TET2 jouent un rôle crucial dans la transformation maligne des précurseurs myéloïdes.(5)

Diagnostic

Le diagnostic de la LAM repose sur l'analyse morphologique des cellules sanguines et médullaires, par le cytologiste aidé par la cytométrie en flux. L'analyse est ensuite complétée par des examens cytogénétiques et de biologie moléculaires. L'identification d'un taux blastes supérieurs à 20% dans la moelle osseuse confirme le diagnostic. L'immunophénotypage quant à lui contribue à distinguer les sous-types de leucémie aiguë et peut permettre entre autres de différencier les LAM des LAL si cela n'est pas réalisable en cytologie.(1,4)

Pronostic et Classification ELN 2022

La survie globale est très hétérogène, variant entre < 5% à plus de 90% en fonction du type de leucémie aiguë et de l'âge du patient.

Globalement, la LAM reste une maladie grave avec une survie à 5 ans de 30% en moyenne.(1)

Les facteurs pronostiques cliniques

Le pronostic des LAM est tout d'abord influencé par l'âge, avec une survie moindre chez le sujet âgé qui peut être expliquée par différents facteurs : notamment la prévalence de comorbidités qui augmente en fonction de l'âge, la prévalence d'anomalies biologiques défavorables dans cette population, et surtout la différence dans la stratégie thérapeutique.(6,7) Dans cette population la survie médiane était de 5 à 10 mois il y a encore quelques années avant l'arrivée des agents hypométhylants (HMA) puis des thérapies ciblées comme les inhibiteurs de *B-cell lymphoma 2* (BCL2).(8)

Améliorer la survie de ces patients reste donc un enjeu majeur à l'heure actuelle.

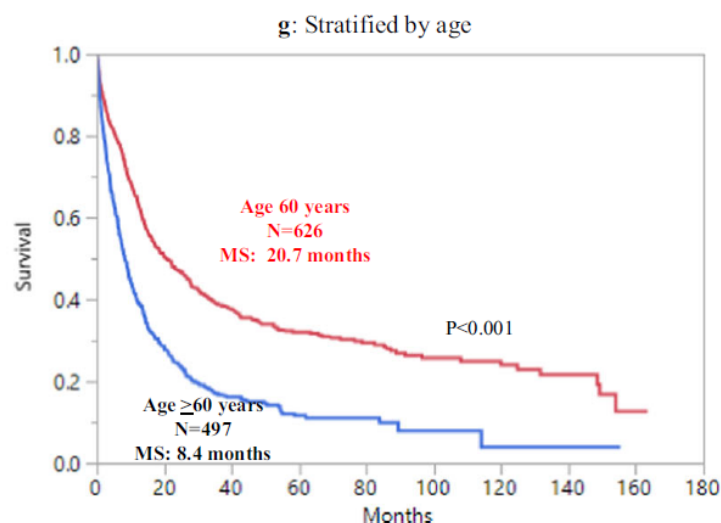


Figure 1. Différence de survie globale entre les patients atteints de LAM âgés de moins de 60 ans et ceux âgés de 60 ans ou plus (selon Begna et al. Blood Cancer Journal, 2021).

Les facteurs pronostiques biologiques

La classification pronostique des LAM est désormais entièrement guidée par les anomalies retrouvées en cytogénétique et en biologie moléculaire. La classification ELN 2022, permet de définir 3 catégories de patients : pronostic favorable, intermédiaire et défavorable.(9,10)

Tableau 1. Classification ELN 2022 (selon Döhner et al. Blood, 2022)

Risk category†	Genetic abnormality
Favorable	- t(8;21)(q22;q22.1)/RUNX1::RUNX1T1†,‡ - inv(16)(p13.1;q22) or t(16;16)(p13.1;q22)/CBFB::MYH11†,‡ - Mutated NPM1†,§ without FLT3-ITD - bZIP in-frame mutated CEBPA
Intermediate	- Mutated NPM1†,§ with FLT3-ITD - Wild-type NPM1 with FLT3-ITD (without adverse-risk genetic lesions) - t(9;11)(p21.3;q23.3)/MLL7::KMT2A†,¶ - Cytogenetic and/or molecular abnormalities not classified as favorable or adverse
Adverse	- t(6;9)(p23.3;q34.1)/DEK::NUP214 - t(v;11q23.3)/KMT2A-rearranged# - t(9;22)(q34.1;q11.2)/BCR::ABL1 - t(8;16)(p11.2;p13.3)/KAT6A::CREBBP - inv(3)(q21.3;q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2)/GATA2, MECOM(EVI1) - t(3q26.2;v)/MECOM(EVI1)-rearranged –5 or del(5q); –7; –17/abn(17p) - Complex karyotype,** monosomal karyotype†† - Mutated ASXL1, BCOR, EZH2, RUNX1, SF3B1, SRSF2, STAG2, U2AF1, and/or ZRSR2‡‡ - Mutated TP53^a

En plus de la caractérisation génétique de base, viennent s'ajouter la réponse au traitement ainsi que l'évaluation précoce de la maladie résiduelle (*measurable residual disease*,MRD) qui vont avoir un rôle pronostic tout aussi important.(4,11)

Dans la pratique clinique, un patient atteint d'une LAM à risque favorable peut être reclassé dans la catégorie des patients à risque intermédiaire ou élevé en fonction de sa réponse au traitement.(9)

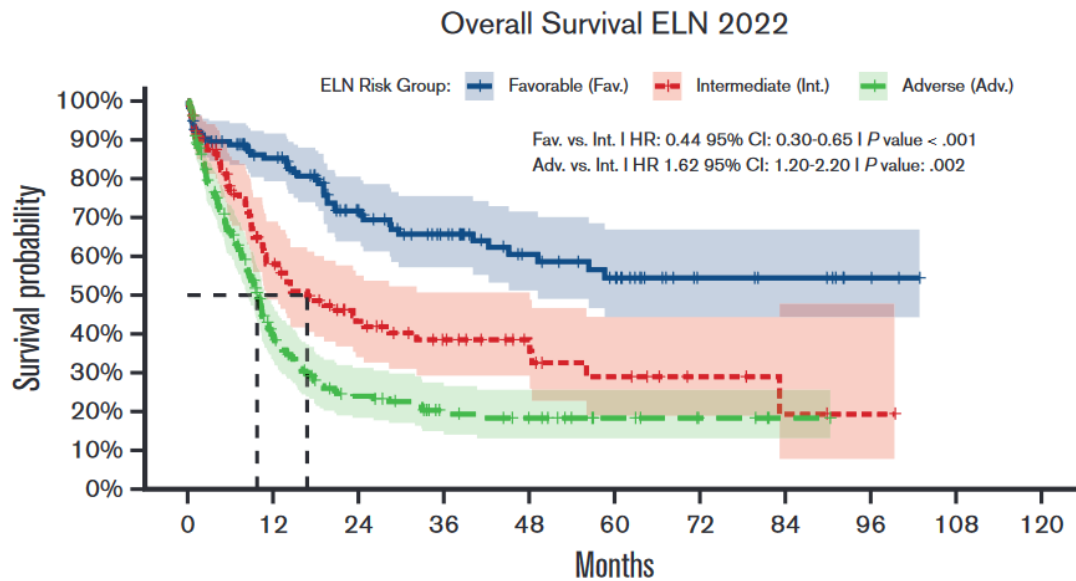


Figure 2. Survie globale selon la classification ELN 2022 (d'après Lachowiez et al. Blood advances, 2022).

Autres cas particuliers de pronostic défavorable

Deux entités sont de particulièrement mauvais pronostic :

Tout d'abord les leucémies aiguës myéloïdes liées aux traitements (t-AML), il s'agit le plus souvent de patients ayant déjà été traités par des chimiothérapies ou de la radiothérapie par le passé.(10,12,13)

Deuxièmement les leucémies aiguës secondaires à des hémopathies, en particulier celles qui surviennent après un syndrome myélodysplasique. Elles sont de pronostic défavorable, avec pour particularité une accumulation de mutations et d'anomalies cytogénétiques avec le temps.(4,14,15)

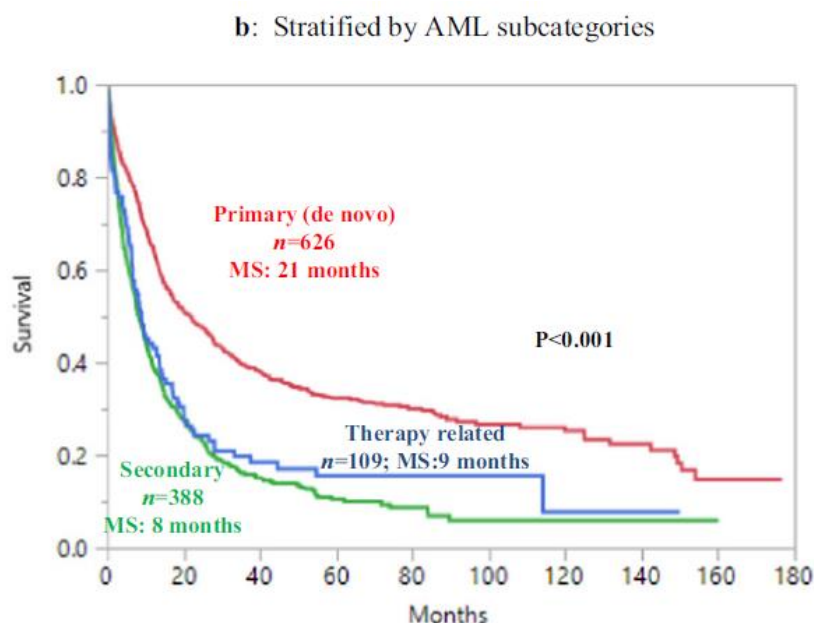


Figure 3. Survie globale en fonction du sous-type de LAM (selon Begna et al. Blood Cancer Journal, 2021).

Traitement

Le traitement de première ligne de la LAM diffère en fonction de la population concernée : Les sujets dit « *fit* », sous-entendu éligibles à une chimiothérapie intensive, sont distingués des sujet dit « *unfit* » qui n'y sont pas éligibles.(16,17)

Il n'y a pas de critères clairs et officiels différenciant ces deux types de population. Bien souvent, c'est l'expérience du praticien qui tranchera, parfois au cours d'une décision collégiale.(4,18)

Par ailleurs il est possible de se baser sur les critères établis dans les essais cliniques : âge ≥ 75 ans (toutefois, il ne s'agit pas d'un critère absolu ; par exemple, les patients présentant une maladie plus favorable et sans comorbidités pertinentes peuvent tirer profit d'une chimiothérapie intensive) ; score *performans status* ≥ 2 ; comorbidités liées à l'âge, telles que troubles cardiaques sévères (par exemple, insuffisance cardiaque congestive nécessitant un traitement, fraction d'éjection $\leq 50\%$ ou angor stable chronique), troubles pulmonaires sévères (par exemple, DLCO $\leq 65\%$ ou FEV1 $\leq 65\%$), clairance de la créatinine < 45 ml/min, troubles hépatiques avec bilirubine totale $> 1,5$ fois la limite supérieure de la normale, ou toute autre comorbidité que le médecin juge incompatible avec une chimiothérapie intensive.(4,18)

Traitement du sujet « fit »

Le traitement de référence de la leucémie aiguë du sujet jeune est désormais bien codifié depuis plus de 40 ans. Il s'agit d'une chimiothérapie intensive dite « d'induction » basée

sur une association d'une anthracycline, le plus souvent l'IDARUBUCINE ou la DAUNORUBICINE (3 jours) et de CYTARABINE (7 jours) plus communément appelée 3+7.(4,19–21)

Récemment, le traitement de première ligne a évolué pour les patients présentant une mutation de FLT3. En effet la MIDOSTAURINE est désormais utilisée dans le traitement d'induction, et peut être ajoutée de J8 à J21.(4,22)

Dans certains cas particuliers de LAM présentant une mutation de *Core Binding Factor* (CBF), l'ajout de GEMTUZUMAB-OZOGAMICINE, un anticorps monoclonal anti CD-33 couplé à un agent cytotoxique, semble améliorer la survie globale dans cette sous-population.(4,23)

Des essais cliniques dont les résultats sont attendus prochainement devraient permettre l'utilisation d'inhibiteur d'IDH couplée à la chimiothérapie intensive.(24)

Traitement du sujet « unfit »

Le traitement basé sur la chimiothérapie aplasante, n'est pas applicable chez tout le monde. En effet les patients trop âgés ou trop comorbides sont dits « *unfit* » et sont par conséquent inéligibles à un traitement intensif.(16)

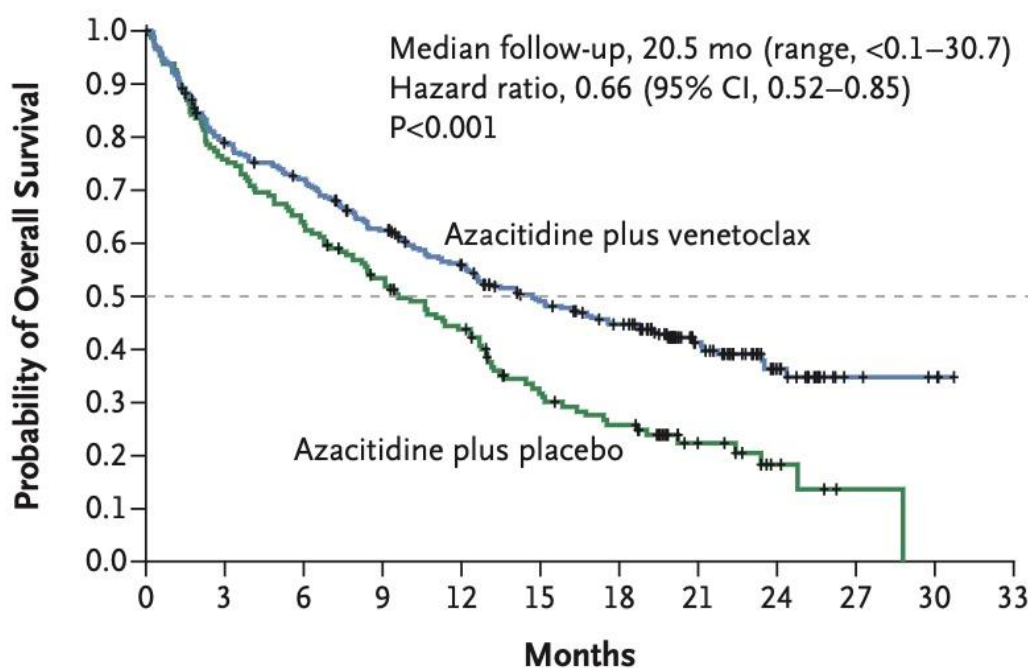
Les options thérapeutiques dans cette population vont se tourner vers d'autres molécules avec à disposition notamment les agents hypométhylants (8), les thérapies ciblées, qui se développent de plus en plus dans la LAM (25–28), et parfois encore la chimiothérapie à faible dose.(29,30) Ainsi, plusieurs options de traitements sont possibles.

Dans le cas des patients présentant une mutation de IDH1 il est possible d'utiliser l'IVOSIDENIB en association ou non à un agent hypométhylant.(27,31) L'essai AGILE avec l'association AZACITIDINE-IVOSIDENIB est à l'heure actuelle l'option présentant la meilleure médiane de survie (24 mois) dans cette population.(27)

L'option à privilégier chez les patients sans la mutation IDH1 reste à l'heure actuelle le VENETOCLAX en association à un agent hypométhylant ou à de la CYTARABINE à faible dose.(26,29)

Le VENETOCLAX est un puissant inhibiteur sélectif de la protéine anti-apoptotique BCL-2 (B-cell lymphoma 2).(32) L'association AZACITIDINE-VENETOCLAX est devenue le traitement de référence pour la leucémie aiguë myéloïde (LAM) chez les patients inéligibles à une chimiothérapie intensive, principalement grâce aux résultats déterminants de l'étude VIALE-A publiée par DiNardo et al. L'essai VIALE-A était une étude de phase III qui a évalué l'efficacité et la sécurité de l'association AZACITIDINE-VENETOCLAX par rapport à l'AZCITIDINE seule chez des patients nouvellement diagnostiqués atteints de LAM, qui

n'étaient pas éligibles à la chimiothérapie intensive en raison de leur âge avancé ou de comorbidités.(26)



No. at Risk

Azacitidine plus venetoclax	286	219	198	168	143	117	101	54	23	5	3	0
Azacitidine plus placebo	145	109	92	74	59	38	30	14	5	1	0	0

Figure 4. Survie globale dans l'essai AZACITIDINE plus VENETOCLAX contre AZACITIDINE plus placebo (selon DiNardo et al. NEJM, 2022).

L'étude a démontré une amélioration significative de la survie globale chez les patients recevant la thérapie combinée, avec une SG médiane de 14,7 mois, contre 9,6 mois dans le groupe traité par AZACITIDINE seule. De plus, l'association a montré des taux de rémission complète (RC) et de rémission complète avec récupération hématologique incomplète (RCi) plus élevés, avec un taux de RC/RCi de 66,4 % contre 28,3 % dans le groupe témoin. Ces résultats ont établi l'AZACITIDINE-VENETOCLAX comme l'option de traitement de première ligne préférée pour les patients atteints de LAM qui ne peuvent pas recevoir de traitements plus agressifs, offrant une alternative qui prolonge significativement la survie tout en maintenant un profil de sécurité acceptable.(4,26)

Complications liées aux traitements

Les traitements intensifs et non-intensifs entraînent tous deux une toxicité hématologique à l'origine d'une neutropénie profonde et prolongée de plusieurs semaines. Les neutropénies profondes entraînent un risque d'infection bactériennes à BGN et Cocci Gram + au cours de la première semaine. Au-delà de 7 à 10 jours c'est le risque d'infection fongique prend le dessus.(33–36) La prévention des infections fongiques est capitale car le taux de mortalité dû à ces infections est à l'heure actuelle encore particulièrement élevé.(37,38)

Au-delà des mesures de prévention environnementales apportées par les chambres à traitement d'air, il est désormais recommandé d'introduire une prophylaxie antifongique au cours de la période d'aplasie post induction chez les patients recevant une chimiothérapie intensive.(39,40)

Les résultats de l'étude VIALE-A ont montré que 30 % des patients traités par AZACITIDINE-VENETOCLAX ont présenté des infections de grade 3 ou 4, contre 23 % dans le groupe AZACITIDINE seule. Les infections les plus courantes comprenaient des pneumonies, des sepsis et des infections opportunistes, avec un taux d'infections fongiques rapporté à 19 % dans le groupe combiné. De plus, les infections ont conduit à des hospitalisations fréquentes et ont représenté une cause majeure de morbidité dans cette population de patients.(26)

Ces chiffres soulignent la nécessité d'une vigilance accrue lors de l'administration de ce traitement, notamment en ce qui concerne la prophylaxie anti-infectieuse et la gestion rapide des signes d'infection. Bien que l'association AZACITIDINE-VENETOCLAX offre un bénéfice de survie, le risque accru d'infections graves constitue un aspect critique à gérer pour optimiser les résultats thérapeutiques tout en minimisant les complications.

Pour ce qui est des patients traités par AZACITIDINE-VENETOCLAX, les recommandations actuelles concernant l'administration d'une prophylaxie antifongique sont calquées sur celle des patients traités par chimiothérapie intensive et ne sont pas encore claires.(41)

Concernant la prophylaxie antibiotique, il a été établi qu'elle n'est plus recommandée chez les patients traités intensivement, mais les données sont très pauvres concernant les patients traités par AZACITIDINE-VENETOCLAX.(42–44)

Les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) chez les sujets âgés, même avec l'utilisation de la combinaison AZACITIDINE-VENETOCLAX (AZA-VEN), représentent toujours un besoin médical non couvert, en raison des limitations du traitement et des résultats suboptimaux. L'une des façons potentielles d'optimiser les bénéfices du traitement repose sur un soutien patient

adapté, notamment par l'évaluation de la nécessité ou non d'une prophylaxie anti-infectieuse et une adaptation précise des doses en fonction de la tolérance individuelle. Une étude rétrospective a été menée et est présentée sous forme d'article, afin d'explorer ces aspects et de mieux comprendre les moyens d'améliorer les résultats thérapeutiques dans cette population.

Références

1. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. Longo DL, éditeur. N Engl J Med. 17 sept 2015;373(12):1136-52.
2. Song X, Peng Y, Wang X, Chen Y, Jin L, Yang T, et al. Incidence, Survival, and Risk Factors for Adults with Acute Myeloid Leukemia Not Otherwise Specified and Acute Myeloid Leukemia with Recurrent Genetic Abnormalities: Analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Database, 2001–2013. Acta Haematol. 2018;139(2):115-27.
3. Dore GM, Devesa SS, Curtis RE, Linet MS, Morton LM. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001–2007. Blood. 5 janv 2012;119(1):34-43.
4. 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.
5. The Cancer Genome Atlas Research Network. Genomic and Epigenomic Landscapes of Adult De Novo Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 30 mai 2013;368(22):2059-74.
6. Begna KH, Ali W, Naseema Gangat, Elliott MA, Al-Kali A, Litzow MR, et al. Mayo Clinic experience with 1123 adults with acute myeloid leukemia. Blood Cancer J. 2 mars 2021;11(3):46.
7. Laribi K, Sobh M, Ghez D, Baugier De Materre A. Impact of age, functional status, and comorbidities on quality of life and outcomes in elderly patients with AML: review. Ann Hematol. juin 2021;100(6):1359-76.
8. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, Wierzbowska A, Selleslag D, Jang JH, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. Blood. 16 juill 2015;126(3):291-9.
9. Lachowiec CA, Long N, Saultz J, Gandhi A, Newell LF, Hayes-Lattin B, et al. Comparison and validation of the 2022 European LeukemiaNet guidelines in acute myeloid leukemia. Blood Adv. 9 mai 2023;7(9):1899-909.
10. 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.
11. Schuurhuis GJ, Heuser M, Freeman S, Béné MC, Buccisano F, Cloos J, et al. Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. Blood. 22 mars 2018;131(12):1275-91.
12. Epidemiology and Clinical Significance of Secondary and Therapy-Related Acute Myeloid Leukemia: A National Population-Based Cohort Study | Journal of Clinical Oncology [Internet]. [cité 13 sept 2024]. Disponible sur: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2014.60.0890>
13. Kayser S, Döhner K, Krauter J, Köhne CH, Horst HA, Held G, et al. The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML. Blood. 17 févr 2011;117(7):2137-45.
14. Sedeta E, Jemal A, Nisotel L, Sung H. Survival difference between secondary and de novo acute myeloid leukemia by age, antecedent cancer types, and chemotherapy receipt. Cancer. 1 juin 2024;130(11):1952-63.
15. Menssen AJ, Walter MJ. Genetics of progression from MDS to secondary leukemia. Blood. 2 juill 2020;136(1):50-60.

16. Kantarjian H, Ravandi F, O'Brien S, Cortes J, Faderl S, Garcia-Manero G, et al. Intensive chemotherapy does not benefit most older patients (age 70 years or older) with acute myeloid leukemia. *Blood*. 25 nov 2010;116(22):4422-9.
17. Kantarjian H, O'Brien S, Cortes J, Giles F, Faderl S, Jabbour E, et al. Results of intensive chemotherapy in 998 patients age 65 years or older with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome: predictive prognostic models for outcome. *Cancer*. 1 mars 2006;106(5):1090-8.
18. Malfuson JV, Etienne A, Turlure P, de Revel T, Thomas X, Contentin N, et al. Risk factors and decision criteria for intensive chemotherapy in older patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica*. déc 2008;93(12):1806-13.
19. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Kell J, Cavenagh J, Kjeldsen L, et al. A randomized comparison of daunorubicin 90 mg/m² vs 60 mg/m² in AML induction: results from the UK NCRI AML17 trial in 1206 patients. *Blood*. 18 juin 2015;125(25):3878-85.
20. Rai KR, Holland JF, Glidewell OJ, Weinberg V, Brunner K, Obrecht JP, et al. Treatment of Acute Myelocytic Leukemia: A Study by Cancer and Leukemia Group B. *Blood*. 1 déc 1981;58(6):1203-12.
21. Fernandez HF, Sun Z, Yao X, Litzow MR, Luger SM, Paietta EM, et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 24 sept 2009;361(13):1249-59.
22. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a *FLT3* Mutation. *N Engl J Med*. 3 août 2017;377(5):454-64.
23. Hills RK, Castaigne S, Appelbaum FR, Delaunay J, Petersdorf S, Othus M, et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. août 2014;15(9):986-96.
24. Stein EM, DiNardo CD, Fathi AT, Mims AS, Pratz KW, Savona MR, et al. Ivosidenib or enasidenib combined with intensive chemotherapy in patients with newly diagnosed AML: a phase 1 study. *Blood*. 1 avr 2021;137(13):1792-803.
25. Cortes JE, Khaled S, Martinelli G, Perl AE, Ganguly S, Russell N, et al. Quizartinib versus salvage chemotherapy in relapsed or refractory FLT3-ITD acute myeloid leukaemia (QuANTUM-R): a multicentre, randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. juill 2019;20(7):984-97.
26. 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*. 12 août 2020;383(7):617-29.
27. Montesinos P, Recher C, Vives S, Zarzycka E, Wang J, Bertani G, et al. Ivosidenib and Azacitidine in IDH1-Mutated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 20 avr 2022;386(16):1519-31.
28. Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, Neubauer A, Berman E, Paolini S, et al. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory *FLT3* -Mutated AML. *N Engl J Med*. 31 oct 2019;381(18):1728-40.
29. Wei AH, Strickland SA, Hou JZ, Fiedler W, Lin TL, Walter RB, et al. Venetoclax Combined With Low-Dose Cytarabine for Previously Untreated Patients With Acute Myeloid Leukemia: Results From a Phase Ib/II Study. *J Clin Oncol*. 20 mai 2019;37(15):1277-84.
30. Burnett AK, Milligan D, Prentice AG, Goldstone AH, McMullin MF, Hills RK, et al. A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. *Cancer*. 15 mars 2007;109(6):1114-24.

31. Roboz GJ, DiNardo CD, Stein EM, de Botton S, Mims AS, Prince GT, et al. Ivosidenib induces deep durable remissions in patients with newly diagnosed IDH1-mutant acute myeloid leukemia. *Blood*. 13 févr 2020;135(7):463-71.
32. Besbes S, Mirshahi M, Pocard M, Billard C. New dimension in therapeutic targeting of BCL-2 family proteins. *Oncotarget*. 30 mai 2015;6(15):12862-71.
33. Pagano L, Busca A, Candoni A, Cattaneo C, Cesaro S, Fanci R, et al. Risk stratification for invasive fungal infections in patients with hematological malignancies: SEIFEM recommendations. *Blood Rev*. mars 2017;31(2):17-29.
34. Hakim H, Flynn PM, Knapp KM, Srivastava DK, Gaur AH. Etiology and clinical course of febrile neutropenia in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*. sept 2009;31(9):623-9.
35. Holland T, Fowler VG, Shelburne SA. Invasive Gram-Positive Bacterial Infection in Cancer Patients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 nov 2014;59(Suppl 5):S331-4.
36. Souza L, Nouér SA, Morales H, Simões B, Solza C, Queiroz-Telles F, et al. Epidemiology of invasive fungal disease in haematologic patients. *Mycoses*. mars 2021;64(3):252-6.
37. Herbrecht R, Neuville S, Letscher-Bru V, Natarajan-Amé S, Lortholary O. Fungal infections in patients with neutropenia: challenges in prophylaxis and treatment. *Drugs Aging*. nov 2000;17(5):339-51.
38. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 févr 2011;52(4):e56-93.
39. Villafuerte-Gutierrez P, Villalon L, Losa JE, Henriquez-Camacho C. Treatment of febrile neutropenia and prophylaxis in hematologic malignancies: a critical review and update. *Adv Hematol*. 2014;2014:986938.
40. Maertens JA, Girmenia C, Brüggemann RJ, Duarte RF, Kibbler CC, Ljungman P, et al. European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia. *J Antimicrob Chemother*. 2018 Aug;73(12):3221-30.
41. Maschmeyer G, Bullinger L, Garcia-Vidal C, Herbrecht R, Maertens J, Menna P, et al. Infectious complications of targeted drugs and biotherapies in acute leukemia. Clinical practice guidelines by the European Conference on Infections in Leukemia (ECIL), a joint venture of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), the International Immunocompromised Host Society (ICHS) and the European Leukemia Net (ELN). *Leukemia*. mai 2022;36(5):1215-26.
42. Mikulska M, Averbuch D, Tissot F, Cordonnier C, Akova M, Calandra T, et al. Fluoroquinolone prophylaxis in haematological cancer patients with neutropenia: ECIL critical appraisal of previous guidelines. *J Infect*. 1 janv 2018;76(1):20-37.
43. Bucaneve G, Castagnola E, Viscoli C, Leibovici L, Menichetti F. Quinolone prophylaxis for bacterial infections in afebrile high risk neutropenic patients. *Eur J Cancer Suppl*. 1 juill 2007;5(2):5-12.
44. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Vidal L, Lawrie TA, van de Wetering MD, et al. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jan 18;2012(1)

Characterization of infectious complications acquired on VENETOCLAX in combination with a hypomethylating agent in previously untreated acute myeloid leukemia

Authors, co-authors, and affiliations

Julien Nait-Kaci¹, Mathilde Bastien², Marlène Ochmann³, Abderrazak El Yamani⁴, Marie-Anne Couturier⁵, Gaëlle Guillerme⁵, Jean-Christophe Ianotto⁵, Maria Pilar Gallego Hernanz⁶, Jose Torregrossa⁶, Xavier Leuleu⁶, Sébastien Lachot⁷, Olivier Herault^{7,8}, Nicolas Vallet^{1,8} and Emmanuel Gyan^{1,9}

¹*Department of Hematology, University Hospital of Tours, France*

²*Department of Hematology, University Hospital of Nantes, France*

³*Department of Hematology, University Hospital of Orléans, France*

⁴*Department of Hematology, Hospital of Blois, France*

⁵*Department of Hematology, University Hospital of Brest, France*

⁶*Department of Hematology, University Hospital of Poitiers, France*

⁷*Department of Biological Hematology, University Hospital of Tour, France*

⁸*CHRU Tours, Equipe INSERM U1069 N2COx, Groupe LNOx, Université de Tours, France*

⁹*CHRU Tours, Clinical Investigation Center-INSERM 1415, Tours, France*

Introduction

Acute myeloid leukemia (AML) is a clonal hematological malignancy with a heterogeneous prognosis, largely influenced by the characteristics of the affected population.(1–4)The median age at diagnosis is 68 years, making AML predominantly a disease of older adults.(3) In this elderly population, treatment still remains a significant challenge.(4–8) However, survival has improved in recent years, particularly with the advent of VENETOCLAX (VEN) in combination with hypomethylating agents (HMAs) as a first-line treatment, as demonstrated in the VIALE-A study.(9)

Despite these advancements, survival outcomes in this group of patients remain poor. Both patient comorbidities and accumulation of genetic abnormalities contribute to the poor prognosis.(10–12) The tolerance and survival of these patients are further compromised by the incidence of infectious complications (both bacterial and fungal) that arise from the addition of VENETOCLAX to HMAs. In the VIALE-A study, 84% of patients developed infections of any grade, and 64% experienced at least one grade ≥ 3 infectious episode.(9,13)

While several retrospective studies have focused on characterizing infections acquired during VEN-HMA therapy, most have concentrated on fungal infections and the benefits of antifungal prophylaxis.(14–20) There is, however, a notable lack of studies focusing on bacterial infections acquired during AZA-VEN therapy.(21,22)

Despite several efforts to adjust VENETOCLAX dosing for better safety and effectiveness, the optimal dosing of VENETOCLAX, as well as the ideal timing, remains unclear.(23–33)

The primary aim of this analysis was to assess the incidence and characterization of bacterial infections in this context, including the type of infection, causative pathogen, and the timing relative to VEN-HMA initiation, as well as to potentially identify the risk factors involved. The fact that patients have been treated with various schedules of VENETOCLAX led to evaluate a secondary objective to determine whether the administration schedule of VENETOCLAX influences the incidence of severe infections, without negatively impacting overall survival (OS) or progression-free survival (PFS).

Materiels and methods

Inclusion criteria for this retrospective study were: patients diagnosed with untreated AML patients, who received AZA-VEN at five different collaborating Hematology Units in the West of France, from January 2018 to June 2024. Exclusion criteria were: previous treatment of AML with intensive chemotherapy or alloSCT, treatment with AZACITIDINE alone, concomitant use of a targeted therapy (MIDOSTAURINE), AZA-VEN treatment for conditions other than AML (MDS, CMML).

Patients were identified through the hospital pharmacy registry, extracting patients treated with AZACITIDINE. We then reviewed medical records to determine if they had received VENETOCLAX in combination.

Collected information were date of birth, gender, performance status, AML diagnosis, and history of active MDS or previous chemotherapy treatment. At diagnosis, patients were evaluated using morphology, immunophenotyping, cytogenetics, and molecular genetic tests, in accordance with the 2022 European Leukemia Net (ELN) guidelines. Patients were categorized into different risk groups based on karyotype features: cytogenetic risk was assessed according to the 2022 ELN classification.

Associated medical comorbidities such as chronic heart disease, chronic obstructive pulmonary disease, chronic kidney disease, diabetes, and history of neoplasia using the patients' medical records. The use of antibiotic and antifungal prophylaxis was evaluated through medical records

and prescriptions. Infections requiring hospitalization occurring during treatment were documented for each patient using hospital reports.

NPM1, IDH1, IDH2, and FLT3 ITD were evaluated by PCR, whereas NGS was performed on an Miseq – Illumina sequencer for Blois, Orléans, Poitiers and Tours and MiniSeq - Illumina sequencer for Brest.

This study was approved by the Ethics Committee of University Hospital of Tours, France and by the CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) (n° 2024_DR020) on February 2024.

Statistical Analysis

Survival Analysis: Survival analyses were conducted using the Kaplan-Meier method to estimate overall survival (OS) and event-free survival (EFS). Kaplan-Meier survival curves were compared between treatment groups using the log-rank test to assess statistical differences.

Cox Proportional Hazards Model: A multivariate Cox proportional hazards regression analysis was performed to assess the independent association between discontinuous VENETOCLAX administration during the first cycle and the risk of hospitalization due to bacterial infections. The model was adjusted for several covariates, including age (≥ 75 vs. < 75 years), performance status (ECOG ≥ 2 vs. < 2), adverse karyotype, adverse ELN classification, and thrombocytopenia at diagnosis (platelet count < 50 G/L). Hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) were calculated for each variable. The adjusted p-values were also reported to account for multiple comparisons.

Handling Missing Data: Missing data were managed using multiple imputation where feasible. If imputation was not applicable, patients with missing data were excluded from the specific analyses, which is clearly indicated in the results.

Software: All statistical analyses were performed using StatAid v1.3.1, an R package.

Results

166 patients treated with AZA-VEN for a naïve AML, meeting the inclusion criteria were included. Characteristics of the patients are summarized in Table 1.

The median age at initiation of the treatment was 74. There was 67 (40 %) of de novo AML, and 70 (42%) of AML secondary to a prior pathology: 46 (28%) of MDS related AML, 18

(11%) was secondary of an MPN, and 6 (4%) of an CMML, therapy related AML represented 29 (17%) patients.

The ECOG performans status was < 2 for 133 (80%) patients. The majority was ELN adverse, with 97 (62%) patients, 48 (31%) was intermediate and 11 (7%) was favorable.

Among the adverse risk there was 62 (40%) patients with an adverse karyotype anomaly of wich 46 (30%) complex cytogenetic abnormalities, 48 (31%) adverse non-complex caryotypes were either monosomal or with deletion of 5, 7 or 17 chromosome.

We collected data on the presence of the main mutations of interest: 13 (11%) presented a mutation of NPM1, 12 (10%) a mutation of FLT3, 14 (10%) a mutation of IDH1 or 2, and at least 21 (22%) presented a mutation of TP53. Other ELN 2022 unfavorable prognostic mutations were found on NGS in 44 (47%) patients, including ASXL1, RUNX1, SRSF2 and BCOR. We also checked for the presence of cytopenias at diagnosis; the threshold for cytopenias was arbitrarily set higher than grade 3 according to the CTCAE classification, 41 (25%) had an anemia, 83 (50%) a neutropenia, and 64 (39%) a thrombocytopenia at time of the diagnosis.

Table 1. Baseline demographic and clinical characteristics of the patients.	
Characteristics	AZACITIDINE- VENETOCLAX N=166
Age	
Median [IQR]	74 [68.25-78]
Sex - no (%)	
F	59 (35.54)
H	107 (64.46)
AML type - no (%)	
De novo	67 (40.36)
Secondary	70 (42.16)
MDS	46 (27.71)
MPN	18 (10.84)
CMML	6 (3.61)
Therapy related	29 (17.47)
ECOG performance-status score - no. (%)	
0-1	133 (80.12)
2-3	33 (19.88)
ELN 2022 classification - no. (%)	
Favorable	11/156 (7.05)
Intermediate	48/156 (30.77)
Adverse	97/156 (62.18)
Cytogenetic risk category according to ELN 2022 - no. (%)	
Intermediate	90/152 (58.44)
Poor	62/152 (40.26)
Complex, ≥ 3 clonal abnormalities	46 (29.87)
Other cytogenetics features (monosomal, -5 or del (5q); -7; -17; del(17p))	48 (31.17)
Somatic mutations - no. (%)	
NPM1	13/116 (11.21)
FLT3	12/121 (9.92)
IDH1	4/119 (3.36)
IDH2	10/119 (8.4)
TP53	21/94 (22.34)
Other adverse mutations according to ELN 2022	
RUNX1	22/94 (23.4)
ASXL1	21/94 (22.34)
SRSF2	14/94 (14.89)
BCOR	12/94 (12.77)
Baseline cytopenia grade ≥ 3 - no. (%)	
Anemie (< 8 g/L)	41 (24.7)
Neutropenia (< 1G/L)	83 (50)
Thrombocytopenia (< 50 G/L)	64 (38.55)

Multiple treatment schedules were observed, described in Table 2. The median follow-up, which corresponds to the median duration of exposure to VENETOCLAX, was 172 days (95%

CI: 126-230 days). The majority of patients (129; 78%) received continuous (28/28 days) VENETOCLAX treatment during the first cycle. However, 37 patients (22%) received discontinuous treatment: 9 patients (5%) received 21/28 days, 17 patients (10%) received 14/28 days, and 11 patients (7%) received 7/28 days. Similarly, most patients (141; 85%) received full-dose treatment, while 25 patients (15%) received a reduced dose despite not being on azole prophylaxis: 5 patients received 200 mg, 10 patients (6%) received 100 mg, and 10 patients (6%) received 50 mg. The majority of patients (138; 83%) initiated VENETOCLAX upfront in combination with AZACITIDINE. A total of 104 patients (63%) were receiving antifungal prophylaxis alongside VENETOCLAX, with most of these (98 patients) receiving Posaconazole. On the other hand, only 4 patients in the entire cohort received antibiotic prophylaxis in combination with the treatment.

Table 2. Characteristics at treatment initiation	
Characteristic	AZACITIDINE-VENETOCLAX N=166
VENETOCLAX median duration - days (95% CI)	172 (126-230)
First cycle VEN exposure - no. (%)	
28/28	129 (77.71)
21/28	9 (5.42)
14/28	17 (10.24)
7/28	11 (6.63)
VEN timing - no. (%)	
Upfront	138 (83.13)
Add-on	28 (16.87)
Target dosage - no. (%)	
Full dose	141 (84.94)
100 mg with azole	91 (64.08)
400 mg	51 (35.92)
200 mg	5 (3.01)
100 mg	10 (6.02)
50 mg	10 (6.02)
Antifungal prophylaxis - no. (%)	104 (62.65)
Posaconazole	98 (95.15)
Isavuconazole	1 (0.97)
Voriconazole	3 (2.91)
Fluconazole	1 (0.97)
Antibiotic prophylaxis - no. (%)	4 (2.41)
Amoxicillin or Oracillin	2 (1.2)
Levofloxacin	2 (1.2)

Infectious events requiring hospitalization that occurred during treatment, are detailed in Table 3. A total of 133 infectious events were recorded among patients receiving AZACITIDINE-VENETOCLAX therapy. The median event-free survival was 24 days (interquartile range [IQR]: 19-34 days), with a median of 0.86 cycles (IQR: 0.71-1.21cycles) between treatment initiation and the first infectious event.

Regarding the sites of infection, pulmonary infections were the most common, accounting for 36 cases (27%), followed by bacteremia with 26 cases (20%), urogenital infections with 16 cases (12%), digestive infections with 11 cases (8%), skin infections with 7 cases (5%), and catheter-related infections with 9 cases (7%). The origin was not clearly identified in 28 cases (21%).

Out of the 133 infections, 57 (43%) were bacterial in origin. Among these, 36 cases (63%) involved Gram-negative organisms, including 28 Enterobacteriaceae and 8 *Pseudomonas aeruginosa* infections. Gram-positive organisms were responsible for 18 cases (32%), comprising 7 coagulase-negative *Staphylococcus*, 3 *Staphylococcus aureus*, 7 *Enterococcus*, and 1 *Streptococcus* infection. Additionally, there were 2 cases (4%) of Gram-positive bacillus infections, including 1 *Clostridium difficile*.

Fungal infections were documented in 15 cases (11%), all meeting at least probable diagnostic criteria. These included 9 cases of aspergillosis, 1 case of mucormycosis, 2 cases of candidiasis, and 3 cases of pneumocystis pneumonia. Viral infections were identified in 7 cases (5%), with 4 cases of SARS-CoV-2 pneumonitis and 3 cases caused by other respiratory viruses. No herpes virus infections were documented in this cohort.

Table 3. Clinical and biological characteristics of infection acquired on AZACITIDINE-VENETOCLAX	
Total number of infections requiring hospitalization	N=133
Number of infectious events per patient - no. (%)	
1	55 (63.95)
2	18 (20.93)
3	11 (12.79)
4 or more	2 (2.33)
Infectious event free survival (median-days) - [IQR]	24 [19-34]
Cycle number at first infectious event (median) - [IQR]	0,86 [0.71-1.21]
1	50 (59.52)
2	10 (11.9)
3	7 (8.33)
4 or more	17 (20.24)
Infection localisation	
Bacteriemia	26 (19.55)
Pneumonia	36 (27.07)
Urogenital	16 (12.03)
Digestive	11 (8.27)
Cutaneous	7 (5.26)
Catheter	9 (6.77)
Unknown	28 (21.05)
Infectious event documentation	
Documented infections - no. (%)	78 (58,64)
Bacterial infections - no. (%)	56 (42.11)
Gram-negative organisms - no. (%)	36 (27.07)
Enterobacteriaceae	28 (21.05)
Pseudomonas aeruginosa	8 (6.01)
Gram-positive organisms - no. (%)	18 (20.93)
Coagulase-negative Staphylococcus	7 (5.26)
Staphylococcus aureus	3 (2.26)
Enterococcus	7 (5.26)
Streptococcus	1 (0.75)
Others - no. (%)	2 (1.5)
Fungal infections - no. (%)	15 (11.28)
Candida	2 (1.5)
Aspergillus	9 (6.77)
Mucor	1 (0.75)
Pneumocystis	3 (2.26)
Viral infections - no. (%)	7 (5.26)
SARS cov-2	4 (3)
Other respiratory virus	3 (2.26)
Undocumented infections - no (%)	55 (41.35)

The Kaplan-Meier analysis comparing event-free survival (EFS) for bacterial infection requiring hospitalization between continuous and discontinuous VENETOCLAX regimens, showed a significant difference (Log-rank $p = 0.025$). Neither group reached the median EFS during the follow-up period, meaning fewer than half of the patients had a severe bacterial infection requiring hospitalization. The data reflect different rates of hospitalization due to bacterial infections between the two regimens.

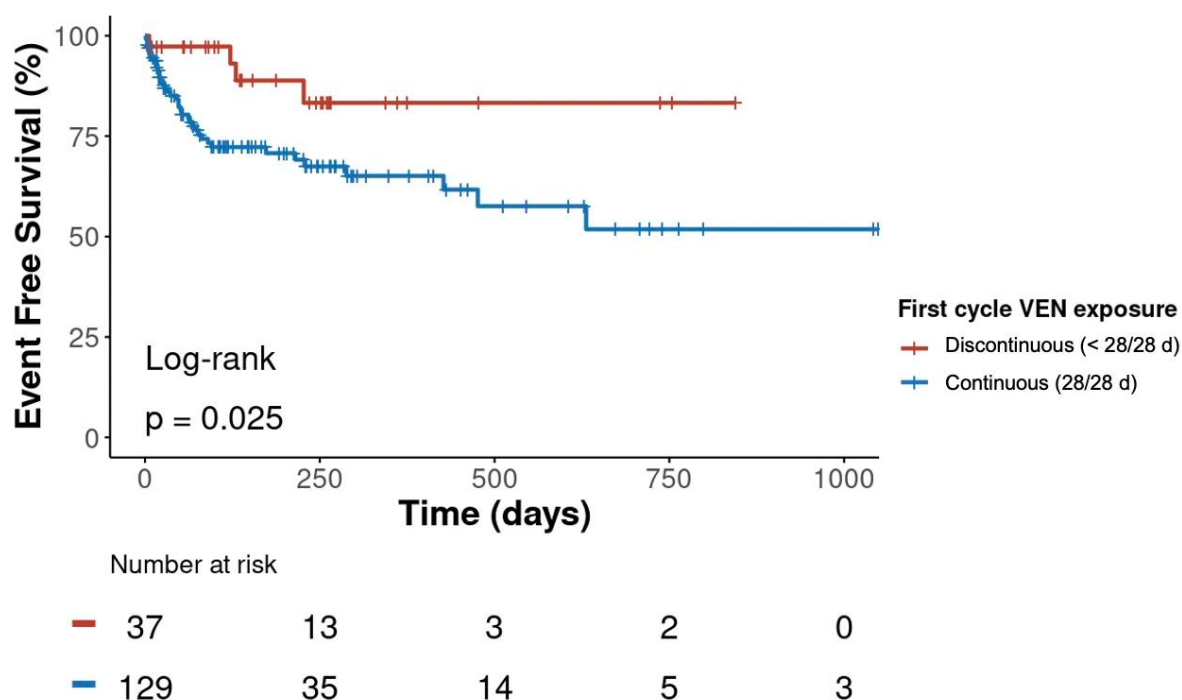


Figure 1: Kaplan-Meier Curves Comparing Event-Free Survival (EFS) for Bacterial Infection Requiring Hospitalization Between Continuous and Discontinuous VENETOCLAX Regimens. This figure illustrates the differences in event-free survival (EFS) between patients receiving continuous VENETOCLAX (28/28days) and those receiving it discontinuously (less than 28/28 days). The event of interest, severe bacterial infection requiring hospitalization, showed a statistically significant difference in incidence between the two groups (Log-rank $p = 0.025$). The curves demonstrate that the median event-free survival was not reached by either group during the follow-up period, indicating that fewer than half of the patients in each regimen experienced this specific event.

Two Kaplan-Meier analyses were conducted to assess differences in progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) between patients receiving VENETOCLAX continuously (28 days) and those on a discontinuous regimen (<28 days).

Progression-Free Survival (PFS): The Kaplan-Meier analysis for PFS (Figure 1A) indicated no statistically significant difference between the continuous and discontinuous groups (Log-rank $p = 0.42$). The median PFS was 411 days for the discontinuous group and 446 days for the continuous group, suggesting similar outcomes regarding disease progression delay.

Overall Survival (OS): The Kaplan-Meier analysis for OS (Figure 1B) similarly showed no significant difference between the two treatment regimens (Log-rank $p = 0.28$). The median OS was 429 days in the discontinuous group compared to 310 days in the continuous group, indicating no apparent survival advantage for either regimen.

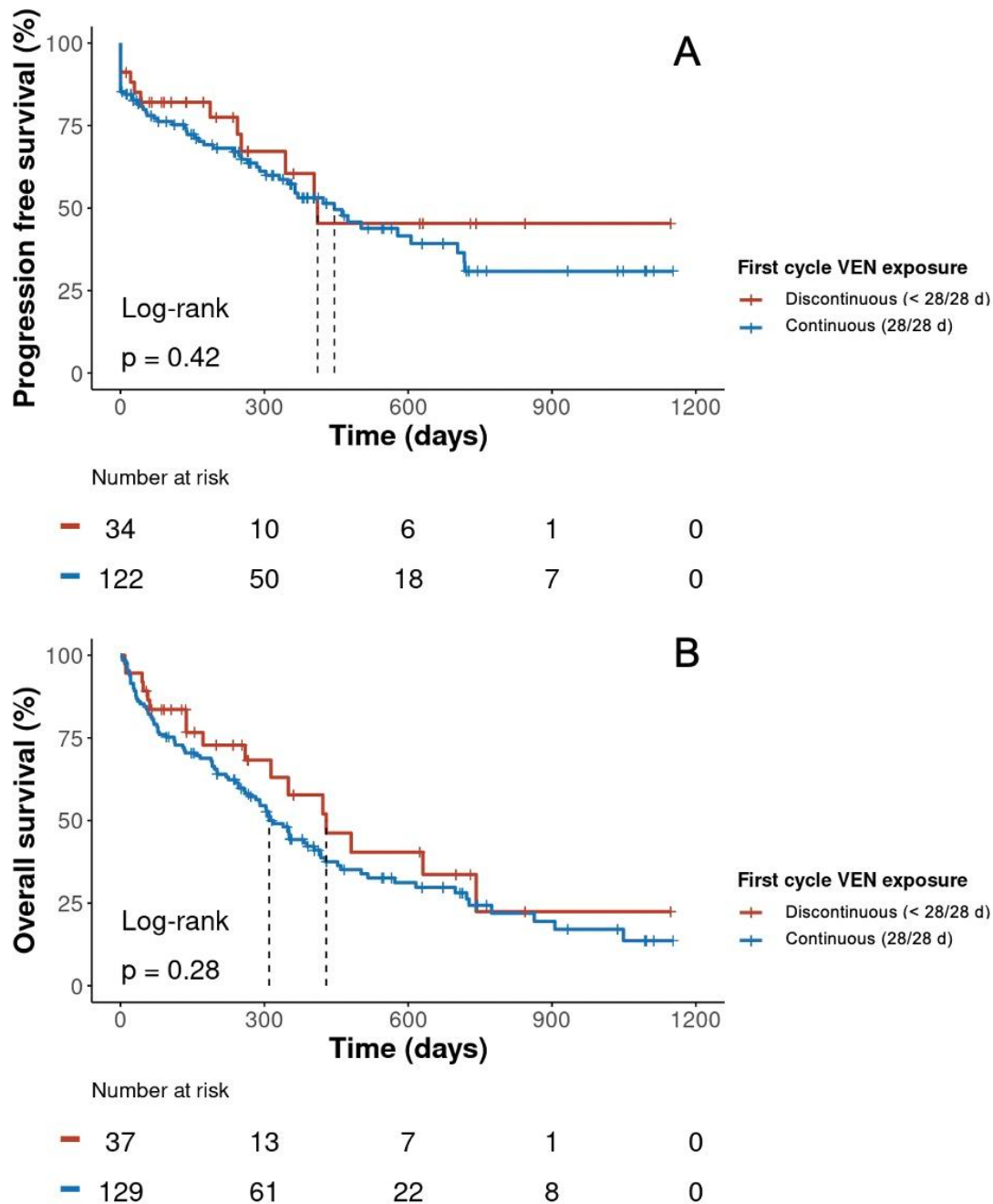


Figure 2A: Kaplan-Meier curve for overall survival (OS) comparing continuous and discontinuous VENETOCLAX regimens. No significant difference in overall survival was observed between the groups, with median OS of 429 days for the discontinuous group and 310 days for the continuous group. **B: Kaplan-Meier curve for progression-free survival (PFS) comparing continuous and discontinuous VENETOCLAX regimens.** No significant difference in progression-free survival was found between the groups, with median PFS of 411 days in the discontinuous group and 446 days in the continuous group.

The results of the multivariate Cox proportional hazards regression analysis are summarized in Figure 3. This Forest plot visually represents the hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (CI) for each variable included in the analysis. The analysis was conducted to assess the independent association between various factors and the risk of hospitalization due to bacterial infections in patients receiving VENETOCLAX.

The variables included in the model were age (≥ 75 vs. < 75 years), performance status (ECOG ≥ 2 vs. < 2), adverse karyotype (yes vs. no), adverse ELN classification (yes vs. no), thrombocytopenia at diagnosis (< 50 G/L vs. ≥ 50 G/L), and first cycle VENETOCLAX exposure (continuous vs. discontinuous).

The plot shows that discontinuous administration of VENETOCLAX during the first cycle was associated with an increased risk of hospitalization for bacterial infections (HR = 3.15, 95% CI: 1.08-9.15). Thrombocytopenia at diagnosis was also significantly associated with a higher risk (HR = 2.61, 95% CI: 1.34-5.07). Other factors, such as age, performance status, adverse karyotype, and adverse ELN classification, did not show statistically significant associations with the risk of hospitalization.

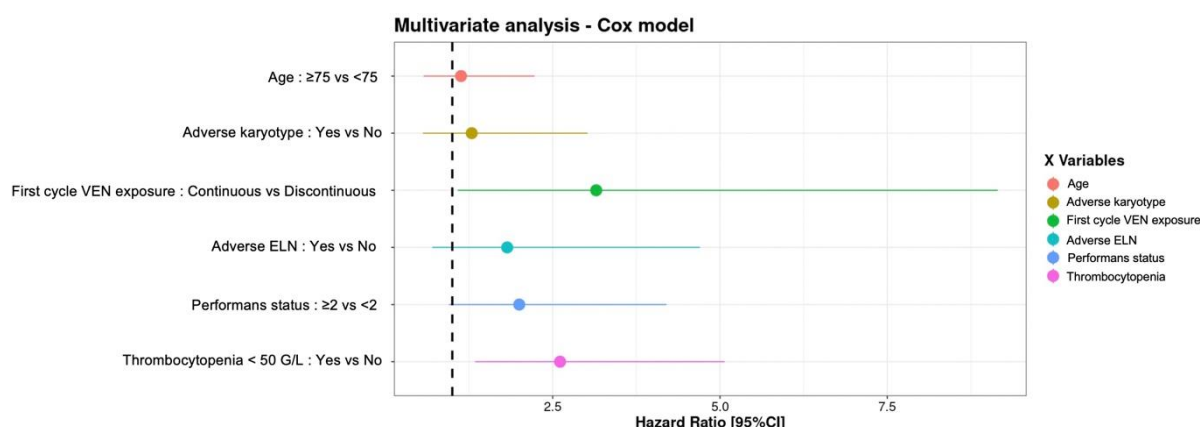


Figure 3. Multivariate Analysis of Risk Factors for Hospitalization Due to Bacterial Infections. This Forest plot presents the results of the multivariate Cox proportional hazards regression analysis evaluating the association between various risk factors and the likelihood of hospitalization for bacterial infections among AML patients treated with VENETOCLAX. The variables included in the analysis are age (≥ 75 vs. < 75 years), performance status (ECOG ≥ 2 vs. < 2), adverse karyotype (yes vs. no), adverse ELN classification (yes vs. no), thrombocytopenia at diagnosis (< 50 G/L vs. ≥ 50 G/L), and first cycle VENETOCLAX exposure (continuous vs. discontinuous). Hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) are displayed for each variable. A HR greater than 1 indicates an increased risk, whereas a HR less than 1 indicates a decreased risk. The dotted vertical line represents the null value (HR = 1), indicating no effect. The results suggest that discontinuous VENETOCLAX administration during the first cycle and severe thrombocytopenia at diagnosis are associated with an increased risk of hospitalization due to bacterial infections

Discussion

Our study provided a comprehensive description of infections acquired during treatment with the combination of AZACITIDINE and VENETOCLAX in patients with acute myeloid leukemia (AML). The incidence of infections requiring hospitalization was estimated at 51.8%, with the majority being bacterial infections. The first bacterial infection requiring hospitalization occurred significantly earlier in the continuous treatment group (28/28 days) compared to the discontinuous group (<28/28 days). However, no statistically significant differences were observed in overall survival (OS) or progression-free survival (PFS). This finding was confirmed by a multivariate analysis, which showed that continuous VENETOCLAX administration was associated with an increased risk of severe infections requiring hospitalization. In addition to VENETOCLAX administration, severe thrombocytopenia at diagnosis (<50 G/L) was identified as a significant risk factor for bacterial infections, with an HR of 2.61. This may be due to an higher blast infiltration at diagnosis.

These results suggest that an induction treatment duration of less than 28/28 days of VENETOCLAX may be preferable for limiting the risk of hospitalization due to bacterial infections without negatively impacting progression-free survival or overall survival. This highlights the potential for optimizing VENETOCLAX administration schedules to improve patient outcomes by reducing infection-related complications.

Our results align with existing literature, including the VIALE-A trial, which demonstrated the efficacy of VENETOCLAX in combination with AZACITIDINE but also noted a high incidence of myelosuppression and infection-related hospitalizations.⁽⁹⁾ Several smaller retrospective studies have also explored modifications to the VENETOCLAX regimen, showing that reduced dosing schedules can result in comparable efficacy while minimizing toxicities, particularly cytopenias and infections.^(24,26,27,31)

One strength of this study is its multicenter design, which helps avoid the biases of single-center studies and makes the findings more applicable to a broader patient population.

With 166 patients, this is one of the largest studies on the topic, providing strong data for its conclusions

This large cohort allows for a more comprehensive understanding of the risks associated with AZACITIDINE and VENETOCLAX, particularly regarding infection-related complications.

Additionally, the detailed focus on bacterial infections requiring hospitalization provides important data often overlooked in other studies, which is critical for improving the management of older or frail patients with acute myeloid leukemia (AML), where balancing treatment efficacy with minimizing adverse events is crucial.

However, the study has some limitations. As a retrospective study, the data rely on the accuracy of medical records, which could introduce bias in the results.

Another limitation is the short follow-up period. While a longer follow-up might capture more late infections, we specifically chose to focus on infections acquired during the treatment to minimize bias. This approach significantly shortened the follow-up period for infection episodes but allowed us to gather more relevant data for our analysis.

Finally, the lack of genetic stratification limits the ability to evaluate how genetic mutations might influence infection risks or treatment outcomes.(5,34)

Adapting VENETOCLAX treatment schedules to patient tolerance could minimize hospitalizations and improve quality of life for older or frail AML patients. Additionally, these findings emphasize the importance of infection management in this population, highlighting the potential benefit of proactive strategies, including dose adjustments.

Future research should focus on confirming these results with prospective studies that include longer follow-up and genetic stratification. Exploring personalized dosing strategies in combination with prophylactic measures could further optimize outcomes and reduce infectious complications.

Conclusion

In conclusion, this study suggests that a VENETOCLAX induction treatment duration of less than 28/28 days may be beneficial in reducing the risk of bacterial infections requiring hospitalization, without compromising progression-free survival or overall survival. Balancing the risks and benefits of treatment intensity remains a key challenge in improving patient outcomes in this vulnerable population.

References

1. Begna KH, Ali W, Naseema Gangat, Elliott MA, Al-Kali A, Litzow MR, et al. Mayo Clinic experience with 1123 adults with acute myeloid leukemia. *Blood Cancer J.* 2 mars 2021;11(3):46.
2. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. Longo DL, éditeur. *N Engl J Med.* 17 sept 2015;373(12):1136-52.
3. Song X, Peng Y, Wang X, Chen Y, Jin L, Yang T, et al. Incidence, Survival, and Risk Factors for Adults with Acute Myeloid Leukemia Not Otherwise Specified and Acute Myeloid Leukemia with Recurrent Genetic Abnormalities: Analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Database, 2001–2013. *Acta Haematol.* 2018;139(2):115-27.
4. Laribi K, Sobh M, Ghez D, Baugier De Materre A. Impact of age, functional status, and comorbidities on quality of life and outcomes in elderly patients with AML: review. *Ann Hematol.* juin 2021;100(6):1359-76.
5. 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.
6. Malfuson JV, Etienne A, Turlure P, de Revel T, Thomas X, Contentin N, et al. Risk factors and decision criteria for intensive chemotherapy in older patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica.* déc 2008;93(12):1806-13.
7. Kantarjian H, Ravandi F, O'Brien S, Cortes J, Faderl S, Garcia-Manero G, et al. Intensive chemotherapy does not benefit most older patients (age 70 years or older) with acute myeloid leukemia. *Blood.* 25 nov 2010;116(22):4422-9.
8. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, Wierzbowska A, Selleslag D, Jang JH, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood.* 16 juill 2015;126(3):291-9.
9. 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.* 12 août 2020;383(7):617-29.
10. Duchmann M, Laplane L, Itzykson R. Clonal Architecture and Evolutionary Dynamics in Acute Myeloid Leukemias. *Cancers.* 29 sept 2021;13(19):4887.
11. Walter MJ, Payton JE, Ries RE, Shannon WD, Deshmukh H, Zhao Y, et al. Acquired copy number alterations in adult acute myeloid leukemia genomes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 4 août 2009;106(31):12950-5.
12. Walter MJ, Shen D, Ding L, Shao J, Koboldt DC, Chen K, et al. Clonal Architecture of Secondary Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 22 mars 2012;366(12):1090-8.
13. Pratz KW, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Döhner H, et al. Long-term follow-up of VIALE-A: Venetoclax and azacitidine in chemotherapy-ineligible untreated acute myeloid leukemia. *Am J Hematol.* 2024;99(4):615-24.
14. Chen EC, Liu Y, Harris CE, Winer ES, Wadleigh M, Lane AA, et al. Outcomes of antifungal prophylaxis for newly diagnosed AML patients treated with a hypomethylating agent and venetoclax. *Leuk Lymphoma.* 3 juill 2022;63(8):1934-41.
15. Aldoss I, Dadwal S, Zhang J, Tegtmeier B, Mei M, Arslan S, et al. Invasive fungal infections in acute myeloid leukemia treated with venetoclax and hypomethylating agents. *Blood Adv.* 10 déc 2019;3(23):4043-9.
16. Lee R, Cho SY, Lee DG, Choi H, Park S, Cho BS, et al. Infections of Venetoclax-Based Chemotherapy in Acute Myeloid Leukemia: Rationale for Proper Antimicrobial Prophylaxis. *Cancers.* 14 déc 2021;13(24):6285.

17. On S, Rath CG, Lan M, Wu B, Lau KM, Cheung E, et al. Characterisation of infections in patients with acute myeloid leukaemia receiving venetoclax and a hypomethylating agent. *Br J Haematol.* avr 2022;197(1):63-70.
18. Zhang A, Johnson T, Abbott D, Phupitakphol T, Gutman JA, Pollyea DA, et al. Incidence of Invasive Fungal Infections in Patients With Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia Receiving Venetoclax and Azacitidine. *Open Forum Infect Dis.* 5 oct 2022;9(10):ofac486.
19. Rausch CR, DiPippo AJ, Jiang Y, DiNardo CD, Kadia T, Maiti A, et al. Comparison of Mold Active Triazoles as Primary Antifungal Prophylaxis in Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia in the Era of Molecularly Targeted Therapies. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 29 oct 2022;75(9):1503-10.
20. Weinbergerová B, Mayer J, Kabut T, Sperr WR, Števková J, Jonášová A, et al. Fungal infection frequency in newly diagnosed acute myeloid leukaemia patients treated with venetoclax plus azacitidine with or without antifungal prophylaxis. *Br J Haematol.* 23 juill 2024;bjh.19670.
21. Prostý C, Katergi K, Nguyen A, Luo OD, Sorin M, Cherniak V, et al. Risk of infectious adverse events of venetoclax therapy for hematologic malignancies: a systematic review and meta-analysis of RCTs. *Blood Adv.* 14 févr 2024;8(4):857-66.
22. Papayannidis C, Nanni J, Cristiano G, Marconi G, Sartor C, Parisi S, et al. Impact of infectious comorbidity and overall time of hospitalization in total outpatient management of acute myeloid leukemia patients following venetoclax and hypomethylating agents. *Eur J Haematol.* juin 2022;108(6):449-59.
23. Agarwal S, Gopalakrishnan S, Mensing S, Potluri J, Hayslip J, Kirschbrown W, et al. Optimizing venetoclax dose in combination with low intensive therapies in elderly patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia: An exposure-response analysis. *Hematol Oncol.* oct 2019;37(4):464-73.
24. Mirgh S, Sharma A, Shaikh MRMA, Kadian K, Agrawal N, Khushoo V, et al. Hypomethylating agents+venetoclax induction therapy in acute myeloid leukemia unfit for intensive chemotherapy - novel avenues for lesser venetoclax duration and patients with baseline infections from a developing country. *Am J Blood Res.* 2021;11(3):290-302.
25. Willekens C, Chraïbi S, Decroocq J, Carpentier B, Lebon D, Bonnet S, et al. Reduced Venetoclax Exposition to Seven Days of Azacitidine Is Efficient in Treatment-Naïve Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Blood.* 15 nov 2022;140:537-8.
26. Aiba M, Shigematsu A, Suzuki T, Miyagishima T. Shorter duration of venetoclax administration to 14 days has same efficacy and better safety profile in treatment of acute myeloid leukemia. *Ann Hematol.* 1 mars 2023;102(3):541-6.
27. Borate UM, Huang Y, Johnson MF, Zeidner JF, Swords RT, Koenig KL, et al. A Randomized Phase 2 Trial of 28-Day (Arm A) Versus 14-Day (Arm B) Schedule of Venetoclax + Azacitidine in Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Patients $\geq$ 60 Years. *Blood.* 2 nov 2023;142:1535.
28. Osada Y, Kanai-Sudo H, Mizuki T, Tanosaki S, Suzuki K. [Safety and efficacy of 7-day administration of azacitidine and venetoclax combination therapy (7+7 therapy)]. *Rinsho Ketsueki.* 2024;65(3):135-41.
29. Miklos E, Oliver TP, Adam K, Eva K, Balazs K, Eszter K, et al. Fix low dose venetoclax-azacitidine treatment of unfit acute myeloid leukemia patients. *Eur J Haematol.* 2024;113(2):183-9.
30. Rong C, Yang F, Chen Y, Wang M, Ai C, Luo Y, et al. Low-dose venetoclax combined with azacitidine in older and frail patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia. *Oncol Lett.* mai 2024;27(5):228.

31. Boisclair S, Zhou E, Naing P, Thakur R, Jou E, Goldberg B, et al. Less is more: An analysis of venetoclax and hypomethylating agent post-induction treatment modifications in AML. *Leuk Res.* 1 août 2024;143:107545.
32. Sastow D, Levavi H, Wagner N, Pratz K, Tremblay D. Ven the dose matters: Venetoclax dosing in the frontline treatment of AML. *Blood Rev.* 29 août 2024;101238.
33. Cui J, Chen X, Li C, Yan Q, Yuan G. Reduced duration and dosage of venetoclax is efficient in newly diagnosed patients with acute myeloid leukemia. *Hematol Amst Neth.* déc 2024;29(1):2293512.
34. Lachowicz CA, Long N, Saultz J, Gandhi A, Newell LF, Hayes-Lattin B, et al. Comparison and validation of the 2022 European LeukemiaNet guidelines in acute myeloid leukemia. *Blood Adv.* 9 mai 2023;7(9):1899-909.

Vu, le Directeur de Thèse

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized 'F' or '5' shape with a horizontal line extending to the right.

**Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le**

NAIT-KACI Julien

53 pages – 4 tableaux – 7 figures

Résumé :

Contexte

La leucémie aiguë myéloïde (LAM) est une hémopathie clonale maligne, avec un âge médian au diagnostic de 68 ans, ce qui en fait principalement une maladie du sujet âgé. L'association du VENETOCLAX (VEN) avec un agent hypométhylant (HMA) est devenue un traitement standard pour les patients âgés. Cependant, les complications infectieuses sont fréquentes et ont un impact significatif sur les résultats du traitement. Cette étude vise à caractériser les infections bactériennes acquises au cours du traitement par AZACITIDINE-VENETOCLAX (AZA-VEN) et à comparer les hospitalisations liées aux infections entre les patients recevant une administration continue ou discontinue de VENETOCLAX au cours de la période d'induction.

Méthodes

Nous avons réalisé une étude rétrospective chez des patients atteints de LAM traités par AZA-VEN dans cinq unités d'hématologie de l'Ouest de la France, entre janvier 2018 et juin 2024. Le critère principal était l'incidence et la caractérisation des infections bactériennes nécessitant une hospitalisation. Les critères secondaires incluaient la survie globale (OS), la survie sans progression (PFS) et la survenue d'hospitalisations liées aux infections. La survie a été analysée par les méthodes de Kaplan-Meier, et une régression multivariée de Cox a été utilisée pour évaluer l'association entre les schémas thérapeutiques et le risque d'infection.

Résultats

Au total, 166 patients ont été inclus dans l'analyse, avec un âge médian de 74 ans. L'administration continue de VENETOCLAX (28 jours/28) était associée à une incidence significativement plus élevée d'infections bactériennes nécessitant une hospitalisation, par rapport à l'administration discontinue (p de Log-rank = 0,025). Les infections étaient principalement pulmonaires (27 %) et bactériémiques (20 %). L'analyse multivariée a confirmé que l'administration continue de VENETOCLAX et la thrombopénie au diagnostic étaient des facteurs de risque indépendants d'hospitalisation pour infection bactérienne (HR = 3,15, IC 95 % : 1,08-9,15 ; HR = 2,61, IC 95 % : 1,34-5,07, respectivement). Aucune différence significative n'a été observée en termes de survie globale (p = 0,28) ou de survie sans progression (p = 0,42) entre les deux groupes.

Conclusions

Cette étude suggère qu'un schéma d'induction par VENETOCLAX inférieur à 28 jours sur 28 pourrait réduire le risque d'infections bactériennes sans compromettre la survie sans progression ni la survie globale. Des études prospectives supplémentaires sont nécessaires pour valider ces résultats et optimiser les stratégies de traitement chez les patients atteints de LAM, notamment en matière de gestion des infections.

Mots clés :

Leucémie aiguë myéloïde (LAM), VENETOCLAX, AZACITIDINE, Infections bactériennes, Hospitalisation

Jury :

Président du Jury : Professeur Adrien LEMAIGNEN
Directeur de thèse : Professeur Emmanuel GYAN
Membres du Jury : Professeur Emmanuel RAFFOUX
Docteur Alban VILLATE
Docteur Nicolas VALLET

Date de soutenance : 24/10/2024