



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Guidelines SFGM-TC

Recommandations de la SFGM-TC concernant l'injection prophylactique, préemptive et curative des lymphocytes du donneur (DLI) après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques



Prophylactic, preemptive and curative use of donor lymphocyte infusion in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation: Guidelines of the SFGM-TC

T. Guillaume^a, S. Porcheron^b, F. Audat^c, N. Bancillon^d, A. Berceau^e, A. Charbonnier^f, R. Dulery^g, N. Edy^h, J. El Cheikhⁱ, E. Hermet^j, N. Maurer^k, F. Paul^l, J. Konopacki-Potet^m, P. Turlureⁿ, A. Wallart^g, F. Boulanger^o, N. Dhédin^p, F. Suarez^q, I. Yakoub-Agha^{g,*}

^a Service d'hématologie clinique, Hôtel-Dieu, CHU de Nantes, place Alexis-Ricordeau, 44035 Nantes cedex 01, France

^b Unité de soins intensifs – hématologie, centre Henri-Becquerel, 1, rue d'Amiens, 76000 Rouen cedex, France

^c Agence de la biomédecine, 1, avenue du Stade-de-France, 93212 Saint-Denis La Plaine cedex, France

^d Service d'hématologie, CHU d'Angers, 49033 Angers cedex 2, France

^e Service d'hématologie, hôpital Jean-Minjoz, boulevard Fleming, 25030 Besançon cedex, France

^f Service d'hématologie clinique, hôpital Sud, CHU d'Amiens, avenue Laënnec, 80054 Amiens cedex, France

^g Maladies du sang, CHRU de Lille, rue Michel-Polonovski, 59037 Lille cedex, France

^h Unité d'hémo-immunologie, hôpital Robert-Debré, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France

ⁱ Unité de transplantation médullaire, institut Paoli-Calmettes, 232, boulevard Sainte-Marguerite, 13273 Marseille cedex 09, France

^j Hôpital Estaing, 1, place Lucie-Aubrac, 63003 Clermont-Ferrand cedex 1, France

^k Unité de greffe de moelle osseuse, CHRU de Strasbourg, 1, avenue Molière, 67098 Strasbourg, France

^l Département d'hématologie clinique, CHRU de Montpellier, 80, rue Augustin-Fliche, 34295 Montpellier cedex, France

^m Service d'hématologie, hôpital d'instruction des armées Percy, 101, avenue Henri-Barbusse, 92140 Clamart, France

ⁿ Service d'hématologie, centre hospitalier Dupuytren, 2, avenue Martin-Luther-King, 87042 Limoges cedex, France

^o EFS Nord de France, 21, rue Camille-Guérin, 59012 Lille cedex, France

^p Service d'hématologie, hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75475 Paris cedex 10, France

^q Service d'hématologie adulte, hôpital Necker, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris cedex 15, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 27 avril 2014

Accepté le 14 mai 2014

Disponible sur Internet le 1^{er} juillet 2014

Mots clés :

Injection de lymphocytes du donneur
Immunothérapie post-allogreffe
Thérapie cellulaire
Prophylaxie
Préemptif
Curatif

Keywords:

Cell therapies
Donor lymphocyte injection
Immunotherapy post-allogeneic
transplantation

RÉSUMÉ

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 quatrièmes ateliers d'harmonisation des pratiques en septembre 2013 à Lille. Dans cet atelier, nous abordons l'utilisation prophylactique, préemptive et curative des lymphocytes du donneur (DLI) en allogreffe de cellules-souches hématopoïétiques à partir d'un donneur HLA-identique (10/10) ou avec un seul mismatch (9/10).

© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

In the attempt to harmonize clinical practices between different French transplantation centers, the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapy (SFGM-TC) set up the fourth annual series of workshops which brought together practitioners from all member centers and took place in September 2013 in Lille. Here, we report our recommendations regarding the use of donor lymphocyte

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : sfgm-tc-ya@live.fr (I. Yakoub-Agha).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.patbio.2014.05.011>

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

Prophylaxis
Preemptive
Curative

injection (DLI) in the prophylactic, pre-emptive and curative settings. This work has been limited to allogeneic stem cell transplantations from an HLA-matched (10/10) or -one antigen-mismatched (9/10) donor.

© 2014 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Questions posées

Réinjection des lymphocytes du donneur (DLI) :

- Quelles sont les indications des DLI ?
- Quelle dose prescrire pour chaque indication ? Quel rythme d'injection ? Quelle surveillance ?
- Réglementations en vigueur ?
- Comment organiser le don ?

2. État actuel de la question

Les DLI sont utilisées afin de traiter ou de prévenir les rechutes d'hémopathies malignes post-allogreffe. Elles sont également utilisées pour corriger un chimérisme partiel donneur dans ce contexte d'allogreffe. Il n'y a pas de consensus dans la littérature sur les doses de lymphocytes à injecter selon le type de situation et sur l'organisation du don [1].

3. Méthodologie

3.1. Méthode de travail

Les articles originaux et les revues sur les DLI ont été consultés de manière non exhaustive de 1990 à 2013.

Un questionnaire sur les pratiques (nombre de DLI par an, organisation du don, surveillance après DLI) a été soumis aux centres membres de la Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie cellulaire (25 sur 38 centres ont répondu).

Un avis a été sollicité auprès de l'Agence de Biomédecine (experts médical et juridique).

4. Recommandations

On entend par injections de lymphocytes du donneur ou DLI des injections de cellules mononucléées prélevées par leucaphérèse

Tableau 1

Hémopathies malignes à haut risque.

Leucémies aiguës myéloblastiques (LAM)

LAM en RC1 avec cytogénétique défavorable : caryotype complexe, monosomie isolée ou associée à d'autres anomalies cytogénétiques, inv(3)t(3,3), t(6;9), t(6;11), t(11;19), del(5q), del(7q)

LAM réfractaire ou en rechute avant allogreffe

Phase accélérée ou blastique de LMC

Syndromes myélodysplasiques (SMD)

SMD à cytogénétique défavorable

Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL)

LAL réfractaire, en rechute ou en réponse partielle (MRD positive) avant allogreffe

Lymphome non hodgkinien (LNH)

LNH de haut grade en réponse partielle avant allogreffe

LNH T extra-ganglionnaire

Myélome multiple

Cytogénétique défavorable (del17p)

Leucémie à plasmocytes

MRD : maladie résiduelle.

chez un donneur, apparenté ou non. Ces injections sont réalisées après allogreffe de cellules-souches hématopoïétiques. Ces cellules sont recueillies chez le donneur sans injection de facteur de croissance. Aucune médication immunosuppressive prophylactique n'est donnée après DLI.

4.1. Indications

4.1.1. DLI pour rechute après allogreffe

La rechute de l'hémopathie maligne après allogreffe est souvent de pronostic extrêmement défavorable (Tableau 1). Elle est traitée par une reprise de la chimiothérapie et/ou par anticorps monoclonaux puis éventuelle injection de lymphocytes du donneur ou seconde allogreffe. L'attitude thérapeutique est fonction du type de pathologie, de l'importance de la rechute (maladie résiduelle ou MRD positive vs maladie cliniquement évidente), des possibilités de reprendre une chimiothérapie (état général du patient, numération, sensibilité à la chimiothérapie antérieure) ou du recours possible à de nouvelles molécules dans le cadre de protocoles de phase I/II.

La sensibilité de l'hémopathie à une immunothérapie influence le choix de recourir d'emblée à l'injection de lymphocytes du donneur pour traiter une rechute après allogreffe [2]. C'est le cas bien décrit de la leucémie myéloïde chronique (LMC), qui répond souvent favorablement aux DLI [3]. Pour les pathologies autres que la LMC (myéloblastose, leucémie aiguë myéloblastique, leucémie aiguë lymphoblastique, lymphome, myélome multiple, leucémie lymphoïde chronique), une chimiothérapie anti-tumorale est généralement reprise avant DLI.

Les DLI sont d'habitude administrées en escalade de doses de manière à minimiser le risque de voir se développer une réaction du greffon contre l'hôte (GVHD) [4,5]. Il n'y a pas de consensus dans la littérature pour préciser quelles doses doivent être proposées. La dose initiale de cellules CD3⁺ injectées semble influencer le risque de développer une GVHD et le pronostic, indépendamment d'autres facteurs tel que le type histologique de l'hémopathie [6].

La dose initiale ne devrait pas être $\geq 1 \times 10^8$ cellules CD3⁺/kg du receveur [6]. De même, il semble que poursuivre l'escalade de doses au-delà de $1,5 \times 10^8$ cellules CD3⁺/kg n'ajoute pas de bénéfice sur le taux de réponse [7].

L'atelier recommande des doses en escalade pour réduire le risque de survenue de GVHD. Le Tableau 2 résume les doses à utiliser selon l'indication et l'état de compatibilité HLA entre le receveur et le donneur.

Dans la situation de MRD positive, les DLI sont injectées d'emblée aux doses prévues à titre prophylactique (voir plus loin) [8].

Les DLI sont poursuivies en escalade de doses s'il n'y a pas de GVHD > 1, selon la réponse anti-tumorale et toutes les 6 à 8 semaines (le délai médian d'apparition de la GVHD post-DLI est estimé à 30 jours).

4.1.2. DLI à titre prophylactique

Dans le traitement des hémopathies malignes à haut risque de rechute post-greffe (par la gravité de la maladie et/ou par le statut à l'allogreffe) [9], les DLI peuvent être utilisées de manière prophylactique après arrêt de l'immunosuppression et si le patient ne présente pas de GVHD aiguë > I ou chronique. Bien que les pratiques ne soient pas consensuelles, l'atelier recommande de

Tableau 2Dose des lymphocytes CD3⁺ en fonction de l'indication des lymphocytes du donneur (DLI).

Modalités	Indications		
	Rechute	MRD+/prophylaxie	Chimérisme partiel
Fréquence	6 à 8 semaines	8 semaines	8 semaines
Géno- ou phéno-identique 10/10	1 × 10 ⁷ CD3/kg 5 × 10 ⁷ CD3/kg 1 × 10 ⁸ CD3/kg	5 × 10 ⁶ CD3/kg 1 × 10 ⁷ CD3/kg 5 × 10 ⁷ CD3/kg	1 × 10 ⁶ CD3/kg 5 × 10 ⁶ CD3/kg 1 × 10 ⁷ CD3/kg
Mismatch 9/10	1–5 × 10 ⁶ CD3/kg 5 × 10 ⁶ à 1 × 10 ⁷ CD3/kg 1 × 10 ⁷ à 1 × 10 ⁸ CD3/kg	1 × 10 ⁶ CD3/kg 5 × 10 ⁶ CD3/kg 1 × 10 ⁷ CD3/kg	0,5–1 × 10 ⁶ CD3/kg 1–5 × 10 ⁶ CD3/kg 0,5–1 × 10 ⁷ CD3/kg

MRD : maladie résiduelle.

Tableau 3

Lymphocytes du donneur (DLI) en prophylaxie : liste des indications possibles.

<i>Leucémie aiguë myéloïde (LAM)</i>
LAM en RC1 avec cytogénétique défavorable : caryotype complexe, monosomie (isolée ou non), inv(3)/t(3;3), t(6;9), t(6;11), t(11;19), del(5q), del(7q)
LAM ≥ RC2
LAM en réponse partielle ou rechute
LAM secondaire à un SMD ou SMP
<i>Syndrome myélodysplasique (SMD)</i>
SMD de groupe intermédiaire 2 (critères IPSS)
SMD secondaire
<i>Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL)</i>
LAL en rechute
LAL en réponse partielle (MRD positive)

recourir aux DLI prophylactiques. Le **Tableau 3** résume les indications potentielles des DLI prophylactiques.

Les DLI débutent au minimum un mois après l'arrêt de l'immunosuppression, soit à j90–j120 (à adapter). L'atelier recommande des doses en escalade pour réduire le risque de survenue de GVHD. Le **Tableau 2** résume les doses à utiliser selon l'indication et l'état de compatibilité HLA entre le receveur et le donneur.

Les DLI sont réalisées à doses croissantes toutes les 8 semaines, en l'absence de GVHD.

4.1.3. DLI pour chimérisme partiel

En cas de chimérisme incomplet évalué sur les cellules CD3⁺ du sang périphérique, des DLI peuvent être proposées pour obtenir une prise de greffe totale afin de minimiser le risque de rechute. Le chimérisme est considéré comme incomplet s'il est < 95 % donneur sur la fraction CD3⁺ à deux reprises et persiste un mois après l'arrêt des immunosuppresseurs. En cas de chimérisme partiel donneur persistant entre 50 et 95 %, la décision de réaliser des DLI est laissée à l'appréciation du médecin greffeur notamment en fonction de la maladie hématologique sous-jacente. L'attitude dépendra notamment de la gravité de l'hémopathie et également du type de conditionnement (myéloablatif ou atténué). En cas de chimérisme persistant < 50 %, l'atelier recommande de procéder aux DLI. L'atelier recommande des doses en escalade pour réduire le risque de survenue de GVHD. Le **Tableau 2** résume les doses à utiliser selon l'indication et l'état de compatibilité HLA entre le receveur et le donneur.

Le rythme des injections est adapté au chimérisme de contrôle, environ toutes les 8 semaines. Si le chimérisme se normalise (≥ 95 %) ou en cas de GVHD, les DLI ne sont pas poursuivies.

4.2. Complications et surveillance

L'incidence de GVHD aiguë de grade II–IV post-DLI est estimée à 20–40 % avec une médiane de survenue entre 32–42 jours, le plus

souvent après la deuxième injection. Le risque de développer une GVHD chronique est de 40–60 % [1,10].

L'autre complication majeure est l'aplasie dont l'incidence est de 5–10 % [6,11] et dépend de la dose de DLI. La mortalité liée à la procédure (TRM) est estimée à 6–11 %. La mortalité reste cependant plus souvent liée à la rechute qu'à la GVHD.

Le suivi après DLI n'est pas codifié. Les pratiques divergent d'un centre à l'autre. L'atelier recommande un suivi toutes les deux semaines en informant le patient sur les complications possibles.

La prophylaxie anti-infectieuse est à poursuivre ou à reprendre selon la reconstitution immunitaire ou si le malade est à nouveau sous immunosuppresseur pour une GVHD secondaire aux DLI.

4.3. L'organisation du don^{1,2}

4.3.1. Information délivrée au donneur

Au moment de la consultation pré-don de cellules-souches hématopoïétiques (CSH), la possibilité de don ultérieur de lymphocytes doit être mentionnée. Lors de la consultation pré-don de lymphocytes, la possibilité de rechute du receveur doit être évoquée avec précaution auprès du donneur géno-identique. L'information doit être loyale, claire et appropriée en tenant compte de la personnalité du donneur et en veillant à sa compréhension.

Si le don initial de CSH était de la moelle, les modalités de la cytophère doivent être expliquées. En cas de CSH périphériques, il est nécessaire de préciser au donneur qu'il n'y a pas d'indication de stimulation par facteurs de croissance.

4.3.2. Réglementation

Un document écrit sur la cytophère doit être délivré au donneur.

Le consentement au don est à recueillir avant tout acte (cf art. L 1111-4 du CSH). Le don de lymphocytes ne nécessite pas que le donneur exprime son consentement devant le Tribunal de Grande Instance. Pour les donneurs du registre, l'Agence de Biomédecine préfère renouveler la démarche lorsque le don est organisé plus d'un an après celui de CSH. Pour les donneurs mineurs, il n'est pas nécessaire de redemander l'avis du Comité d'Experts contrairement au don de moelle osseuse.

4.3.3. Recrutement du donneur fichier français ou étranger

Il faut compter environ 3 semaines pour solliciter le donneur (au moins une semaine en cas d'urgence).

¹ Directive 2012/39/UE de la Commission du 26 novembre 2012 modifiant la Directive 2006/17/CE de la Commission du 08 février 2006 portant application de la Directive 2004/23/CE du Parlement Européen et du Conseil concernant certaines exigences techniques relatives au don, à l'obtention et au contrôle de tissus et cellules d'origine humaines (26 novembre 2012).

² Article L1211-1 à 9 et L 1241 Code de la santé publique (29 décembre 2011).

4.3.4. Aptitude au don

Un bilan sanguin du donneur doit être réalisé dans les 30 jours précédant le don. Ce bilan comporte : un hémogramme, un bilan de coagulation, un ionogramme avec calcémie, un dosage de HCG pour les donneuses en âge de procréer, des sérologies pour le CMV, l'EBV, le HSV, les hépatites (antigène HBs, anticorps HBc, dépistage VHC), la syphilis, la toxoplasmose, l'HTLV1, un test combiné Ag P24/Ac anti-VIH-1 et VIH-2, une détection du génome viral par PCR des virus des hépatites B (VHB) et C (VHC), et une PCR ARN des VIH-1 et VIH-2 (arrêté du 22/06/2011).

Le donneur doit être vu en consultation par l'hématologue, le médecin de thérapie cellulaire (car cytophèrese), et éventuellement l'IDE de coordination de greffe. L'état veineux doit être évalué. La pose de KT central est interdite pour les DVMO (donneurs volontaires de moelle osseuse). La validité de la consultation pré-don est de 30 jours. Le médecin préleveur doit vérifier la prescription de DLI.

La première DLI « fraîche » est administrée dans les 24 à 48 heures selon les possibilités de transport, les autres fractions sont cryopréservées sous formes d'aliquots. La durée de viabilité des cellules est de 24 heures. Au-delà, il faut obtenir une dérogation pour 48 heures.

Le transport se fait à température comprise entre 4 et 10 °C.

Les complications immédiates du don existent et sont les mêmes que celles inhérentes à un don par aphérèse. Ces principaux événements indésirables sont : malaise vagal, hypovolémie, nausées, hypocalcémie liée au citrate et hématome simple au point de ponction. Rarement il s'agit de complications liées à la circulation extracorporelle comme une ponction artérielle ou une blessure nerveuse. Exceptionnellement, il s'agit d'une crise d'asthme, d'un œdème laryngé allergique, d'une allergie sévère sans menace vitale, d'une crise comitiale, d'une embolie gazeuse, d'un choc anaphylactique, d'un arrêt cardio-respiratoire.

Le suivi du donneur de DLI rentre dans le cadre du suivi des donneurs de CSH.

4.3.5. Information du receveur

Le receveur est revu en consultation pour lui présenter le bénéfice attendu de la procédure et lui rappeler les signes de GVHD. Il est réexaminé juste avant la ré-injection afin d'exclure toute GVHD ou une infection qui pourrait contre-indiquer les DLI.

Sur le plan biologique, l'analyse du chimérisme est recommandée.

La ré-injection a lieu en hôpital de jour, sur voie unique périphérique ou centrale, lentement au départ. Si elle est bien tolérée, elle sera terminée le plus rapidement possible. Le patient est surveillé jusqu'à 2 heures après l'injection. Il sera revu en consultation médicale toutes les 2 semaines afin de dépister d'éventuelles complications.

À des fins de traçabilité, l'information est conservée dans le dossier transfusionnel et en thérapie cellulaire.

En cas d'incidents indésirables graves, une déclaration de biovigilance est obligatoire.

5. Questions résiduelles

5.1. Questions résiduelles à explorer

Beaucoup de questions restent sans réponse actuellement :

- Quelles sont les doses de DLI après une allogreffe à partir d'un donneur haploidentique ?
- Quelle est la place :
 - de la lymphodéplétion par chimiothérapie ou la déplétion des T régulateurs pour augmenter les effets anti-tumoraux ?
 - des injections de populations cellulaires sélectionnées, par exemple les cellules NK ?
 - de la modification génétique des lymphocytes (par exemple par gène suicide) ?
 - des DLI modifiées (CSP mobilisées par G-CSF avec prophylaxie immunosuppressive) congelées ou non ?
 - des DLI hors contexte allogreffe ?
 - de la chimiothérapie préemptive associée aux DLI ?
 - des cytokines associées aux DLI ?

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.

Références

- [1] Chang YJ, Huang XJ. Donor lymphocyte infusions for relapse after allogeneic transplantation: when, if and for whom? *Blood Rev* 2013;27(1):55–62.
- [2] Kolb HJ. Graft-versus-leukemia effects of transplantation and donor lymphocytes. *Blood* 2008;112(12):4371–83.
- [3] Kolb HJ, Mittermuller J, Clemm C, Holler E, Ledderose G, Brehm G, et al. Donor leukocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients. *Blood* 1990;76(12):2462–5.
- [4] Mackinnon S, Papadopoulos EB, Carabasi MH, Reich L, Collins NH, Boulad F, et al. Adoptive immunotherapy evaluating escalating doses of donor leukocytes for relapse of chronic myeloid leukemia after bone marrow transplantation: separation of graft-versus-leukemia responses from graft-versus-host disease. *Blood* 1995;86(4):1261–8.
- [5] Peggs KS, Thomson K, Hart DP, Geary J, Morris EC, Yong K, et al. Dose-escalated donor lymphocyte infusions following reduced intensity transplantation: toxicity, chimerism, and disease responses. *Blood* 2004;103(4):1548–56.
- [6] Bar M, Sandmaier BM, Inamoto Y, Bruno B, Hari P, Chauncey T, et al. Donor lymphocyte infusion for relapsed hematological malignancies after allogeneic hematopoietic cell transplantation: prognostic relevance of the initial CD3+ T cell dose. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19(6):949–57.
- [7] Deol A, Lum LG. Role of donor lymphocyte infusions in relapsed hematological malignancies after stem cell transplantation revisited. *Cancer Treat Rev* 2010;36(7):528–38.
- [8] Yan CH, Liu DH, Liu KY, Xu LP, Liu YR, Chen H, et al. Risk stratification-directed donor lymphocyte infusion could reduce relapse of standard-risk acute leukemia patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2012;119(14):3256–62.
- [9] Armand P, Gibson CJ, Cutler C, Ho VT, Koreth J, Alyea EP, et al. A disease risk index for patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2012;120(4):905–13.
- [10] Frey NV, Porter DL. Graft-versus-host disease after donor leukocyte infusions: presentation and management. *Best Pract Res Clin Haematol* 2008;21(2):205–22.
- [11] Keil F, Haas OA, Fritsch G, Kalhs P, Lechner K, Mannhalter C, et al. Donor leukocyte infusion for leukemic relapse after allogeneic marrow transplantation: lack of residual donor hematopoiesis predicts aplasia. *Blood* 1997;89(9):3113–7.