



Disponible en ligne sur

ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte  
www.em-consulte.com



Guidelines SFGM-TC

## Greffes de cellules souches hématopoïétiques à partir d'un donneur haplo-identique : recommandations de la SFGM-TC (première partie)



### *Allogeneic stem cell transplantation from an HLA-haploidentical related donor: SFGM-TC recommendations (Part 1)*

D. Blaise<sup>a</sup>, S. Nguyen<sup>b</sup>, J.-O. Bay<sup>c</sup>, P. Chevallier<sup>d</sup>, N. Contentin<sup>e</sup>, N. Dhédin<sup>f</sup>, R. Duléry<sup>g</sup>, J.-F. Eliaou<sup>h</sup>, M.-T. Rubio<sup>i</sup>, F. Suarez<sup>j</sup>, C.-E. Bulabois<sup>k</sup>, J. Cornillon<sup>l</sup>, A. Huynh<sup>m</sup>, L. Magro<sup>g</sup>, M. Michallet<sup>n</sup>, C. Paillard<sup>o</sup>, P. Turlure<sup>p</sup>, I. Yakoub-Agha<sup>g,\*</sup>

<sup>a</sup> Unité de transplantation médullaire, institut Paoli-Calmettes, 232, boulevard Sainte-Marguerite, BP 156, 13273 Marseille, France

<sup>b</sup> Service d'hématologie, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France

<sup>c</sup> Hôpital Estaing, Clermont-Ferrand, 1, place Lucie-Aubra, 63003 Clermont-Ferrand cedex 1, France

<sup>d</sup> Service d'hématologie clinique, CHU Hôtel-Dieu, place Alexis-Ricordeaux, 44035 Nantes cedex 01, France

<sup>e</sup> Centre Henri-Becquerel, rue d'Amiens, 76038 Rouen cedex, France

<sup>f</sup> Service d'hématologie, hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75475 Paris cedex 10, France

<sup>g</sup> Maladies du sang, CHRU de Lille, rue Michel-Polonovski, 59037 Lille cedex, France

<sup>h</sup> Laboratoire d'immunologie, hôpital Saint-Éloi, 2, avenue Bertin-Sans, 34295 Montpellier cedex 5, France

<sup>i</sup> Service hématologie du sang clinique, hôpital Saint-Antoine, 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75571 Paris cedex 12, France

<sup>j</sup> Service d'hématologie adulte, hôpital Necker, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris cedex 15, France

<sup>k</sup> Service d'hématologie, hôpital Albert-Michallon, BP 210, 38043 Grenoble cedex 09, France

<sup>l</sup> Département d'hématologie clinique, institut de cancérologie Lucien-Neuwirth, 42000 Saint-Étienne, France

<sup>m</sup> Service d'hématologie, CHU Purpan, place du Dr-Baylac, 31059 Toulouse cedex, France

<sup>n</sup> Service d'hématologie secteur 1G, 165, chemin du Grand-Revoyet, 69495 Pierre-Bénite, France

<sup>o</sup> Service d'hématologie et oncologie pédiatrique, CHU de Haute-pierre, avenue Molière, 67098 Strasbourg cedex, France

<sup>p</sup> Service d'hématologie, centre hospitalier Dupuytren, 2, avenue Martin-Luther-King, 87042 Limoges cedex, France

#### INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 27 avril 2014

Accepté le 14 mai 2014

Disponible sur Internet le 25 juin 2014

Mots clés :

Allogreffe de cellules souches

hématopoïétiques

Greffes alternatives

Donneur HLA-haploidentique

#### RÉSUMÉ

Les allogreffes à partir d'un donneur familial haploidentique sont de plus en plus pratiquées partout dans le monde. Non seulement elles répondent à un besoin réel mais également cette technique est devenue plus standardisable par l'utilisation de la cyclophosphamide à haute dose en post-greffe. Dans une démarche qui vise à uniformiser les procédures d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), la Société française de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC), a organisé les quatrième ateliers d'harmonisation des pratiques en septembre 2013 à Lille. Le but de cet atelier était de proposer un schéma de réalisation des allogreffes haplo-identiques pouvant être utilisé par les centres français qu'ils le souhaitent. Dans cet article nous abordons la première partie des recommandations concernant les greffes haplo-identiques.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

#### ABSTRACT

Haploidentical allogeneic stem cell transplantation (CST) has globally taken off in the past decade. It appears to be a valid alternative to other sources of stem cells; however, further research is necessary to validate the use of this approach in standard patient care. In the attempt to harmonize clinical practices between different French transplantation centers, the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapies (SFGM-TC) set up its fourth annual series of workshops which brought together

Keywords:

Allogeneic stem cell transplantation

Alternative grafts

HLA-haploidentical donor

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [sfgm-tc-ia@live.fr](mailto:sfgm-tc-ia@live.fr) (I. Yakoub-Agha).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.patbio.2014.05.004>

0369-8114/© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

practitioners from all of its member centers. These workshops took place in September 2013 in Lille. This is part one of the recommendations regarding allogeneic stem cell transplantation from an HLA-haploidentical related donor.

© 2014 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## 1. Question posée

Le but de cet atelier était de proposer un schéma simple de réalisation des greffes à partir de donneurs familiaux haplo-identiques. L'atelier devait répondre aux questions suivantes : Quel donneur ? Y a-t-il des facteurs à prendre en considération pour choisir le donneur ? Âge du patient ? Quel conditionnement ? Quel greffon ? Quel schéma de prophylaxie de la réaction du greffon contre l'hôte (GVHD) ? Quelles précautions prendre en post-greffe (suivi viral/chimérisme) ? Quelles indications et quelles situations tumorales ?

## 2. État actuel de la question

Les greffes haplo-identiques sont à l'heure actuelle des greffes alternatives qui, si elles semblent prometteuses, nécessitent de plus amples investigations et un développement contrôlé. Les premières tentatives ont entaché cette procédure d'une mauvaise réputation liée à la toxicité associée. Les résultats des nouvelles modalités suppriment cette difficulté.

Actuellement les développements se focalisent sur deux grandes stratégies : d'une part, l'utilisation de greffons non T-déplétés avec Cyclophosphamide (Cy) à fortes doses en post-greffe (Cy-HDPG) : équipe du Johns Hopkins, Baltimore ; et d'autre part l'utilisation du sérum antilymphocytaire (SAL) dans le conditionnement d'un greffon médullaire primé par le Granulocyte-Colonie Stimulation Factor (G-CSF) : équipe de Pékin ; ou de cellules souches périphériques (CSP) : équipe de Séoul. Ces deux stratégies ont en commun une diminution majeure de la morbidité et de la mortalité liée à la greffe (GVHD sévère et infections), surtout pour les conditionnements atténués (RIC) ; une prise en charge relativement classique des patients ; des résultats reproduits par plusieurs équipes (Baltimore, Seattle, Atlanta, Gênes, Houston, Marseille et Milan) ou obtenus sur un grand nombre de patients (Pékin, Séoul) et des résultats en termes de survie très encourageants.

Toutefois, beaucoup de questions restent en suspens notamment :

- l'évaluation du taux de rechute par pathologie ;
- l'évaluation de l'impact de l'intensité du conditionnement ;
- l'évaluation de l'impact du type de greffon (moelle versus CSP versus moelle primée) ;
- les modalités de l'immunomodulation post-greffe ;
- la définition des indications spécialement en termes d'âge et de pathologie sous-jacente et enfin,
- les critères de choix au regard d'autres greffons alternatifs disponibles.

## 3. Méthodologie

Notre groupe d'atelier a effectué un historique de l'utilisation des greffes haplo-identiques.

La revue des premières tentatives historiques de greffes avec mismatch a montré que celles-ci étaient associées à des incidences élevées de rejets et de GVHD sévères, conduisant à une mortalité rédhibitoire [1,2]. Au cours des années quatre-vingt-dix, le groupe

de Perugia a développé une approche intégrant des conditionnements hautement myéloablatifs et immunosuppresseurs : Thiotepa 10 mg/kg, irradiation corporelle totale (ICT) 8 à 12 Gy, Fludarabine 200 mg/m<sup>2</sup> et 5 jours de SAL, une profonde T-déplétion ex vivo du greffon et la réinjection d'une « mégadose » de cellules CD34+, rendue possible par l'utilisation de greffons de CSP [3]. Cette méthode a conduit à des prises de greffon satisfaisantes, à peu de GVHD et à des résultats intéressants dans certaines situations (leucémie aiguë myéloïde [LAM] en rémission complète [RC] notamment). L'étude des groupes Human Leukocyte Antigen (HLA) et Killer-Immunoglobulin-Like Receptors (KIR) des couples donneur/receveur a suggéré l'existence d'une alloréactivité Natural Killer (NK) dans le sens greffon vs leucémie (GVL) en cas de mismatch KIR. Ces résultats restent cependant à confirmer à plus grande échelle et éventuellement dans d'autres situations. Cependant, la reconstitution immunitaire post-greffe a été problématique conduisant à une mortalité liée à la transplantation élevée, essentiellement du fait d'infections. Le taux de rechutes est également élevé, notamment dans les maladies les plus avancées. Enfin, cette méthode très sophistiquée et coûteuse souffre d'un manque de reproductibilité par d'autres équipes.

Afin d'améliorer la reconstitution immunitaire, une approche de déplétion CD3+/CD19+ [4,5] a été développée, comportant un conditionnement myéloablatif à toxicité réduite (Thiotepa 10 mg/kg, Fludarabine 200 puis 150 mg/m<sup>2</sup>, Melphalan 120 mg/m<sup>2</sup>), un greffon fait d'une « mégadose » de CSP déplétées en cellules CD3+ et CD19+ (déplétion B en prévention du lymphome post-transplantation Virus d'Epstein-Barr [EBV] induit) et une prévention de la GVHD par anti-CD3 in vivo (OKT3 de j-5 à j14). Les résultats paraissent intéressants dans la population pédiatrique, mais limités par une absence d'efficacité dans les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL). La mortalité non liée à la rechute (NRM) est de 40% chez l'adulte du fait de GVHD aiguës et de complications infectieuses.

Les développements actuels sont revus au travers d'une revue de la littérature qui montre qu'il existe deux approches principales (résultats synthétisés dans le [Tableau 1](#)).

## 4. Une approche sans Cyclophosphamide post-greffe

**L'expérience de Pékin** associe un conditionnement intensif (Aracytine à la dose de 8 g/m<sup>2</sup>, Busulfan (Bu) 8 mg/kg, Cy 3,6 g/m<sup>2</sup>, CCNU 250 mg/m<sup>2</sup>), un greffon de moelle après stimulation (primée) par G-CSF à j1 complété par des CSP à j2 et une immunosuppression associant SAL (Thymoglobuline 10 mg/kg), Ciclosporine, Méthotrexate et Mycophenolate Mofetil (MMF). Les résultats de la première série de 259 patients [6] ont été confirmés sur une cohorte de 756 patients [7] avec une NRM à 3 ans de 18% et une survie sans maladie (DFS) 68% dans les hémopathies de myéloïdes greffées en RC1 ou RC2. Les taux de GVHD aiguës de grade II-IV et de GVHD chronique (GVHDc) ne sont pas négligeables (45% et 53%) mais avec peu de GVHD aiguës grade III-IV et de GVHDc extensives (15%).

**L'expérience de Séoul** sur 83 LAM ou syndromes myélodysplasiques (MDS) recourt un RIC (Fludarabine, 2 jours de Busilvex<sup>®</sup> et Thymoglobuline<sup>®</sup> 12 mg/kg) avec un greffon CSP non manipulé et riche (> 5 × 10<sup>6</sup> CD34+ /kg) et une immunosuppression classique par Ciclosporine et Méthotrexate. La NRM est de 17%

**Tableau 1**

Principaux conditionnements de greffes haplo-identiques en développement chez l'adulte.

Type de greffe	Référence	Pathologie / nb patients	CDT	Greffon	Prévention de la GVHD	Taux de GVHD aigue et chronique	NRM	Taux de rechute	Survie
<b>Sans Cyclophosphamide post-greffe</b>	Huang Pekin, Chine [6,7]	LAM, LAL, MDS, LMC <b>n = 259 puis n = 756</b>	ARAC 8 g/m <sup>2</sup> BU 12 mg/kg CY 3,6 g/m <sup>2</sup> CCNU 250 mg/m <sup>2</sup> SAL (Thymo) 10 mg/kg Fluda 150 mg/m <sup>2</sup> DT BU IV 6,4 mg/kg ATG Thymo 12 mg/kg	MO mobilisée par G-CSF à J1 et CSP à J2	Ciclo+MTX+MMF	GVHDA II-IV : 43 % GVHDA III-IV < 15 % GVHDC : 53 % GVHDC ext < 15 %	À 3 ans : 18 %	À 2 ans Std R : 15 % H R : 26 %	LFS à 3 ans Std R 68 %, H R 49 %
	Lee KH Séoul, Corée [8]	LAM : 68 (34 réfractaires) MDS : 15 <b>n = 83</b>		CSP > 5 × 10 <sup>6</sup> CD34+ /kg	Ciclo+MTX	GVHDA II-IV : 20 % GVHDC : 34 %	À 1 an : 17 %	À 2 ans LAM CR1 : 27 % LAM refract. 79 % MDS : 20 %	À 2 ans AML CR1 : EFS 56 % et OS 45 % AML refract : 9 % MDS : OS / EFS : 53 %
<b>Avec Cyclophosphamide fortes doses post-greffe</b>	Luznik Johns Hopkins, Baltimore [9,11]	Hémopathies malignes avancées <b>n = 68 puis n = 210</b>	CY 14,5 mg/kg par jour × 2 Fluda 150 mg/m <sup>2</sup> DT ICT 2 Gy	MO	<b>CY à J3 ± J4</b> Tacro+MMF à partir de J5	GVHDA II-IV : 27 % GVHDA III-IV : 5 % GVHDC ext 25 % si CY J3 vs 5 % si CY J3+J4 GVHDA II-IV : 32 %	À 1 an : 18 %	À 1 an : 55 %	À 3 ans OS : 41 % EFS : 32 %
	Brustein Johns Hopkins [10]	Hémopathies malignes avancées <b>n = 50</b>	CY 14,5 mg/kg par jour × 2 Fluda 150 mg/m <sup>2</sup> DT ICT 2 Gy	MO	<b>CY à J3 + J4</b> Tacro+MMF à partir de J5		À 1 an : 7 %	À 1 an : 45 %	À 1 an OS : 62 % DFS : 48 %
	Raiola Gènes [12]	Hémopathies malignes 23 en RC, 27 évolutives <b>n = 55</b>	Thiotepa 10 mg/kg BU 9,6 mg/kg ou ICT Fluda 150 mg/m <sup>2</sup> DT	MO	<b>CY à J3 + J5</b> Ciclo et MMF à partir de J0 et J1	GVHDA II-IV : 12 % GVHDC : 10 %	À 1 an : 18 %	À 1 an : 26 %	À 1 an DFS : 68 % si RC DFS : 37 % si évolutif à la greffe
	Bashey/Solomon Atlanta [13,14]	Hémopathies malignes <b>n = 20 puis n = 53</b>	Fluda 150 mg/m <sup>2</sup> DT BU 130 mg/m <sup>2</sup> par jour × 2 ou 4 CY 14,5 mg/kg par jour × 2	CSP	<b>CY à J3 + J4</b> Tacro+MMF à partir de J5	GVHDA II-IV : 30 % GVHDA III-IV : 11 % GVHDC ext : 38 %	À 2 ans : 7 %	À 2 ans : 33 %	À 2 ans OS : 64 % DFS : 60 %
	Ciurea MD Anderson, Houston [15]	LAM, MDS avancées <b>n = 32</b>	Thiotepa 10 mg/kg Fluda 160 mg/m <sup>2</sup> DT Melphalan 140 mg/m <sup>2</sup>	MO	<b>CY à J3 + J4</b> Tacro+MMF à partir de J5	GVHDA II-IV : 27 % GVHDC : 8 %	À 1 an : 16 %		À 1 an OS : 66 % DFS : 45 %

BU : busulfan ; CDT : conditionnement ; CSP : cellules souches périphériques ; Ciclo : ciclosporine ; CY : cyclophosphamide pour tous en post-greffe à 50 mg/kg par jour ; DFS : survie sans maladie ; EFS : survie sans événement ; Fluda : Fludarabine ; GVHD : maladie du greffon contre l'hôte ; GVHDA : GVHD aiguë ; GVHDC (ext) : GVHD chronique (extensive) ; Haplo : haplo-identique ; H R : risque élevé (statut à la greffe > CR2 ou non RC) ; LAM : leucémie aiguë myéloïde ; LAL : leucémie aiguë lymphoïde ; LNH : lymphome non hodgkinien ; LMC : leucémie myéloïde chronique ; MDS : myélodysplasie ; MM : myélome multiple ; MO : moelle osseuse ; MTX : méthotrexate ; NRM : mortalité non liée à la rechute ; OS : survie globale ; RC : rémission complète ; SAL : sérum antilymphocytaire ; Std R : risque standard (RC1 ou RC2 à la greffe ; DT : dose totale.

à 1 an, le taux de GVHD aiguës grade II–IV de 20 % et celui de GVHDc de 30 %. Au final à 2 ans la survie sans évènement (EFS) est de 53 % dans les MDS et de 56 % dans les LAM en RC1. Les résultats sont par contre très décevants dans les LAM réfractaires (EFS et survie globale (OS) < 9 % à 2 ans)[8].

### 5. Une approche avec Cyclophosphamide à fortes doses post-greffe

**L'équipe du Johns Hopkins à Baltimore** a été pionnière dans cette approche d'immunomodulation basée sur des résultats expérimentaux chez la souris, mais non confirmés dans les modèles canins par l'équipe de Seattle, d'où l'absence de généralisation de cette méthode au profit de Cyclosporine/Méthotrexate par ce dernier groupe. Le Cy est en soi une prodrogue inactive. Le principe actif qui découle de son métabolisme intracellulaire est un agent alkylant : la moutarde phosphoramidate. La génération de cette dernière est inversement proportionnelle au taux intracellulaire de l'enzyme aldéhyde déshydrogénase (ALDH). Ainsi, le principe actif est particulièrement produit dans les cellules ayant un faible taux d'ALDH (lymphocytes activés) tandis que les cellules à fort taux d'ALDH sont relativement préservées de la cytotoxicité du produit (cellules hématopoïétiques, épithélium hépatique et intestinal). Ainsi, les expériences ont montré que le Cy-HDPG permet une déplétion particulière des lymphocytes alloréactifs lorsqu'il est administré à j3 ± j4 post-greffe. Il semblerait par ailleurs qu'à ces fortes doses le Cy-HDPG favorise la survie et l'expansion de lymphocytes T régulateurs qui possèdent de forts taux d'ALDH.

L'équipe du Johns Hopkins a développé une approche de greffe haplo-identique avec un conditionnement atténué (Cy 14,5 mg/kg, Fludarabine, ICT 2 Gy), un greffon de moelle non manipulée et une prévention de la GVHD par Cy-HDPG (50 mg/kg par jour) à j3 initialement puis à j3 et j4 (permettant une réduction du taux de GVHDc), associée à du Tacrolimus et du MMF à partir de j5 [9]. Les résultats de deux études publiées sur 118 patients au total [9,10] montrent la faisabilité de cette approche avec un taux de prise de plus de 90 %, un taux de GVHD aiguës d'environ 35 % mais < 10 % de grades III–IV, peu de GVHDc (5 % avec Cy-HDPG j3 et j4), et une NRM < 15 % à 1 an. Le seul facteur limitant est le taux de rechutes élevé (> 45 %) dans des hémopathies à haut risque.

Cette équipe a actualisé ses résultats en 2011 qui portent maintenant sur 210 patients conditionnés avec le même RIC (66 LNH, 43 LAM, 30 Hodgkin, autres) [11]. Les résultats sont les suivants : 13 % de non-prise (reconstitution autologue), polynucléaires neutrophiles (PNN) > 500/mm<sup>3</sup> à 15 jours, 27 % de GVHD grade II–IV, 5 % de GVHD grade III–IV et 13 % de GVHDc. Le taux de rechutes est de 55 % et la NRM de 18 % à 3 ans. Les causes des 113 décès sont diverses : rechutes ( $n = 79$ ), infections ( $n = 15$ ), complications pulmonaires ( $n = 7$ ), GVHD ( $n = 5$ ), autres ( $n = 4$ ), inconnue ( $n = 3$ ). À 3 ans, l'OS est de 41 % et l'EFS de 32 %. Selon les pathologies, l'OS à 3 ans varie : 50 % pour les LAL, 45 % pour les MDS et syndromes myéloprolifératifs (SMP), 35 % pour les LAM, 62 % pour les maladies de Hodgkin, 41 % pour les lymphomes non hodgkiniens (LNH) et 22 % pour les leucémies lymphoïdes chroniques (LLC).

À noter que cette même équipe de Baltimore a également rapporté son expérience avec un conditionnement myéloablatif (MAC) + Cyclophosphamide post-greffe :

Conditionnement : Cy-TBI 12 Gy ou Bu-Cy avec Bu j-6 à j-3 (doses adaptées pharmacologiquement) et Cy 50 mg/kg par jour × 2 jours en pré-greffe.

La prophylaxie de la GVHD est la même que pour les RIC : Cy 50 mg/kg à j+3 et j+4, Tacrolimus et MMF à partir de j+5. Réinjection de moelle non T déplétée ( $n = 40$  patients) dont 31 LAL, 67 % n'étant pas en rémission. Les résultats à 1 an montrent : un taux de rechutes à 66 %, une OS à 40 %, une EFS à 23 %, une incidence

de GVHD grade III–IV à 14 % et une incidence de GVHDc à 13 %. Aucun décès par infection. On observe donc beaucoup de rechutes chez des patients leucémiques greffés en situation blastique mais peu de mortalité liée au traitement (TRM).

**L'expérience de gènes** : L'équipe de Bacigalupo a développé une approche de greffe haploidentique comportant un conditionnement myéloablatif à toxicité réduite (Thiotépa 10 mg/kg, Busilvex<sup>®</sup> 9,6 mg/kg [diminué de 33 à 66 % pour les patients de plus de 60 ans], Fludarabine 150 mg/m<sup>2</sup> [TBF]), un greffon de moelle non manipulée et une prévention de la GVHD par du Cy (50 mg/kg par jour) à j3 et j5 post-greffe associé à la ciclosporine (à partir de j0) et au MMF à partir de j1 [12]. Du G-CSF pégylé était administré à partir de j5. Sur une série de 55 patients avec une hémopathie maligne dont 27 à un stade évolué, les taux de GVHD aiguë et chronique sont respectivement de 12 et 10 %, la NRM à 1 an de 18 % et la DFS à 1 an de 68 % pour les hémopathies greffées en RC1, et de 37 % pour les maladies évolutives à la greffe.

**L'équipe d'Atlanta** a rapporté son expérience dans deux séries de patients [13,14] avec un conditionnement à intensité variable. La prophylaxie de la GVHD comprenait Cy 50 mg/kg à j3 et j4, et Tacrolimus + MMF à partir de j5. Étude sur 53 patients [13] (10 LAL, 17 LAM, 4 LMC/SMP, 4 MDS, 7 LLC, 6 Hodgkin, 5 LNH), conditionnés par RIC ou MAC. Trente-cinq patients ont reçu un RIC associant : Fludarabine 30 mg/m<sup>2</sup> j-6 à j-2 ; ICT 2 Gy, j-1, Cy 14,5 mg/kg j-6 et j-5 et un greffon de moelle. Dix-huit patients ont reçu un MAC associant : Fludarabine 25 mg/m<sup>2</sup> par jour × 5 jours (j-6 à j-2) ; Busilvex<sup>®</sup> 110–130 mg/m<sup>2</sup> par jour × 4 jours (ce qui correspond pour 1,7 m<sup>2</sup> à 0,8 mg/kg × 4 jours pour un poids de 63 kg) ; Cy 14,5 mg/kg par jour de j-6 à j-5. Le greffon était composé de CSP.

Avec un suivi de 36 mois (RIC et MAC confondus) : la NRM à 3 ans a été de 7 %, le taux de GVHD grade III–IV de 11 %, le taux de GVHDc extensive de 38 %. La probabilité à 2 ans d'OS était de 64 %, la DFS de 60 %, et l'estimation de l'incidence cumulée de rechute était de 33 %. Les résultats se sont avérés équivalents avec les patients greffés à partir d'un donneur phéno- ou géno-identique. Vingt malades [14] ont été greffés après un MAC pour des formes à haut risque : 11 patients en rechute ou réfractaires dont 5 LAM, 2 LAL, 1 leucémie myéloïde chronique (LMC), 3 autres (Hodgkin, LNH, LLC) ; ou des formes à risque standard : 9 patients porteurs de LAM en RC1 avec caryotype défavorable ou de LMC en phase chronique.

Le conditionnement associait : Fludarabine 30 mg/m<sup>2</sup> de j-7 à j-2 (diminuée secondairement de 30 % car toxicité soit 25 mg/m<sup>2</sup> j-6 à j-2) ; Busilvex<sup>®</sup> 130 mg/m<sup>2</sup> j-7 à j-4 (diminué secondairement de 15 % soit 110 mg/m<sup>2</sup>) ; Cy 14,5 mg/kg par jour j-3 et j-2. Le greffon a été composé de CSP. Avec un suivi de 20 mois, l'incidence cumulée de GVHD grade II–IV a été de 30 %, et de III–IV 10 %, GVHD chronique 35 %. La NRM est de 10 % à un an (0 % pour les risques standards). L'estimation à 1 an de la DFS est de 50 %, OS 69 % (67 % et 88 % pour les risques standard).

À noter dans ce groupe de patients ayant reçu un MAC et un greffon de CSP, une incidence élevée de cystites hémorragiques étiquetées « BK virus » (75 % dont 30 % graves).

**L'équipe du MD Anderson** à Houston a présenté au congrès de l'ASH 2011 ses résultats sur 65 greffes haplo-identiques pour des LAM/MDS évolués avec un conditionnement myéloablatif à toxicité relativement réduite (Thiotépa 10 mg/kg, Fludarabine 160 mg/m<sup>2</sup> DT, Melphalan 140 mg/m<sup>2</sup>), un greffon de moelle non manipulée, une prévention de la GVHD par Cy (50 mg/kg par jour à j3 et j4) et Tacrolimus/MMF à partir de j5. Les taux de GVHD aiguë et chronique ont été de 11 et 18 %, la NRM à 1 an de 16 % et la DFS de 45 %. Cette équipe a publié ses résultats en 2012 [15] mais uniquement sur 32 malades, dont 16 LAM/MDS (10 patients avec cytogénétique défavorable), les autres indications étaient : LAL, LMC, LNH.



Soixante pour cent des patients n'étaient pas en rémission, et 63 % ont été greffés en situation HLA haploidentique 5/10. À un an les résultats sont les suivants : NRM 16 %, GVHD grade II–IV 27 %, GVHD chronique 8 %, OS 66 % et DFS 45 %.

## 6. Des communications d'expériences personnelles

**Institut Paoli-Calmettes, Marseille/Humanitas Cancer Center, Milan** : Dans le cadre d'un programme associé avec l'équipe de Luca Castagna, les deux groupes ont évalué conjointement depuis 2009 une approche de type Baltimore sur 143 patients porteurs essentiellement d'hémopathies lymphoïdes. La prise en charge des patients dans les deux institutions a été équivalente avec deux différences : greffe de moelle osseuse et Tacrolimus post-greffe à Milan contre CSP (depuis janvier 2012) et ciclosporine post-greffe à Marseille.

Cent patients sont actuellement analysés : âge médian : 51 ans (19–68) ; hémopathies lymphoïdes versus myéloïdes : 78/22 ; RC versus autres : 55/45. Le conditionnement a été un RIC (Cy 14,5 mg/kg Fludarabine, et ICT 2 Gy) chez 82 patients ; un RIC (Cy 14,5 mg/kg Fludarabine, ICT 2 Gy, et Busilvex® (130 mg/m<sup>2</sup> j-3 et j-2) chez 13 patients et MAC [Thiothepa (10 mg/kg), Fludarabine, Busilvex® (130 mg/m<sup>2</sup> j-4 à j-2)] chez 5 patients.

Soixante-trois patients ont reçu un greffon médullaire et 37 des CSP. Avec un suivi médian de 12 mois (1–48), 5 patients n'ont pas présenté de prise de greffe (3 immunisations anti-HLA, deux greffons de qualité médiocre). Les incidences cumulatives pour obtenir des PNN à plus de 0,5 G/L à j30 et des plaquettes à plus de 20 G/L à j60 sont respectivement de 91 % and 87 %. Les incidences de GVHD aiguë de grade II–IV et de GVHD chronique sévère sont respectivement de 25 et 5 %. Les probabilités de survie et de DFS à 2 ans sont de 64 % (54–74 %) et 55 % (44–68 %) respectivement. Il n'existe aucune différence entre les patients ayant reçu de la moelle ou des CSP. Au total, ces résultats sont très encourageants invitant à travailler sur l'intensité du conditionnement et une immunothérapie adoptive post-greffe.

**Pitié-Salpêtrière, Paris** : 13 patients avec des conditionnements variés pour des pathologies myéloïdes à haut risque ou des lymphomes de Hodgkin. On observe peu de GVHD aiguë grave ou chronique. En revanche, la majorité des patients a présenté un syndrome de fuite capillaire fébrile dans les MAC ou RIC type Houston [15] avec une toxicité cardiaque aiguë accrue. Au niveau infectieux, tous les patients à risque de réactiver le cytomégalovirus (CMV) ont réactivé, mais de façon aisément contrôlable. On note une candidose disséminée et un syndrome de détresse respiratoire aiguë à pyocyanique. Deux patients ont rechuté avec un recul de 18 mois. Deux patients sont décédés de toxicité précoce.

**Saint-Antoine, Paris** : un programme de greffes haploidentiques a été développé depuis un an selon un programme hospitalier de recherche clinique élaboré en 2006. Celui-ci a été modifié du fait de la pauvre reconstitution immunologique liée à l'immunosuppression majeure et induisant des infections fréquentes et sévères chez les cinq premiers patients. Les malades traités à Saint-Antoine ont reçu un conditionnement atténué (Fludarabine 150 mg/m<sup>2</sup>, Busilvex® 6,4 mg/kg, Thymoglobuline® 6 mg/kg), un greffon de moelle non manipulée et un jour de Cy-HDPG 50 mg/kg à j+3. À ce jour, 6 patients ont ainsi été greffés. Il a été observé un décès toxique à j+90 sur probable maladie veino-occlusive (3<sup>e</sup> allogreffe pour LAL en RC5), aucune GVHD aiguë mais trois rejets de greffe sans anticorps spécifiques du donneur (DSA) avant la greffe chez des malades présentant un MDS avec myélofibrose ou un SMP. Aucune complication infectieuse notable (2 cas de cystite hémorragique avec BK virus rapidement

résolutive) n'a été observée. Ces résultats ont conduit à intensifier le conditionnement en ajoutant du Thiotépa 10 mg/kg (TBF) pour favoriser la prise de greffe.

## Déclaration d'intérêts

La SFGM-TC reçoit l'aide financière des laboratoires Amgen, Astellas, Biosafe, Celgene, Chugai, Eusapharma, Gentium, Sanofi, Gilead, Janssen, Macopharma, MSD, Mundipharma, OrpheliPharm, Pfizer, Pierre Fabre, Sandoz, Spectrum, Takeda, Teva, Therakos, Vifor pharma.

Les auteurs n'ont pas transmis de déclaration de conflits d'intérêts.

## Références

- [1] Beatty PG, Clift RA, Mickelson EM, Nisperos BB, Flournoy N, Martin PJ, et al. Marrow transplantation from related donors other than HLA-identical siblings. *N Engl J Med* 1985;313(13):765–71.
- [2] Anasetti C, Amos D, Beatty PG, Appelbaum FR, Bensinger W, Buckner CD, et al. Effect of HLA compatibility on engraftment of bone marrow transplants in patients with leukemia or lymphoma. *N Engl J Med* 1989;320(4):197–204.
- [3] Aversa F, Tabilio A, Velardi A, Cunningham I, Terenzi A, Falzetti F, et al. Treatment of high-risk acute leukemia with T-cell-depleted stem cells from related donors with one fully mismatched HLA haplotype [see comments]. *N Engl J Med* 1998;339(17):1186–93.
- [4] Bethge WA, Faul C, Bornhauser M, Stuhler G, Beelen DW, Lang P, et al. Haploidentical allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults using CD3/CD19 depletion and reduced intensity conditioning: an update. *Blood Cells Mol Dis* 2008;40(1):13–9.
- [5] Federmann B, Bornhauser M, Meisner C, Kordelas L, Beelen DW, Stuhler G, et al. Haploidentical allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults using CD3/CD19 depletion and reduced intensity conditioning: a phase II study. *Haematologica* 2012;97(10):1523–31.
- [6] Huang X-J, Liu D-H, Liu K-Y, Xu L-P, Chen H, Han W, et al. Treatment of acute leukemia with unmanipulated HLA-mismatched/haploidentical blood and bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15(2):257–65.
- [7] Wang Y, Liu DH, Liu KY, Xu LP, Zhang XH, Han W, et al. Long-term follow-up of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation without in vitro T-cell depletion for the treatment of leukemia: nine years of experience at a single center. *Cancer* 2013;119(5):978–85.
- [8] Lee KH, Lee JH, Kim DY, Seol M, Lee YS, Kang YA, et al. Reduced intensity conditioning therapy with busulfan, fludarabine, and antithymocyte globulin for HLA-haploidentical hematopoietic cell transplantation in acute leukemia and myelodysplastic syndrome. *Blood* 2011;118(9):2609–17.
- [9] Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, Chen AR, Leffell MS, Zahurak M, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high dose, post-transplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14(6):641–50.
- [10] Brunstein CG, Eapen M, Ahn KW, Appelbaum FR, Ballen KK, Champlin RE, et al. Reduced intensity conditioning transplantation in acute leukemia: the effect of source of unrelated donor stem cells on outcomes. *Blood* 2012;119(23):5591–8.
- [11] Munchel AT, Kasamon YL, Fuchs EJ. Treatment of hematological malignancies with nonmyeloablative, HLA-haploidentical bone marrow transplantation and high dose, post-transplantation cyclophosphamide. *Best Pract Res Clin Haematol* 2011;24(3):359–68.
- [12] Raiola AM, Dominiotto A, Ghiso A, Di Grazia C, Lamparelli T, Gualandi F, et al. Unmanipulated haploidentical bone marrow transplantation and post-transplantation cyclophosphamide for hematologic malignancies after myeloablative conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19(1):117–22.
- [13] Bashey A, Zhang X, Sizemore CA, Manion K, Brown S, Holland HK, et al. T-cell-replete HLA-haploidentical hematopoietic transplantation for hematologic malignancies using post-transplantation cyclophosphamide results in outcomes equivalent to those of contemporaneous HLA-matched related and unrelated donor transplantation. *J Clin Oncol* 2013;31(10):1310–6.
- [14] Solomon SR, Sizemore CA, Sanacore M, Zhang X, Brown S, Holland HK, et al. Haploidentical transplantation using T-cell-replete peripheral blood stem cells and myeloablative conditioning in patients with high-risk hematologic malignancies who lack conventional donors is well tolerated and produces excellent relapse-free survival: results of a prospective phase II trial. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18(12):1859–60.
- [15] Ciurea SO, Mulanovich V, Saliba RM, Bayraktar UD, Jiang Y, Bassett R, et al. Improved early outcomes using a T-cell-replete graft compared with T-cell depleted haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18(12):1835–40.