

2020-2021

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Qualification en HEMATOLOGIE

**Etude multicentrique du devenir des patients adultes
admis en réanimation durant la phase de traitement
d'induction de leucémie aigüe myéloblastique : impact
de l'admission préemptive ?**

--

*Outcome of patients with newly diagnosed AML admitted to the ICU:
impact of preemptive admission – a multi-center study.*

DESPREZ Christophe

Né le 19/07/1990 à VANNES (56)

Sous la direction de M. ORVAIN Corentin
et de Mme TANGUY SCHMIDT Aline

Membres du jury

Monsieur le Professeur Norbert IFRAH	Président
Madame le Professeur Aline TANGUY SCHMIDT	Directrice
Monsieur le Docteur Corentin ORVAIN	Co-Directeur
Madame le Professeur Mathilde HUNAUT BERGER	Membre
Monsieur le Docteur Achille KOUATCHET	Membre

Soutenue publiquement le :
03/06/2021



**FACULTÉ
DE SANTÉ**

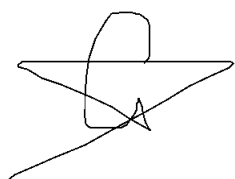
UNIVERSITÉ D'ANGERS

ENGAGEMENT DE NON-PLAGIAT

Je, soussigné **DESPREZ Christophe**.....

déclare être pleinement conscient que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire.

Signé par l'étudiant le **03/05/2021**

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized 'C' and 'D' intertwined, with a long horizontal stroke extending to the left.

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Nicolas Lerolle

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie : Pr Frédéric Lagarce

Directeur du département de médecine : Pr Cédric Annweiler

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM	Pierre	Physiologie	Département de physiologie et explorations fonctionnelles
ANNWEILER	Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Service de gériatrie
ASFAR	Pierre	Médecine intensive - réanimation	Département de Réanimation médicale et de médecine hyperbare
AUBE	Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Département de Radiologie
AUGUSTO	Jean-François	Néphrologie	Département de néphrologie-dialyse-transplantation
AZZOUZI	Abdel Rahmène	Urologie	Service d'Urologie
BELLANGER	William	Médecine générale	Département de Médecine Générale
		Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	
BAUFRETON	Christophe		Service de Chirurgie cardiaque
BIGOT	Pierre	Urologie	Service d'Urologie
BONNEAU	Dominique	Génétique	Département de biochimie et génétique
BOURSIER	Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Service d'hépatologie-gastroentérologie et oncologie digestive
BOUCHARA	Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Département de biologie des agents infectieux et pharmaco-toxicologie
BOUVARD	Béatrice	Rhumatologie	Département de rhumatologie
BRIET	Marie	Pharmacologie	Département de biologie des agents infectieux et pharmaco-toxicologie
CALES	Paul	Gastro-entérologie ; hépatologie	Service d'hépatologie-gastroentérologie et oncologie digestive
CAMPONE	Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Institut de Cancérologie de l'Ouest Paul Papin
CAROLI-BOSC	François-Xavier	Gastro-entérologie ; hépatologie	Service d'hépatologie-gastroentérologie et oncologie digestive
CHAPPARD	Daniel	Cytologie et histologie	Laboratoire GEROM - IBS
CONNAN	Laurent	Médecine générale	Département de Médecine Générale
		Anatomie et cytologie pathologiques	
COPIN	Marie-Christine		Département de pathologie cellulaire et tissulaire
COUTANT	Régis	Pédiatrie	Pôle Femme-mère-enfant - fédération de pédiatrie
CUSTAUD	Marc-Antoine	Physiologie	Département de physiologie et explorations fonctionnelles
DE CASABIANCA	Catherine	Médecine générale	Département de Médecine Générale
DESCAMPS	Philippe	Gynécologie-obstétrique	Fédération de Gynécologie obstétrique
D'ESCATHA	Alexis	Médecine et santé au travail	Centre antipoison et de toxicovigilance
		Médecine physique et de réadaptation	
DINOMAS	Mickaël		CRRRF les Capucins
DQUET	Bertrand	Pharmacologie	Département de biologie des agents infectieux et pharmaco-toxicologie
DUBEE	Vincent	Maladies infectieuses	Service des maladies infectieuses et Tropicales et médecine interne
DUCANCELLE	Alexandra	Bactériologie-virologie	Département de biologie des agents infectieux et pharmaco-toxicologie
DUVERGER	Philippe	Pédopsychiatrie	Unité de pédopsychiatrie
FOURNIER	Henri-Dominique	Anatomie	Département de Neurochirurgie
FURBER	Alain	Cardiologie	Service de Cardiologie
GAGNADOUX	Frédéric	Pneumologie	Service de Pneumologie
GARNIER	François	Médecine générale	Département de Médecine Générale
GASCOIN	Géraldine	Pédiatrie	Pôle Femme-mère-enfant - fédération de pédiatrie
GOHIER	Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Département de Psychiatrie d'adultes
GUARDIOLA	Philippe	Hématologie ; transfusion	Service des Maladies du Sang
HAMY	Antoine	Chirurgie générale	Service de Chirurgie Viscérale
		Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	
HENNI	Samir		Service de médecine vasculaire
HUNALT-BERGER	Mathilde	Hématologie ; transfusion	Service des Maladies du Sang
IFRAH	Norbert	Hématologie ; transfusion	Service des Maladies du Sang

JEANNIN	Pascale	Immunologie	Laboratoire d'immunologie et allergologie
KEMPF	Marie	Bactériologie-virologie	Département de biologie des agents infectieux
LACCOURREYE	Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Service d'ORL et chirurgie cervico-faciale
LASOCKI	Sigismond	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire	Pôle d'Anesthésie-réanimation
LEGENDRE	Guillaume	Gynécologie-obstétrique	Pôle Femme-Mère-Enfant - fédération de gynécologie-obstétrique
LEGRAND	Erick	Rhumatologie	Département de Rhumatologie
LERMITE	Emilie	Chirurgie générale	Service de Chirurgie Viscérale
LEROLLE	Nicolas	Médecine intensive - réanimation	Département de Réanimation médicale et de médecine hyperbare
LUNEL-FABIANI	Françoise	Bactériologie-virologie	Département de biologie des agents infectieux et pharmaco-toxicologie
MARTIN	Ludovic	Dermato-vénéréologie	Service de Dermatologie
		Biologie et médecine du développement et de la reproduction	
MAY-PANLOUP	Pascale	reproduction	Pôle Biologie
MENEI	Philippe	Neurochirurgie	Département de Neurochirurgie
MERCAT	Alain	Médecine intensive - réanimation	Département de Réanimation médicale et de médecine hyperbare
PELLIER	Isabelle	Pédiatrie	Pôle Femme-Mère-Enfant - Fédération de pédiatrie
PETIT	Audrey	Médecine et santé au travail	Service de santé au travail et pathologies professionnelles
		Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	
PICQUET	Jean	Chirurgie infantile	Service de Chirurgie vasculaire et thoracique
PODEVIN	Guillaume	Chirurgie infantile	Fédération de pédiatrie - Chirurgie pédiatrique
PROCACCIO	Vincent	Génétique	Département de biochimie et génétique
PRUNIER	Delphine	Biochimie et biologie moléculaire	Département de biochimie et génétique
PRUNIER	Fabrice	Cardiologie	Service de Cardiologie
REYNIER	Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Département de biochimie et génétique
		Médecine physique et de réadaptation	
RICHARD	Isabelle	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	CRRRF les Capucins
RODIEN	Patrice	Médecine et santé au travail	Département d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition
ROQUELAURE	Yves	Médecine légale et droit de la santé	Service santé au travail et pathologies professionnelles
ROUGE-MAILLART	Clotilde	Anatomie et cytologie pathologiques	Service de Médecine légale
ROUSSEAU	Audrey	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Département de pathologie cellulaire et tissulaire
ROUSSEAU	Pascal	Anatomie et cytologie pathologiques	Service de Chirurgie Plastique
ROUSSELET	Marie-Christine	Médecine d'Urgence	Département de pathologie cellulaire et tissulaire
ROY	Pierre-Marie	Médecine d'Urgence	Service des urgences
SAVARY	Dominique	Hématologie ; transfusion	Service des urgences
SCHMIDT	Aline	Pneumologie	Service des Maladies du Sang
TRZEPIZUR	Wojciech	Hématologie ; transfusion	Département de Pneumologie
UGO	Valérie	Pneumologie	Laboratoire d'hématologie
URBAN	Thierry	Pédiatrie	Département de Pneumologie
VAN BOGAERT	Patrick	Neurologie	Pôle Femme-mère-enfant - fédération de pédiatrie
VERNY	Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Département de Neurologie - Charcot
WILLOTEAUX	Serge		Département de Radiologie

Liste des MCU et MCU-PH - Année universitaire 2020-2021

ANGOULVANT	Cécile	Médecine générale	Département de Médecine Générale
BEAUVILLAIN	Céline	Immunologie	Laboratoire d'immunologie
BEGUE	Cyril	Médecine générale	Département de Médecine Générale
BELIZNA	Cristina	Médecine interne	Centre Vasculaire et de la Coagulation
BELONCLE	François	Réanimation	Département de réanimation médicale et médecine hyperbare
BIERE	Loïc	Cardiologie	Service de cardiologie
BLANCHET	Odile	Hématologie ; transfusion	Laboratoire d'hématologie
		Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	
BRIET	Claire	Cancérologie ; radiothérapie	Service Endocrinologie-Diabète-Nutrition
CAPITAIN	Olivier	Neurologie	Institut de Cancérologie de l'Ouest Paul Papin
CASSEREAU	Julien	Biochimie et biologie moléculaire	Département de neurologie
CHAO DE LA BARCA	Juan-Manuel		Département de biochimie et Génétique

CHEVALIER	Sylvie	Biologie cellulaire	Département de pathologie cellulaire et tissulaire
COLIN	Estelle	Génétique	Département de Biochimie et Génétique
FERRE	Marc	Biologie moléculaire	Département de Biochimie et Génétique
	Jacques-		
FORTRAT	Olivier	Physiologie	Laboratoire d'explorations fonctionnelles vasculaires
		Biostatistiques ; informatique	
HAMEL	Jean-François	méd.	Service de biostatistiques et modélisation
HINDRE	François	Biophysique	Service de Médecine Nucléaire et Biophysique
		Biochimie et biologie	
KHIATI	Salim	moléculaire	Département de biochimie et Génétique
		Médecine légale et droit de la	
JOUSSET-THULLIER	Nathalie	santé	Service de Médecine légale
JUDALET-ILLAND	Ghislaine	Médecine générale	Département de Médecine Générale
		Chirurgie maxillo-faciale et	
KUN-DARBOIS	Daniel	stomatologie	Service de stomatologie et chirurgie. maxillo-faciale
LEBDAI	Souhil	Urologie	Service d'Urologie
LEMEE	Jean-Michel	Neurochirurgie	Département de neurochirurgie
TEXIER-LEGENDRE	Gaëlle	Médecine générale	Département de Médecine Générale
LETOURNEL	Franck	Biologie cellulaire	Département de pathologie cellulaire et tissulaire - Neurobiologie - Neuropathologie
LIBOUBAN	Hélène	Histologie	Laboratoire GEROM
LUQUE PAZ	Damien	Hématologie ; transfusion	Département d'hématologie
MABILLEAU	Guillaume	Histologie	SCIAM
MESLIER	Nicole	Physiologie	Département de Pneumologie
MIOT	Charline	Immunologie	Laboratoire d'immunologie
MOUILLIE	Jean-Marc	Philosophie	Département de Sciences Humaines
PAILHORIS	Hélène	Bactériologie-virologie	Département de Biologie des Agents Infectieux et Pharmaco-toxicologie
PAPON	Xavier	Anatomie	Service de Chirurgie vasculaire et thoracique
		Radiologie et imagerie	
PASCO-PAPON	Anne	médicale	Département de Radiologie
	Anne-		
PENCHAUD	Laurence	Sociologie	Département de Sciences Humaines
PIHET	Marc	Parasitologie et mycologie	Département de Biologie des Agents Infectieux et Pharmaco-toxicologie
PY	Thibaud	Médecine générale	Département de Médecine Générale
POIROUX	Laurent	Sciences infirmières	Bâtiment GIRCI
RAMOND-ROQUIN	Aline	Médecine générale	Département de Médecine Générale
RINEAU	Emmanuel	Anesthésiologie-réanimation	Département d'Anesthésie-Réanimation
SCHMITT	Françoise	Chirurgie infantile	Pôle femme-mère-enfant - fédération de pédiatrie
TESSIER-			
CAZENEUVE	Christine	Médecine générale	Département de Médecine Générale
VENARA	Aurélien	Chirurgie digestive	Service de Chirurgie viscérale

REMERCIEMENTS

Au Président, monsieur le Professeur Norbert IFRAH, je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury et de juger ce travail. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A ma directrice de thèse, madame le Professeur Aline TANGUY-SCHMIDT, merci de m'avoir encadré pour ce travail à la frontière de deux spécialités passionnantes et surtout merci pour ta disponibilité.

A mon co-directeur de thèse, monsieur le docteur Corentin ORVAIN, merci pour ton aide et tes précieux conseils pour l'élaboration de ce projet qui me tenait à cœur. J'espère avoir l'occasion de pouvoir travailler encore avec toi sur d'autres projets dans les années à venir.

A madame le Professeur Mathilde HUNAUT, je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Merci infiniment de m'avoir inculqué la rigueur scientifique indispensable pour l'exercice de ce métier.

Au docteur Achille KOUATCHET, Merci à toi pour tout ce que tu m'as appris, pour ta bonne humeur à toute épreuve et pour ton soutien qui arrive toujours au moment où on a le plus besoin...

Merci à **Jérémy Riou** pour sa participation à ce travail.

A l'ensemble des médecins des services d'hématologie et médecine intensive et réanimation, merci pour tout ce que vous m'avez appris et pour votre accueil à Angers.

A l'ensemble des équipes médicales et paramédicales, merci pour votre gentillesse et votre bienveillance qui m'ont permis de m'épanouir au sein du CHU d'Angers durant ces 6 dernières années.

A mes parents, merci pour votre soutien sans faille et votre aide au cours de ces 13 longues années d'étude...

A ma famille, merci d'être toujours là pour moi et de m'apporter le réconfort dans les moments difficiles, et je vous prie de bien vouloir m'excuser pour mes absences pour cause d'exams, d'astreintes et de gardes au cours de ces dernières années....

A toi, qui es et resteras ma priorité par-dessus tout. Merci d'être à mes côtés, pour ton soutien et merci de me rendre meilleur comme tu le fais...

LISTE DES ABBREVIATIONS

ASH : American society of hematology

ASXL1 : Additional sex comb-like 1

CBF : Core binding factor

CIVD : coagulation intra vasculaire disséminé

CMF : Cytométrie en flux

CSH : Cellules souches hématopoïétiques

ECIL : European Conference on Infections in Leukaemia

ELN : European LeukemiaNet

FAB : Franco-Américano-Britannique

FLT-3 : Fms-like tyrosine kinase 3

GVHD : Graft versus host disease

HCT- CI : Hematopoietic stem cell transplantation comorbidity index

HMA : Hypomethylating agent

IDH : Isocitrate déshydrogénase

LAM : Leucémie aigüe myéloïde

LMMC : Leucémie myelomonocytaire

MPO : myélo-peroxidase

MRD : Minimal residual disease

NCCN : National Comprehensive Cancer Network

NPM1 : nucléophosmine 1

OMS : Organisation mondiale de la santé

RC : Rémission complète

SLT : Syndrome de lyse tumorale

SMD : Syndrome myélodysplasique

SMP : syndrome myéloprolifératif

SNC : Système nerveux central

TRM : Treatment related mortality

TSM : Taux standardisé monde

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
1. Définition et épidémiologie de la leucémie aiguë myéloblastique	1
2. Physiopathologie de la leucémie aiguë myéloblastique	2
3. Diagnostic et complications	3
3.1. Diagnostic biologique.....	3
3.2. Présentation clinique et complications précoces	5
4. Facteurs pronostiques de la LAM	7
4.1. Facteurs pronostiques liés au patient	7
4.1.1. L'âge	7
4.1.2. Comorbidités	7
4.1.3. Critères socio-économiques	8
4.2. Facteurs pronostiques liés à la LAM	8
4.2.1. Hyperleucocytose et atteinte neurologique.....	8
4.2.2. Caractère secondaire	9
4.2.3. Cytogénétique et biologie moléculaire	9
4.2.4. Maladie résiduelle.....	12
4.3. Facteurs pronostiques liés aux traitements	13
5. Traitement par chimiothérapie intensive.....	14
5.1. Sujet jeune.....	14
5.2. Sujet âgé	15
6. Données en réanimation	15
6.1. Hémopathies malignes en réanimation	15
6.2. LAM en réanimation.....	16
6.2.1. Caractéristiques des transferts en réanimation des patients LAM.....	16
6.2.2. Survie en réanimation	17
6.2.3. Facteurs pronostiques en réanimation	18
ARTICLE	20
CONCLUSIONS	54
BIBLIOGRAPHIE.....	55
LISTE DES FIGURES	62
LISTE DES TABLEAUX.....	62

INTRODUCTION

1. Définition et épidémiologie de la leucémie aiguë myéloblastique

Les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) représentent un ensemble hétérogène de proliférations clonales de précurseurs de cellules sanguines immatures de nature myéloïde avec un blocage à un stade précoce de leur différenciation (blastés), aboutissant à leur accumulation dans la moelle, le sang et éventuellement d'autres organes, et inhibant l'hématopoïèse physiologique.

Selon l'étude des registres des cancers du réseau Francim publiée en 2019, on estime à 3428 le nombre de nouveaux cas de LAM en 2018 dont 1787 chez l'homme (52 %) (1). Les taux d'incidence standardisés monde (TSM) sont de 3,1 chez l'homme et de 2,3 chez la femme pour 100 000 personnes-années (rapport hommes/femmes égal à 1,35) [tableau I]. L'âge médian au diagnostic des LAM est de 69 ans chez l'homme et de 72 ans chez la femme.

Entre 1990 et 2018, l'incidence selon les années de diagnostic est en légère augmentation. Chez l'homme, le taux d'incidence (TSM) passe de 2,2 à 3,1 pour 100 000 personnes-années (+1,2 %) et de 1,8 à 2,3 chez la femme (+0,9 %) [Tableau II].

**Tableau I. Principaux indicateurs de l'incidence des LAM en France en 2018
d'après Le Guyader-Peyrou et al 2019.**

	Taux brut	Taux Standardisé Europe	Taux standardisé monde	Nombre de cas
INCIDENCE				
Homme	5,7 [5,2 ; 6,2]	4,2 [3,8 ; 4,6]	3,1 [2,8 ; 3,4]	1 787 [1 626 ; 1 963]
Femme	4,9 [4,5 ; 5,3]	3,1 [2,8 ; 3,3]	2,3 [2,1 ; 2,5]	1 641 [1 516 ; 1 776]

**Tableau II. Taux d'incidence en France selon l'année (taux standardisés monde) des LAM
d'après Le Guyader-Peyrou et al 2019.**

		Année							Variation Annuelle Moyenne (%)	
		1990	1995	2000	2005	2010	2015	2018	De 1990 à 2018	De 2010 à 2018
INCIDENCE										
	Homme	2,2	2,6	2,8	2,8	2,9	3,0	3,1	1,2 [0,8 ; 1,6]	0,8 [-0,2 ; 1,8]
	Femme	1,8	1,9	2,0	2,1	2,2	2,3	2,3	0,9 [0,5 ; 1,4]	0,7 [0,1 ; 1,4]

2. Physiopathologie de la leucémie aiguë myéloblastique

Gilliland et Griffin ont développé en 2002 la théorie de « two-hit model » pour décrire les mécanismes de leucémogénèse selon laquelle deux types de mutations étaient à l'origine de la cellule souche leucémique (2) :

- une mutation conférant un avantage prolifératif et/ou de survie aux cellules leucémiques. Il s'agit typiquement des mutations entraînant l'activation anormale des voies de signalisation médiées par des tyrosine kinases (FLT3 ou RAS).
- une mutation bloquant la différenciation myéloïde et conférant une capacité d'auto-renouvellement représentée par des mutations de gènes codant pour les facteurs de transcription (CEBPA, RUNX1) ou des mutations de gènes impliqués dans le cycle cellulaire et la mort cellulaire (NPM1, p53).

Puis plus récemment, un troisième type de mutation impactant la régulation épigénétique a été décrit (3,4). Ainsi dans les LAM, plusieurs études montrent l'existence d'une hyperméthylation du génome. Les groupes de gènes hyperméthylés diffèrent selon les LAM et la cartographie de ces gènes hyperméthylés permet d'identifier biologiquement des sous-groupes de LAM (5,6). Aussi, certaines anomalies de régulation épigénétique dans les LAM constituent des cibles thérapeutiques comme notamment avec les agents hypométhylants (HMA) (7) .

Le modèle du double-hit est maintenant remplacé par la théorie du « multi-step » qui implique la co-occurrence d'altérations génétiques de différents types ayant des effets fonctionnels différents (8-10). Ce processus dynamique comprend une évolution clonale à plusieurs étapes, où la perte ou le gain de mutations sont soumis à une pression sélective, se rapprochant de la sélection darwinienne, et aboutissant à l'émergence de clones et sous-clones (11,12).

3. **Diagnostic et complications**

3.1. **Diagnostic biologique**

Le diagnostic de LAM repose sur un examen cytologique et morphologique du sang et de la moelle avec la mise en évidence de plus 20% de blastes dans la moelle osseuse (MO) ou dans le sang périphérique selon la classification OMS 2016 (13).

La lignée myéloïde des blastes doit être confirmée par différents moyens. Un examen cytochimique par la réaction de la myélo-péroxydase (MPO) permet, si elle est positive dans plus de 3% des blastes, d'attester leur caractère myéloïde. Cependant, les myéloblastes les plus immatures ainsi que les monoblastes n'expriment pas la myélo-peroxydase (MPO).

L'immunophénotypage par cytométrie en flux (CMF) multiparamétrique est la technique de référence pour l'identification de l'origine myéloïde ou lymphoïde des blastes [tableau III]. Le seuil de positivité d'un marqueur est en général défini par sa présence sur au moins 20% des blastes mais le seuil peut être abaissé à 10% pour certains marqueurs (CD3 cytoplasmique, MPO, TdT, CD34, CD117) (14).

Tableau III. Marqueurs membranaires exprimés par les cellules leucémiques au diagnostic d'après Döhner et al. 2017

Diagnosis of AML*	
Precursors†	CD34, CD117, CD33, CD13, HLA-DR
Granulocytic markers‡	CD65, cytoplasmic MPO
Monocytic markers§	CD14, CD36, CD64
Megakaryocytic markers	CD41 (glycoprotein IIb/IIIa), CD61 (glycoprotein IIIa)
Erythroid markers	CD235a (glycophorin A), CD36

L'analyse cytogénétique conventionnelle sur moelle osseuse est indispensable lors du diagnostic de LAM. Elle permet de mettre en évidence des facteurs pronostiques pouvant influencer la prise en charge thérapeutique ultérieure. Les anomalies cytogénétiques sont retrouvées dans 55% des LAM au diagnostic chez l'adulte (15).

La biologie moléculaire est réalisée à partir d'échantillons de moelle osseuse et/ou de sang. De nombreuses mutations somatiques acquises ont été décrites dans les LAM. Ces recherches concernent les mutations FLT3-ITD et TKD, NPM1, CEBPA, et plus récemment TP53, RUNX1, ainsi qu'ASXL1. La recherche de mutations d'IDH1 et 2 et de KIT est parfois indiquée car ces mutations peuvent avoir des conséquences thérapeutiques, notamment en cas de rechutes, selon les recommandations NCCN 2018 et les guidelines de l'ASH dans le cadre de protocoles de recherche (16,17).

La génomique des LAM ne cesse d'évoluer et le spectre des altérations génétiques dans la LAM est maintenant accessible par NGS ou par panels multiplex.

La première classification internationale des LAM de l'adulte datant de 1976 puis revue en 1985, émanait d'un comité d'experts Franco-Américano-Britannique (classification FAB), et reposait exclusivement sur des critères cytologiques, distinguant huit entités (LAM 0 à 7) selon la lignée d'origine de la population blastique. Elle a été remplacée par la classification OMS, dont la dernière version de 2016 intègre mieux l'hétérogénéité des LAM en y associant les anomalies cytogénétiques et moléculaires (les entités du FAB ne servant plus qu'à dissocier les LAM sans anomalie cytogénétique récurrente) (13) [Tableau IV].

**Tableau IV. Classification OMS 2016 des LAM
d'après Arber et al. 2016**

Acute myeloid leukemia (AML) and related neoplasms
AML with recurrent genetic abnormalities
AML with t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i>
AML with inv(16)(p13.1q22) or t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i>
APL with <i>PML-RARA</i>
AML with t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLLT3-KMT2A</i>
AML with t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i>
AML with inv(3)(q21.3q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2, MECOM</i>
AML (megakaryoblastic) with t(1;22)(p13.3;q13.3); <i>RBM15-MKL1</i>
<i>Provisional entity: AML with BCR-ABL1</i>
AML with mutated <i>NPM1</i>
AML with biallelic mutations of <i>CEBPA</i>
<i>Provisional entity: AML with mutated RUNX1</i>
AML with myelodysplasia-related changes
Therapy-related myeloid neoplasms
AML, NOS
AML with minimal differentiation
AML without maturation
AML with maturation
Acute myelomonocytic leukemia
Acute monoblastic/monocytic leukemia
Pure erythroid leukemia
Acute megakaryoblastic leukemia
Acute basophilic leukemia
Acute panmyelosis with myelofibrosis
Myeloid sarcoma
Myeloid proliferations related to Down syndrome
Transient abnormal myelopoiesis (TAM)
Myeloid leukemia associated with Down syndrome

3.2. Présentation clinique et complications précoces

La présentation de la LAM peut être uniquement biologique avec la découverte d'anomalies sur l'hémogramme devant l'existence d'une ou plusieurs cytopénies et/ou l'existence de cellules blastiques, ou plus bruyante liée à des complications. Les signes cliniques et les symptômes secondaires à une LAM au diagnostic sont multiples et non spécifiques. Ils sont le reflet d'une part de l'envahissement médullaire par les blastes, responsable d'une insuffisance médullaire et/ou d'autre part de l'envahissement par les cellules blastiques dans le sang ou d'autres organes (18).

La recherche de complications précoces est à réaliser dès le diagnostic car il peut exister des complications menaçant le pronostic vital à court terme et conduire le patient à une admission en réanimation :

- La coagulation intra vasculaire disséminée (CIVD), dont les causes sont multifactorielles (lésion endothéliale, agrégation plaquettaire, consommation de plaquettes et de facteurs de la coagulation, fibrinolyse) et pouvant aboutir à des complications thrombotiques ou hémorragiques (plus fréquemment associé aux LAM 3) (19).
- Le syndrome de lyse tumorale (SLT) concerne plus particulièrement les formes hyperleucocytaires. Il associe de manière variable une hyperuricémie, une hyperphosphorémie, une hypocalcémie et une hyperkaliémie. Son risque est la survenue d'une défaillance rénale aiguë (20).
- Le syndrome de leucostase peut se compliquer de troubles neurologiques ou d'une détresse respiratoire par obstruction mécanique des capillaires par les blastes, activation cytokinique et augmentation de l'adhésion aux capillaires (21).
- Le syndrome infectieux qui nécessite la mise en place rapide d'une antibiothérapie adaptée à large spectre, après réalisation de prélèvements microbiologiques. Le risque infectieux impose une hospitalisation en secteur protégé dans des chambres isolées à flux laminaire ou en pression positive associée à des précautions particulières. Compte tenu de la dysfonction de la lignée leucocytaire granuleuse consécutive à la LAM et au traitement de chimiothérapie, une prophylaxie antifongique est à réaliser selon les recommandations de l'ECIL (22).

4. Facteurs pronostiques de la LAM

4.1. Facteurs pronostiques liés au patient

4.1.1. L'âge

L'âge croissant apparaît comme un facteur pronostique péjoratif. La plupart des études retiennent comme « âgé » un patient de plus de 60 ans (23,24). D'après une étude allemande de 1284 patients atteints de LAM, la survie globale à 4 ans des patients traités par induction âgés de moins de 60 ans était de 37% contre 16% chez les patients de plus de 60 ans (25).

L'effet du Performans status (PS) sur la mortalité précoce augmente proportionnellement avec l'âge (26). Outre le fait que le patient âgé va présenter un état général plus altéré et une tolérance à la chimiothérapie intensive moins bonne que le sujet jeune, cet impact péjoratif de l'âge semble cependant être un facteur de risque indépendant laissant supposer des facteurs biologiques liés à l'âge encore inconnus (25). De plus, il semble exister une modification dans la présentation biologique des LAM avec l'âge (27). En effet, l'incidence des LAM secondaires et des caryotypes défavorables augmente avec l'âge (28).

4.1.2. Comorbidités

La limite des 60 ans doit cependant être modulée en fonction de l'état général des patients et un seuil de 65-70 ans est souvent retenu pour définir les patients recevant une chimiothérapie intensive.

Le HCT-CI est le score de comorbidités actuellement utilisé dans le cadre du bilan pré-allogreffe, il est considéré comme un déterminant de la survie globale post allogreffe (29). Ce score a depuis été évalué pour les LAM chez les sujets âgés et semble montrer une valeur pronostique pour le taux de rémission voire sur la mortalité précoce (30,31).

Récemment, dans une cohorte rétrospective multicentrique de 1100 patients, Sorror et al. ont développé un score de comorbidités composite pour les LAM (AML-CM), en tenant compte de variables présentes dès le diagnostic. Celui-ci comprend les 17 variables de l'HCT-CI en y ajoutant

le taux de LDH, l'hypoalbuminémie, la thrombopénie, le PS et le risque cytogénétique et moléculaire selon l'ELN 2017 (32) [figure 1].

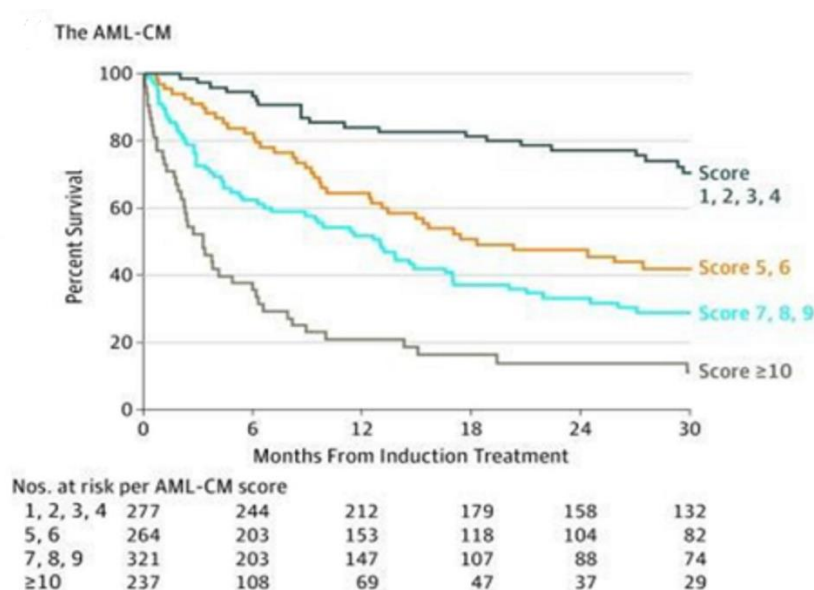


Figure 1. Estimation de la survie, stratifiée en fonction de l'index AML composite model d'après Sorror et al. 2017

4.1.3. Critères socio-économiques

Le niveau socio-économique faible est un facteur indépendant de survie en oncologie solide expliqué par des différences concernant le stade au diagnostic et des différences de traitement. Il existe moins de données dans le domaine de l'hématologie (33).

Concernant les LAM, Østgård et al. montrent, dans une population de patients traités par chimiothérapie d'induction, que les patients ayant un niveau d'étude plus élevé ont une meilleure survie globale que ceux ayant un niveau d'étude faible ou moyen (34). Plus récemment, des résultats comparables ont été rapportés en France (35).

4.2. Facteurs pronostiques liés à la LAM

4.2.1. Hyperleucocytose et atteinte neurologique

L'hyperleucocytose au diagnostic est un facteur pronostique péjoratif pour la réponse au traitement. De plus, elle apparaît comme un facteur de risque de décès au cours du traitement par induction (36,37). Le seuil de leucocytes varie selon les études allant de 30 000 à 100 000/mm³. Chez le sujet âgé, ce facteur pronostique est retrouvé dans plusieurs séries (38).

Les LAM avec atteinte neurologique sont associées à une moins bonne survie (39,40). D'après Alakel et al, dans une étude sur plus de 3000 patients, la survie globale à 5 ans des patients ayant des symptômes neurologiques avec atteinte du système nerveux central (SNC) confirmée est de 11% contre 30% (41) .

4.2.2. Caractère secondaire

Les LAM secondaires par opposition aux LAM de novo correspondent soit aux LAM induites par un traitement par chimiothérapie ou radiothérapie (LAM-t), soit à l'évolution d'un syndrome myélodysplasique (SMD) ou plus rarement d'un syndrome myéloprolifératif (SMP).

Elles se distinguent des formes de novo par leur pronostic péjoratif (42).

Afin de valider les facteurs pronostiques connus (cytogénétiques et marqueurs moléculaires), un score pronostique propre aux LAM secondaires a récemment été publié et prend en compte outre l'âge et la cytogénétique, la numération plaquettaire au diagnostic ainsi que le statut NPM1 (43). L'impact pronostique des LAM secondaires est cependant à nuancer, car parmi les patients âgés de plus de 60 ans et les patients présentant un caryotype défavorable, le fait de présenter une LAM secondaire à un traitement ou à un antécédent hématologique (hors LMMC et SMP) ne modifierait pas le pronostic dans l'étude de Granfeldt Østgård et al. (44).

4.2.3. Cytogénétique et biologie moléculaire

La cytogénétique au diagnostic apparaît à l'heure actuelle comme le facteur pronostique le plus important non seulement sur la rémission complète (RC) mais également sur la survie globale.

L'influence majeure de la cytogénétique conventionnelle a été établie dans de nombreuses études de grandes cohortes de patients (45-47). Ces études ont permis une stratification en groupes pronostiques : favorable, intermédiaire et défavorable, qui permettent de guider la thérapeutique.

La fréquence des cytogénétiques défavorables augmente avec le vieillissement, notamment via une augmentation du nombre de délétions au sein des caryotypes complexes (48).

Les caryotypes monosomaux définis par la présence d'une monosomie (hormis la perte du chromosome X ou Y) associée à au moins une monosomie additionnelle ou à une anomalie chromosomique structurale, apparaissent comme critère principal de mauvais pronostic cytogénétique avec une valeur pronostique plus forte que la complexité du caryotype (49).

Le caryotype fournit donc une information pronostique très importante pour le choix du traitement. Cependant, 40 à 50 % des LAM de l'adulte sont à caryotype normal et sont classées en pronostic intermédiaire malgré une grande disparité de réponse (15).

Ces dernières années, des progrès importants ont été réalisés dans la caractérisation moléculaire des LAM permettant une stratification pronostique moléculaire et guidant ainsi les décisions thérapeutiques dont l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) en première rémission complète (RC1) sur la base de la classification pronostic établi par l'ELN en 2017 [Tableau V] (14).

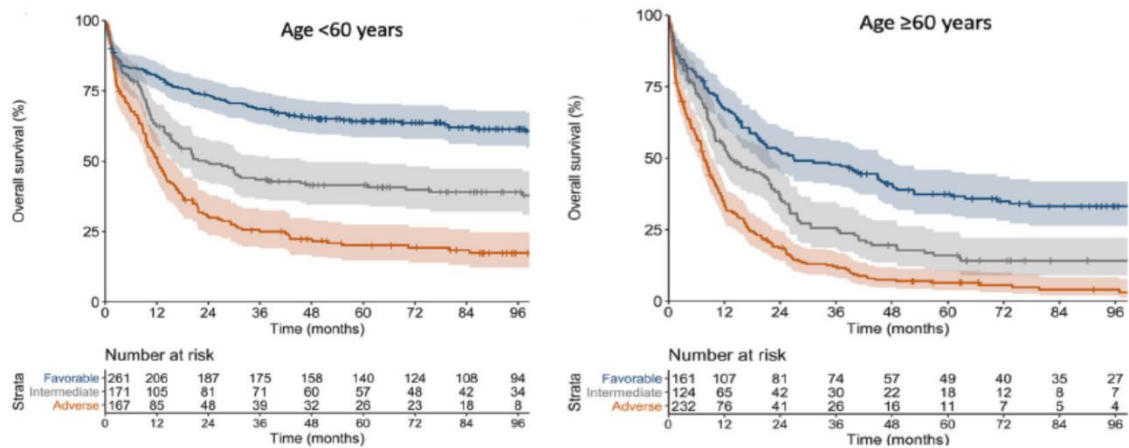
Tableau V. Classification pronostique des LAM selon ELN 2017
d'après Döhner et al. 2017

Catégorie de risque	Anomalie génétique
Favorable	t(8;21)(q22;q22;1) ; RUNX1-RUNX1T1 inv(16)(p13.1q22) ou t(16;16)(p13.1;q22) ; CBFB-MYH11 Mutation de NPM1 sans FLT3-ITD ou avec ratio FLT3-ITD faible Mutations bialléliques de CEBPα
Intermédiaire	Mutations de NPM1 avec ratio FLT3-ITD élevé NPM1 wild-type sans FLT3-ITD ou avec ratio FLT3- ITD faible (sans anomalie génétique défavorable) t(9;11)(p21.3;q23.3) ; MLLT3-KMT2A Anomalies cytogénétiques ni favorable, ni défavorable
Défavorable	t(6;9)(p23;q34.1) ; DEK-NUP214 t(v;11q23.3) ; KMT2A réarrangé t(9;22)(q34.1;q11.2) ; BCR-ABL1 inv(3)(q21.3;q26.2) ou t(3;3)(q21.3;q26.2) ; GATA2, MECOM (EVI1) -5 ou del(5q) ; -7 ; -17/anomalie 17p Caryotype complexe ou caryotype monosomal NPM1 wild-type et FLT3-ITD élevé Mutation de RUNX1 Mutation ASXL1 Mutation TP53

Dans une étude parue en 2020 sur 1176 patients, Herold et al. rapportent, pour les patients de moins de 60 ans, des survies à 5 ans dans les groupes cytogénétiques favorable, intermédiaire et défavorable selon l'ELN 2017 respectivement de 64%, 42%, 20%.

Concernant les patients âgés de plus de 60 ans, les survies à 5 ans des groupes cytogénétiques favorable, intermédiaire et défavorable sont respectivement de 37%, 16% et 6% [Figure 2] (50).

Figure 2. Estimation de la survie globale des patients en fonction de leur groupe de risque selon l'ELN 2017. d'après Herold et al. 2020



4.2.4. Maladie résiduelle

Dans une étude récente issue de l'essai ALFA-0702, l'impact pronostique négatif sur la survie globale d'une décroissance du transcrit NPM1 inférieur à 4 Log (dans le sang) à l'issue de la première chimiothérapie de consolidation a été démontré de façon significative (51). Les auteurs de l'étude montrent aussi l'intérêt de l'intensification par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques chez les patients avec une décroissance du transcrit NPM1 inférieur à 4 log contrairement à ceux avec une décroissance supérieure. L'étude de Fenwarth et al. en 2021 propose d'utiliser un modèle intégrant les données de l'ELN 2017 associé à celles de la MRD pour prédire la survie et donc le bénéfice d'une intensification thérapeutique en RC1 (52).

4.3. Facteurs pronostiques liés aux traitements

La prise en charge thérapeutique s'est améliorée ces dernières années notamment par les progrès des soins de support et une meilleure sélection des patients éligibles à un traitement intensif avec une diminution de la mortalité liée au traitement (TRM) depuis 2 décennies, qui est passée de 20% à 5% (53).

Le délai de temps entre le diagnostic de LAM et le début de la chimiothérapie ne semble pas être un facteur impactant la mortalité précoce et globale, au moins chez les sujets âgés, suggérant la possibilité d'attendre les résultats des examens cytogénétiques et moléculaires pour élaborer au mieux la stratégie de traitement. Néanmoins des données plus récentes semblent remettre en cause cette possibilité (54–56).

Pour les patients recevant un traitement intensif, la qualité de la réponse au traitement est un déterminant pronostique fort. Ainsi une réponse moins stringente que la rémission complète est associée à un moins bon pronostic (57). La rémission cytologique sans obtention d'une MRD indétectable a montré une survie similaire après allogreffe par rapport aux patients n'étant pas en rémission cytologique. C'est donc un paramètre essentiel à prendre en compte dans les algorithmes thérapeutiques, surtout dans la stratégie de post-rémission (58).

5. Traitement par chimiothérapie intensive

Actuellement, les LAM des patients en état de recevoir de la chimiothérapie sont traitées par une chimiothérapie dite « d'induction » par voie intraveineuse, comprenant classiquement des anthracyclines et de la cytarabine, dont l'objectif premier est l'obtention d'une rémission complète (RC). Cette chimiothérapie est suivie d'une période de quatre à cinq semaines d'aplasie.

Plutôt que l'âge, il est important de définir la capacité du patient à recevoir ou non un traitement intensif pour obtenir des taux de RC de 60 à 80% pour les sujets de moins de 60 ans et de 40 à 60% chez les sujets de plus de 60 ans (59).

L'intensification thérapeutique par allogreffe reste indiquée chez les patients à risque génétique intermédiaire et défavorable.

5.1. Sujet jeune

Pour les sujets jeunes (< 65 ans) éligibles à une thérapeutique intensive, le traitement repose classiquement sur une induction de type « 3+7 » avec 3 jours d'anthracyclines et 7 jours de cytarabine incluant daunorubicine 90 mg/m²/j, de J1 à J3 (IV, 30min) + cytarabine 200 mg/m²/j de J1 à J7 (IV, 24 h). La suite du traitement comprend 3 consolidations à base d'Aracytine à doses élevées (HDAC : 3 g/m²) ou intermédiaires (IDAC : 1.5 g/m²) en fonction du risque cytogénétique et de l'âge du patient.

Actuellement, le protocole BIG-01 est un essai français impliquant la quasi-totalité des centres d'hématologie en France depuis 2015 dans lequel sont incluses les LAM non CBF. BIG-01 évalue les 3 phases principales du traitement des LAM : l'induction (augmentation des doses de daunorubicine), la consolidation (modulation de doses de cytarabine) et l'allogreffe de CSH (indication portée en fonction de la stratification cytogénétique et de la MRD). L'association à des thérapies ciblées y est également évaluée.

5.2. Sujet âgé

Pour les patients âgés (> 65 ans), l'induction selon LAM-SA07 comprend un schéma « 5+7 » avec idarubicine 8 mg/ m²/j pendant 5 jours + cytarabine à dose faible 100 mg/m²/j de J1 à J7 (IV, 24h), suivie de 2 à 3 consolidations (selon un schéma « 1+5 » avec idarubicine J1 et cytarabine à dose faible de J1 à J5, ou par IDAC) (60).

Pour les LAM secondaires à un traitement ou avec anomalies associées aux myélodysplasies des sujets âgés, le CPX351 (formulation liposomale de daunorubicine et cytarabine : 44 mg/m² J1, J3, J5), suivie d'une consolidation (CPX 29 mg/m² J1, J3) a obtenu l'AMM en 1^{ère} ligne suite à l'essai américain publié en 2018 de Lancet et al. (61).

6. Données en réanimation

6.1. Hémopathies malignes en réanimation

La stratégie d'admission en réanimation des patients porteurs d'hémopathies malignes a été transformée ces dernières années.

Tout d'abord, le pronostic à court terme de ces patients après un séjour en réanimation s'est amélioré. La littérature des années 1980 retrouvait une mortalité intra-hospitalière des patients atteints d'hémopathies malignes hospitalisés en réanimation supérieure à 80%, responsable d'une réticence des réanimateurs à admettre ces patients dans leurs unités (62,63). L'éditorial de 1989 dans Critical Care Medicine intitulé « Just say no » résume la prise en charge des patients atteints d'un cancer nécessitant une admission en réanimation à l'époque (64).

De nouvelles études des années 1990 ont montré une mortalité hospitalière inférieure à 60%, ce qui a contribué à augmenter l'accès à la réanimation des patients d'hématologie (65,66). En effet, les patients d'hématologie ont bénéficié des progrès effectués dans la prise en charge en réanimation notamment dans le domaine de la ventilation (67,68). En 2003, Groeger intitule son éditorial « Consider saying yes » orientant ainsi la controverse vers de plus larges indications

d'admission de ces patients puis l'éditorial d'E. Azoulay de 2006 « Do everything that can be done » engageant les réanimateurs à admettre plus largement les patients d'onco-hématologie (69,70). L'admission des patients d'onco-hématologie en réanimation s'est faite plus précocement comme pour les autres patients de réanimation présentant des défaillances d'organe notamment en cas de sepsis (71). En effet, l'admission précoce en réanimation permet de prévenir l'apparition de nouvelles défaillances d'organes. Dans une étude prospective sur des patients d'oncologie et d'hématologie, Thiéry et al. observaient une mortalité à 30 jours de l'admission en réanimation à 46% pour les patients admis dès le premier appel et à 61% pour les patients considérés comme « pas assez graves pour bénéficier de la réanimation » lors du premier appel puis admis secondairement (72).

L'amélioration s'est également faite par une meilleure sélection des patients d'onco-hématologie. Elle s'est modifiée ces dernières années et a profondément changé la politique d'admission en réanimation. L'amélioration globale du pronostic de ces patients a provoqué un regain d'intérêt des cliniciens et a permis de favoriser le dialogue entre hématologues et réanimateurs (73,74). Cette collaboration permet une sélection des patients au cas par cas, selon l'âge, le PS habituel, les désirs du patient et surtout le projet thérapeutique envisageable.

6.2. LAM en réanimation

6.2.1. Caractéristiques des transferts en réanimation des patients LAM

Comme expliqué précédemment, il existe une augmentation de l'incidence des LAM ces dernières années ainsi qu'une amélioration de la survie globale des patients. Cela peut notamment s'expliquer par une meilleure stratification du risque de chaque patient qui permet une individualisation des thérapeutiques, et grâce à l'évolution dans les thérapies proposées (61,75). Néanmoins, le traitement d'induction de la LAM demeure encore une situation à risque qui peut conduire les patients en réanimation.

La LAM est la deuxième hémopathie maligne en termes de fréquence associée à une admission en réanimation. De plus, c'est l'hémopathie qui conduit le plus fréquemment les patients en

réanimation durant la phase initiale du diagnostic et d'initiation du traitement (76). L'admission en réanimation survient dans 15 à 38% des cas selon les différentes séries durant la chimiothérapie d'induction (77-79).

Le motif principal de recours à la réanimation demeure l'insuffisance respiratoire aiguë avec un pronostic défavorable chez les patients requérant une ventilation mécanique invasive, devant le sepsis et les syndromes hémorragiques (68,77,80,81). Il n'existe pas clairement de facteurs prédictifs d'un transfert en réanimation au diagnostic de la LAM (82). Cependant, dans une étude rétrospective, *Schellongowski et al.* rapportaient que la présence d'un taux de fibrinogène bas, d'un syndrome infectieux et de comorbidités étaient des facteurs de risque indépendants associés au transfert en réanimation (77).

6.2.2. Survie en réanimation

La plupart des séries, portant sur la mortalité en réanimation, a été conduite chez des patients porteurs d'hémopathies malignes au sens large, incluant des pathologies très hétérogènes et même des patients allogreffés.

Le pronostic des patients atteints de LAM admis en réanimation s'est amélioré ces dernières années probablement grâce à une meilleure collaboration entre les équipes de réanimation et d'hématologie (68,78). L'évolution des soins de support chez des patients LAM participe également à cette amélioration, notamment avec l'utilisation de corticostéroïdes (83,84) en traitement de la leucostase en cas d'hyperleucoytose. Selon les différentes séries récentes, la mortalité en réanimation des patients LAM en cours de chimiothérapie d'induction varie entre 30 et 50% (77,78,85,86). Seules les séries rétrospectives de *Thakkar et al.* et *Ahmed et al.* annoncent une mortalité en réanimation à 68% et 61% respectivement, en partie expliquée par la présence de patients inclus en cours de conditionnement pour une allogreffe de CSH dans l'étude de Thakkar et la présence de 73% de sujets âgés de plus de 60 ans dans celle de Ahmed (79,87). L'admission en réanimation est un facteur pronostique péjoratif sur la survie globale mais ne semble pas avoir d'impact sur la survie globale à long terme des patients survivants à la

réanimation et sur leur devenir hématologique, peu de données spécifiques sont cependant disponibles dans la littérature (77,78). L'étude de Schellongowski et al. a comparé une population de 62 patients atteints de LAM et hospitalisés en réanimation à 344 non hospitalisés en réanimation et mettait en évidence une différence significative de mortalité à 8 ans (respectivement 91% versus 79%). En revanche, aucune différence significative en termes de mortalité chez les patients vivants à 30 jours du diagnostic de LAM, et en termes d'obtention de RC n'était retrouvé.

6.2.3. Facteurs pronostiques en réanimation

Les principaux facteurs de risque associés à la mortalité des patients en réanimation sont le nombre de défaillance d'organe, et par conséquent des scores de gravité plus élevés comme le SAPS II et le score de SOFA, le recours à la ventilation mécanique et la présence de complications infectieuses notamment fongiques (68,76–78,82,85,86,88–90).

Par ailleurs, il a été décrit plus récemment l'intérêt potentiel d'une admission préemptive, c'est-à-dire avant toute défaillance d'organe pour l'initiation de la chimiothérapie en réanimation (91,92). Ces données sont issues de centres spécialisés dans la prise en charge des patients d'hématologie. Il n'existe pas de recommandations claires quant à cette pratique aujourd'hui et d'autres études ne retrouvent pas ces mêmes résultats (93).

L'objectif principal de ce travail est de décrire une population de patients adultes admis en réanimation durant la phase de traitement d'induction d'une leucémie aiguë myéloblastique non promyélocytaire afin d'en définir la proportion admise de façon préemptive. L'intérêt de l'étude du caractère préemptif est de comparer le pronostic et le devenir des populations admises en réanimation de cette façon, par rapport aux patients non préemptifs et aux patients non admis en réanimation, particulièrement dans le cadre d'une étude multicentrique comprenant des services de réanimations non spécialisé en hématologie.

Plusieurs signaux dans la littérature semblent indiquer un effet temps quant à l'admission en réanimation et pointent le pronostic défavorable des patients admis en réanimation plus tardivement par rapport à ceux admis précocement au début de leur prise en charge hématologique. En effet, le retard à l'admission en réanimation semble avoir un impact défavorable quant à la mortalité précoce, notamment chez les patients hyperleucocytaires au diagnostic (72,91,94). Néanmoins, les différentes études ne font pas la différence entre l'admission précoce de patients présentant une défaillance d'organe et celle des patients admis précocement avant toute défaillance d'organe de façon préemptive.

L'objectif secondaire est d'observer s'il existe un impact pronostique à court et long terme du délai entre l'admission en réanimation et le début de la chimiothérapie.

Enfin, le but de ce travail est d'évaluer l'impact de la réanimation sur le devenir à long terme notamment concernant la suite de leur prise en charge hématologique entre les patients admis en réanimation initialement par rapport à ceux qui ne l'ont pas nécessité.

ARTICLE

Outcome of patients with newly diagnosed AML admitted to the ICU: impact of preemptive admission – a multi-center study.

Christophe Desprez¹, Achille Kouatchet⁴, Anne Lebreton, Jean Baptiste Mear⁵, Clémentine Fronteau⁶, Gaelle Guillermin⁷, Emmanuel Gyan⁸, Jean Marc Tadié⁹, Jérémie Riou¹⁰, Norbert Ifrah¹²³, Mathilde Hunault-Berger¹²³, Aline Schmidt-Tanguy¹²³, Corentin Orvain¹²³.

Institution

¹ Service des maladies du sang, CHU Angers, France

² Federation hospitalo-universitaire « Grand Ouest against Leukemia »,

³ CRCINA – Unité Inserm U1232 F49000 Angers Université, France

⁴ Service de médecine intensive et réanimation et de médecine hyperbare, CHU Angers, France

⁵ CHRU de Rennes, service d'hématologie clinique, 35000 Rennes, France.

⁶ 26922 CHU Nantes, Nantes, France

⁷ Service d'Hématologie Clinique, Hôpital Morvan, CHRU de Brest, France.

⁸ Service d'Hématologie et Thérapie Cellulaire, Hôpital Bretonneau.

⁹ Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale, CHU Rennes, F-35033 Rennes, France.

¹⁰ INSERM 1066, Micro et Nanomédecines Translationnelles (MiNT), Université d'Angers, Angers, France.

Corresponding Author:

Pr Aline Tanguy-Schmidt

Service des maladies du sang, CHU d'Angers,

4 rue Larrey, F-49933 Angers Cedex 9,

France Phone : +332 41 35 44 72

Abstract word count: 350

Manuscript word count: 3303

Abstract

Background. Acute myeloid leukemia (AML) is considered as an oncologic emergency which can lead to life-threatening complications and require intensive care unit (ICU) management. Early preemptive (ePE) admission to the ICU, before the onset of any organ failure, has been suggested to benefit some patients but remain unclear. The aim of this study was to assess ICU intervention in adults with newly diagnosed AML during induction chemotherapy, to evaluate the effectiveness of ePE ICU admission.

Methods. All consecutive adult patients with newly diagnosed non promyelocytic AML admitted to five university teaching hospitals during a 3-year period were included in retrospective study. The following criteria were used to characterize ePE patients at ICU admission: SOFA score ≤ 2 (without hematological item), no use of high flow oxygen therapy, mechanical ventilation, or vasopressive therapy during the first 24 hours, and admission before day 2 from chemotherapy initiation. This study was approved by the Ethics Committees of the University Hospital of Angers.

Results. Between January 1st 2017 and December 31st, 2019, 391 patients were included with a median age of 59 years (range, 19-77 years). The median follow up was 427 days. Hyperleukocytosis was not significantly associated with poor survival rate regardless of the threshold value of WBC. Eighty-seven (22,25%) patients required ICU admission during induction chemotherapy. Twenty-nine patients (33,3% of ICU patients) fitted the early preemptive admission criteria. Day 30 mortality rate after ICU admission was 21,8% in all ICU patients, 29,3% and 6,9% in non ePE and ePE patients respectively. After adjustment on the following criteria: ELN 2017 risk groups, ECOG, age, and HCT-CI risk groups, ePE ICU patients exhibited no difference than non-ICU patients in overall survival but a non-significant improvement in survival than non ePE ICU patients ($p=0,06$). There was no difference on overall survival at 6 and 12 months after diagnosis between ICU survivors and non-ICU patients.

Conclusions. This study provides encouraging results about in-ICU and post-ICU outcome in AML patients. ePE ICU admitted patients have a similar overall survival than patients not admitted to the ICU and warrants a prospective study to confirm the positive impact of ePE.

Key words: Acute myeloid leukemia, intensive care unit, hyperleukocytosis, early preemptive admission, induction chemotherapy

Introduction:

Acute myeloid leukemia (AML) is a disease induced by the oncogenic transformation of myeloid progenitors, which leads to bone marrow failure and related complications including severe infections, anemia, and bleeding (1). Newly diagnosed AML patients carry specific characteristics and are at risk for life-threatening complications, such as tumor lysis syndrome (TLS), leucocytosis, disseminated intravascular coagulation (DIC), septic shock, and acute respiratory failure (ARF) which can require intensive care unit (ICU) management. AML is therefore considered as an oncologic emergency. These complications can be observed at diagnosis but are frequently exacerbated as soon as induction therapy starts.

AML is the second most common haematological malignancy associated with ICU admission after non-Hodgkin's lymphoma (NHL) (2) but remain the first newly diagnosed malignancies that require ICU intervention (3). Previous studies reported that (15–38%) of AML patients need to be admitted to the ICU during induction chemotherapy (4–7).

Early studies discouraged ICU admission based on the poor outcomes especially for patients that required invasive mechanical ventilation, with reported mortality rates from 80–90% (8,9). More recent studies reported more encouraging results (10). The improvement in outcome in patients with hematological malignancies admitted to the ICU in the past few years may be due to close collaboration between ICU and hematology teams, advances in supportive care (11), and new intensified chemotherapy regimens (12). Nevertheless, AML patients admitted to ICU still exhibit significantly higher mortality rates when compared with patients who do not require intensive care (4,6).

Early complications, related to leukemia, are mainly based on AML subtype with an increased risk of mortality in patients with subtype 4 or 5 (French-American-British classification) (13) and/or hyperleukocytosis (HL) (14–16) and/or DIC.

Some authors suggest that, “early preemptive (ePE) ICU admission” could benefit some patients because the natural course of organ dysfunction remains insidious and delayed transfer resulted in late ICU management and increased mortality (17,18). Lengline et al. performed a retrospective case-controlled study that showed that early admission was associated with better ICU survival than in the late admission group (17). Patients were matched on parameters that defined high-risk of early death due to AML based on age, initial WBC count, and AML subtype defined by FAB classification. Early ICU admission seemed to benefit AML patients with hyperleukocytosis in another single center retrospective cohort (19). There is currently no consensus approach and clear definition for ICU transfer to initiate chemotherapy.

The aim of this study was to assess ICU intervention in adults newly diagnosed AML during induction chemotherapy, to evaluate the outcome of patients with early preemptive ICU admission. The secondary objective was to evaluate if timing from initiation of induction therapy to ICU admission had a prognosis impact in non-pre-emptively ICU admitted patients.

Patients and methods

Study design and patient's selection

A retrospective study of consecutive adults' patients with newly diagnosed AML admitted to five university teaching hospitals during a 3-year period (2017-2019) was performed. Inclusion criteria included patients > 18 years old with AML diagnosis with a bone marrow aspiration or a bone marrow biopsy, who received induction chemotherapy including 3+7, LIA (20), or CPX-351(12). Secondary acute myeloid leukemia (sAML) after previous myelodysplastic syndrome (MDS) or myeloproliferative neoplasm (cMPN), or after exposure to a leukemogenic agent (previous chemotherapy or radiotherapy) were included except if they had previously received chemotherapy. Exclusion criteria were acute promyelocytic leukaemia, acute biphenotypic leukemia, previous allogenic stem cell transplantation history, or any chemotherapy treatment received before induction chemotherapy, such as hypomethylating agent (HMA) or low dose aracytin (LDAC).

Data Collection

Patients were identified after consulting each hospital pharmacy's registry for induction chemotherapy prescriptions.

We then conducted a comprehensive chart review to obtain the following: demographics, comorbidities, AML disease risk, disease status at the time of ICU admission, and life-sustaining interventions employed (invasive ventilation, vasopressors, and/or acute renal replacement therapy) during the ICU stay. We used the Hematopoietic Cell Transplantation–Specific Comorbidity Index (HCT-CI) to assess comorbidities (21) and used an estimation of the European Leukemia Net (ELN 2017) risk stratification to assess AML disease risk for patients who did not have next generation sequencing (NGS) at diagnosis (22). Cytogenetics abnormalities of AML were stratified according to MRC classification (23).

We used SAPS II and SOFA score at ICU admission. SAPS II include only 17 variables obtained within 24 h of ICU admission: 12 physiology variables, age, type of admission (surgical or medical) and three underlying disease variables (acquired immunodeficiency syndrome, metastatic cancer and haematologic malignancy) (24). SOFA score is based on dysfunction/failure of 5 different organs within 24 h of ICU admission (25). We also collected data on post-ICU care, including the receipt of AML-directed therapy and mortality.

Since there is no clear definition of early preeemptive ICU admission (ePE), we used the following criteria at ICU admission to characterize the ePE group: SOFA score (without haematological SOFA scoring item) ≤ 2 , no use of high flow oxygen therapy, mechanical ventilation, and no use vasopressive therapy in the first 24 hours. Also, patients had to be admitted to ICU before day 2 after the initiation of induction chemotherapy.

Data for long-term and haematological outcome were collected, such as allogenic stem cell transplantation data.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the unpaired Student's t-test or the Mann-Whitney U test for continuous variables and the chi-squared or the Fisher's exact test for categorical values, as appropriate. Subjects' characteristics were reported as number and percentage for qualitative variables and as median [interquartile range (IQR)], as appropriate, for continuous variables. We used descriptive statistics to summarize patient and disease characteristics of all study patients stratified by the ICU admission status.

We also used descriptive statistics, including frequencies and percentages, to characterize the proportions of patients surviving after their ICU admission. We then conducted univariable analyses examining the association between predefined demographic and clinical characteristics and in-hospital mortality after an ICU admission.

Overall survival, defined as time from AML diagnosis to death with observations censored at date of last contact, was estimated using the Kaplan-Meier method.

For comparison between ICU groups (early pre-emptive admission or not), weighting-based propensity scores (Inverse Probability Weighting) were used to account for individual profile differences between the two groups. Balance between groups was performed using the average treatment effect on the treated (ATT), which estimates the treatment effect with the "Preempt" population as the target population. All major variables available at diagnosis were considered in the model, i.e. [HCT-CI, Age, and ELN 2017 risk groups]. These analyses were performed using twang, survey, survival, and survminer packages. Once the patient profiles had been balanced between groups, a weighted cox model was performed enabling the comparison of the time to event (OS) between each group (26,27).

All tests were performed with a type I error set at 0.05. The statistical analysis was performed using Prism (GraphPad Software v5.0b, La Jolla, CA, USA).

Ethical and Legal Aspects

In accordance with the Declaration of Helsinki, the data collection was approved by the Ethics Committees of the University Hospital of Angers (# 2020/63). The study was approved by the Institutional Review Board (CNIL registration number: ar20-0049v0). The design of the study complies with the GDPR and the framework set by article 65-2 of the French Data Protection Act 2018 as amended.

Results

1. AML patients' characteristics

Between January 1st 2017 and December 31st, 2019, 391 consecutive patients with non-APL AML received induction chemotherapy at Angers, Brest, Nantes, Tours, and Rennes University Hospitals and were analysed (median age, 59 years; range, 19- 77 years). The median follow-up was 427 days. Patients' characteristics are shown in table 1. The percentage of patients with secondary AML was 15.1%. Data at induction chemotherapy initiation are presented in table 2. Older chemotherapy regimens were used in 42.5 % of patients. About 21% patients had hyperleukocytosis ($\text{WBC} \geq 50 \times 10^9/\text{L}$) and 25.8% received cytoreductive therapy with hydroxyurea. Leukostasis occurred in 7.4% and 11.5% of patients received corticosteroids added to chemotherapy.

Variables associated with long-term survival are presented with Kaplan-Meier curves in figure S1: age [≥ 60 years] ($p=0.019$), HCT-CI risk group ($p=0.29$), secondary AML ($p=0.068$), ELN classification risk group ($p<0.001$), and WBC ($\geq 50 \text{ G/L}$; $p=0.86$); (≥ 100 ; $p=0.87$). Age and ELN risk groups were significantly associated with survival. Hyperleukocytosis was not significantly associated with poor survival regardless of the threshold value used.

2. ICU admitted patients

Eighty-seven (22.25%) patients required ICU admission during induction chemotherapy and 304 patients did not require ICU transfer in this cohort. The main reason for ICU admission was acute respiratory failure (ARF) in 35% as presented in figure 1.

The need of ICU admission during induction chemotherapy was associated with worst overall survival (OS) than non-ICU patient ($p=0.0017$) whereas OS was comparable for ICU survivors and non-ICU patients ($p=0.83$) as shown in figure 2.

Clinical features associated with ICU admission were age ($p=0.032$), ECOG ($p=0.046$), HCT CI risk group ($p=0.004$) and smoking history ($p=0.019$) (Table 1). Molecular and cytogenetics features were not associated with ICU transfer as well as secondary AML.

ICU patients presented significantly more infection at chemotherapy initiation ($p<0.001$), leukostasis ($p<0.001$) and had higher WBC count (40.1 G/L [2.7; 154] vs 6.4 G/L [2.4; 27.3] ($p<0.001$)). Thus, they more often received cytoreductive therapy ($p<0.001$) and corticosteroids ($p<0.001$) added to chemotherapy. Intensity level of chemotherapy regimen was not associated with ICU admission. Acute kidney injury (AKI) ($p<0.001$), disseminated intravascular coagulation (DIC) ($p=0.018$) and higher LDH level ($p<0.001$) occurred more often in ICU patients. Time from diagnosis to intensive chemotherapy initiation (TDT) was significantly lower in ICU patients (median 4 days vs 6 days in non-ICU patients; $p<0.001$) (table 2).

3. Patients' outcomes during and after ICU

Fifteen patients (17.24%) died in ICU. Day 30 mortality rate after ICU admission was 21.8% in all ICU patients. Factors significantly associated with ICU outcome were SAPS II and SOFA scores, as well as the need for renal replacement therapy, mechanical ventilation, and invasive fungal infection. In contrast, age, use of leukapheresis, time from diagnosis to induction chemotherapy (TDT), platelet count, LDH level, and white blood cell count at the time of ICU admission were not of predictive value (Table S1).

We assess the effect of time from intensive chemotherapy initiation to ICU admission (TTA) on early death (D30 from ICU admission), M6 and M12 from diagnosis mortality as a continuous variable. ROC Curves of performances of TTA are presented in figure S2 for all ICU and show that there was no impact of TTA on short- and long-term survival.

Long term and hematological outcomes in ICU survivors and non-ICU patients are summarized in table 3. ICU survivors had longer hospital length of stay (median 35 days vs 32 days, $p=0.003$). However, no difference between ICU survivors and non-ICU patients was found

regarding complete remission achievement after induction chemotherapy. Proportion of refractory AML patients defined by failure after two cycle of induction chemotherapy was comparable. There was no difference on overall survival at 6 and 12 months after diagnosis (6,6% vs 11,1% and 17,4% vs 18,1% respectively) as shown in table 3. Proportion of patients who received allogenic stem cell transplantation was comparable. Relapse rate was no different between those two groups. Nevertheless, the proportion of patients who did not receive any consolidation chemotherapy (excluding HMA and LDAC) was superior in ICU survivors (33.3% vs 20.1%, $p=0.019$).

4. Early pre-emptive ICU admission

Twenty-nine patients (33,3% of ICU patients) fitted the early pre-emptive admission criteria. ePE patients' characteristics are presented in table 4. ePE group exhibited no significant difference in age, comorbidity, and ELN risk group than non preemptive patients.

Pre-emptive admission was associated with better ICU survival ($P=0.002$). No patient in the ePE group died at day 8 from ICU admission. Day 30 mortality from ICU admission was significantly higher in the non-pre-emptive group (29.3 % vs 6.9%, $p=0.026$).

SAPS II and SOFA score were significantly lower in ePE group ($p<0,001$). ePE patients were admitted earlier on to ICU (median TTA [-1 day] vs [11 days] in the non-pre-emptive group, $p<0.001$). Proportion of patients with hyperleukocytosis (WBC >50 G/L) at ICU admission was significantly higher in the ePE group (75% vs 19%). Thus, use of HU and leukapheresis was more frequent in ePE group (72.4% and 27.6%, respectively). The use of MV and RRT was lower in the ePE group (6.9% and 0%, respectively). ICU length of stay was shorter in the ePE group (Median 2 days vs 6 days in non-pre-emptive patients, $p=0.002$). Weighting-based propensity scores (Inverse Probability Weighting) were used to account for individual profile differences between ePE patients, non-ePE ICU patients, and non-ICU patients using 4 variables: HCT-CI risk groups, ECOG, Age, and ELN 2017 risk groups. A weighted cox model was performed to compare time to

event (OS) in each group (figure 3). There was no difference between non-ICU and ePE groups, but there is a non-significant difference between ePE and non ePE patients ($p=0.06$).

Also, ROC Curves of performances of TTA for non ePE patients are presented in figure S3 and show that there was no impact on short- and long-term survival.

Discussion

The need for ICU admission during induction chemotherapy is frequent, including 22.25% of patients in this cohort. Shellongowski (6) reported solely 15.3 % of ICU admission in newly diagnosed AML eligible to chemotherapy. The lower rate observed in this cohort can be due to the absence of early preemptive admission patients in the earlier study. Acute respiratory failure remains the most common reason for ICU admission, as reported in several studies (2,4,6,28). Factors associated with ICU transfer were age, ECOG, comorbidities and smoking history. In a retrospective series of 65 acute leukemia patients, Chaouy and al reported that respiratory events (REs) were frequent during induction chemotherapy and were independently associated with adverse outcome. Previous authors also showed relationship between REs and pre-existing respiratory disease and/or smoking (29). Also, hyperleukocytosis and its complications (such as AKI related to TLS, DIC, leukostasis) are associated with ICU transfer as well as infection at chemotherapy initiation.

AML prognostic factors analysed in this study are coherent with previous published data: age with 60 years old cut off still remain predictive of overall survival (30), as well as ELN 2017 risk groups classification (22). HCT-CI risk group classification in AML was not associated with long-term outcome but as reported, HCT-CI is an independent predictor for early death in elderly patients but not in patients younger than 60 years (21). Interestingly, hyperleukocytosis was not associated with shorter survival in adult patients with AML whichever threshold used ($WBC \geq 50$ or 100 G/L). This could be explained by the higher rate of dexamethasone use in this population which seems to have a beneficial impact on overall survival (31,32). Secondary AML (sAML) is associated with unfavorable long-term prognosis (33) as we can observe in our cohort. ICU admission during induction chemotherapy adversely impacts overall survival, but not in ICU survivors as in previous studies (4,6).

The ICU survival rate in our cohort of patients was 82.76%, which is higher than reported previously for AML patients admitted to ICU (4,6,28) but could be explained with the higher proportion of ePE admission. Thirty (34.5%) patients required invasive mechanical ventilation. As reported in several studies, use of invasive mechanical ventilation is associated with poor outcome as well as renal replacement therapy (4,6,34). ICU mortality in patients who required invasive mechanical ventilation was 46.7%. In ventilated patients admitted to ICU before or during chemotherapy initiation, mortality was no different (43.8%) than patients admitted after chemotherapy initiation (50%). Invasive fungal diseases (IFD) are a major cause of mortality in AML (35,36), affecting approximately 8% of ICU patients in our cohort and are associated with ICU mortality ($P=0,001$). The ICU mortality rate is highly predictable by the acute illness severity score: Simplified Acute Physiology Score II (SAPS II) and Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) as demonstrate in previous studies (6,28). Time from intensive chemotherapy initiation from ICU admission (TTA) was longer in ICU non survivors suggesting that late ICU admission during induction therapy was associated with poor outcome, but TTA analysed as a continuous variable in all ICU patients was not predictive of early death and long-term mortality as described in previous study (6).

ICU intervention during induction therapy was not associated with higher 6-month mortality for ICU survivors compared to non-ICU patients, as well as achievement of complete remission (6.6% vs 11.1%). Regarding HSCT, there was no difference in term of frequency, donor type, and conditioning regimen (Table S2). Nevertheless, a larger proportion of ICU survivors did not receive any consolidation chemotherapy. We can suggest that ICU has a functional impact on AML patients which made it impossible to maintain intensive chemotherapy regimen in some patients.

In our study, among one-third of ICU patients fitted ePE criteria. Various factors may explain this high rate in our population. In this multicentric study, they are triage differences according to

local hospital habits and the use of leukapheresis in hyperleukocytosis AML patients (12.6%) which required ICU admission. ePE patients exhibit shorter length of stay in ICU and no death at D8 from ICU admission. Day 30 mortality from ICU admission was 29,3% and 6,9% in non ePE and ePE patients, respectively.

Weighted based on the following criteria: ELN 2017 risk groups, ECOG, WBC count and HCT CI risk groups, ePE admission exhibited no difference than non-ICU patients in overall survival. Nevertheless, ePE ICU patients seem to have better survival than non ePE ICU patients.

Regarding TTA, the same results were observed in non-ePE ICU patients than in all ICU patients, indicating that organ failure patients admitted in ICU admission before induction therapy do not have worst outcome than patients admitted after chemotherapy initiation. Another way, ICU admission for AML patients with organ failure before chemotherapy initiation is not sufficient to proscribed induction chemotherapy.

The strength of this study is the multicentric population which reduced potential inclusion bias according to local hospital habits. Thus far, this is the first study to propose criteria for defining early pre-eemptive ICU admission. Several studies show that early ICU admission timing before induction therapy is associated with better survival, but usually patients admitted with no organ failure are compared to late ICU admitted patients who exhibit organ failure (17,19). This can induce bias when concluding that early ICU admission is associated with better outcome. Also, no previous study has focused on post-ICU long term and hematological outcome specifically in AML patients.

We did not include patients diagnosed with non-APL AML who were admitted to the ICU for organ failure and died before starting induction therapy. Also, we used arbitrary criteria to define the ePE group which induce ranking bias.

Generalization of results from retrospective or observational studies of critically ill hematological patients in the ICU is difficult. Further prospective randomized studies are needed about preemptive admission to confirm those results.

The main results of the present case series could be summarized as follows: (1) hyperleukocytosis is significantly associated with ICU transfer but does not adversely impact overall survival, (2) about one fourth of newly diagnosed AML patients required ICU admission during intensive induction chemotherapy, (3) one third of AML patients admitted in ICU were considered as early pre-emptive according to our criteria, (4) ICU admission does not seem to impact long-term outcome and the course of hematological treatment in surviving patients, (5) and time from intensive chemotherapy initiation to ICU admission is not predictive of early death and long-term mortality even in organ failure patients.

Conclusion

In conclusion, this study provides encouraging results about in-ICU and post-ICU outcome in AML patients. Our study shows that ICU intervention during induction chemotherapy is frequent in non- APL AML patients. Early pre-emptive ICU admission is commonly used in ICU for high-risk AML patients and is associated to comparable outcome in regard to non-ICU patients but remain better than non-preemptive ICU admitted patients. Time from chemotherapy initiation to ICU admission has no impact on short- or long-term outcome.

List of abbreviations

ALL: acute lymphoblastic leukemia

AML: acute myeloid leukemia

APL: acute promyelocytic leukemia

CR: complete remission

CS: Corticosteroids

DIC: disseminated intravascular coagulation

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

ELN: European leukemia net

HCT - CI: Hematopoietic stem cell transplantation comorbidity index

HMA: Hypomethylating agents

HU: hydroxyurea

ICU: intensive care unit

IFI: Invasive Fungal Infections

LDAC: Low dose aracytine

LDH: Lactate dehydrogenase

MRC: Medical Research Council

MRD: matched related donor

MUD: matched unrelated donor

PD: progressive disease

REs: respiratory events

TDT: Time from diagnosis to treatment

TLS: Tumor lysis syndrome

TTA: Time from treatment initiation to ICU admission

ULN: Upper limit normal

Declarations

- Competing Interests statement: The authors have no conflict of interest to declare.
- Ethics approval and consent to participate: The study protocol was approved by the Ethics Committee of the University Hospital of Angers (# 2020/63).
- The study reporting data routinely acquired in usual care, signed informed consent was not required by MR004 methodology.
- Consent for publication: not applicable
- Availability of data and material: the datasets analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request

References

1. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2015 Sep 17;373(12):1136–52.
2. Azoulay E, Mokart D, Pène F, Lambert J, Kouatchet A, Mayaux J, et al. Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies: prospective multicenter data from France and Belgium--a groupe de recherche respiratoire en réanimation onco-hématologique study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013 Aug 1;31(22):2810–8.
3. Darmon M, Thiery G, Ciroldi M, de Miranda S, Galicier L, Raffoux E, et al. Intensive care in patients with newly diagnosed malignancies and a need for cancer chemotherapy. *Crit Care Med*. 2005 Nov;33(11):2488–93.
4. Fassbind P, Jeker B, Mueller BU, Bacher U, Zimmerli S, Endrich O, et al. Improved survival rates of AML patients following admission to the intensive care unit. *Leuk Lymphoma*. 2019 Apr 3;1–9.
5. Ahmed T, Koch AL, Isom S, Klepin HD, Bishop JM, Ellis LR, et al. Outcomes and changes in code status of patients with acute myeloid leukemia undergoing induction chemotherapy who were transferred to the intensive care unit. *Leuk Res*. 2017;62:51–5.
6. Schellongowski P, Staudinger T, Kundi M, Laczika K, Locker GJ, Bojic A, et al. Prognostic factors for intensive care unit admission, intensive care outcome, and post-intensive care survival in patients with de novo acute myeloid leukemia: a single center experience. *Haematologica*. 2011 Feb;96(2):231–7.
7. Atallah E, Cortes J, O'Brien S, Pierce S, Rios MB, Estey E, et al. Establishment of baseline toxicity expectations with standard frontline chemotherapy in acute myelogenous leukemia. *Blood*. 2007 Nov 15;110(10):3547–51.

8. Tremblay LN, Hyland RH, Schouten BD, Hanly PJ. Survival of acute myelogenous leukemia patients requiring intubation/ventilatory support. *Clin Investig Med Med Clin Exp*. 1995 Feb;18(1):19–24.
9. Ewig S, Torres A, Riquelme R, El-Ebiary M, Rovira M, Carreras E, et al. Pulmonary complications in patients with haematological malignancies treated at a respiratory ICU. *Eur Respir J*. 1998 Jul 1;12(1):116–22.
10. Azoulay E, Alberti C, Bornstain C, Leleu G, Moreau D, Recher C, et al. Improved survival in cancer patients requiring mechanical ventilatory support: impact of noninvasive mechanical ventilatory support. *Crit Care Med*. 2001 Mar;29(3):519–25.
11. Pène F, Percheron S, Lemiale V, Viallon V, Claessens Y-E, Marqué S, et al. Temporal changes in management and outcome of septic shock in patients with malignancies in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2008 Mar;36(3):690–6.
12. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, Newell LF, Lin TL, Ritchie EK, et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2018 Sep 10;36(26):2684–92.
13. Azoulay E, Fieux F, Moreau D, Thiery G, Rousselot P, Parrot A, et al. Acute monocytic leukemia presenting as acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 May 15;167(10):1329–33.
14. Ventura GJ, Hester JP, Smith TL, Keating MJ. Acute myeloblastic leukemia with hyperleukocytosis: risk factors for early mortality in induction. *Am J Hematol*. 1988 Jan;27(1):34–7.
15. Dutcher JP, Schiffer CA, Wiernik PH. Hyperleukocytosis in adult acute nonlymphocytic leukemia: impact on remission rate and duration, and survival. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1987 Sep;5(9):1364–72.

16. Lichtman MA, Rowe JM. Hyperleukocytic leukemias: rheological, clinical, and therapeutic considerations. *Blood*. 1982 Aug;60(2):279–83.
17. Lengliné E, Raffoux E, Lemiale V, Darmon M, Canet E, Boissel N, et al. Intensive care unit management of patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia with no organ failure. *Leuk Lymphoma*. 2012 Jul;53(7):1352–9.
18. Saillard C, Elkaim E, Rey J, d’Incan E, Charbonnier A, Etienne A, et al. Early preemptive ICU admission for newly diagnosed high-risk acute myeloid leukemia patients. *Leuk Res*. 2018;68:29–31.
19. Mottal N, Issa N, Dumas P-Y, Camou F, Sauvezie M, Gros F-X, et al. Reduce Mortality and Morbidity in Acute Myeloid Leukemia With Hyperleukocytosis With Early Admission in Intensive Care Unit: A Retrospective Analysis. *J Hematol*. 2020 Dec;9(4):109–15.
20. Pigneux A, Harousseau J-L, Witz F, Sauvezie M, Bene M-C, Luquet I, et al. Addition of lomustine to idarubicin and cytarabine improves the outcome of elderly patients with de novo acute myeloid leukemia: a report from the GOELAMS. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010 Jun 20;28(18):3028–34.
21. Savic A, Kvrjic V, Rajic N, Urosevic I, Kovacevic D, Percic I, et al. The hematopoietic cell transplantation comorbidity index is a predictor of early death and survival in adult acute myeloid leukemia patients. *Leuk Res*. 2012 Apr;36(4):479–82.
22. 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*. 2017 Jan 26;129(4):424–47.
23. Grimwade D, Walker H, Oliver F, Wheatley K, Harrison C, Harrison G, et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and Children’s Leukaemia Working Parties. *Blood*. 1998 Oct 1;92(7):2322–33.

24. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*. 1993 Dec 22;270(24):2957–63.
25. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on 'sepsis-related problems' of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med*. 1998 Nov;26(11):1793–800.
26. Li F, Morgan KL, Zaslavsky AM. Balancing Covariates via Propensity Score Weighting. *J Am Stat Assoc*. 2018 Jan 2;113(521):390–400.
27. Li F, Li F. Propensity Score Weighting for Causal Inference with Multiple Treatments. *ArXiv180805339 Stat*. 2019 Jun 28;
28. Rabbat A, Chaoui D, Montani D, Legrand O, Lefebvre A, Rio B, et al. Prognosis of patients with acute myeloid leukaemia admitted to intensive care. *Br J Haematol*. 2005 May;129(3):350–
29. Chaoui D, Legrand O, Roche N, Cornet M, Lefebvre A, Peffault de Latour R, et al. Incidence and prognostic value of respiratory events in acute leukemia. *Leukemia*. 2004 Apr;18(4):670–5.
30. Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, Lehmann S, Möllgård L, Stockelberg D, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood*. 2009 Apr 30;113(18):4179–87.
31. Bertoli S, Picard M, Bérard E, Griessinger E, Larrue C, Mouchel PL, et al. Dexamethasone in hyperleukocytic acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2018;103(6):988–98.
32. Azoulay É, Canet E, Raffoux E, Lengliné E, Lemiale V, Vincent F, et al. Dexamethasone in patients with acute lung injury from acute monocytic leukaemia. *Eur Respir J*. 2012 Mar;39(3):648–53.
33. Granfeldt Østgård LS, Medeiros BC, Sengeløv H, Nørgaard M, Andersen MK, Dufva IH, et al. Epidemiology and Clinical Significance of Secondary and Therapy-Related Acute Myeloid

Leukemia: A National Population-Based Cohort Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2015 Nov 1;33(31):3641–9.

34. Jackson K, Mollee P, Morris K, Butler J, Jackson D, Kruger P, et al. Outcomes and prognostic factors for patients with acute myeloid leukemia admitted to the intensive care unit. *Leuk Lymphoma*. 2014 Jan;55(1):97–104.

35. Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Martino B, Specchia G, et al. Invasive aspergillosis in patients with acute myeloid leukemia: a SEIFEM-2008 registry study. *Haematologica*. 2010 Apr;95(4):644–50.

36. Nivoix Y, Velten M, Letscher-Bru V, Moghaddam A, Natarajan-Amé S, Fohrer C, et al. Factors associated with overall and attributable mortality in invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2008 Nov 1;47(9):1176–84.

Tables

Table 1. Patients' and AML characteristics at diagnosis. Data are presented as median [interquartile range] or number (percentage). P-values refer to the comparisons between non-ICU versus ICU patients.

	All patients n=391	Non ICU patients n=304	ICU patients n=87	P value
Demographics				
Age (years) - Median [IQR]	59 [49 ; 67]	59 [48 ; 66]	62 [52 ; 68]	0,032
Sex (m/n) - n (%)	212 (54,2)	159 (52,3)	53 (60,9)	ns
Comorbidity				
Smoker - n(%)	129 (33)	91 (29,9)	38 (43,7)	0,019
ECOG performance status - n(%)				
0	220 (56,3)	170 (55,9)	50 (57,5)	ns
1	141 (36,1)	114 (37,5)	27 (31)	ns
2	23 (5,9)	17 (5,6)	6 (6,9)	ns
3/4	7 (1,8)	3 (1)	4 (4,6)	0,046
HCT-CI Risk groups -n(%)				
0	95 (24,3)	84 (27,6)	11 (12,6)	0,004
[1-2]	168 (43)	127 (41,8)	41 (47,1)	ns
>3	128 (32,7)	93 (30,6)	35 (40,2)	ns
Cytogenetics-n(%)				
Favorable	33 (8,4)	28 (9,2)	5 (5,7)	ns
Intermediate	249 (63,7)	195 (64,1)	54 (62,1)	ns
Adverse	107 (27,4)	80 (26,3)	24 (27,6)	ns
Secondary AML -n(%)				
Therapy related	59 (15,1)	45 (14,8)	12 (13,8)	ns
Post MDS	27 (45,7)	19 (42,2)	8 (66,7)	ns
Post MPN	22 (37,3)	19 (42,2)	3 (25)	ns
Post MPN	10 (16,9)	7 (15,6)	3 (25)	ns
ELN 2017 -n(%)				
Favorable	119 (30,4)	97 (31,9)	22 (25,3)	ns
Intermediate	137 (35)	108 (35,5)	29 (33,3)	ns
Adverse	133 (34)	98 (32,2)	35 (40,2)	ns

Table 2. Patients' characteristics and laboratory parameters at intensive chemotherapy initiation. Data are presented as median [interquartile range] or number (percentage). P-values refer to the comparisons between non-ICU versus ICU patients.

	All patients n=391	Non-ICU patients n=304	ICU patients n=87	P-Value
<i>Intensive chemotherapy</i>				
Previous Use of HU -n (%)	101 (25,8)	58 (19,1)	43 (49,4)	<0,001
Use of corticosteroids -n (%)	45 (11,5)	19 (6,2)	26 (29,9)	<0,001
Older Chemotherapy regimen - n(%)	166 (42,5)	125 (41,1)	41 (47,1)	ns
Time from diagnosis to ITC (TDT) (days) - Median [IQR]	6 [3 ; 10]	6 [4 ; 11]	4 [2 ; 8]	<0,001
<i>Clinical features</i>				
Extramedullary involment - n(%)	49 (12,5)	34 (11,2)	15 (17,2)	ns
Leukostasis -n (%)	29 (7,4)	7 (2,3)	22 (25,3)	<0,001
Infection - n(%)	143 (36,6)	90 (29,6)	53 (60,9)	<0,001
<i>Biological features</i>				
Platelet count ≤ 20 ($\times 10^9/L$) -n (%)	37 (9,5)	23 (7,6)	14 (16,1)	0,022
Hemoglobin (g/dL) - Median [IQR]	9,5 [8,1 ; 10,9]	9,6 [8,3 ; 11,1]	9,2 [7,7 ; 10]	0,007
WBC ($\times 10^9/L$) - Median [IQR]	7,8 [2,4 ; 41,52]	6,4 [2,4 ; 27,3]	40,1 [2,7 ; 154]	<0,001
WBC ≥ 50 ($\times 10^9/L$) - n(%)	82 (21)	55 (18,1)	27 (31)	0,011
PMN ≤ 0.5 ($\times 10^9/L$) - n(%)	92 (23,5)	74 (24,3)	18 (20,7)	ns
Peripheral Blast (%) - Median [IQR]	24 [3,1 ; 65]	21,1 [3 ; 57]	31 [8,7 ; 82]	0,005
LDH ($\times ULN$) - Median [IQR]	1,6 [1,1 ; 3]	1,5 [1 ; 2,7]	2,2 [1,5 ; 3,7]	<0,001
AKI- n(%)	36 (9,2)	15 (4,9)	21 (24,1)	<0,001
Fibrinogen $\leq 1,5$ g/L -n (%)	11 (2,8)	5 (1,6)	6 (6,9)	0,018
TP $\leq 50\%$ - n(%)	12 (3,1)	4 (1,3)	8 (9,2)	0,001

Table 3. Long term and haematological outcome. Data are presented as median [interquartile range] or number (percentage). P-values refer to the comparisons between ICU survivors versus Non-ICU patients.

	Non-ICU patients n=304	ICU survivors n=72	P- Value
Death on M6 -n(%)	20 (6,6)	8 (11,1)	ns
Death on M12 -n(%)	53 (17,4)	13 (18,1)	ns
Achievement of CR/CRi, n (%)	235 (77,3)	55 (76,4)	ns
Refractory AML -n(%)	15 (21,7)	2 (11,7)	ns
Hospital length of stay (days) - Median [IQR]	32 [29 ; 37]	35 [30 ;45]	0,003
Consolidation cycle			
0 -n(%)	61 (20,1)	24 (33,3)	0,019
[1-6] -n(%)	229 (75,3)	44 (61,1)	0,019
Time from induction to first consolidation (days) - Median [IQR]	45 [41 ; 53]	48 [42 ; 54]	ns
Further ICU admission* - n(%)	51 (16,8)	8 (11,1)	ns
Time from diagnosis to further ICU admission (days) - Median [IQR]	313 [164 ; 559]	236 [156 ; 426]	ns
Relapse -n(%)	96 (31,6)	23 (31,9)	ns
Allogenic stem cell transplantation -n(%)	143 (47)	28 (38,9)	ns
<i>Time from diagnosis to HSCT (days) - Median [IQR]</i>	162 [127 ; 236]	149 [128 ; 272]	ns
Death Cause -n(%)			
Progressive disease	27 (30)	7 (41,2)	ns
Infectious disease	30 (33,3)	6 (35,3)	ns
bleeding complications	13 (14,4)	1 (5,9)	ns
HSCT complications	17 (18,9)	2 (11,8)	ns
AML specific complications	0 (0)	1 (5,9)	ns

Table 4. Characteristics of early preemptive ICU admitted patients. Data are presented as median [interquartile range] or number (percentage). P-values refer to the comparisons between early preemptive ICU admitted patients versus non preemptive ICU patients.

	Early PREEMPTIVE admission n=29	Non Early PREEMPTIVE admission n=58	P-Value
<i>Patients and AML characteristics</i>			
Age - Median [IQR]	65 [51 ;69]	60,5 [52 ; 65]	ns
HCT CI - Median [IQR]	2 [1 ;4]	2 [1 ; 2]	ns
ELN 2017 risk groups -n(%)			
Favorable	9 (31)	13 (22,4)	ns
Intermediate	13 (44,8)	16 (27,6)	ns
Adverse	7 (24,1)	28 (48,3)	ns
<i>ICU admission and intervention</i>			
SOFA - Median [IQR]	4 [3 ;5]	8 [5 ;9]	<0.001
SAPS II - Median [IQR]	36 [26 ;40,75]	46 [34,5 ;57,25]	<0.001
Time from induction chemotherapy to ICU admission (days) (TTA) - Median [IQR]	-1 [-5 ; 0]	11 [-1 ;19]	<0.001
TP ≤ 50% -n(%)	2 (6,9)	10 (17,2)	ns
WBC ≥ 50 (x10.9/L) - n(%)	22 (75,9)	11 (19)	0.001
Platelet count ≤20 (x10.9/L) -n (%)	8 (27,6)	21 (36,2)	ns
Hemoglobin (g/dL) - Median [IQR]	8,2 [7,3 ; 9,1]	8,3 [7,52 ; 9,275]	ns
WBC (x10.9/L) - Median [IQR]	127 [46,95 ; 193]	0,8 [0,2 ;7,4]	<0.001
PMN ≤ 0.5 (x10.9/L) - n(%)	3 (10,3)	32 (55,2)	<0.001
Use of HU-n(%)	21 (72,4)	22 (37,9)	0,003
Use of CS -n(%)	9 (31)	17 (29,3)	ns
Leukapheresis -n(%)	8 (27,6)	3 (5,2)	0,005
Use of mechanical ventilation -n(%)	2 (6,9)	28 (48,3)	<0.001
Use of RRT -n(%)	0 (0)	10 (17,2)	0,027
Surgical procedure -n(%)	1 (3,4)	8 (13,8)	ns
CT infused in ICU -n(%)	17 (58,6)	23 (39,7)	ns
Invasive Fungal infection -n(%)	0 (0)	7 (12,1)	ns
Blood product transfusion-n(%)	20 (69)	52 (89,7)	0,032
<i>Outcome</i>			
Death on D8 from ICU admission -n(%)	0 (0)	10 (17,2)	0,027
Death on D30 from ICU admission -n(%)	2 (6,9)	17 (29,3)	0,026
Second ICU admission during induction phase -n(%)	4 (13,9)	4 (6,9)	ns
ICU Length of stay (days) - Median [IQR]	2 [1 ; 5]	6 [2 ; 10,5]	0,002

Figure legends

Figure 1. Reason to ICU admission

Figure 2. Kaplan-Meier estimates of overall survival. Overall survival according to (A) ICU admission requirement, (B) Overall survival between ICU survivors versus non-ICU patients.

Figure 3. Comparison of the overall survival between non-ICU patients, non ePE ICU patients and ePE ICU patients using a weighted cox model.

Figure S1. Kaplan-Meier estimates of overall survival. Overall survival according to (A) age, (B) de novo AML status, (C) (D) white blood cell count, (E) ELN 2017 risk groups, (F) HCT-CI risk groups

Figure S2. ROC Curves of performances of TTA (continuous) on early and long-term mortality in all ICU patients.

Figure S3. ROC Curves of performances of TTA (continuous) on early and long-term mortality in non preemptive ICU admitted patients

Figures

Figure 1. Reason to ICU admission

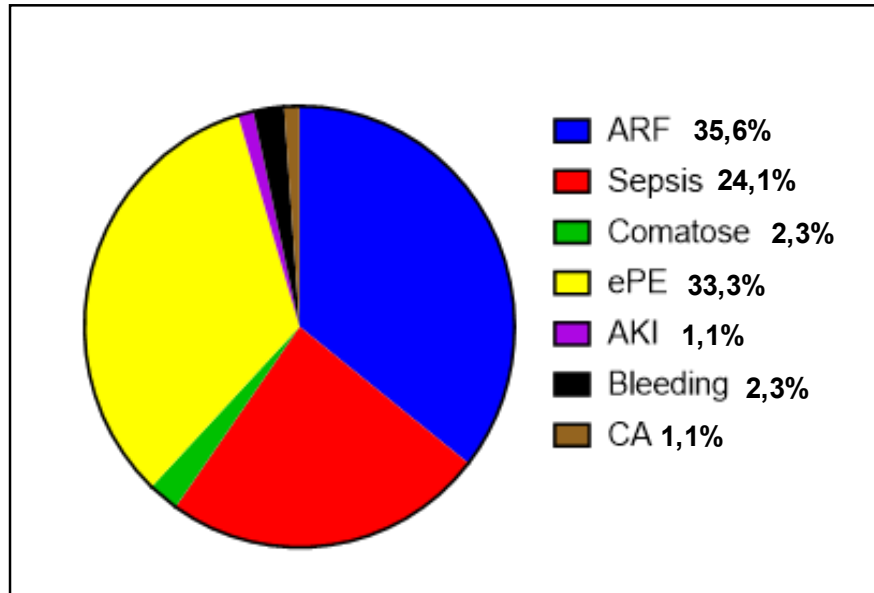
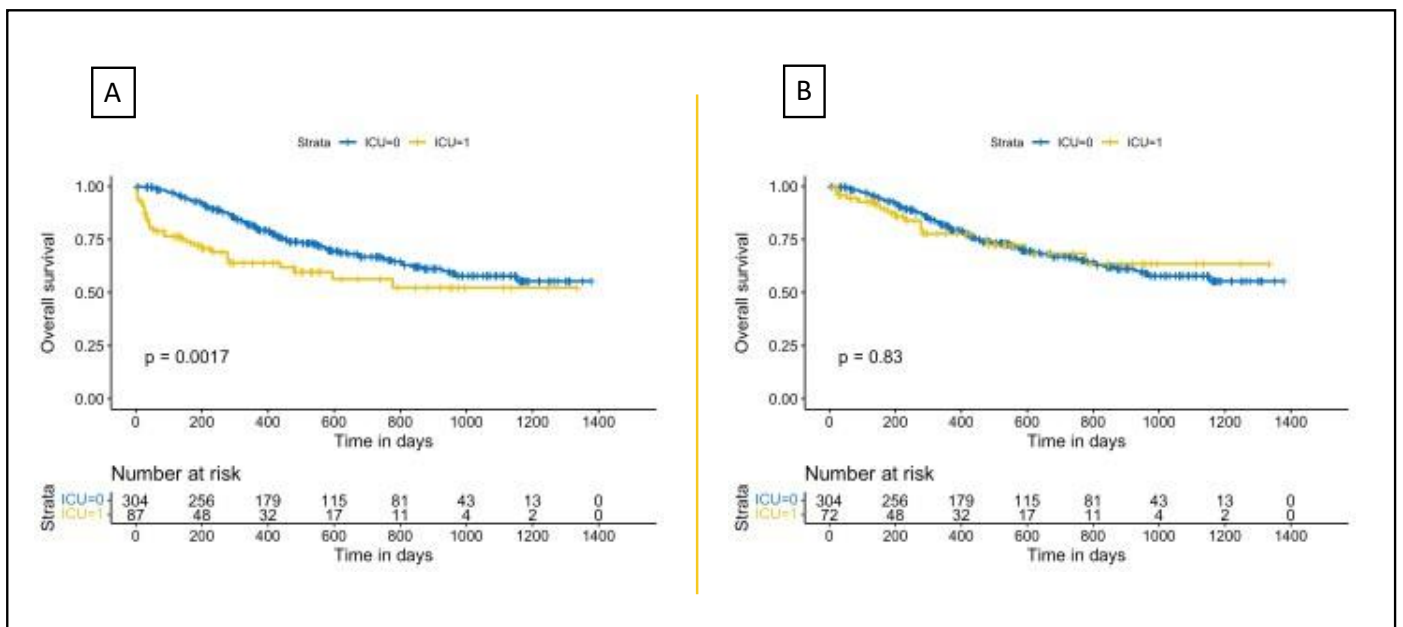
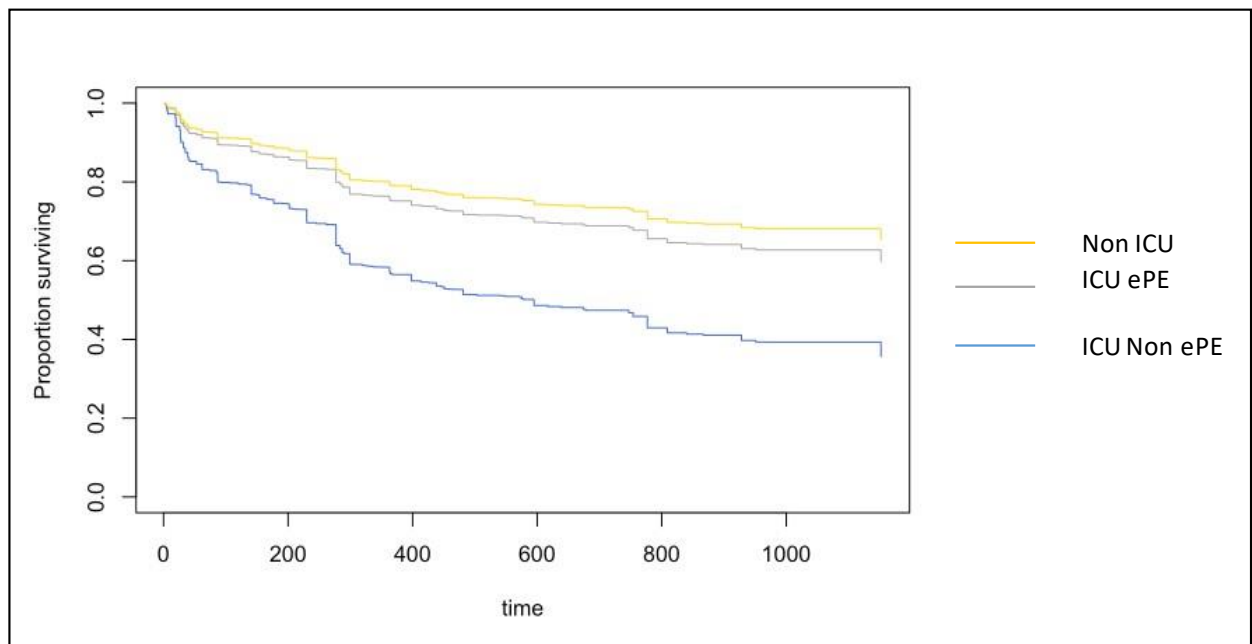


Figure 2. Kaplan-Meier estimates of overall survival. Overall survival according to (A) ICU admission requirement, (B) Overall survival between ICU survivors versus non-ICU patients.



- A. "ICU=0" refers to non ICU patients and "ICU=1" refers to ICU admitted patients
 B. "ICU=0" refers to ICU non ICU patients and "ICU=1" refers to ICU survivors

Figure 3. Comparison of the overall survival between non-ICU patients, non ePE ICU patients and ePE ICU patients using a weighted cox model.



Supplemental data

Table S1. ICU admission and ICU intervention in patients with fatal outcome versus surviving the ICU period. Data are presented as median [interquartile range] or number (percentage). P-values refer to the comparisons between ICU survivors versus ICU non survivors' patients.

	All ICU patients n=87	ICU Survivors n=72	ICU non survivors n=15	P-Value
SOFA - Median [IQR]	6 [4; 8]	5 [4; 7]	9 [7; 11]	<0,001
SAPS II - Median [IQR]	40 [31; 49]	37 [29; 46]	52 [44; 65]	0,002
Reason to ICU admission -n(%)				
Acute respiratory failure	31 (35,6)	25 (34,7)	6 (40)	ns
Sepsis	21 (24,1)	15 (20,8)	6 (40)	ns
Comatose	2 (2,3)	0 (0)	2 (13,3)	0,028
Early preemptive admission	29 (33,3)	29 (40,3)	0 (0)	0,002
Acute KIDNEY failure	1 (1,1)	0 (0)	1 (6,7)	ns
Bleeding	2 (2,3)	2 (2,8)	0 (0)	ns
Cardiac arrest	1 (1,1)	1 (1,4)	0 (0)	ns
Patients and AML characteristics				
ELN 2017-n(%)				
Favorable	22 (25,3)	21 (29,2)	1 (6,7)	ns
Intermediate	29 (33,3)	23 (31,9)	6 (40)	ns
Adverse	35 (40,2)	27 (37,5)	8 (53,3)	ns
Age - Median [IQR]	62 [52 ; 68]	61 [51,25 ; 67,75]	63 [52 ; 69]	ns
HCT-CI - Median [IQR]	2 [1 ;4]	2 [1 ;4]	2 [1 ;4]	ns
Older Chemotherapy regimen -n(%)	41 (47,1)	33 (45,8)	8 (53,3)	ns
Biological features				
Platelet count ≤20 (x10.9/L) -n (%)	29 (33,3)	25 (34,7)	4 (26,7)	ns
Hemoglobin (g/dL) - Median [IQR]	8,3 [7,4 ; 9,2]	8,2 [7,4 ; 8,9]	8,3 [7,7 ; 11]	ns
TP ≤ 50% - n(%)	12 (13,8)	8 (11,1)	4 (26,7)	ns
WBC ≥ 50 (x10.9/L) - n(%)	33 (37,9)	29 (40,3)	4 (26,7)	ns
PMN ≤ 0.5 (x10.9/L) - n(%)	35 (40,2)	26 (36,1)	9 (60)	ns
LDH (×ULN) - Median [IQR]	2,2 [1,2 ; 5,5]	2,2 [1,3 ; 4,6]	1,5 [0,7 ;9,9]	ns
Time period (days)				
Time from induction chemotherapy to ICU admission (TTA) - Median [IQR]	0 [-1 ; 14]	0 [-2 ; 13]	11 [-1 ; 19]	ns
Time from diagnosis to induction chemotherapy (TDT) - Median [IQR]	4 [2 ; 8]	4 [2 ; 8]	7 [2 ; 12]	ns
Length of stay in ICU - Median [IQR]	4 [2 ; 7]	3 [2 ; 7]	6 [4 ;12]	ns
ICU intervention				
Leukapheresis -n(%)	11 (12,6)	9 (12,5)	2 (13,3)	ns
HU -n(%)	43 (49,4)	39 (54,2)	4 (26,7)	ns
Corticosteroids -n(%)	26 (29,9)	22 (30,6)	4 (26,7)	ns
Invasive mechanical ventilation -n(%)	30 (34,5)	16 (22,2)	14 (93,3)	<0,001
Length of MW (days) - Median [IQR]	6 [3 ; 12]	8 [3 ; 12]	5 [1 ; 7]	ns
RRT -n(%)	10 (11,5)	5 (6,9)	5 (33,3)	0,011
ECMO -n(%)	1 (1,1)	0 (0)	1 (6,7)	ns
Surgical procedure -n(%)	8 (9,2)	6 (8,3)	2 (13,3)	ns
CT infused in ICU -n(%)	40 (46)	33 (45,8)	7 (46,7)	ns
Invasive Fungal infection-n(%)	7(8)	2(2,8)	5(33,3)	0,001
Blood product transfusion -n(%)	72 (82,8)	58 (80,5)	14 (93,3)	ns

Table S2. Allogenic stem cell transplantation features.

	Non-ICU patients	ICU survivors	P- Value
	n=304	n=72	
Allogenic stem cell transplantation -n(%)	143 (47)	28 (38,9)	ns
Donor -n(%)			
MUD	61 (42,6)	17 (60,7)	ns
MRD	38 (26,6)	6 (21,4)	ns
Haplo	44 (30,8)	4 (14,3)	ns
Cord	0 (0)	1 (3,6)	ns
Conditioning regimen -n(%)			
RIC	80 (55,9)	14 (50)	ns
MAC	33 (23,1)	5 (17,9)	ns
sequential	30 (21)	9 (32,1)	ns
Reason to no HSCT-n(%)			
Early death	28 (17,4)	8 (18,2)	ns
No indication	78 (48,4)	15 (34,1)	ns
Comorbidities evaluation	49 (30,4)	19 (43,2)	ns
Patient choice	2 (1,2)	0 (0)	ns
Insufficient setback	3 (1,9)	1 (2,3)	ns

Figure S1. Kaplan-Meier estimates of overall survival. Overall survival according to (A) age, (B) de novo AML status, (C) (D) white blood cell count, (E) ELN 2017 risk groups, (F) HCT-CI risk groups.

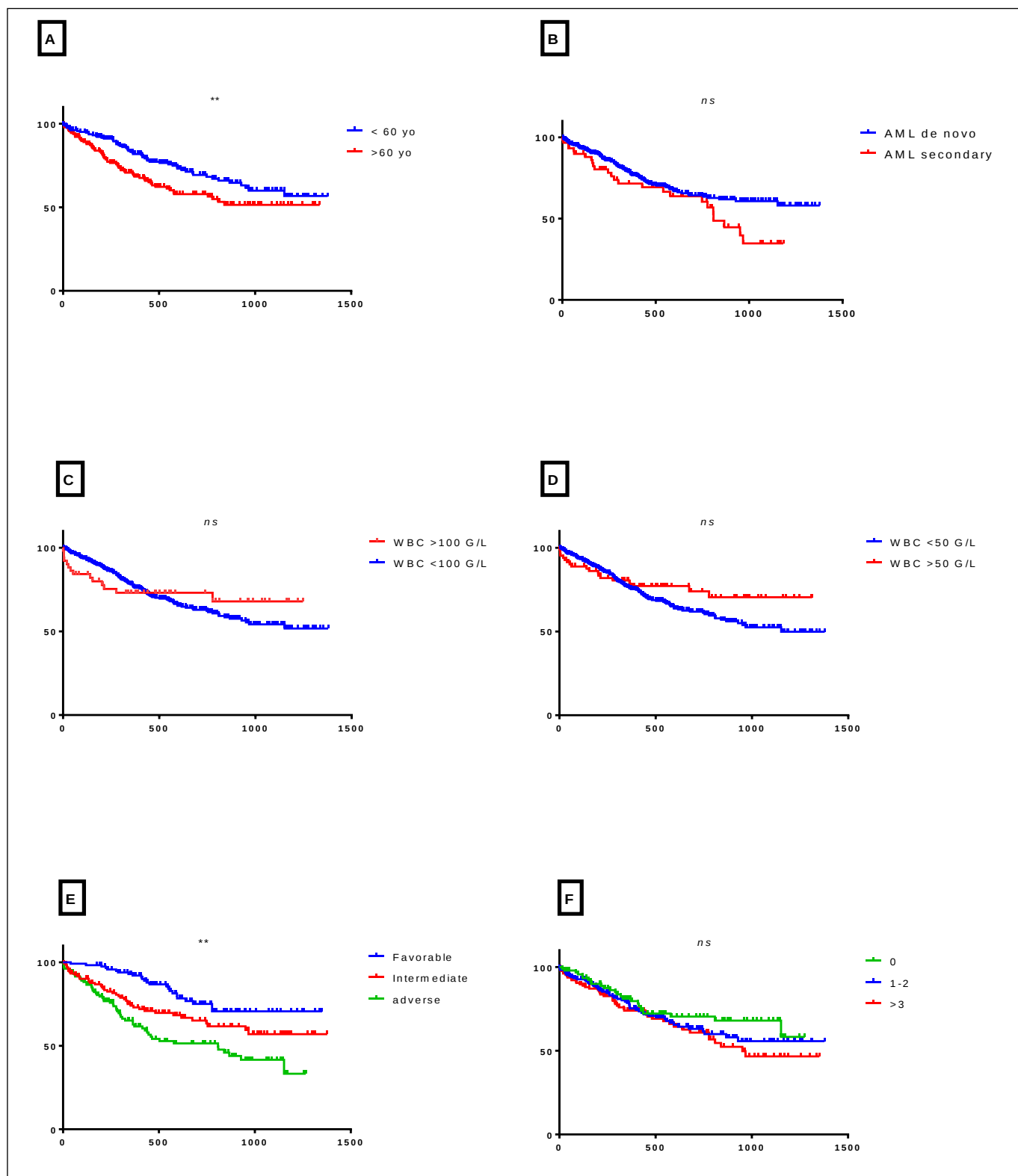


Figure S2. ROC Curves of performances of TTA (continuous) on early and long-term mortality in all ICU patients.

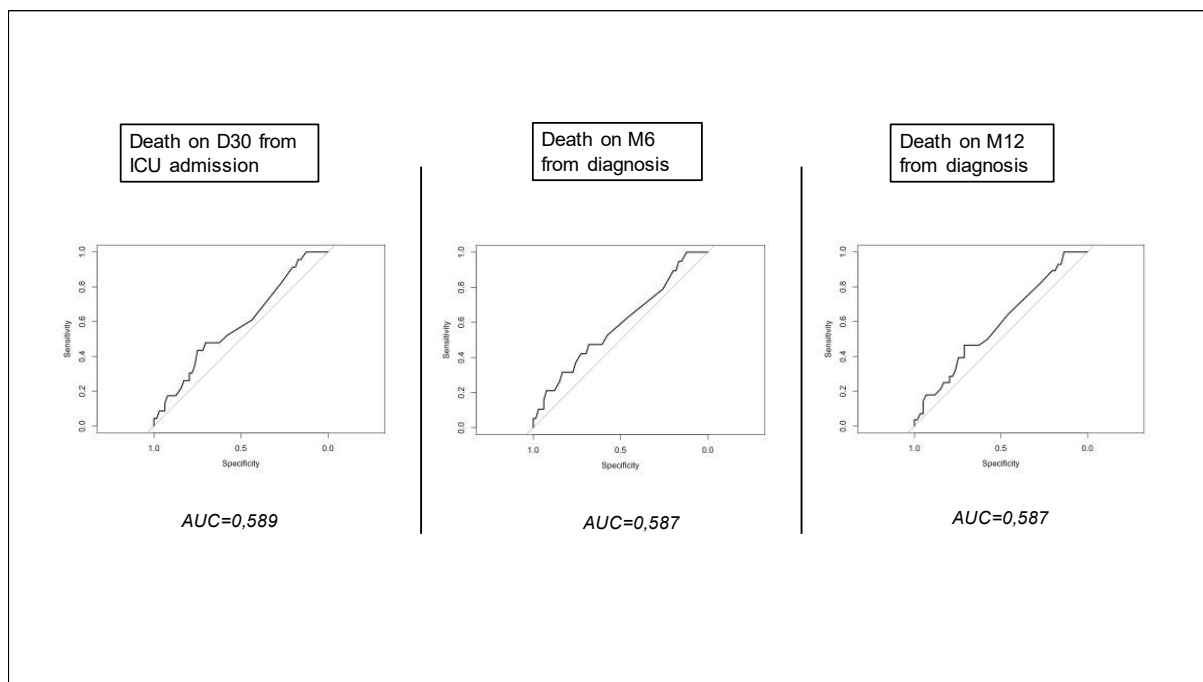
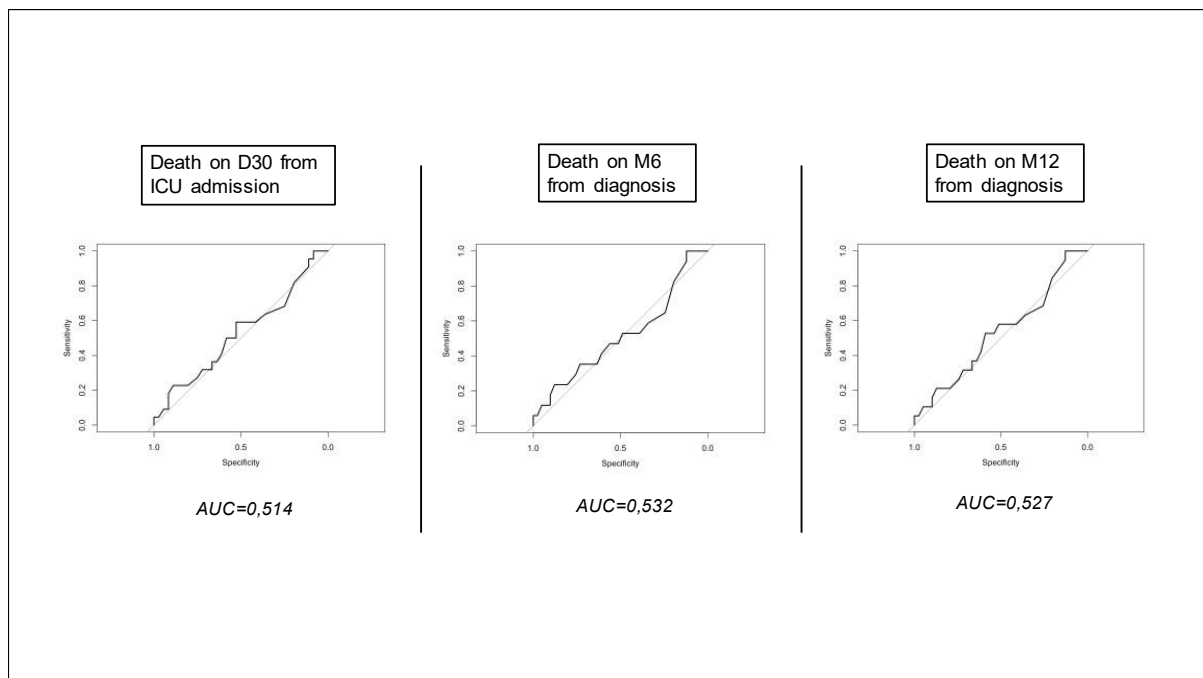


Figure S3. ROC Curves of performances of TTA (continuous) on early and long-term mortality in non preemptive ICU admitted patients.



CONCLUSIONS

Cette étude confirme que l'admission en réanimation des patients en phase de traitement d'induction d'une LAM est un évènement fréquent qui survient pour presque un patient sur cinq. Cette admission est associée à une moins bonne survie globale que pour ceux qui ne sont pas transférés en réanimation, sans impacter cependant le devenir des patients survivants à la réanimation.

L'hyperleucocytose n'apparaît pas comme un facteur pronostic défavorable dans notre étude.

L'âge et la classification pronostique selon l'ELN 2017 sont prédictives de la mortalité.

Concernant les patients de réanimation, environ un tiers d'entre eux sont admis de façon préemptive selon la définition que nous proposons. Ce sous-groupe de patients présente une survie comparable aux patients non admis en réanimation mais semble présenter un meilleur pronostic que ceux admis de façon non préemptive.

Chez les survivants, l'admission en réanimation n'impacte pas leur pronostic à long terme et ne semble pas impacter la suite de leur prise en charge hématologique.

Enfin, le délai d'admission en réanimation par rapport à l'initiation de la chimiothérapie ne semble pas impacter le pronostic des patients à court et long terme.

BIBLIOGRAPHIE

1. 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.
2. Gilliland DG, Jordan CT, Felix CA. The molecular basis of leukemia. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2004;80-97.
3. Herman JG, Baylin SB. Gene silencing in cancer in association with promoter hypermethylation. *N Engl J Med*. 2003 Nov 20;349(21):2042-54.
4. Figueroa ME, Abdel-Wahab O, Lu C, Ward PS, Patel J, Shih A, et al. Leukemic IDH1 and IDH2 mutations result in a hypermethylation phenotype, disrupt TET2 function, and impair hematopoietic differentiation. *Cancer Cell*. 2010 Dec 14;18(6):553-67.
5. Figueroa ME, Lugthart S, Li Y, Erpelinck-Verschueren C, Deng X, Christos PJ, et al. DNA methylation signatures identify biologically distinct subtypes in acute myeloid leukemia. *Cancer Cell*. 2010 Jan 19;17(1):13-27.
6. Deneberg S, Guardiola P, Lennartsson A, Qu Y, Gaidzik V, Blanchet O, et al. Prognostic DNA methylation patterns in cytogenetically normal acute myeloid leukemia are predefined by stem cell chromatin marks. *Blood*. 2011 Nov 17;118(20):5573-82.
7. Diesch J, Zwick A, Garz A-K, Palau A, Buschbeck M, Götze KS. A clinical-molecular update on azanucleoside-based therapy for the treatment of hematologic cancers. *Clin Epigenetics*. 2016 Jun 21;8(1):71.
8. Gruszka AM, Valli D, Alcalay M. Understanding the molecular basis of acute myeloid leukemias: where are we now? *Int J Hematol Oncol*. 2017 Jun;6(2):43-53.
9. Meyer SC, Levine RL. Translational implications of somatic genomics in acute myeloid leukaemia. *Lancet Oncol*. 2014 Aug;15(9):e382-394.
10. Klc JM, Spencer DH, Miller CA, Griffith M, Lamprecht TL, O'Laughlin M, et al. Functional heterogeneity of genetically defined subclones in acute myeloid leukemia. *Cancer Cell*. 2014 Mar 17;25(3):379-92.
11. Anderson K, Lutz C, van Delft FW, Bateman CM, Guo Y, Colman SM, et al. Genetic variegation of clonal architecture and propagating cells in leukaemia. *Nature*. 2011 Jan 20;469(7330):356-61.
12. Cancer Genome Atlas Research Network, Ley TJ, Miller C, Ding L, Raphael BJ, Mungall AJ, et al. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2013 May 30;368(22):2059-74.
13. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2391-405.
14. 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*. 2017 Jan 26;129(4):424-47.
15. Mrózek K, Heerema NA, Bloomfield CD. Cytogenetics in acute leukemia. *Blood Rev*. 2004 Jun;18(2):115-36.

16. O'Donnell MR, Tallman MS, Abboud CN, Altman JK, Appelbaum FR, Arber DA, et al. Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 2017 Jul;15(7):926–57.
17. Arber DA, Borowitz MJ, Cessna M, Etzell J, Foucar K, Hasserjian RP, et al. Initial Diagnostic Workup of Acute Leukemia: Guideline From the College of American Pathologists and the American Society of Hematology. *Arch Pathol Lab Med*. 2017 Oct;141(10):1342–93.
18. Löwenberg B, Downing JR, Burnett A. Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 1999 Sep 30;341(14):1051–62.
19. Wang T-F, Makar RS, Antic D, Levy JH, Douketis JD, Connors JM, et al. Management of hemostatic complications in acute leukemia: Guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost JTH*. 2020 Dec;18(12):3174–83.
20. Howard SC, Jones DP, Pui C-H. The Tumor Lysis Syndrome [Internet]. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0904569>. Massachusetts Medical Society; 2011 [cited 2021 May 5]. Available from: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/nejmra0904569>
21. Bewersdorf JP, Zeidan AM. Hyperleukocytosis and Leukostasis in Acute Myeloid Leukemia: Can a Better Understanding of the Underlying Molecular Pathophysiology Lead to Novel Treatments? *Cells*. 2020 Oct 17;9(10).
22. 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 Dec 1;73(12):3221–30.
23. Cancer and Leukemia Group B 8461, Farag SS, Archer KJ, Mrózek K, Ruppert AS, Carroll AJ, et al. Pretreatment cytogenetics add to other prognostic factors predicting complete remission and long-term outcome in patients 60 years of age or older with acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 8461. *Blood*. 2006 Jul 1;108(1):63–73.
24. van der Holt B, Breems DA, Berna Beverloo H, van den Berg E, Burnett AK, Sonneveld P, et al. Various distinctive cytogenetic abnormalities in patients with acute myeloid leukaemia aged 60 years and older express adverse prognostic value: results from a prospective clinical trial. *Br J Haematol*. 2007 Jan;136(1):96–105.
25. Büchner T, Berdel WE, Haferlach C, Haferlach T, Schnittger S, Müller-Tidow C, et al. Age-related risk profile and chemotherapy dose response in acute myeloid leukemia: a study by the German Acute Myeloid Leukemia Cooperative Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009 Jan 1;27(1):61–9.
26. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, Slovak ML, Willman CL, Godwin JE, et al. Age and acute myeloid leukemia. *Blood*. 2006 May 1;107(9):3481–5.
27. Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, Lehmann S, Möllgård L, Stockelberg D, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood*. 2009 Apr 30;113(18):4179–87.
28. Schneider F, Hoster E, Schneider S, Dufour A, Benthaus T, Kakadia PM, et al. Age-dependent frequencies of NPM1 mutations and FLT3-ITD in patients with normal karyotype AML (NK-AML). *Ann Hematol*. 2012 Jan;91(1):9–18.
29. Sorrow ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. 2005 Oct 15;106(8):2912–9.

30. Giles FJ, Borthakur G, Ravandi F, Faderl S, Verstovsek S, Thomas D, et al. The haematopoietic cell transplantation comorbidity index score is predictive of early death and survival in patients over 60 years of age receiving induction therapy for acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2007 Feb;136(4):624–7.
31. Savic A, Kvrjic V, Rajic N, Urosevic I, Kovacevic D, Percic I, et al. The hematopoietic cell transplantation comorbidity index is a predictor of early death and survival in adult acute myeloid leukemia patients. *Leuk Res*. 2012 Apr;36(4):479–82.
32. Sorror ML, Storer BE, Fathi AT, Gerds AT, Medeiros BC, Shami P, et al. Development and Validation of a Novel Acute Myeloid Leukemia-Composite Model to Estimate Risks of Mortality. *JAMA Oncol*. 2017 Dec 1;3(12):1675–82.
33. Woods LM, Rachet B, Coleman MP. Origins of socio-economic inequalities in cancer survival: a review. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2006 Jan;17(1):5–19.
34. Østgård LSG, Nørgaard M, Medeiros BC, Friis LS, Schoellkopf C, Severinsen MT, et al. Effects of Education and Income on Treatment and Outcome in Patients With Acute Myeloid Leukemia in a Tax-Supported Health Care System: A National Population-Based Cohort Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2017 Nov 10;35(32):3678–87.
35. Le Floch A-C, Eisinger F, D’Incan E, Rey J, Charbonnier A, Caymaris L, et al. Socioeconomic deprivation is associated with decreased survival in patients with acute myeloid leukemia. *Cancer Epidemiol*. 2020 Jun;66:101699.
36. Marbello L, Ricci F, Nosari AM, Turrini M, Nador G, Nichelatti M, et al. Outcome of hyperleukocytic adult acute myeloid leukaemia: a single-center retrospective study and review of literature. *Leuk Res*. 2008 Aug;32(8):1221–7.
37. Greenwood MJ, Seftel MD, Richardson C, Barbaric D, Barnett MJ, Bruyere H, et al. Leukocyte count as a predictor of death during remission induction in acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2006 Jul;47(7):1245–52.
38. Wheatley K, Brookes CL, Howman AJ, Goldstone AH, Milligan DW, Prentice AG, et al. Prognostic factor analysis of the survival of elderly patients with AML in the MRC AML11 and LRF AML14 trials. *Br J Haematol*. 2009 Jun;145(5):598–605.
39. Shihadeh F, Reed V, Faderl S, Medeiros LJ, Mazloom A, Hadziahmetovic M, et al. Cytogenetic profile of patients with acute myeloid leukemia and central nervous system disease. *Cancer*. 2012 Jan 1;118(1):112–7.
40. Rozovski U, Ohanian M, Ravandi F, Garcia-Manero G, Faderl S, Pierce S, et al. Incidence of and risk factors for involvement of the central nervous system in acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2015 May;56(5):1392–7.
41. Alakel N, Stölzel F, Mohr B, Kramer M, Oelschlägel U, Röllig C, et al. Symptomatic central nervous system involvement in adult patients with acute myeloid leukemia. *Cancer Manag Res*. 2017;9:97–102.
42. Hoyle CF, Bastos M, Wheatley K, Sherrington PD, Fischer PJ, Rees JKH, et al. AML associated with previous cytotoxic therapy, MDS or myeloproliferative disorders: results from the MRC’s 9th AML trial. *Br J Haematol*. 1989;72(1):45–53.
43. Stölzel F, Pffirmann M, Aulitzky WE, Kaufmann M, Bodenstern H, Bornhäuser M, et al. Risk stratification using a new prognostic score for patients with secondary acute myeloid leukemia: results of the prospective AML96 trial. *Leukemia*. 2011 Mar;25(3):420–8.

44. Granfeldt Østgård LS, Medeiros BC, Sengeløv H, Nørgaard M, Andersen MK, Dufva IH, et al. Epidemiology and Clinical Significance of Secondary and Therapy-Related Acute Myeloid Leukemia: A National Population-Based Cohort Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2015 Nov 1;33(31):3641–9.
45. Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, Walker H, Chatters S, Goldstone AH, et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood*. 2010 Jul 22;116(3):354–65.
46. Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, Harrington DH, Theil KS, Mohamed A, et al. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Blood*. 2000 Dec 15;96(13):4075–83.
47. Byrd JC, Mrózek K, Dodge RK, Carroll AJ, Edwards CG, Arthur DC, et al. Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). *Blood*. 2002 Dec 15;100(13):4325–36.
48. Grimwade D, Walker H, Harrison G, Oliver F, Chatters S, Harrison CJ, et al. The predictive value of hierarchical cytogenetic classification in older adults with acute myeloid leukemia (AML): analysis of 1065 patients entered into the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. *Blood*. 2001 Sep 1;98(5):1312–20.
49. Breems DA, Van Putten WLJ, De Greef GE, Van Zelderen-Bhola SL, Gerssen-Schoorl KBJ, Mellink CHM, et al. Monosomal karyotype in acute myeloid leukemia: a better indicator of poor prognosis than a complex karyotype. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008 Oct 10;26(29):4791–7.
50. Herold T, Rothenberg-Thurley M, Grunwald VV, Janke H, Goerlich D, Sauerland MC, et al. Validation and refinement of the revised 2017 European LeukemiaNet genetic risk stratification of acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020 Dec;34(12):3161–72.
51. Balsat M, Renneville A, Thomas X, de Botton S, Caillot D, Marceau A, et al. Postinduction Minimal Residual Disease Predicts Outcome and Benefit From Allogeneic Stem Cell Transplantation in Acute Myeloid Leukemia With NPM1 Mutation: A Study by the Acute Leukemia French Association Group. *J Clin Oncol*. 2016 Nov 14;35(2):185–93.
52. Fenwarth L, Thomas X, de Botton S, Duployez N, Bourhis J-H, Lesieur A, et al. A personalized approach to guide allogeneic stem cell transplantation in younger adults with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2021 Jan 28;137(4):524–32.
53. Othus M, Kantarjian H, Petersdorf S, Ravandi F, Godwin J, Cortes J, et al. Declining rates of treatment-related mortality in patients with newly diagnosed AML given 'intense' induction regimens: a report from SWOG and MD Anderson. *Leukemia*. 2014 Feb;28(2):289–92.
54. Sekeres MA, Elson P, Kalaycio ME, Advani AS, Copelan EA, Faderl S, et al. Time from diagnosis to treatment initiation predicts survival in younger, but not older, acute myeloid leukemia patients. *Blood*. 2009 Jan 1;113(1):28–36.
55. Bertoli S, Bérard E, Huguet F, Huynh A, Tavitian S, Vergez F, et al. Time from diagnosis to intensive chemotherapy initiation does not adversely impact the outcome of patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2013 Apr 4;121(14):2618–26.
56. Juliusson G, Hagberg O, Lazarevic VL, Lehmann S, Höglund M. Impact of treatment delay in acute myeloid leukemia revisited. *Blood Adv*. 2021 Feb 9;5(3):787–90.

57. Chen X, Xie H, Wood BL, Walter RB, Pagel JM, Becker PS, et al. Relation of clinical response and minimal residual disease and their prognostic impact on outcome in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2015 Apr 10;33(11):1258–64.
58. Araki D, Wood BL, Othus M, Radich JP, Halpern AB, Zhou Y, et al. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia: Time to Move Toward a Minimal Residual Disease-Based Definition of Complete Remission? *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2016 Feb 1;34(4):329–36.
59. Dombret H, Gardin C. An update of current treatments for adult acute myeloid leukemia. *Blood*. 2016 Jan 7;127(1):53–61.
60. Pigneux A, Harousseau J-L, Witz F, Sauvezie M, Bene M-C, Luquet I, et al. Addition of lomustine to idarubicin and cytarabine improves the outcome of elderly patients with de novo acute myeloid leukemia: a report from the GOELAMS. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010 Jun 20;28(18):3028–34.
61. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, Newell LF, Lin TL, Ritchie EK, et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2018 Sep 10;36(26):2684–92.
62. Schuster DP, Marion JM. Precedents for meaningful recovery during treatment in a medical intensive care unit. Outcome in patients with hematologic malignancy. *Am J Med*. 1983 Sep;75(3):402–8.
63. Ewig S, Torres A, Riquelme R, El-Ebiary M, Rovira M, Carreras E, et al. Pulmonary complications in patients with haematological malignancies treated at a respiratory ICU. *Eur Respir J*. 1998 Jul 1;12(1):116–22.
64. Carlon GC. Just say no. *Crit Care Med*. 1989 Jan;17(1):106–7.
65. Peigne V, Rusinová K, Karlin L, Darmon M, Femand J-P, Schlemmer B, et al. Continued survival gains in recent years among critically ill myeloma patients. *Intensive Care Med*. 2009 Mar;35(3):512–8.
66. Massion PB, Dive AM, Doyen C, Bulpa P, Jamart J, Bosly A, et al. Prognosis of hematologic malignancies does not predict intensive care unit mortality. *Crit Care Med*. 2002 Oct;30(10):2260–70.
67. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, Valentino R, Gbikpi-Benissan G, Dupon M, et al. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med*. 2001 Feb 15;344(7):481–7.
68. Azoulay E, Alberti C, Bornstain C, Leleu G, Moreau D, Recher C, et al. Improved survival in cancer patients requiring mechanical ventilatory support: impact of noninvasive mechanical ventilatory support. *Crit Care Med*. 2001 Mar;29(3):519–25.
69. Groeger JS, Bach PB. Consider saying yes. *Crit Care Med*. 2003 Jan;31(1):320–1.
70. Azoulay E, Afessa B. The intensive care support of patients with malignancy: do everything that can be done. *Intensive Care Med*. 2006 Jan;32(1):3–5.
71. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*. 2008 Jan;36(1):296–327.
72. Thiéry G, Azoulay É, Darmon M, Ciroidi M, De Miranda S, Lévy V, et al. Outcome of Cancer Patients Considered for Intensive Care Unit Admission: A Hospital-Wide Prospective Study. *J Clin Oncol*. 2005 Jul 1;23(19):4406–13.

73. Azoulay E, Pène F, Darmon M, Lengliné E, Benoit D, Soares M, et al. Managing critically ill hematology patients: Time to think differently. *Blood Rev.* 2015 Nov;29(6):359–67.
74. Jones DA, DeVita MA, Bellomo R. Rapid-response teams. *N Engl J Med.* 2011 Jul 14;365(2):139–46.
75. Castaigne S, Pautas C, Terré C, Raffoux E, Bordessoule D, Bastie J-N, et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia (ALFA-0701): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Lond Engl.* 2012 Apr 21;379(9825):1508–16.
76. Azoulay E, Mokart D, Pène F, Lambert J, Kouatchet A, Mayaux J, et al. Outcomes of critically ill patients with hematologic malignancies: prospective multicenter data from France and Belgium--a groupe de recherche respiratoire en réanimation onco-hématologique study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2013 Aug 1;31(22):2810–8.
77. Schellongowski P, Staudinger T, Kundi M, Laczika K, Locker GJ, Bojic A, et al. Prognostic factors for intensive care unit admission, intensive care outcome, and post-intensive care survival in patients with de novo acute myeloid leukemia: a single center experience. *Haematologica.* 2011 Feb;96(2):231–7.
78. Fassbind P, Jeker B, Mueller BU, Bacher U, Zimmerli S, Endrich O, et al. Improved survival rates of AML patients following admission to the intensive care unit. *Leuk Lymphoma.* 2019 Apr 3;1–9.
79. Ahmed T, Koch AL, Isom S, Klepin HD, Bishop JM, Ellis LR, et al. Outcomes and changes in code status of patients with acute myeloid leukemia undergoing induction chemotherapy who were transferred to the intensive care unit. *Leuk Res.* 2017;62:51–5.
80. Tremblay LN, Hyland RH, Schouten BD, Hanly PJ. Survival of acute myelogenous leukemia patients requiring intubation/ventilatory support. *Clin Investig Med Med Clin Exp.* 1995 Feb;18(1):19–24.
81. Chaoui D, Legrand O, Roche N, Cornet M, Lefebvre A, Peffault de Latour R, et al. Incidence and prognostic value of respiratory events in acute leukemia. *Leukemia.* 2004 Apr;18(4):670–5.
82. Jackson K, Mollee P, Morris K, Butler J, Jackson D, Kruger P, et al. Outcomes and prognostic factors for patients with acute myeloid leukemia admitted to the intensive care unit. *Leuk Lymphoma.* 2014 Jan;55(1):97–104.
83. Azoulay É, Canet E, Raffoux E, Lengliné E, Lemiale V, Vincent F, et al. Dexamethasone in patients with acute lung injury from acute monocytic leukaemia. *Eur Respir J.* 2012 Mar;39(3):648–53.
84. Bertoli S, Picard M, Bérard E, Griessinger E, Larrue C, Mouchel PL, et al. Dexamethasone in hyperleukocytic acute myeloid leukemia. *Haematologica.* 2018;103(6):988–98.
85. Tavares M, Lemiale V, Mokart D, Pène F, Lengliné E, Kouatchet A, et al. Determinants of 1-year survival in critically ill acute leukemia patients: a GRRR-OH study. *Leuk Lymphoma.* 2018;59(6):1323–31.
86. Rabbat A, Chaoui D, Montani D, Legrand O, Lefebvre A, Rio B, et al. Prognosis of patients with acute myeloid leukaemia admitted to intensive care. *Br J Haematol.* 2005 May;129(3):350–7.
87. Thakkar SG, Fu AZ, Sweetenham JW, Mciver ZA, Mohan SR, Ramsingh G, et al. Survival and predictors of outcome in patients with acute leukemia admitted to the intensive care unit. *Cancer.* 2008 May 15;112(10):2233–40.

88. Darmon M, Thiery G, Ciroidi M, de Miranda S, Galicier L, Raffoux E, et al. Intensive care in patients with newly diagnosed malignancies and a need for cancer chemotherapy. *Crit Care Med*. 2005 Nov;33(11):2488–93.
89. Roze des Ordon AL, Chan K, Mirza I, Townsend DR, Bagshaw SM. Clinical characteristics and outcomes of patients with acute myelogenous leukemia admitted to intensive care: a case-control study. *BMC Cancer*. 2010 Sep 28;10:516.
90. Halpern AB, Culakova E, Walter RB, Lyman GH. Association of Risk Factors, Mortality, and Care Costs of Adults With Acute Myeloid Leukemia With Admission to the Intensive Care Unit. *JAMA Oncol*. 2017 Mar 1;3(3):374–81.
91. Lengliné E, Raffoux E, Lemiale V, Darmon M, Canet E, Boissel N, et al. Intensive care unit management of patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia with no organ failure. *Leuk Lymphoma*. 2012 Jul;53(7):1352–9.
92. Saillard C, Elkaim E, Rey J, d’Incan E, Charbonnier A, Etienne A, et al. Early preemptive ICU admission for newly diagnosed high-risk acute myeloid leukemia patients. *Leuk Res*. 2018;68:29–31.
93. Doukhan L, Bisbal M, Chow-Chine L, Sannini A, Brun JP, Cambon S, et al. Respiratory events in ward are associated with later intensive care unit (ICU) admission and hospital mortality in onco-hematology patients not admitted to ICU after a first request. *PloS One*. 2017;12(7):e0181808.
94. Mottal N, Issa N, Dumas P-Y, Camou F, Sauvezie M, Gros F-X, et al. Reduce Mortality and Morbidity in Acute Myeloid Leukemia With Hyperleukocytosis With Early Admission in Intensive Care Unit: A Retrospective Analysis. *J Hematol*. 2020 Dec;9(4):109–15.

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Estimation de la survie, stratifiée en fonction de l'index AML composite model d'après Sorror et al. 2017	8
Figure 2. Estimation de la survie globale des patients en fonction de leur groupe de risque selon l'ELN 2017. d'après Herold et al. 2020	12

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I. Principaux indicateurs de l'incidence des LAM en France en 2018 d'après Le Guyader-Peyrou et al 2019.....	1
Tableau II. Taux d'incidence en France selon l'année (taux standardisés monde) des LAM d'après Le Guyader-Peyrou et al 2019	1
Tableau III. Marqueurs membranaires exprimés par les cellules leucémiques au diagnostic d'après Döhner et al. 2017	3
Tableau IV. Classification OMS 2016 des LAM d'après Arber et al. 2016	5
Tableau V. Classification pronostique des LAM selon ELN 2017 d'après Döhner et al. 2017	11

Etude multicentrique du devenir des patients adultes admis en réanimation durant la phase de traitement d'induction de leucémie aiguë myéloblastique : impact de l'admission préemptive ?

Introduction. La leucémie aiguë myéloblastique est une urgence hématologique qui expose à des complications pouvant nécessiter une prise en charge réanimatoire notamment en phase d'induction. L'admission préemptive (PE), avant toute défaillance d'organe, semble présenter un intérêt dans certaines situations. L'objectif de cette étude est de décrire une population de patients adultes admis en réanimation à la phase initiale de traitement et d'évaluer l'impact des admissions préemptives.

Méthode. Nous avons réalisé une étude rétrospective sur 3 ans dans 5 hôpitaux du grand Ouest. L'admission préemptive a été définie selon les critères suivants : score de SOFA (non hématologique) ≤ 2 , absence de recours à la ventilation mécanique, d'oxygénothérapie à haut débit, ou support aminergique dans les 24 heures suivant l'admission et au plus tard 2 jours après le début de la chimiothérapie intensive.

Résultats. 391 patients ont été inclus entre 2017 et 2019. L'âge médian est de 59 ans [19-77]. La durée médiane de suivi est de 427 jours. L'hyperleucocytose initiale, quel que soit le seuil retenu n'est pas prédictive de la mortalité. 87 (22,25%) patients ont été admis en réanimation dont 29 (33,3% des patients de réanimation) de façon préemptive. La mortalité à J30 de l'admission était de 21,8%, dont 29,3% pour les patients non PE et 6,9% chez les PE. Après un ajustement sur l'âge, le score PS, le score HCT-CI, et l'ELN 2017, les patients PE ont la même survie globale que les patients non admis en réanimation et présentent en revanche une meilleure survie que les patients non PE ($P=0,06$). Il n'y a aucune différence sur la survie globale à 6 mois et un an entre les patients non admis en réanimation et ceux qui y ont survécu.

Conclusion. Cette étude montre des résultats encourageants concernant la survie en réanimation et après la réanimation des patients traités de façon intensive pour une LAM. Les patients admis de façon préemptive semblent avoir la même survie que les patients non admis. Ces données nécessiteraient d'être confirmées par des études prospectives.

Mots-clés : Leucémie aiguë myéloblastique, réanimation, admission préemptive, hyperleucocytaire, induction

Outcome of patients with newly diagnosed AML admitted to the ICU: impact of preemptive admission – a multi-center study

Background. Acute myeloid leukemia (AML) is considered as an oncologic emergency which can require intensive care unit (ICU) management. Early preemptive (ePE) admission to the ICU, before the onset of any organ failure, has been suggested to benefit some patients but remain unclear. The aim of this study was to assess ICU intervention in adults with newly diagnosed AML during induction chemotherapy, to evaluate the effectiveness of ePE ICU admission.

Methods. All consecutive adult patients with newly diagnosed non promyelocytic AML admitted to five university teaching hospitals during a 3-year period were included in a retrospective study. The following criteria were used to characterize ePE patients at ICU admission: SOFA score ≤ 2 (without hematological item), no use of high flow oxygen therapy, mechanical ventilation, or vasopressive therapy during the first 24 hours, and admission before day 2 from chemotherapy initiation.

Results. Between January 1st 2017 and December 31st, 2019, 391 patients were included with a median age of 59 years (range, 19-77 years). The median follow up was 427 days. Hyperleukocytosis was not significantly associated with poor survival rate regardless of the threshold value of WBC. Eighty-seven (22,25%) patients required ICU admission during induction chemotherapy. Twenty-nine patients (33,3% of ICU patients) fitted the early preemptive admission criteria. Day 30 mortality rate after ICU admission was 21,8% in all ICU patients, 29,3% and 6,9% in non ePE and ePE patients respectively. After adjustment on the following criteria: ELN 2017 risk groups, ECOG, age, and HCT-CI risk groups, ePE ICU patients exhibited no difference than non-ICU patients in overall survival but a non-significant improvement in survival than non ePE ICU patients ($p=0,06$). There was no difference on overall survival at 6 and 12 months after diagnosis between ICU survivors and non-ICU patients.

Conclusion. This large multicentric study provides encouraging results about in-ICU and post-ICU outcome in AML patients. ePE ICU admitted patients have a similar overall survival than patients not admitted to the ICU and warrants a prospective study to confirm the positive impact of ePE.

Keywords: Acute myeloid leukemia, intensive care unit, hyperleukocytosis, early preemptive admission, induction chemotherapy