

**Etude de l'efficacité et de la toxicité d'une stratégie
 d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques
 à conditionnement atténué dans le lymphome
 folliculaire en rechute chimiosensible**

Titre abrégé : RITALLO

CHUBX 2009/09

PROTOCOLE DE RECHERCHE BIOMEDICALE

Numéro EudraCT : 2009-013422-17
 Numéro d'enregistrement dans Clinicaltrials.gov :

Cette recherche biomédicale a obtenu le financement des laboratoires Roche

Promoteur		Lieu	Date	Signature
Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux		Talence		Le Directeur Général du CHU de Bordeaux A. HERIAUD Par délégation, le Directeur de la Recherche Clinique et de l'Innovation, J.P. LEROY
Investigateur Coordonnateur		Lieu	Date	Signature
Docteur Stéphane Vigouroux CHU de Bordeaux				
Investigateur Principal	Centre N°:	Lieu	Date	Signature
	[] [] []			
Titre et nom de l'investigateur :				
.....				
Etablissement :				
.....				

HISTORIQUE DES MISES À JOUR DU PROTOCOLE

VERSION	DATE	RAISON DE LA MISE À JOUR

PRINCIPAUX CORRESPONDANTS

Investigateur coordonnateur

Docteur Stéphane Vigouroux
 Service des Maladies du Sang
 Hôpital Haut-Lévêque - CHU de Bordeaux
 1 av de Magellan
 33600 PESSAC
 Tél. : 05 57 65 65 11 - Fax : 05 57 65 65 14
 Courriel : stephane.vigouroux@chu-bordeaux.fr

Attaché de Recherche Clinique coordonnateur

Cyril Mélot
 Service des Maladies du Sang
 Hôpital Haut-Lévêque - CHU de Bordeaux
 1 av de Magellan
 33600 PESSAC
 Tél. : 05 57 65 65 11 - Fax : 05 57 65 65 14
 Courriel : cyril.melot@chu-bordeaux.fr

Unité de Sécurité

Centre régional de pharmacovigilance
 Hôpital Pellegrin – CHU de Bordeaux
 33076 Bordeaux
 Tel : 05 56 98 16 07 – Fax : 05 57 57 46 60
 Courriel : francoise.haramburu@u-bordeaux2.fr

Centre de Méthodologie et de Gestion des données

- Coordination méthodologique
 Professeur Geneviève Chêne
 Docteur Adélaïde Doussau
 Unité de soutien Méthodologique à la Recherche Clinique et Epidémiologique du CHU de Bordeaux
 146 rue Léo-Saignat, case n°11 – 33076 BORDEAUX Cedex – France
 Tel : 05 57 57 11 29/12 57 – Fax : 05 57 57 15 78
 Courriel :

geneviève.chene@isped.u-bordeaux2.fr
adelaide.doussau@isped.u-bordeaux2.fr

- Statisticienne

Hélène Savel
 Tel : 05 57 57 11 29/45 19 – Fax : 05 57 57 15 78
 Courriel : helene.savel@isped.u-bordeaux2.fr

- Data Manager

Isabelle Perrot
 Courriel : isabelle.perrot@isped.u-bordeaux2.fr

- Analyste programmeur

Guillaume Dupouy
 Courriel : guillaume.dupouy@isped.u-bordeaux2.fr

Promoteur

Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux
 12 rue Dubernat
 33 400 Talence
 FRANCE

Responsable de la recherche au niveau du promoteur

Jean-Pierre LEROY - Directeur de la Recherche Clinique et de l'Innovation
 Julie BOUSSUGE - Responsable de la Cellule promotion de la recherche clinique et de l'innovation
 Tél : 05 57 82 03 13 – Fax : 05 56 79 49 26
 Courriel : julie.boussuge@chu-bordeaux.fr

Attaché(e) de Recherche Clinique Promotion

Yann RUTER
 Tél. : 05 57 82 03 29 - Fax : 05 56 79 49 26
 Courriel : yann.ruter@chu-bordeaux.fr

SOMMAIRE

RÉSUMÉ DE LA RECHERCHE.....	7
ABSTRACT.....	10
JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE ET DESCRIPTION GÉNÉRALE.....	13
1.1. ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES.....	13
1.1.1. Sur la pathologie.....	13
1.1.2. Sur les traitements de référence.....	13
1.1.1. Traitement de première ligne.....	13
1.1.2. Traitement à la rechute.....	13
1.1.3. Traitement par allogreffe.....	14
1.1.4. Allogreffe à conditionnement myéloablatif.....	14
1.1.5. Allogreffe à conditionnement atténué.....	14
1.1.6. Enseignements des études sur l'allogreffe.....	16
1.2. HYPOTHÈSES DE LA RECHERCHE ET RÉSULTATS ATTENDUS.....	16
1.2.1. Réduire la mortalité toxique en excluant les maladies chimiorésistantes.....	16
1.2.2. Réduire la mortalité toxique en prévenant les GVH aiguës sévères : rationnel du Rituximab.....	16
1.3. STRATÉGIES DE LA RECHERCHE.....	17
1.3.1. Quels patients ?.....	17
1.1.7. Patients en première réponse ?.....	17
1.1.8. Patients en deuxième réponse ?.....	18
1.1.9. Patients en troisième ou quatrième réponse ?.....	18
1.3.2. Quelle procédure d'allogreffe ?.....	18
1.4. RAPPORT BÉNÉFICES/RISQUES.....	18
OBJECTIFS DE LA RECHERCHE.....	18
1.5. OBJECTIF PRINCIPAL.....	18
1.6. OBJECTIFS SECONDAIRES.....	19
SCHEMA DE LA RECHERCHE.....	19
5. CRITÈRES D'ÉLIGIBILITÉ.....	19
1.7. CRITÈRES D'INCLUSION.....	19
1.8. CRITÈRES DE NON-INCLUSION.....	19
1.9. MODALITÉS DE RECRUTEMENT.....	20
STRATÉGIES DE LA RECHERCHE.....	21
1.10. TRAITEMENT PAR ALLOGREFFE.....	21
1.10.1. Conditionnement.....	21
1.10.2. Greffon de cellules souches périphériques.....	21
1.10.3. Immunosuppression post-allogreffe.....	21
1.10.4. Immunomodulation post-allogreffe.....	21
1.1.10. En cas de non réponse complète à 3 mois et en l'absence de GVH.....	21
1.1.11. En cas de progression tumorale ou de rechute.....	21
1.1.12.6.1.4.3. En cas de chimérisme mixte lymphocytaire < 95% à 6 mois ou plus.....	22
1.10.5. Prophylaxie anti-infectieuse recommandée.....	22
1.11. CIRCUIT DES PRODUITS.....	23
TRAITEMENTS ASSOCIÉS.....	23
1.12. TRAITEMENTS ASSOCIÉS AUTORISÉS.....	23
1.13. TRAITEMENTS ASSOCIÉS INTERDITS.....	23

CRITÈRES DE JUGEMENT	23
1.14. CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL.....	23
1.15. CRITÈRES DE JUGEMENT SECONDAIRES.....	23
DÉROULEMENT DE LA RECHERCHE.....	25
1.16. CALENDRIER DE LA RECHERCHE.....	25
1.17. TABLEAU RÉCAPITULATIF DU SUIVI PATIENT.....	25
1.18. VISITE DE PRÉ-INCLUSION.....	25
1.19. VISITE D'INCLUSION.....	26
1.20. VISITES DE SUIVI.....	26
1.21. RÈGLES D'ARRÊT DE LA RECHERCHE.....	27
1.21.1. DÉVIATIONS AU PROTOCOLE.....	27
1.1.13. Arrêt prématuré et définitif de la procédure de l'étude.....	27
1.1.14. Patient perdu de vue.....	27
1.1.15. Autres déviations.....	27
1.21.2. Retrait de consentement et Abandon.....	27
1.1.16. Abandon.....	27
1.1.17. Retrait de consentement.....	28
1.22. CONTRAINTES LIÉES À LA RECHERCHE ET INDEMNISATION ÉVENTUELLE DES PATIENTS.....	28
GESTION DES ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES ET DES FAITS NOUVEAUX.....	28
1.23. DÉFINITIONS.....	28
1.24. DESCRIPTION DES ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES GRAVES ATTENDUS.....	28
1.25. CONDUITE À TENIR EN CAS D'ÉVÉNEMENT INDÉSIRABLE OU DE FAIT NOUVEAU.....	29
1.26. DÉCLARATION ET ENREGISTREMENT DES EIG INATTENDUS ET DES FAITS NOUVEAUX.....	29
ASPECTS STATISTIQUES	30
1.27. CALCUL DE LA TAILLE D'ÉTUDE.....	30
1.28. MÉTHODES STATISTIQUES	30
1.28.1. Méthodes employées.....	30
1.28.2. Logiciels utilisés.....	30
1.28.3. Description des inclusions et du suivi.....	30
1.28.4. Patients inclus dans l'analyse.....	31
1.28.5. Caractéristiques des patients à la pré-inclusion.....	31
1.28.6. Critère de jugement principal.....	31
1.28.7. Critères de jugement secondaires.....	31
1.1.18. Mortalité toxique à deux ans.....	31
1.1.19. Survie sans progression à deux ans.....	31
1.1.20. Taux de morbidité de la greffe.....	32
1.1.21. Incidence de la rechute à deux ans.....	32
1.1.22. Reconstitution hématologique et immunologique.....	32
1.1.23. Le taux de chimère.....	32
1.1.24. Incidence de gvh aigue de grade II – iv.....	32
1.1.25. incidence de gvh chronique.....	32
SURVEILLANCE DE LA RECHERCHE.....	32
1.29. CONSEIL SCIENTIFIQUE.....	32
1.29.1. Composition.....	32
1.29.2. Rythme des réunions.....	32
1.29.3. Rôle.....	32
1.30. COMITÉ INDÉPENDANT DE SURVEILLANCE ET DE VALIDATION DES ÉVÉNEMENTS.....	33

1.30.1.Composition	33
1.30.2.Rythme des réunions	33
1.30.3.Role	33
1.31.CENTRE DE METHODOLOGIE ET DE GESTION	34
1.31.1.Composition	34
1.31.2.Rythme des reunions	34
1.31.3.Role	34
1.32.CENTRE INVESTIGATEUR COORDONNATEUR	34
DROITS D'ACCÈS AUX DONNÉES ET DOCUMENTS SOURCE	34
1.33.ACCÈS AUX DONNÉES	34
1.34.DONNÉES SOURCE	35
1.35.CONFIDENTIALITÉ DES DONNÉES	35
CONTRÔLE ET ASSURANCE QUALITÉ	36
1.36.CONSIGNES POUR LE RECUEIL DES DONNÉES	36
1.37.SUIVI DE LA RECHERCHE	36
1.38.CONTRÔLE DE QUALITÉ	36
1.39.AUDIT ET INSPECTION	36
CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES	37
1.40.AMENDEMENT AU PROTOCOLE	37
TRAITEMENT DES DONNÉES ET CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES RELATIVES À LA RECHERCHE	37
1.41.TRAITEMENT DES DONNÉES	38
1.42.CONSERVATION DES DOCUMENTS RELATIFS À LA RECHERCHE	38
REGLES RELATIVES À LA PUBLICATION	38
1.43.COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES	38
1.44.COMMUNICATION DES RÉSULTATS AUX PATIENTS	39
1.45.CESSIION DES DONNÉES	39
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	40
ANNEXE	44
ANNEXE 1 : LES CRITÈRES DE RÉPONSE POUR LES LYMPHOMES FOLLICULAIRES CHESON ET AL, J CLIN ONCOL. 2007 FEB 10;25(5):579-86	44
ANNEXE 2 :DIAGNOSTIC DE LA GVH AIGUE	46
ANNEXE 3 : DIAGNOSTIC DE LA GVH CHRONIQUE	47
ANNEXE 4 : PERFORMANS STATUS (ECOG)	48

LISTE DES ABRÉVIATIONS

GELA : groupe d'étude des lymphomes de l'adulte

GOELAMS : groupe ouest-est d'étude des leucémies aiguës et autres maladies du sang

GVHD : Graft Versus Host disease = maladie du greffon contre l'hôte

HLA : Human Leucocyte Antigens

CSP : Cellules Souches Périphériques

SCT : stem cell transplantation

CHOP : polychimiothérapie associant cyclophosphamide + doxorubicine + oncovin + prednisone

COP : polychimiothérapie associant cyclophosphamide + oncovin + prednisone

MCP : polychimiothérapie associant mitoxantrone + cyclophosphamide + prednisone

SFGM-TC : société française de greffe de moelle osseuse et de thérapie cellulaire

EORTC : european organisation for research and treatment of cancer

GLSG : german lymphoma study group

OS : overall survival

PFS : progression free survival

TRM : mortalité liée à la transplantation

RÉSUMÉ DE LA RECHERCHE

PROMOTEUR	Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux
INVESTIGATEUR COORDONNATEUR/PRINCIPAL	Docteur Stéphane Vigouroux Service des Maladies du Sang Hôpital Haut-Lévêque - CHU de Bordeaux 1 av de Magellan 33600 PESSAC Tél. : 05 57 65 65 11 - Fax : 05 57 65 65 14 Courriel : stephane.vigouroux@chu-bordeaux.fr
TITRE	Etude de l'efficacité et de la toxicité d'une stratégie d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques à conditionnement atténué dans le lymphome folliculaire en rechute chimiosensible
JUSTIFICATION / CONTEXTE	<p>Le lymphome folliculaire est une hémopathie maligne sensible à la chimiothérapie. Cependant, son évolution est souvent marquée par une succession incessante de rémissions et de rechutes. Les patients sont traités par chimiothérapie conventionnelle en 1^{ère} ligne et souvent par autogreffe à la rechute. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques à conditionnement atténué est une option thérapeutique pour les patients rechutant après autogreffe. Elle permet alors des taux de survie globale de l'ordre de 60%. La mortalité toxique de l'allogreffe liée à la réaction aigüe du greffon contre l'hôte (GVH) demeure un sérieux obstacle à l'amélioration de ces résultats. A ce jour, les meilleurs résultats de l'allogreffe dans le lymphome folliculaire ont été publiés par l'équipe du MD Anderson avec un conditionnement atténué de type Fludarabine + Cyclophosphamide + Rituximab. L'utilisation du Rituximab constitue l'originalité de cette approche. Elle repose sur les hypothèses d'un meilleur contrôle anti-tumoral et d'une meilleure prévention de la GVH par élimination des cellules présentatrices d'antigènes lymphocytaires B. Dans ces conditions et avec un suivi médian de 5 ans, l'incidence de GVH aigüe sévère (grade III-IV) est de 2% et la survie globale de 85%. L'objectif de notre étude est de confirmer ces excellents résultats dans une approche multicentrique en proposant la même stratégie à des patients rechutant après autogreffe mais encore chimiosensibles. Notre étude présente l'intérêt d'une homogénéité dans les indications et le conditionnement. Enfin, il existe un large consensus sur la stratégie adoptée puisque les groupes coopérateurs SFGM-TC, GELA et GOELAMS soutiennent cette étude.</p>
OBJECTIFS	<p>Objectif Principal :</p> <p>Evaluer la survie globale des patients atteints de lymphome folliculaire en rechute chimiosensible traités par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques à conditionnement atténué</p> <p>Objectifs Secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none">- Evaluer la survie sans progression.- Evaluer la mortalité toxique de la greffe.- Evaluer l'incidence de rechute.- Evaluer l'incidence de GVH aigüe de grade II-IV

	<p>et l'incidence de GVH chronique.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Etudier la morbidité liée à la greffe, la reconstitution hématologique, la reconstitution immunologique et le chimérisme.
SCHÉMA DE LA RECHERCHE	Essai clinique phase II, multicentrique
CRITÈRES D'INCLUSION	<ul style="list-style-type: none"> - Patient âgé de 18 à 65 ans inclus - Présentant un lymphome folliculaire confirmé par une biopsie à la dernière rechute - En 3^{ème} ou 4^{ème} réponse complète ou partielle selon les critères de Cheson¹ (Annexe 1) - Ayant rechuté après autogreffe, sauf si l'absence d'autogreffe préalable est due à un échec de recueil des cellules souches périphériques. - Ayant reçu au moins une ligne de traitement comportant du Rituximab avant la dernière rechute - Ayant un indice de Karnofsky $\geq 70\%$ - Ayant un donneur HLA géno- ou phéno-identique 10/10 (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQB1) - Consentement éclairé signé - Contraception efficace pendant au moins 1 an après le traitement par Rituximab dans le conditionnement
CRITÈRES DE NON INCLUSION	<ul style="list-style-type: none"> - Maladie stable ou progressive selon les critères de Cheson¹ (Annexe 1) - Absence de traitement par Rituximab avant la dernière rechute - Contre-indications suivantes à l'allogreffe : <ul style="list-style-type: none"> * cardiaque: fraction d'éjection du ventricule gauche < 50% * pulmonaire : DLCO < 60% * rénale: clairance de la créatinine < à 60 ml/min * hépatique: ASAT et/ou ALAT et/ou bilirubine totale > 2 fois la normale en dehors d'une maladie de Gilbert ou d'une atteinte lymphomateuse - Sérologie HIV positive - Infection bactérienne, virale ou fongique non contrôlée - Femme enceinte ou allaitante - Cancer évolutif ou survenu dans les 5 années précédentes à l'exception d'un cancer baso-cellulaire cutané ou d'un épithélioma in situ du col utérin
STRATÉGIES DE LA RECHERCHE	<p>Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques périphériques provenant d'un donneur apparenté ou non apparenté après un conditionnement atténué comprenant</p> <p><u>Fludarabine</u> : 30 mg/m² IV à J-5, J-4, J-3</p> <p><u>Cyclophosphamide</u> : 750 mg/m² IV à J-5, J-4, J-3</p> <p><u>Rituximab</u> : 375 mg/m² IV à J-13 et 1000 mg/m² IV à J-6, J+1, J+8</p> <p>L'immunosuppression post-allogreffe repose sur</p> <p><u>Tacrolimus</u> pendant 6 mois et</p> <p><u>Méthotrexate</u> : 5 mg/m² à J+1, J+3, J+6 (et J+11 si le</p>

	donneur est non apparenté)
CRITÈRES DE JUGEMENT	<p>Critère Principal : Survie globale à 2 ans</p> <p>Critères Secondaires : Mortalité toxique à 2 ans Survie sans progression à 2 ans Incidence de rechute à 2 ans Incidences de GVH aigue grade II-IV et de GVH chronique Morbidity de la greffe Reconstitution hématologique, immunologique Chimérisme</p>
TAILLE D'ÉTUDE	<p>Nombre de patients à inclure : 33</p> <p>Le critère de jugement principal est la survie globale à deux ans. Cette association thérapeutique serait rejetée si la survie était inférieure ou égale à 60% à deux ans. La procédure thérapeutique serait jugée intéressante si la survie était supérieure ou égale à 80%. Avec un risque α de 5% et une puissance $1-\beta$ de 80%, il est nécessaire d'inclure 33 patients. Si 9 patients décédaient avant deux ans, l'association thérapeutique serait considérée comme inintéressante, et l'étude serait arrêtée. Au contraire, l'association thérapeutique sera considérée comme intéressante si le nombre de décès à deux ans reste inférieur ou égal à 8 (méthode adaptée du schéma en une étape de Fleming selon A'Hern RP. Sample size tables for exact single-stage phase II designs. Statist. Med. 2001;20:859-866).</p>
NOMBRE PRÉVU DE CENTRES	28
DURÉE DE LA RECHERCHE	<p>Durée de la période d'inclusion : 3 ans Durée de participation de chaque patient : 2 ans Durée totale de la recherche : 5 ans</p>
ANALYSE STATISTIQUE DES DONNÉES	<p>Les variables qualitatives seront décrites en termes d'effectif, de pourcentage et d'intervalle de confiance à 95% selon la loi binomiale exacte.</p> <p>Les variables quantitatives seront décrites en termes d'effectif, moyenne, écart-type, et intervalle de confiance à 95% de la moyenne, médiane, étendue et étendue interquartile.</p> <p>Les risques de première survenue des événements d'intérêt seront décrits en termes de probabilité de survenue et d'intervalle de confiance par la méthode de Kaplan-Meier. La date d'origine sera la date d'inclusion dans l'étude et le délai de survenue est la différence entre la date de diagnostic de l'événement et la date d'inclusion.</p>
RETOMBÉES ATTENDUES	<p>Si notre étude confirme les excellents résultats rapportés par l'équipe du MD Anderson, le conditionnement par Fludarabine, Cyclophosphamide et Rituximab associé à une prévention de la GVH par Tacrolimus et Méthotrexate deviendra un standard dans l'allogreffe des lymphomes folliculaires en rechute chimiosensible.</p>

ABSTRACT

Safety and efficacy of a strategy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning for chemosensitive relapsed follicular lymphoma

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning for relapsed follicular lymphoma

The University Hospital of Bordeaux is the sponsor of this research.

This research will be conducted with the support of Roche.

- **Background :**

Follicular lymphomas are chemosensitive neoplasms characterized by a relentless succession of remissions and relapses when treated with conventional chemotherapy. The successive periods of remission are of shorter duration and patients invariably die of their disease. At first line, patients are treated with conventional chemotherapy. At first relapse, intensive chemotherapy with autologous SCT is often proposed.

-

- **Purpose :**

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning (RIC-allo) is an option for patients relapsing after autologous SCT, allowing long-term progression free survival of 50 to 60%. The toxic mortality related to severe acute GVHD remains a critical issue. The goal of our study is to test in a multicentric approach a strategy of RIC-allo including rituximab in order to reduce the incidence of acute GVHD.

-

Abstract :

Around half of patients with relapsed or refractory follicular lymphomas treated with allogeneic SCT achieve long-term progression free survival whatever the conditioning regimen. Because the median age of patients with follicular lymphoma is 55 years, a reduced intensity conditioning is the most appropriate option in this setting. The outcome of patients with a chemoresistant disease is usually poor because of a high toxic mortality. As a consequence, only patients with a chemosensitive disease will be included in this study. To further reduce the toxic mortality, it is critical to reduce the incidence of severe acute GVHD. A low incidence of acute GVHD could be obtained by the use of Rituximab before and after the transplantation as reported by the MD Anderson's experience in several hematological malignancies including follicular lymphoma. Their results are impressive in patients with follicular lymphoma with long-term survival of 85%. The favored hypothesis is a depletion of patient and donor B cells reducing the presentation of minor histocompatibility alloantigens. The benefit of Rituximab could also be explained by its anti-lymphoma effects that could compensate the putative reduction of a graft versus lymphoma effect due to a better control of GVHD.

The conditioning regimen is composed of Fludarabine (30 mg/m²) and Cyclophosphamide (750 mg/m²), both administered intravenously at Days -5, -4, -3 with Day 0 being the day of transplantation. Rituximab will be administered intravenously at 375 mg/m² at Day -13 and 1000 mg/m² at Days -6, +1, +8. Tacrolimus and low-doses of methotrexate will be used for prophylaxis of GVHD.

Primary outcome: 2-year overall survival

Secondary outcomes : 2-year toxic mortality, 2-year progression free survival, 2-year incidence of relapse, Grade II-IV acute GVHD incidence, Chronic GVHD incidence, Morbidity, Hematologic reconstitution, Immunologic reconstitution, Chimerism

Study design : Prospective multicentric phase II study,

Eligibility criteria:

* **Inclusion criteria:**

- Age ≥ 18 and ≤ 65 years
- Follicular lymphoma confirmed by a biopsy at the last relapse.
- 3rd or 4th complete or partial response according to Cheson's criteria¹ (Annexe 1)
- Relapse after autologous-SCT except if the absence of autologous SCT is due to a failure of collecting peripheral stem cells
- Relapse after at least one line of treatment with rituximab
- Karnofsky index $\geq 70\%$
- HLA Matched related or unrelated donor (10/10 matching; HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQB1)
- Signed informed consent

* **Exclusion criteria**

- Stable or progressive disease according to Cheson's criteria¹ (Annexe 1)
- Absence of treatment with rituximab before the last relapse
- Cardiac insufficiency (ejection fraction $< 50\%$ by echocardiography)
- Pulmonary disease characterized by DLCO $< 60\%$
- Renal insufficiency (clearance of creatinin < 60 ml/min)
- Hepatic disease characterized by ASAT and/or ALAT and/or total bilirubin > 2 times the upper normal value except in case of Gilbert's disease or hepatic lymphoma
- HIV positive test
- Bacterial, Viral or Fungal uncontrolled infections
- Pregnant or breast feeding woman
- Cancer in the last 5 years except in case of cutaneous baso-cellular cancer or epithelioma "in situ" of the uterine cervix

Number of subjects : The primary endpoint is overall survival at two years. This therapeutic association would require to be rejected if survival was $\leq 60\%$ and would be considered interesting if survival was $\geq 80\%$. According to adapted Fleming design (A'Hern RP. Sample size tables for exact single-stage phase II designs. Statist. Med. 2001;20:859-866), 33 patients will be included ($\alpha=5\%$, $1-\beta=80\%$). Among these, if 9 patients or more would die before two years, the treatment under evaluation would be rejected. If less than 8 or less deaths occur, the treatment will be considered interesting.

Statistical analysis :

The qualitative variables will be described in terms of number of patients, percentage and confidence interval at 95% according to the exact binomial distribution.

The quantitative variables will be described in terms of number of patients, average, standard deviation, and confidence interval at 95% of the average, median, extended and interquartile extent.

The risk of first occurrence of events of interest will be described in terms of probability of occurrence and confidence interval by the method of Kaplan-Meier. The original date is the date of inclusion in the study and the time of occurrence is the difference between the date of diagnosis of the event and date of inclusion.

The primary objective is overall survival at two years.

The statistical analysis will consider overall survival at two years and its unilateral confidence interval at 95% according to the exact binomial distribution on the 33 patients who will have received the entire treatment. Among these, if 9 patients or more would die before two-years, the treatment under evaluation would be rejected. If less than 8 or less deaths occur, the treatment will be considered interesting.

Overall survival will be also estimated in terms of probability of occurrence and confidence interval by the method of Kaplan-Meier. The original date will be the date of inclusion in the study and the time of occurrence is the difference between the date of death and the date of inclusion

The analysis will be performed with the SAS ® software (version No. 9.1 and later).

JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE ET DESCRIPTION GÉNÉRALE

1.1. ETAT ACTUEL DES CONNAISSANCES

1.1.1. SUR LA PATHOLOGIE

Le lymphome folliculaire est le deuxième type de lymphome en fréquence après le lymphome B diffus à grandes cellules. Il représente 20 à 25% de l'ensemble des lymphomes et 60 à 70% des lymphomes de bas grade. Les formes localisées sont rares. Leur traitement repose sur la radiothérapie. Les formes disséminées sont classiquement divisées en maladies asymptomatiques et en maladies symptomatiques. Les premières ne requièrent en l'état actuel des connaissances qu'une simple surveillance jusqu'à la progression. Les secondes nécessitent la mise en route d'un traitement.

Il s'agit d'une hémopathie habituellement sensible à la chimiothérapie, avec une médiane de survie de l'ordre de 8 à 10 ans.² Cependant, l'évolution est très souvent marquée par une succession incessante de rémissions et de rechutes avec des périodes de rémission de plus en plus courtes et des patients qui décèdent de l'évolution de leur maladie.

1.1.2. SUR LES TRAITEMENTS DE RÉFÉRENCE

1.1.1. Traitement de première ligne

Il n'existe pas à ce jour de consensus sur le traitement de première ligne des lymphomes folliculaires disséminés. Cependant, il a été démontré dans trois études randomisées³⁻⁵ que l'addition de Rituximab à la chimiothérapie améliorerait significativement la réponse, la survie sans progression et même la survie globale dans 2 études.^{4,5}

La question de l'autogreffe en première ligne pour les patients de moins de 60 ans a été posée dans 4 études randomisées. L'étude du GLSG6 a montré un avantage de l'autogreffe en terme de survie sans progression mais un suivi plus long est nécessaire pour conclure sur la survie globale. L'étude du GOELAMS7 a montré un avantage pour l'autogreffe en terme de réponse, de survie sans événement mais pas en survie globale en raison d'un excès de leucémies et de myélodysplasies secondaires dans le bras autogreffe. L'étude du GELA8 n'a montré aucun bénéfice de l'autogreffe pour la réponse, la survie sans événement ou la survie globale. Enfin, l'étude italienne du GITMO-IIL9 rapporte un avantage en survie sans progression mais pas en survie globale. En conséquence, l'autogreffe ne peut à ce jour pas être considérée comme un traitement standard en première ligne.

En l'absence d'étude comparative sur la nature de la chimiothérapie de première ligne, plusieurs options existent. Le chloraminophène est habituellement réservé aux patients très âgés ou en mauvais état général. La fludarabine est peu utilisée par crainte de compromettre un recueil de cellules souches périphériques en cas de maladie réfractaire ou à la rechute. La chimiothérapie de type CHOP n'a pas été comparée au COP. Toutefois, le CHOP est souvent utilisé en l'absence de contre-indication cardiaque. Finalement, en raison des incertitudes entourant le bénéfice à long terme des anthracyclines, la meilleure stratégie thérapeutique initiale actuelle repose sans doute sur l'inclusion dans des protocoles thérapeutiques. En l'absence de tels protocoles ou en cas de refus du patient d'y participer, une chimiothérapie de type CHOP+Rituximab est souvent proposée. Le bénéfice d'un traitement d'entretien par Rituximab n'est à ce jour pas démontré en première ligne.

1.1.2. Traitement à la rechute

Les patients obtiennent très souvent une réponse au traitement de première ligne mais la grande majorité rechute. La surveillance simple est alors une option acceptable pour les patients asymptomatiques sans volumineuse masse tumorale. Pour les autres, un traitement de rattrapage est nécessaire. Les chimiothérapies conventionnelles de type R-CHOP¹⁰ ou R-FCM¹¹ (fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone) constituent une option thérapeutique. Dans ce cas, les études de l'EORTC¹⁰ et du GLSG¹¹ ont démontré le bénéfice d'un traitement d'entretien de la réponse par Rituximab pour la survie sans progression dans les 2 études et pour la survie globale dans l'étude de l'EORTC.

Une étude randomisée européenne¹² a montré dans les lymphomes folliculaires en rechute chimiosensible un bénéfice de l'autogreffe en terme de survie sans progression et de survie globale par rapport à un traitement par chimiothérapie conventionnelle. L'interprétation de ces résultats n'est pas consensuelle en raison du faible recrutement (140 patients inclus au lieu des 250 prévus et seulement 89

randomisés) et du design compliqué de l'étude (question de la purge du greffon également posée). Cependant, une étude rétrospective récente vient appuyer l'indication de l'autogreffe dans les rechutes chimiosensibles car elle montre avec un suivi médian de 13 ans ½ une survie sans progression de 48% avec un plateau apparent et des résultats meilleurs pour les patients greffés à la 1^{ère} rechute.¹³ La question du traitement d'entretien par Rituximab après autogreffe reste à ce jour ouverte en l'absence de données disponibles. Au total, l'autogreffe est une option thérapeutique valable et souvent privilégiée en première rechute chimiosensible. D'autres stratégies thérapeutiques sont nécessaires pour les patients qui rechutent après autogreffe. C'est la raison pour laquelle l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques a été évaluée chez les sujets jeunes dans ces formes avancées de lymphome folliculaire.

1.1.3. Traitement par allogreffe

1.1.4. Allogreffe à conditionnement myéloablatif

La plus grande série (176 patients) sur l'allogreffe à conditionnement myéloablatif dans les lymphomes folliculaires réfractaires ou en rechute a été publiée par Van Besien¹⁴ Avec un suivi médian de 3 ans, la survie sans progression et la survie globale sont de 48% et de 54%, respectivement. Le taux de rechute est de 21% et la mortalité toxique de 28%. Des résultats tout à fait comparables ont été rapportés dans des séries plus petites.¹⁵⁻¹⁸ Il apparaît donc qu'en dépit d'un stade avancé de la maladie, environ la moitié des patients obtient une longue survie sans maladie avec un faible risque de rechute. L'allogreffe est donc une option thérapeutique valable chez les sujets jeunes présentant une rechute après autogreffe même si la mortalité toxique de l'ordre de 30% demeure un sérieux obstacle.

1.1.5. Allogreffe à conditionnement atténué

L'âge médian des patients atteints de lymphome folliculaire est de 55 ans. Or, la limite d'âge pour une allogreffe à conditionnement myéloablatif est habituellement de 50 ans. Donc, ce type d'allogreffe n'est possible que pour une minorité de patients. De développement plus récent, les conditionnements dits atténués, qui sont très immunosuppresseurs et peu cytotoxiques présentent l'avantage d'être réalisable jusqu'à 65 voire 70 ans. Ils reposent sur l'hypothèse d'une réduction de la toxicité tout en préservant l'effet bénéfique du greffon contre le lymphome largement démontré dans les lymphomes de bas grade.¹⁹ La plupart des conditionnements atténués associent la fludarabine soit à une irradiation corporelle totale de 2 grays (conditionnement type Seattle)²⁰ soit à du busulfan et du serum anti-lymphocytaire (conditionnement type Slavin).²¹ Des variants du conditionnement Slavin ont ensuite été développés: fludarabine + endoxan²² ou fludarabine + melphalan²⁴ par exemple. En l'absence d'étude comparative à ce jour, aucune recommandation sur le type de conditionnement ne peut être faite. Le choix repose en effet sur les habitudes et les préférences de chaque centre plutôt que sur des données scientifiques démontrées.

Les principales caractéristiques des études publiées sur l'allogreffe à conditionnement atténué dans le lymphome folliculaire sont résumées dans le tableau suivant :

	Khouri IF et al, ²² 2001	Robinson SP et al, ²³ 2002	Morris E et al, ²⁴ 2004	Maris MB et al, ²⁵ 2005	Vigouroux S et al, ²⁶ 2007
Nombre de patients	20	52	41	45	73
Age median (années)	51	46	48	54	51
Suivi median (mois)	21	9	36	24	37
Précédentes lignes de traitement	2	3	3	ND	3
Autogreffe préalable	5%	29%	37%	33%	34%
Chimiosens / Chimiores	90% / 10%	85% / 10%*	97% / 3%	63% / 24%**	74% / 26%
Survie globale	84% (à 2 ans)	65% (à 2 ans)	73% (à 3 ans)	58% (à 2 ans)	56% (à 3 ans)
Survie sans événements	84% (à 2 ans)	54% (à 2 ans)	65% (à 3 ans)	51% (à 2 ans)	51% (à 3 ans)
Rechute / Progression	0%	21% (à 2 ans)	44% (à 3 ans)	15% (à 2 ans)	9.6% (à 3 ans)
TRM à 100 jours	10%	11.5%	2%	NA	9%
TRM à 2 ans	ND	30.9%	11%	34%	37%

ND signifie non disponible; chimiosens, maladie chimiosensible; chimiores, maladie chimioresistante and TRM, mortalité liée à la greffe.

* rechute non testées: 5%.

**rechute non testées: 13%.

Les patients ont des âges médians comparables de 46 à 51 ans et sont tous lourdement traités avant la greffe avec 2 ou 3 lignes de chimiothérapie préalable. Environ un tiers des patients a rechuté après une autogreffe sauf dans l'étude de Khouri où seulement 1 patient sur 20 a été autogreffé. Bien que les études de Robinson et Maris diffèrent de l'étude de Vigouroux par des suivis plus courts et des taux de rechutes plus élevés, ils rapportent des taux de survie et de mortalité toxique comparables. Ces trois études démontrent ainsi qu'à 2-3 ans, des taux de survie sans maladie de 51 à 54% et des taux de mortalité toxique de 31 à 37% sont attendus après allogreffe à conditionnement atténué chez des patients présentant un lymphome folliculaire réfractaire ou en rechute. Ces résultats suggèrent que la mortalité toxique après conditionnement atténué est retardée plutôt que réellement réduite par rapport aux conditionnements myéloablatifs. Un tel schéma de mortalité toxique retardée n'est pas spécifique au lymphome folliculaire car il a été décrit dans les lymphomes de haut grade²⁴ et la maladie de Hodgkin.²⁷ Ces données soulignent la nécessité d'un suivi suffisamment long pour une analyse pertinente de la mortalité toxique dans les études portant sur l'allogreffe à conditionnement atténué. Dans l'étude de Vigouroux, 26% des patients avaient une maladie chimiorésistante (stable ou progressive) à la greffe. Les résultats dans cette population sont particulièrement décevants avec une survie globale de l'ordre de 30% et une mortalité toxique de 63%.

De meilleurs résultats ont été publiés par Khouri dans une étude portant sur 20 patients avec un suivi relativement court. Les 11 premiers patients avaient été conditionnés par fludarabine + cyclophosphamide tandis que les 9 suivants avaient reçu en plus du Rituximab à la dose de 375 mg/m² à J-6 et 1000 mg/m² à J+1, J+8 et J+15. Une publication récente a actualisé ces résultats avec une analyse portant sur 47 patients et un suivi de 60 mois. Elle montre des taux de survie globale et de survie sans progression à 3 ans de 85% et 83%, respectivement.²⁸

Morris et al. ont rapporté leur expérience avec un conditionnement de type fludarabine + melphalan associé à une déplétion lymphocytaire T par alemtuzumab. Les patients avec une rechute, une maladie progressive, une maladie résiduelle ou un chimérisme mixte à 6 mois recevaient des injections de lymphocytes du donneur. Tous les patients sauf un avaient une maladie chimiosensible au moment de la greffe. Dans l'étude de Vigouroux, les patients avec une maladie chimiosensible avaient une survie globale, une survie sans événement, une mortalité toxique et un taux de rechute à 3 ans de 65%, 58%, 31% et 11% respectivement. Les survies sont donc comparables chez les patients avec une maladie chimiosensible qu'une stratégie de déplétion lymphocytaire T soit adoptée ou non. Toutefois, Morris rapporte une

incidence de rechute plus élevée et une mortalité toxique plus faible indiquant finalement que l'allogreffe à conditionnement atténué avec alemtuzumab chez des patients chimiosensibles est associée à une mortalité toxique réduite, un risque plus élevé de rechute et des survies comparables à celles observées en l'absence de déplétion lymphocytaire.

1.1.6. Enseignements des études sur l'allogreffe

Premièrement, bien que les patients soient greffés à un stade avancé de leur maladie et souvent après une autogreffe, des survies sans progression à long terme sont observées chez environ la moitié des patients avec de faibles taux de rechute, quel que soit le type de conditionnement.

Deuxièmement, le conditionnement atténué faisable classiquement jusqu'à 65 ans est particulièrement intéressant dans le lymphome folliculaire ou l'âge médian des patients est de 55 ans.

Troisièmement, l'allogreffe à conditionnement atténué dans les maladies chimiorésistantes donne de mauvais résultats principalement en raison d'une mortalité toxique très élevée.

Quatrièmement, la mortalité toxique reste le principal obstacle à contourner même en cas de maladie chimiosensible que ce soit avec un conditionnement myéloablatif ou atténué. Deux stratégies d'allogreffe à conditionnement atténué permettent apparemment de réduire la mortalité toxique. La première repose sur l'usage de l'alemtuzumab. Elle pose le problème d'un risque élevé de rechute expliquant l'absence de bénéfice en terme de survie. La deuxième consiste à utiliser le Rituximab au moment de la greffe. Cette stratégie permet d'obtenir des résultats impressionnants avec des survies à long terme de 85% selon l'expérience rapportée par l'équipe du MD Anderson à Houston.²⁸

1.2. HYPOTHÈSES DE LA RECHERCHE ET RÉSULTATS ATTENDUS

L'objectif de cette étude est d'améliorer la survie des patients telle qu'elle est rapportée dans l'étude rétrospective de la SFGM-TC²⁶ sur l'allogreffe à conditionnement atténué dans le lymphome folliculaire. Pour atteindre cet objectif, il est essentiel de réduire la mortalité toxique en excluant les patients chimiorésistants et en réduisant l'incidence des GVH aigues sévères.

1.2.1. RÉDUIRE LA MORTALITÉ TOXIQUE EN EXCLUANT LES MALADIES CHIMIORÉSISTANTES

L'étude de Vigouroux²⁶ rapportant l'expérience de la SFGM-TC a montré l'influence du statut de la maladie à la greffe sur la mortalité toxique. En effet, la mortalité est de 31% en cas de maladie chimiosensible et de 63% en cas de maladie chimiorésistante. La probabilité de rechute de l'ordre de 10% est identique dans les deux cas. Cet excès de mortalité toxique chez les patients chimiorésistants est dû au plus grand nombre de lignes thérapeutiques avant la greffe. Ces résultats suggèrent que l'indication d'allogreffe ne doit pas être portée trop tardivement, à un moment où la probabilité d'une chimiorésistance devient élevée. Il est d'ailleurs intéressant d'observer que la plupart des études sur l'allogreffe à conditionnement atténué incluent très peu de patients chimiorésistants.²²⁻²⁴ C'est pourquoi nous proposons dans ce projet de n'inclure que les patients ayant une maladie sensible à la chimiothérapie de rattrapage, c'est-à-dire en réponse complète ou partielle selon les critères de Cheson.¹

1.2.2. RÉDUIRE LA MORTALITÉ TOXIQUE EN PRÉVENANT LES GVH AIGUES SÉVÈRES : RATIONNEL DU RITUXIMAB

Dans l'étude de la SFGM-TC,²⁶ la GVH aigue sévère (grade III ou IV) est un facteur pronostique défavorable pour la mortalité toxique. Le rationnel du Rituximab pour tenter de réduire l'incidence de la GVH aigue sévère est le suivant. Le rôle physiopathologique des lymphocytes T dans le développement de la GVH aigue est démontré.²⁹ La participation des lymphocytes B a été moins étudiée mais certaines données expérimentales et cliniques suggèrent leur implication dans la présentation antigénique des antigènes mineurs d'histocompatibilité. Ainsi Schultz et al.³⁰ ont démontré en 1995 dans un modèle murin le rôle des lymphocytes B du receveur et du donneur comme cellules présentatrices d'antigènes intervenant dans l'induction de la GVH aigue. Plusieurs observations cliniques récentes appuient cette hypothèse physiopathologique. Ainsi Kamble et al.³¹ ont rapporté une efficacité du Rituximab chez 3 patients atteints de GVH aigue réfractaire. Plus récemment, une étude de Christopeit et al. suggère un effet préventif de l'utilisation du Rituximab.³² D'autre part, une étude récente italienne a étudié l'impact de la richesse en cellules CD20+ des greffons de CSP.³³ Les incidences de GVH aigue et de TRM étaient d'autant plus élevées que le greffon était riche en cellules CD20+ suggérant ainsi un rôle possible dans la physiopathologie de la GVH aigue.

L'équipe du MD Anderson à Houston a été la première à tester l'intérêt du Rituximab dans l'allogreffe. Ils ont ainsi rapporté chez des patients atteints de leucémie aigue lymphoblastique une incidence de GVH

aigue grade II-IV de 17% après allogreffe conditionnée par TBI + Endoxan lorsque le Rituximab était administré à la dose de 375 mg/m² à J-7, J-1, J+7, et J+14 de la greffe. En comparaison, un groupe historique contrôle traité sans Rituximab avait une incidence de GVH aigue grade II-IV de 39%.³⁴ La même équipe a étudié l'impact du Rituximab sur l'allogreffe à conditionnement atténué de type Fludarabine + Endoxan dans le traitement des leucémies lymphoïdes chroniques.³⁵ Le schéma d'administration était de 375 mg/m² à J-13 et 1000 mg/m² à J+1, J+3 et J+6. Seuls 10 patients traités de cette façon sont rapportés avec des résultats favorables puisqu'avec un suivi médian de 20 mois, tous sont en vie. La survie sans progression et l'incidence de GVH aigue grade II-IV à 2 ans sont 71% et 20%, respectivement dans cette étude. Khouri IF et al.²¹ ont également publié en 2001 leur expérience de traitement des lymphomes folliculaires par allogreffe à conditionnement atténué de type Fludarabine + Endoxan. Le Rituximab était administré chez 9 patients sur 20 à la dose de 375 mg/m² à J-6 et 1000 mg/m² à J+1, J+8 et J+15. Seulement 1 patient a développé une GVH grade III. Il n'y a pas eu de GVH grade IV. La survie sans progression à 2 ans était de 84% et la mortalité toxique à 100 jours de 10%. Cette étude complétée, actualisée et récemment publiée confirme ces excellents résultats. En effet, avec 47 patients et un suivi médian de 60 mois, l'OS et la PFS sont à 85% et 83%, respectivement.²⁸ Enfin, des résultats comparables avec une absence de GVH aigue grade III-IV ont été obtenus chez des patients atteints de lymphomes B de haut grade ou de lymphome du manteau, avec un schéma d'administration du Rituximab de 375 mg/m² à J-13 et 1000 mg/m² à J-6, J+1, et J+8.³⁶ Il est intéressant de noter qu'aucune de ces études n'a décrit de toxicité attribuable au Rituximab notamment en terme de prise de greffe ou de risque infectieux. L'impact du Rituximab sur l'incidence de la GVH chronique n'a pas été évalué et reste à ce jour inconnu.

Même si aucune étude randomisée n'a été réalisée, les données actuellement disponibles sont encourageantes car elles suggèrent une possible réduction de l'incidence de la GVH aigue sévère lorsque le Rituximab est administré dans les jours précédant et suivant la greffe. L'hypothèse favorisée est celle d'une déplétion des lymphocytes B du receveur et du donneur réduisant ainsi la possibilité d'une présentation des alloantigènes mineurs d'histocompatibilité. Ces résultats doivent toutefois être reproduits dans des études multicentriques. Finalement, l'intérêt du Rituximab pourrait également résider dans ses propriétés antitumorales clairement établies dans le lymphome folliculaire, propriétés qui pourraient compenser l'hypothétique diminution de l'effet greffon contre lymphome inhérente à la diminution de l'incidence de la GVH aigue. Munis de ces données, nous avons choisi dans ce projet d'inclure le Rituximab au conditionnement selon le schéma du MD Anderson avec des injections de 375 mg/m² à J-13, et 1000 mg/m² à J-6, J+1 et J+8.²⁸

1.3. STRATÉGIES DE LA RECHERCHE

1.3.1. QUELS PATIENTS ?

1.1.7. Patients en première réponse ?

Les résultats des études testant l'association Rituximab + chimiothérapie dans le traitement du lymphome folliculaire en première ligne sont résumés dans le tableau suivant :

	Survie globale
<i>Marcus</i> ³	à 30 mois
R-CVP	89%
CVP	85%
<i>Hiddemann</i> ⁴	à 2 ans
R-CHOP	95%
CHOP	90%
<i>Herold</i> ⁵	à 4 ans
R-MCP	87%
MCP	74%

Ces résultats montrent des taux de survie de 87 à 95%. Dans la mesure où une TRM inférieure à 10% après allogreffe reste difficile à obtenir même avec un conditionnement atténué si le suivi est suffisamment long, il apparaît inapproprié en l'état actuel des connaissances de proposer une allogreffe dans le lymphome folliculaire en première réponse.

1.1.8. Patients en deuxième réponse ?

Les patients en 2^{ème} réponse peuvent être traités par autogreffe ou chimiothérapie conventionnelle. La stratégie d'autogreffe s'appuie sur les données de l'étude européenne CUP qui a montré un avantage de l'autogreffe en terme de survie sans progression et de survie globale dans les lymphomes en rechute chimiosensible.¹² De plus, une étude récente de Rohatiner montre avec un suivi médian de 13 ans ½ une survie sans progression de 48% avec des résultats meilleurs pour les patients autogreffés en 2^{ème} réponse.¹³ Cette survie sans progression à long terme chez près de la moitié des patients après autogreffe et la toxicité associée à l'allogreffe même à conditionnement atténué rend difficile la proposition d'une allogreffe à des patients non antérieurement autogreffés. C'est pourquoi, dans le cadre de ce projet, l'allogreffe ne sera proposée qu'à des patients rechutant après autogreffe sauf si l'absence d'autogreffe est due à une impossibilité de recueillir un nombre suffisant de cellules souches hématopoïétiques.

1.1.9. Patients en troisième ou quatrième réponse ?

Chez ces patients qui ont été préalablement traités par chimiothérapie conventionnelle, Rituximab et souvent autogreffe, la probabilité d'une survie à long terme après un traitement de rattrapage conventionnel est très faible et justifie le recours à une allogreffe si la maladie reste chimiosensible et s'il existe un donneur HLA identique. Les patients au delà de la 4^{ème} réponse ne seront pas incluables dans cette étude.

1.3.2. QUELLE PROCÉDURE D'ALLOGREFFE ?

Le conditionnement à l'allogreffe sera atténué afin de pouvoir proposer la procédure jusqu'à 65 ans. Nous adopterons le conditionnement développé par l'équipe du MD Anderson qui rapporte les meilleurs résultats publiés à ce jour dans le lymphome folliculaire. La source de cellules souches hématopoïétiques sera des cellules souches périphériques prélevées après stimulation du donneur par G-CSF. En effet, les greffons de CSP sont plus riches en cellules souches que les greffons médullaires et permettent ainsi une meilleure prise du greffon après un conditionnement atténué. La prévention de la GVH reposera sur l'association tacrolimus et methotrexate.

1.4. RAPPORT BÉNÉFICES/RISQUES

Le bénéfice principal attendu de cette stratégie d'allogreffe est l'amélioration de la survie globale des patients par une réduction de l'incidence des GVH aiguës sévères.

Les risques ou effets indésirables possibles sont de deux ordres : ceux communs à toute allogreffe de cellules souches hématopoïétiques et ceux spécifiques à l'utilisation du Rituximab qui constitue l'originalité de cette étude. Les risques communs à toutes les allogreffes sont les complications infectieuses, soit précoces pendant l'aplasie, soit tardives souvent secondaires à une GVH et à son traitement immunosuppresseur. Les autres complications possibles sont la GVH aiguë, la GVH chronique et moins fréquemment le rejet du greffon, la maladie veino-occlusive du foie.

Les effets indésirables du Rituximab au moment de la perfusion sont une réaction de type fièvre, frissons, rash cutané avec éventuellement une chute tensionnelle voire un choc anaphylactique ou une dyspnée asthmatiforme. Dans les mois suivant l'administration de Rituximab il est peut être observé une neutropénie qui se corrige alors spontanément en quelques semaines. Les autres risques théoriques de l'utilisation du Rituximab sont un délai dans la reconstitution immunologique lymphocytaire B post-allogreffe et une possible augmentation de l'incidence des rechutes secondaire à une hypothétique diminution de l'effet greffon contre lymphome. Il apparaît donc important de suivre attentivement la reconstitution lymphocytaire B et les concentrations sériques d'immunoglobulines après l'allogreffe. Il convient ici de citer l'expérience du MD Anderson qui a effectivement décrit un délai dans la reconstitution immunologique lymphocytaire B mais sans conséquence infectieuse significative. Le risque de rechute théoriquement inhérent à l'utilisation du Rituximab paraît limité en raison de l'action anti-lymphomateuse de l'anticorps. Ce risque n'a en tout cas pas été observé par l'équipe du MD Anderson.²⁸

OBJECTIFS DE LA RECHERCHE

1.5. OBJECTIF PRINCIPAL

Evaluer la survie globale des patients atteints de lymphome folliculaire en rechute chimiosensible traités par une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques à conditionnement atténué.

1.6. OBJECTIFS SECONDAIRES

Evaluer la survie sans progression.

Evaluer la mortalité liée à la greffe.

Evaluer l'incidence de réaction aigue du greffon contre l'hôte de grade II-IV et l'incidence de réaction chronique du greffon contre l'hôte.

Etudier la morbidité de la greffe, la reconstitution hématologique, la reconstitution immunologique et le chimérisme.

SCHÉMA DE LA RECHERCHE

Essai clinique prospectif de phase II multicentrique et national.

5. CRITÈRES D'ÉLIGIBILITÉ

1.7. CRITÈRES D'INCLUSION

- Patient âgé de 18 à 65 ans inclus
- Présentant un lymphome folliculaire confirmé par une biopsie à la dernière rechute
- En 3^{ème} ou 4^{ème} réponse complète ou partielle selon les critères de Cheson¹ (Annexe 1)
- Ayant rechuté après autogreffe, sauf si l'absence d'autogreffe préalable est due à un échec de recueil des cellules souches périphériques
- Ayant reçu au moins une ligne de traitement comportant du Rituximab avant la dernière rechute
- Ayant un indice de Karnofsky $\geq 70\%$
- Ayant un donneur HLA géno- ou phéno-identique compatible 10/10 (HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQB1)
- Consentement éclairé signé
- Contraception efficace pendant au moins 1 an après le traitement par Rituximab dans le conditionnement
- Patient affilié à un régime de sécurité sociale.

1.8. CRITÈRES DE NON-INCLUSION

- Maladie stable ou progressive selon les critères de Cheson¹ (Annexe 1)
- Absence de traitement par Rituximab avant la dernière rechute
- Contre indication à la greffe allogénique :
 - o cardiaque: fraction d'éjection du ventricule gauche $< 50\%$ à l'échocardiographie
 - o pulmonaire : DLCO $< 60\%$
 - o rénale: clairance de la créatinine < 60 ml/min
 - o hépatique: ASAT et/ou ALAT et/ou bilirubine totale > 2 fois la normale en dehors d'une maladie de Gilbert ou d'une atteinte lymphomateuse
- Sérologie HIV positive
- Infection bactérienne, virale ou fongique non contrôlée
- Femme enceinte ou allaitante
- Cancer évolutif ou survenu dans les 5 années précédentes à l'exception d'un cancer baso-cellulaire cutané ou d'un épithélioma in situ du col utérin

1.9. MODALITÉS DE RECRUTEMENT

Le recrutement sera assuré par un médecin hématologue de chaque centre participant à l'étude. La participation à cette étude sera proposée aux patients au moment du bilan pré-allogreffe réalisé dans les 30 jours qui précèdent la greffe.

Les services participants à cette recherche ont un objectif d'inclusions de 1 à 2 patients par an.

STRATÉGIES DE LA RECHERCHE

1.10. TRAITEMENT PAR ALLOGREFFE

1.10.1. CONDITIONNEMENT

Fludarabine :	30 mg/m ² /j par voie intraveineuse	à J-5, J-4 et J-3
Cyclophosphamide :	750 mg/m ² /j par voie intraveineuse	à J-5, J-4 et J-3
Rituximab :	375 mg/m ² /j par voie intraveineuse 1000 mg/m ² /j par voie intraveineuse	à J-13 et à J-6, J+1 et J+8

J0 étant le jour de la greffe

1.10.2. GREFFON DE CELLULES SOUCHES PÉRIPHÉRIQUES

L'objectif est d'obtenir un greffon $\geq 4 \times 10^6$ cellules CD34+/kg de poids du receveur.

Prélèvement: donneur traité par G-CSF à 10 µg/kg/j en 2 injections SC matin et soir de J-5 (ou J-4 selon les habitudes de chaque centre) à J0 avec prélèvement par cytophérèse n°1 à J-1 et cytophérèse n°2 à J0. Le produit cellulaire issu de la cytophérèse n°1 sera conservé à +4°C pendant 24 heures et réinjecté avec le produit issu de la cytophérèse n°2 à J0.

Si à l'issue des 2 cytophèreses, 4×10^6 CD34+/kg ne sont pas collectées, une à deux cytophèreses supplémentaires pourront être réalisées après une ou deux injections supplémentaires de G-CSF. Le maximum de cytophèreses autorisé sera de 4. En cas de greffon $\geq 2 \times 10^6$ cellules CD34+/kg et $< 4 \times 10^6$ cellules CD34+/kg, aucune autre collecte ne sera réalisée et le greffon sera utilisé tel quel.

En cas d'échec de prélèvement de CSP ($< 2 \times 10^6$ cellules CD34+/kg) un prélèvement de moelle osseuse est autorisé.

L'évaluation biologique du greffon comprendra le nombre de cellules mononucléées/kg de poids du receveur, le nombre de cellules CD34+/kg et le nombre de cellules CD3+/kg

1.10.3. IMMUNOSUPPRESSION POST-ALLOGREFFE

Tacrolimus : 0,03 mg/kg/j par voie intraveineuse à la seringue électrique en continu, à débiter à J-2.³⁷ Le relais par voie orale sera pris après la sortie d'aplasie en utilisant un ratio de dose IV/PO de 1/4. Le tacrolimus PO sera pris en 2 prises quotidiennes 1h avant ou 2h après les repas. Les concentrations sériques de tacrolimus devront être comprises entre 5 et 10 ng/ml. En l'absence de GVH, de rechute ou de progression et en cas de réponse complète à 3 mois, le tacrolimus sera maintenu 6 mois, puis arrêté progressivement sur 2 à 4 semaines.

Méthotrexate : 5 mg/m² par voie intraveineuse à J+1, J+3, J+6 (et J+11 si le donneur est non apparenté)

1.10.4. IMMUNOMODULATION POST-ALLOGREFFE

1.1.10. En cas de non réponse complète à 3 mois et en l'absence de GVH

Arrêt progressif du tacrolimus sur 2 à 3 mois.

1.1.11. En cas de progression tumorale ou de rechute

Arrêt du tacrolimus et décroissance aussi rapide que possible des corticoïdes si indiqué.

Si ces mesures sont sans efficacité à 3 mois, des injections de lymphocytes du donneur (DLI) seront proposées. Elles pourront être proposées avant 3 mois si la maladie progresse malgré l'arrêt des immunosuppresseurs.

Si la rechute ou la progression sont constatées après l'arrêt du tacrolimus, des DLI seront proposées.

L'efficacité des DLI dans les rechutes post-allogreffe de lymphome folliculaire a été démontrée de même que les risques associés de réaction du greffon contre l'hôte.^{38,39} Cependant, aucun schéma standard de réalisation n'est reconnu. Dans le cadre de ce projet, une dose de 10^7 cellules CD3+/kg de poids du receveur sera injectée. En cas de non réponse ou de progression et en l'absence de GVH aigue induite, une deuxième injection de 5×10^7 cellules CD3+/kg pourra être effectuée à partir de 6 semaines.

1.1.12. 6.1.4.3. En cas de chimérisme mixte lymphocytaire < 95% à 6 mois ou plus

La situation est plus délicate en cas de chimère mixte lymphocytaire après 6 mois dans ce contexte de lymphome folliculaire par nature d'évolution relativement indolente. Il n'y a pas plus de schéma standard reconnu que dans les rechutes. Un travail de l'équipe du MD Anderson publié sous la forme d'un abstract en 2005 suggère que dans le cas d'une greffe non T déplétée pour un lymphome folliculaire en rechute chimiosensible, les DLI pour convertir un chimérisme mixte stable en chimérisme complet ne sont pas nécessaires en l'absence de progression de la maladie.⁴⁰ Ceci est une donnée intéressante compte tenu du risque de GVH aigue après DLI.

En conséquence, dans ce projet, des DLI ne sont pas recommandée en cas de chimère mixte lymphocytaire stable (entre 50 et 95%) en l'absence de rechute ou de progression. En cas de diminution du chimérisme mixte lymphocytaire de plus de 20%, des DLI pourront être proposée avec des injections à doses croissantes débutant à 10^6 cellules CD3+/kg éventuellement répétée à 5×10^6 cellules CD3+/kg puis à 10^7 cellules CD3+/kg en l'absence d'une chimère > 95% et en l'absence de GVH aigue, avec un minimum de 6 semaines entre chaque injection.

1.10.5. PROPHYLAXIE ANTI-INFECTIEUSE RECOMMANDÉE

Il n'existe pas de recommandation prophylactique anti-infectieuse spécifique aux allogreffes à conditionnement atténué. Nous suivrons dans ce projet les recommandations éditées par le CDC d'Atlanta et la Société américaine de transplantation de cellules souches hématopoïétiques.⁴¹

Avant la sortie d'aplasie :

- **Zovirax :**
 - Si le patient et/ou le donneur ont une sérologie CMV positive en IgG : $500 \text{ mg/m}^2 \times 3 / \text{j}$ par voie intraveineuse autorisé selon les habitudes de chaque centre
 - Si le patient a une sérologie herpétique positive en IgG : $250 \text{ mg/m}^2 \times 2 / \text{j}$ par voie intraveineuse
- **Triflucan : 400 mg / j Per Os ou par voie intraveineuse**

Après la sortie d'aplasie :

- **Oracilline :** 1 million d'unités $\times 2 / \text{j}$ Per Os tant que le patient n'est pas vacciné contre le pneumocoque et tant qu'il est sous traitement immunosuppresseur
- **Bactrim Forte :** 1 cp $\times 3 / \text{semaine}$ Per Os au moins pendant 6 mois et tant que le patient est sous traitement immunosuppresseur et/ou tant que les lymphocytes TCD4 $< 200/\text{mm}^3$
- **Zelitrex 500 :** 1-0-1 / j à poursuivre selon les habitudes de chaque centre (maximum 1 an en l'absence de traitement immunosuppresseur).
- **Triflucan :** 400 mg / j Per Os à arrêter entre J75 et J90 post-greffe

1.11. CIRCUIT DES PRODUITS

Les pharmacies de chaque centre fourniront la fludarabine, le cyclophosphamide et la rituximab. Le conditionnement, l'étiquetage, le stockage et la dispensation de ces produits seront donc effectués selon les procédures de chaque établissement.

TRAITEMENTS ASSOCIES

1.12. TRAITEMENTS ASSOCIÉS AUTORISÉS

L'indication d'une prophylaxie de la maladie veino-occlusive sera laissée à l'appréciation de chaque centre. Une prévention par Héparine (100 U/kg/j par voie intraveineuse à la seringue électrique en continu) +/- Délursan est autorisée.

En post-allogreffe, un traitement prophylactique secondaire par Immunoglobulines polyvalentes en cas d'infections ORL ou respiratoires récidivantes et d'hypogammaglobulinémie est autorisé pour maintenir les gammaglobulines > 4 à 5 gr/l.

1.13. TRAITEMENTS ASSOCIÉS INTERDITS

L'utilisation de médicaments cytotoxiques ou d'anticorps monoclonaux autres que ceux définis dans cette étude est interdite.

CRITÈRES DE JUGEMENT

1.14. CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL

Survie globale à 2 ans

1.15. CRITÈRES DE JUGEMENT SECONDAIRES

- Survie sans progression à 2 ans
- La progression est définie selon les critères de Cheson¹ détaillés en annexe 1.
- Mortalité toxique (TRM) à 2 ans
- Réaction aigüe du greffon contre l'hôte de grade II-IV évaluée selon les critères de Seattle (Annexe 6)
 - Réaction chronique du greffon contre l'hôte évaluée selon les critères du NIH (Annexe 7)
 - Incidence de rechute à 2 ans
 - La rechute est définie selon les critères de Cheson¹ détaillés en annexe 1.
 - Morbidité de la greffe
 - La morbidité de la greffe inclue la maladie veino-occlusive, les infections bactériennes, les infections virales, les infections parasitaires, les infections mycologiques, les complications neurologiques, les complications cardio-vasculaires, les complications rénales, les complications hépatiques, les complications immuno-hématologiques.
 - Reconstitution hématologique
 - La reconstitution hématologique sera évaluée sur le chiffre de polynucléaires neutrophiles sanguins et le chiffre de plaquettes sanguines.
- Reconstitution immunologique

- La reconstitution immunologique sera évaluée sur l'électrophorèse des protéides sanguins, le dosage pondéral des immunoglobulines G, des immunoglobulines A, des immunoglobulines M, ainsi que sur l'étude des sous-populations lymphocytaires sanguines B et T.

- Chimérisme

- Le chimérisme sera évalué sur un prélèvement sanguin avec analyse sur les cellules mononucléées totales ainsi que sur les lymphocytes T.

- Estimer le taux d'effets indésirables graves (grades 3 et 4)

DÉROULEMENT DE LA RECHERCHE

1.16. CALENDRIER DE LA RECHERCHE

- Début des inclusions : novembre 2009
- Durée de la période d'inclusion : 3 ans
- Durée de participation de chaque patient : 2 ans
- Durée totale de la recherche : 5 ans

1.17. TABLEAU RÉCAPITULATIF DU SUIVI PATIENT

	Suivi post-allogreffe												
	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	V13
	Pré-inclusion J-30-J-15	Inclusion J-13	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M9	M12	M15	M18	M24
Consentement	✓												
Examen clinique¹	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Bilan biologique²	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Scanner TAP³	✓				✓			✓		✓		✓	✓
TEP Scanner au FDG⁴	✓												
Echocardiographie⁵	✓									✓			✓
EFR	✓				✓			✓		✓		✓	✓
BOM⁶	✓				✓								
Bilan radiologique⁷	✓												
Chimérisme⁸			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Sous-pop. Ly. B et T⁹					✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

V = visite, M = mois.

1 : Examen clinique : Indice de Karnofsky et performans status, examen des aires ganglionnaires superficielles, de la rate, du foie. Examen clinique complet. Après la greffe : signes cliniques de GVH aigue ou chronique, signes infectieux.

2 : Bilan biologique : NFS-plaquettes, TP, TCA, fibrinogène, Ionogramme sanguin, Ca, P, Glycémie, ASAT, ALAT, Phosphatases alcalines, GGT, Bilirubine totale, Bilirubine conjuguée, EPP sang avec sous-dosage des IgA, IgG, IgM, LDH, CRP. Le bilan biologique V1 comportera en plus β -HCG et un prélèvement de biologie moléculaire pour les marqueurs du chimérisme. Les bilans biologiques V1, V10, V13 comporteront en plus T3, T4, TSH, Fer sérique, Ferritine, Sérologies virales (HIV, EBV, CMV, HSV1+2, Hépatites B et C, HTLV1), sérologie toxoplasmose.

3 : Scanner thoraco-abdomino-pelvien

4 : La réalisation d'un TEP scanner au FDG est recommandée au bilan pré-allogreffe

5 : Un électrocardiogramme sera également réalisé lors du bilan V1.

6 : Biopsie ostéo-médullaire: A faire au bilan V1 si atteinte médullaire à la dernière rechute. A faire au bilan V5 si anormale au bilan V1.

7 : Radiographie thoracique, radiographie des sinus et orthopantomogramme à la recherche d'un foyer infectieux profond.

8 : Etude du chimérisme sur cellules mononucléées totales et sur cellules CD3+ circulantes.

9 : Etude des sous-populations lymphocytaires sanguines B et T par cytométrie de flux

1.18. VISITE DE PRÉ-INCLUSION

La visite de pré-inclusion est assurée par le médecin investigateur du centre incluant le patient. La visite de pré-inclusion a lieu entre 2 jours et au plus tard 17 jours avant la visite d'inclusion. Avant tout examen lié à

la recherche, l'investigateur recueille le consentement libre, éclairé et écrit du patient (ou de son représentant légal le cas échéant).

Lors de la visite de pré-inclusion, le médecin investigateur informe le patient (ou son représentant légal) et répond à toutes ses questions concernant l'objectif, la nature des contraintes, les risques prévisibles et les bénéfices attendus de la recherche. Il précise également les droits du patient dans le cadre d'une recherche biomédicale et vérifie les critères d'éligibilité. Un exemplaire de la note d'information et du formulaire de consentement sont alors remis au patient (ou à son représentant légal) par le médecin investigateur.

Après cette séance d'information, le patient (ou son représentant légal) dispose d'un délai de réflexion. Le médecin investigateur est responsable de l'obtention du consentement éclairé écrit du patient (ou de son représentant légal). Le formulaire de consentement doit être signé AVANT LA REALISATION DE TOUT EXAMEN CLINIQUE OU PARACLINIQUE NECESSITE PAR LA RECHERCHE.

Si le patient (ou son représentant légal) donne son accord de participation, ce dernier et l'investigateur inscrivent leurs noms et prénoms en clair, datent et signent le formulaire de consentement.

Les différents exemplaires de la note d'information et du formulaire de consentement sont alors repartis comme suit :

- Un exemplaire de la note d'information et du consentement signé est remis au patient (ou à son représentant légal).
- L'exemplaire original est conservé par le médecin investigateur (même en cas de déménagement du patient pendant la durée de la recherche) dans un lieu sûr inaccessible à des tiers, pour une durée de 30 ans après la fin de la recherche.
- A la fin des inclusions ou au plus tard à la fin de la recherche, un exemplaire de chaque formulaire de consentement est transmis au promoteur ou à son représentant selon des modalités communiquées en temps utile aux investigateurs.

Tout amendement qui modifie la prise en charge des patients ou les bénéfices, risques et contraintes de la recherche fait l'objet d'une nouvelle note d'information et d'un nouveau formulaire de consentement dont le recueil suit la même procédure que celle précitée.

1.19. VISITE D'INCLUSION

Correspond au début du conditionnement à l'allogreffe avec une injection de 375 mg/m² de Rituximab.

Cette visite comprend

- Un examen clinique complet
- Les examens biologiques suivants : NFS-plaquettes, TP, TCA, fibrinogène, Ionogramme sanguin, Ca, P, Glycémie, ASAT, ALAT, Phosphatases alcalines, GGT, Bilirubine totale, Bilirubine conjuguée, EPP sang avec sous-dosage des IgA, IgG, IgM, LDH, CRP.

Le conditionnement complet comporte Fludarabine et Cyclophosphamide à J-5, J-4 et J-3 ainsi que Rituximab à J-13, J-6, J+1 et J+8, J0 étant le jour de la greffe

1.20. VISITES DE SUIVI

Le suivi post-allogreffe se fera selon les habitudes de chaque centre.

Les visites de suivi dans le cadre de cette étude se feront aux mois 1 (M1), M2, M3, M4, M5, M6, M9, M12, M15, M18, M24. Il y aura un examen clinique complet et un bilan biologique comprenant NFS-plaquettes, TP, TCA, fibrinogène, Ionogramme sanguin, Ca, P, Glycémie, ASAT, ALAT, Phosphatases alcalines, GGT, Bilirubine totale, Bilirubine conjuguée, EPP sang avec sous-dosage des IgA, IgG, IgM, LDH, CRP à chaque visite.

Il y aura en plus un scanner thoraco-abdomino-pelvien et des épreuves fonctionnelles respiratoires à M3, M6, M9, M12, M18, M24.

Il y aura une échocardiographie à M12 et M24. Une étude du chimérisme sur sang total et sur la population sanguine CD3+ se fera à M1, M2, M3, M4, M5, M6, M9, M12, M15, M18, M24.

Un prélèvement sanguin pour études des sous-populations lymphocytaires B et T ainsi qu'une électrophorèse des protéines sériques se fera à M3, M4, M5, M6, M9, M12, M15, M18, M24.

1.21. règles d'arrêt de la recherche

Si 9 patients décédaient avant deux ans, l'association thérapeutique serait considérée comme inintéressante. Dans ce cas, le Comité Indépendant de surveillance de l'essai sera sollicité pour se prononcer sur l'arrêt de l'étude. Au contraire, l'essai sera poursuivi tant que le nombre de décès reste inférieur ou égal à 8. Dans le cas où l'étude serait interrompue, tous les patients inclus préalablement à cet arrêt continueront de bénéficier du suivi prévu par le protocole (2 ans).

1.21.1. DEVIATIONS AU PROTOCOLE

1.1.13. Arrêt prématuré et définitif de la procédure de l'étude

Un patient est considéré en arrêt de procédure quand il ne suit plus la procédure de l'étude mais qu'il continue le suivi prévu dans le cadre du protocole (visites, prélèvements, examens complémentaires...).

Les arrêts prématurés de procédure de l'étude doivent être notifiés rapidement au centre investigateur coordonnateur par fax via la fiche correspondante du cahier d'observation. Les raisons ainsi que la date de cet arrêt doivent être documentées.

Le patient qui arrête la procédure doit faire l'objet de la meilleure prise en charge possible compte tenu de son état de santé et de l'état des connaissances du moment.

1.1.14. Patient perdu de vue

Le centre investigateur coordonnateur doit être informé qu'un patient est perdu de vue via la fiche correspondante du cahier d'observation.

1.1.15. Autres déviations

Les déviations au protocole doivent être documentées et justifiées.

Sont considérées comme violations majeures les déviations portant sur :

- les aspects règlementaires,
- les critères d'éligibilité majeurs,
- le critère de jugement principal,

Toutes les violations majeures font l'objet d'une présentation au Conseil Scientifique de l'étude.

1.21.2. RETRAIT DE CONSENTEMENT ET ABANDON

Le patient qui souhaite abandonner ou retirer son consentement de participation à l'étude comme il est en droit de le faire à tout moment, n'est plus suivi dans le cadre du protocole, mais doit faire l'objet de la meilleure prise en charge possible compte tenu de son état de santé et de l'état des connaissances du moment.

1.1.16. Abandon

Un patient est considéré en abandon d'étude quand il refuse de poursuivre le suivi prévu dans le cadre du protocole.

L'investigateur doit identifier la cause de l'abandon et évalue s'il est possible de recueillir la variable sur laquelle porte le critère de jugement principal au moment de l'abandon. Les abandons d'étude doivent être notifiés rapidement au centre investigateur coordonnateur par fax via la fiche correspondante du cahier d'observation. Les raisons et la date d'abandon doivent être documentées.

1.1.17. Retrait de consentement

Lorsqu'un patient retire son consentement de participation à l'étude, l'investigateur doit contacter le centre investigateur coordonnateur. Les données concernant le patient sont retirées de la base de données conformément à la loi relative à l'informatique et aux libertés (loi n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée, article 38) et les échantillons biologiques sont détruits.

1.22. CONTRAINTES LIÉES À LA RECHERCHE ET INDEMNISATION ÉVENTUELLE DES PATIENTS

Les patients inclus dans cette étude ne pourront pas participer à une autre recherche biomédicale pendant les 2 ans post-greffe qui constitue le suivi dans cette étude.

GESTION DES EVENEMENTS INDESIRABLES ET DES FAITS NOUVEAUX

1.23. DÉFINITIONS

Événement indésirable (article R.1123-39 du code de la santé publique)

Toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche biomédicale, que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.

Événement indésirable grave (article R.1123-39 du code de la santé publique)

Tout événement indésirable qui :

entraîne la mort,

met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche,

nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation,

provoque une incapacité ou un handicap importants ou durables,

ou bien se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale,

et s'agissant du médicament, quelle que soit la dose administrée.

Effet indésirable inattendu (article R.1123-39 du code de la santé publique)

Tout effet indésirable du produit dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne concorde pas avec les informations figurant dans les dossiers de demande d'avis au CPP et de demande d'autorisation à l'autorité compétente.

Fait nouveau (arrêté du 24 mai 2006)

Nouvelle donnée de sécurité, pouvant conduire à une réévaluation du rapport des bénéfices et des risques de la recherche, ou qui pourrait être suffisant pour envisager des modifications des documents relatifs à la recherche, de la conduite de la recherche ainsi que, le cas échéant, dans l'utilisation du produit.

1.24. DESCRIPTION DES ÉVÉNEMENTS INDESIRABLES GRAVES ATTENDUS

Les événements indésirables graves attendus liés à l'allogreffe dans le cadre de ce protocole sont :

- décès du patient
- réaction aigue du greffon contre l'hôte grade II-IV
- réaction chronique du greffon contre l'hôte extensive
- rejet du greffon
- infection bactérienne, virale, mycologique ou parasitaire nécessitant une hospitalisation

- maladie veino-occlusive
- accident immuno-hématologique

Les événements indésirables graves attendus liés à l'administration du Rituximab sont :

- manifestation allergique grave de type choc anaphylactique, insuffisance respiratoire aigüe, œdème de Quincke ou urticaire étendu imposant une hospitalisation

Les événements indésirables graves attendus liés à l'évolution de la maladie sont :

- décès du patient du à la maladie
- rechute ou progression de la maladie

1.25. CONDUITE À TENIR EN CAS D'ÉVÉNEMENT INDÉSIRABLE OU DE FAIT NOUVEAU

L'investigateur doit notifier au promoteur, sans délai à partir du jour où il en a connaissance, tout événement indésirable grave ou tout fait nouveau, s'il survient :

- à partir de la date de signature du consentement,
- pendant toute la durée de suivi du patient prévue par la recherche,
- jusqu'à 24 mois post greffe, lorsqu'il est susceptible d'être dû à la recherche.

TYPE D'ÉVÉNEMENT	MODALITÉS DE NOTIFICATION	DÉLAI DE NOTIFICATION AU PROMOTEUR
EI non grave	Dans le cahier d'observation	Pas de notification immédiate
EIG attendu	Formulaire de déclaration d'EIG initiale + rapport écrit si nécessaire	Notification immédiate au promoteur
EIG inattendu	Formulaire de déclaration d'EIG initiale + rapport écrit si nécessaire	Notification immédiate au promoteur
Fait nouveau	Formulaire de déclaration + rapport écrit si nécessaire	Notification immédiate au promoteur
Grossesse	Formulaire de déclaration d'une grossesse	Dès confirmation de la grossesse

CHU de Bordeaux

Tél : 05 57 82 03 29

Fax : 05 56 79 49 26

Courriel : yann.ruter@chu-bordeaux.fr

Tous ces événements devront être suivis jusqu'à la **complète résolution**. Un complément d'information (fiche de déclaration complémentaire) concernant l'évolution de l'événement, si elle n'est pas mentionnée dans le premier rapport, sera envoyée au promoteur par l'investigateur.

La survenue d'une grossesse dans la période ou au décours immédiat d'une recherche ne constitue pas un EIG. Cependant, une grossesse doit être notifiée selon les mêmes modalités qu'un EIG car elle fera l'objet d'un suivi particulier jusqu'à son issue. Toute anomalie constatée sur le fœtus ou l'enfant sera alors notifiée. Toute interruption volontaire de grossesse (IVG), interruption médicale de grossesse (IMG) ou fausse couche doit faire l'objet d'une notification de grossesse, et si elle a nécessité une hospitalisation, elle doit être transmise selon les mêmes modalités qu'un EIG.

1.26. DÉCLARATION ET ENREGISTREMENT DES EIG INATTENDUS ET DES FAITS NOUVEAUX

Le promoteur/l'unité de vigilance déclare sans délai les EIG inattendus et les faits nouveaux survenus au cours de la recherche :

- à l'autorité compétente,

– au Comité de Protection des Personnes compétent. Le comité s'assure, si nécessaire, que les sujets participant à la recherche ont été informés des effets indésirables et qu'ils confirment leur consentement.

Pour les recherches portant sur un médicament, le promoteur/l'unité de vigilance enregistre dans la base de données EudraVigilance tous les EIG inattendus.

ASPECTS STATISTIQUES

1.27. CALCUL DE LA TAILLE D'ÉTUDE

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer la survie globale à deux ans associée à l'utilisation du rituximab en plus d'un conditionnement par fludarabine et cyclophosphamide chez des patients atteints de lymphome folliculaire en rechute chimiosensible. Dans cet essai, on utilisera une méthode adaptée du schéma en une étape de Fleming (A'Hern RP. Sample size tables for exact single-stage phase II designs. Statist. Med. 2001;20:859-866). Cette association thérapeutique serait rejetée si la survie était inférieure ou égale à 60% à deux ans. La procédure thérapeutique serait jugée intéressante si la survie était supérieure ou égale à 80%. A partir de ces éléments, avec un risque α de 5% et une puissance $1-\beta$ à 80%, il est nécessaire d'inclure 33 patients.

Si 9 patients décédaient avant deux ans, l'association thérapeutique serait considérée comme inintéressante, et l'étude serait arrêtée. Au contraire, l'étude sera poursuivie tant que le nombre de décès reste inférieur ou égal à 8.

Les patients n'ayant pas reçu le traitement à l'étude (Rituximab), ne seront pas comptabilisés dans les 33 patients. Si cela se produit, des patients supplémentaires seront inclus dans l'essai pour atteindre la taille d'étude souhaitée. Un amendement au protocole sera réalisé pour informer de l'augmentation de la taille d'étude.

1.28. MÉTHODES STATISTIQUES

1.28.1. MÉTHODES EMPLOYÉES

Les variables qualitatives seront décrites en termes d'effectif, de pourcentage et d'intervalle de confiance à 95% selon la loi binomiale exacte.

Les variables quantitatives seront décrites en termes d'effectif, moyenne, écart-type, et intervalle de confiance à 95% de la moyenne, médiane, étendue et étendue interquartile.

Les risques de première survenue des événements d'intérêt seront décrits en termes de probabilité de survenue et d'intervalle de confiance par la méthode de Kaplan-Meier. La date d'origine sera la date d'inclusion dans l'étude et le délai de survenue est la différence entre la date de diagnostic de l'événement et la date d'inclusion.

1.28.2. LOGICIELS UTILISÉS

Les analyses seront réalisées avec le logiciel SAS® (version n°9.1 et versions ultérieures).

1.28.3. DESCRIPTION DES INCLUSIONS ET DU SUIVI

Les patients pré-inclus et non inclus dans l'étude seront décrits et comparés aux patients inclus.

Le nombre de patients inclus, la courbe des inclusions (évolution du nombre des patients inclus entre la première et la dernière inclusion), le nombre de visites théoriques correspondant au nombre de patients inclus, le nombre de visites réellement effectuées et le rapport des deux (nombre de visites effectuées/nombre de visites théoriques) seront présentés. La durée cumulée de suivi sera calculée (somme du temps de participation pour chacun des patients inclus, c'est-à-dire de la différence, en nombre de jours, entre la date d'inclusion et la date des dernières nouvelles dans l'étude) et le rapport durée cumulée effective de suivi/durée cumulée attendue sera présenté.

1.28.4. PATIENTS INCLUS DANS L'ANALYSE

Ne pourront être exclus de l'analyse que les patients qui présentent au moins une des conditions suivantes :

- patients n'ayant jamais suivi la procédure de l'étude ;
- patients inclus à tort pour consentement non signé ;
- patients ayant retiré leur consentement.

Cette décision d'exclusion sera prise par le Conseil Scientifique après documentation de l'observation par le Centre de Méthodologie et de Gestion, en insu de l'évolution du patient après l'inclusion.

En dehors de ces exclusions, les patients décédés, perdus de vue ou ayant abandonné l'étude sera tous inclus dans l'analyse.

1.28.5. CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS À LA PRÉ-INCLUSION

Les patients seront décrits selon les variables suivantes :

- respect des critères d'éligibilité ;
- caractéristiques épidémiologiques ;
- caractéristiques cliniques ;
- caractéristiques biologiques ;
- caractéristiques de traitements ;

Une description des violations du protocole et des patients répartis selon ces violations sera faite.

Une description des causes de décès et d'abandon sera faite et les patients décédés, perdus de vue ou ayant abandonné l'étude seront décrits et comparés aux autres patients.

1.28.6. CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL

Le critère de jugement principal est la survie globale à deux ans.

Si 9 patients ou plus décèdent avant deux ans, l'association thérapeutique sera considérée comme inintéressante. Au contraire, l'association thérapeutique sera considérée comme intéressante si le nombre de décès à deux ans reste inférieur ou égal à 8.

La survie globale sera également estimée en termes de probabilité de survenue et d'intervalle de confiance par la méthode de Kaplan-Meier. La date d'origine sera la date d'inclusion dans l'étude et le délai de survenue est la différence entre la date de décès et la date d'inclusion.

1.28.7. CRITÈRES DE JUGEMENT SECONDAIRES

1.1.18. Mortalité toxique à deux ans

La mortalité toxique à deux ans sera estimée d'une part par une proportion selon la loi binomiale exacte et sera également estimée en termes de probabilité de survenue et d'intervalle de confiance par la méthode de Kaplan-Meier. La date d'origine sera la date d'inclusion dans l'étude et le délai de survenue est la différence entre la date de décès et la date d'inclusion.

1.1.19. Survie sans progression à deux ans

L'analyse estimera :

- La proportion de patients n'ayant pas présenté de décès quelle que soit la cause, ni de progression de la maladie et son intervalle de confiance à 95%, selon la loi binomiale exacte.
- Le risque de survenue de décès ou de progression de la maladie sera décrit en termes de probabilité de survenue et d'intervalle de confiance par la méthode de Kaplan-Meier. La date d'origine sera la date d'inclusion dans l'étude et le délai de survenue est la différence entre la date de décès ou de progression de la maladie et la date d'inclusion

1.1.20. Taux de morbidité de la greffe

On estimera le taux de morbidité et son intervalle de confiance à 95%, selon la loi binomiale exacte.

1.1.21. Incidence de la rechute à deux ans

On estimera l'incidence de la rechute et son intervalle de confiance à 95%, selon la loi binomiale exacte.

1.1.22. Reconstitution hématologique et immunologique

Le taux moyen de polynucléaires neutrophiles et de plaquettes et leurs intervalles de confiance à 95%. Le taux de lymphocytes B et T et leurs intervalles de confiance à 95%.

Dans les cas où l'hypothèse de la normalité des variables n'est pas vérifiée nous présenterons une estimation de la médiane et de l'écart interquartile.

1.1.23. Le taux de chimère

Le taux de chimère et son intervalle de confiance à 95%. Dans les cas où l'hypothèse de la normalité de la variable n'est pas vérifiée nous présenterons une estimation de la médiane et de l'écart interquartile.

1.1.24. Incidence de gvh aigue de grade II – iv

On estimera l'incidence de GVH aigue de grade II - IV et son intervalle de confiance à 95%, selon la loi binomiale exacte.

1.1.25. incidence de gvh chronique

On estimera l'incidence de GVH chronique et son intervalle de confiance à 95%, selon la loi binomiale exacte.

SURVEILLANCE DE LA RECHERCHE

1.29. CONSEIL SCIENTIFIQUE

1.29.1. COMPOSITION

Le conseil scientifique de l'étude est constitué des personnes suivantes : Dr Stéphane VIGOUROUX, Pr Noel MILPIED et le Pr. Geneviève CHENE.

1.29.2. RYTHME DES RÉUNIONS

Le Conseil Scientifique de l'essai se réunit avant le démarrage de l'étude puis au moins deux fois par an jusqu'à la clôture de l'étude, dont une fois entre un et deux mois après la date anniversaire de l'avis favorable donné à l'étude par l'autorité de santé pour validation du rapport annuel de sécurité.

1.29.3. RÔLE

- Il a pour mission de prendre toute décision importante à la demande de l'investigateur coordonnateur concernant la bonne marche de l'essai et le respect du protocole.
- Il vérifie le respect de l'éthique.
- Il s'informe auprès du Centre de Méthodologie et de Gestion et du centre investigateur coordonnateur de l'essai de l'état d'avancement de l'étude, des problèmes éventuels et des résultats disponibles.
- Il décide de toute modification pertinente du protocole nécessaire à la poursuite de l'étude, notamment :
 - *Les mesures permettant de faciliter le recrutement dans l'étude,*
 - *Les amendements au protocole avant leur présentation au CPP et à l'AFSSAPS,*
 - *Les décisions d'ouvrir ou de fermer des sites participant à l'étude,*
 - *Les mesures qui assurent aux personnes participant à l'étude la meilleure sécurité,*

- *La discussion des résultats et la stratégie de publication de ces résultats.*
- Il approuve la constitution et la composition du comité indépendant qui est proposée par l'investigateur coordonnateur au cours de ses premières réunions.
 - Le Conseil Scientifique peut proposer (après avis du Comité Indépendant) de prolonger ou d'interrompre l'étude en cas de rythme d'inclusion trop lent, d'un trop grand nombre de perdus de vue, de violations majeures du protocole ou bien pour des raisons médicales et/ou administratives. Il précise les modalités éventuelles du suivi prolongé des patients inclus dans l'étude.
 - S'il est proposé de réaliser de nouvelles études biologiques à partir du matériel de l'étude par les personnes y participant et lorsqu'elles n'ont pas été prévues par le protocole, le Conseil Scientifique les étudie et définit les conditions d'information des patients, d'accès aux données et les règles de publication des résultats.
 - En matière de surveillance de la tolérance des produits de l'essai ou de la stratégie thérapeutique, le Conseil Scientifique prend connaissance du rapport de tolérance annuel destiné à l'autorité de santé compétente et au Comité de Protection des Personnes, le discute et le valide.
 - A l'issue de la réunion, le président du Conseil Scientifique doit informer le promoteur des décisions arrêtées. Les décisions concernant un amendement majeur ou une modification de budget doivent être approuvées par le promoteur.

1.30. COMITÉ INDÉPENDANT DE SURVEILLANCE ET DE VALIDATION DES EVENEMENTS

1.30.1. COMPOSITION

Le comité indépendant de surveillance sera constitué avant le début de l'étude et sera composé d'un **hématologue**, du Dr Pascal OLIVIER (Pharmacologue) et du Dr Raphael Porcher (Saint-Louis APHP).

1.30.2. RYTHME DES RÉUNIONS

Le Comité Indépendant se réunit une première fois au démarrage de l'étude puis de façon régulière tout au long de l'étude, de sa propre initiative ou à la demande du Conseil Scientifique de l'essai ou du promoteur.

1.30.3. ROLE

Ce comité a un rôle consultatif pour conseiller l'investigateur coordonnateur et le conseil scientifique. Il donne un avis général sur la marche de l'étude. Il peut aider à prendre en cours d'étude les décisions difficiles pour lesquelles un jugement indépendant est souhaitable. Il peut donner un avis dans les circonstances suivantes :

- Avis sur un arrêt prématuré de l'étude (pour toxicité ou parce que l'essai n'est plus réalisable, ou parce que les éléments permettant de conclure sont déjà rassemblés) ;
- Avis sur des modifications profondes du protocole devenues nécessaires à cause du recrutement ou du suivi de l'étude, ou pour tenir compte de données scientifiques nouvelles ;
- Analyse intermédiaire : interprétation des résultats de l'analyse, demande d'analyses ou de données complémentaires de l'étude.

L'avis du Comité Indépendant est transmis par écrit au promoteur et au Conseil Scientifique.

Toute modification profonde du protocole est soumise au Comité Indépendant par le Conseil Scientifique de l'étude avant d'être soumise au promoteur puis au Comité de Protection des Personnes et à l'AFSSAPS.

Ce comité assurera également un rôle de Comité de validation des événements, en particulier, il reverra la survenue du critère de jugement principal : il sera chargé de valider les décès survenus au cours des deux ans de l'étude. Il s'appuiera en particulier sur les comptes-rendus d'imputabilité transmis par l'unité de sécurité des Recherches Biomédicales du CHU de Bordeaux (centre régional de pharmacovigilance).

1.31. CENTRE DE METHODOLOGIE ET DE GESTION

Le Centre de Méthodologie et de Gestion est l'Unité de Soutien Méthodologique à la Recherche Clinique et Epidémiologique du CHU de Bordeaux (USMR) (coordonnateur méthodologiste de l'étude : *Geneviève Chêne*).

1.31.1. COMPOSITION

L'équipe projet est composée d'un méthodologiste, d'un statisticien et d'un analyste programmeur.

1.31.2. RYTHME DES REUNIONS

Des réunions régulières de l'équipe projet permettent de suivre l'avancement de l'étude.

1.31.3. ROLE

L'équipe de l'USMR :

- collabore à la conception du protocole avec l'investigateur coordonnateur et supervise la conception méthodologique de l'étude.
- finalise la rédaction du protocole, des notes d'information et formulaires de consentement et du cahier d'observation avant soumission au CPP et à l'AFSSAPS.
- déclare sa mise en conformité à la méthodologie de référence MR-001 de la CNIL.
- réalise et gère la base de données informatique dédiée à l'étude.
- prépare en collaboration avec l'ARC de centre investigateur coordonnateur la mise en place et le suivi de l'étude, participa à la coordination de la logistique de l'étude
- effectue l'analyse statistique des données.
- participe aux publications et autres valorisations des résultats de l'étude.

Le Centre de Méthodologie et de Gestion, en collaboration avec l'ARC de centre coordonnateur et la DRCI participe à la préparation des dossiers facilitant la prise de décisions pour le Comité Indépendant de Surveillance, les résumés présentant l'état d'avancement de l'étude et les fichiers permettant l'analyse des données pour le Conseil Scientifique.

En collaboration avec l'ARC du centre coordonnateur, il informe le Conseil Scientifique du déroulement de l'essai, et prépare les réunions des différents comités et les assemblées générales des investigateurs.

1.32. CENTRE INVESTIGATEUR COORDONNATEUR

Le centre investigateur coordonnateur est situé dans le Service maladie du sang du CHU de Bordeaux et travaille en collaboration avec le Centre de Méthodologie et de Gestion (USMR)

Le centre coordonnateur est chargé du monitoring de l'étude (organisation et logistique de l'étude (cf § 14.1.2 Rôle de l'ARC du centre investigateur coordonnateur.)

Il informe le Conseil Scientifique et l'USMR du déroulement de l'étude, prépare les réunions des différents comités et les assemblées générales des investigateurs en collaboration avec l'USMR.

DROITS D'ACCÈS AUX DONNÉES ET DOCUMENTS SOURCE

1.33. ACCÈS AUX DONNÉES

Le promoteur est chargé d'obtenir l'accord de l'ensemble des parties impliquées dans la recherche afin de garantir l'accès direct à tous les lieux de déroulement de la recherche, aux données source, aux documents source et aux rapports dans un but de contrôle de qualité et d'audit par le promoteur.

Les investigateurs mettront à disposition les documents et données individuelles strictement nécessaires au suivi, au contrôle de qualité et à l'audit de la recherche biomédicale, à la disposition des personnes ayant

un accès à ces documents conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur (articles L.1121-3 et R.5121-13 du code de la santé publique).

1.34. DONNÉES SOURCE

Tout document ou objet original permettant de prouver l'existence ou l'exactitude d'une donnée ou d'un fait enregistrés au cours de la recherche est défini comme document source.

Répertoire dans le cadre de la recherche le type de document source (dossier médical, original de résultat d'examen biologique, compte-rendu d'examen d'imagerie...).

1.35. CONFIDENTIALITÉ DES DONNÉES

Conformément aux dispositions législatives en vigueur (articles L.1121-3 et R.5121-13 du code de la santé publique), les personnes ayant un accès direct aux données source prendront toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux médicaments expérimentaux, aux recherches, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus. Ces personnes, au même titre que les investigateurs eux-mêmes, sont soumises au secret professionnel.

Pendant la recherche biomédicale ou à son issue, les données recueillies sur les personnes qui s'y prêtent et transmises au promoteur par les investigateurs (ou tous autres intervenants spécialisés) seront rendues anonymes. Elles ne doivent en aucun cas faire apparaître en clair les noms des personnes concernées ni leur adresse.

Afin de respecter l'anonymat des patients, chaque patient se verra attribuer un code anonyme d'identification, composé du numéro de centre investigateur sur 2 chiffres et d'un numéro de patient 2 chiffres et d'un code lettre (4 lettres), construit à partir des initiales de ses nom et prénom à l'aide d'une procédure rendant le code anonyme. La procédure d'attribution du code anonyme est disponible dans le cahier d'observation.

Le promoteur s'assurera que chaque personne qui se prête à la recherche a donné son accord par écrit pour l'accès aux données individuelles la concernant et strictement nécessaires au contrôle de qualité de la recherche.

Si nécessaire, spécifier les modalités d'inscription au fichier national des personnes se prêtant à une recherche biomédicale.

CONTRÔLE ET ASSURANCE QUALITÉ

1.36. CONSIGNES POUR LE RECUEIL DES DONNÉES

Toutes les informations requises par le protocole doivent être consignées sur les cahiers d'observation et une explication doit être apportée pour chaque donnée manquante. Les données devront être recueillies au fur et à mesure qu'elles sont obtenues, et transcrites dans ces cahiers de façon nette et lisible.

Les données erronées relevées sur les cahiers d'observation seront clairement barrées et les nouvelles données seront copiées, à côté de l'information barrée, accompagnées des initiales, de la date et éventuellement d'une justification par l'investigateur ou la personne autorisée qui aura fait la correction.

Un cahier d'observation est attribué à chaque patient.

Un ensemble de consignes, facilitant le remplissage des fiches du cahier, la gestion et la logistique de la recherche est intégré au cahier d'observation.

Toutes les fiches du cahier d'observation doivent être complétées à partir du dossier médical, hormis les questionnaires spécifiques, par le médecin investigateur ou son représentant nommément désigné au fur et à mesure des visites (toutefois, les données recueillies restent sous la responsabilité du médecin investigateur principal du centre).

Dans le cadre de cet essai sont considérés comme document source : le dossier médical du receveur et du donneur, tous les comptes-rendus d'analyses biologiques (Immunologie, biologie moléculaire (chimérisme), etc.), les comptes-rendus d'imagerie (échographie cardiaque, Scanner TAP, TEP), les comptes-rendus d'histologie, les comptes-rendus médicaux concernant l'allogreffe (courriers médicaux, comptes-rendus de consultations, etc.).

1.37. SUIVI DE LA RECHERCHE

Le suivi de la recherche sera assuré par un technicien de recherche clinique. Il sera chargé, auprès de l'investigateur coordonnateur, de : la logistique et la surveillance de la recherche, l'établissement des rapports concernant son état d'avancement, la vérification de la mise à jour du cahier d'observation (demande d'informations complémentaires, corrections,...), l'envoi des prélèvements, la transmission des EIG au promoteur.

Il travaillera conformément aux procédures opératoires standardisées, en collaboration avec l'attaché de recherche clinique délégué par le promoteur.

1.38. CONTRÔLE DE QUALITÉ

Un attaché de recherche clinique mandaté par le promoteur visite de façon régulière chaque centre investigateur, lors de la mise en place de la recherche, une ou plusieurs fois en cours de recherche selon le rythme des inclusions et en fin de recherche. Lors de ces visites, les éléments suivants seront revus : consentement éclairé, respect du protocole de la recherche et des procédures qui y sont définies, qualité des données recueillies dans le cahier d'observation : exactitude, données manquantes, cohérence des données avec les documents source (dossiers médicaux, carnets de rendez-vous, originaux des résultats de laboratoire, etc,...), gestion des produits éventuels.

Toute visite fera l'objet d'un rapport de monitoring par compte-rendu écrit.

1.39. AUDIT ET INSPECTION

Un audit peut être réalisé à tout moment par des personnes mandatées par le promoteur et indépendantes des responsables de la recherche. Il a pour objectif de s'assurer de la qualité de la recherche, de la validité de ses résultats et du respect de la loi et des réglementations en vigueur.

Les investigateurs acceptent de se conformer aux exigences du promoteur et à l'autorité compétente en ce qui concerne un audit ou une inspection de la recherche.

L'audit pourra s'appliquer à tous les stades de la recherche, du développement du protocole à la publication des résultats et au classement des données utilisées ou produites dans le cadre de la recherche.

CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES

Le promoteur et l'(es) investigateur(s) s'engagent à ce que cette recherche soit réalisée en conformité avec la loi n°2004-806 du 9 août 2004, ainsi qu'en accord avec les Bonnes Pratiques Cliniques (I.C.H. version 4 du 1^{er} mai 1996 et décision du 24 novembre 2006) et la déclaration d'Helsinki (Principes éthiques applicables aux recherches médicales sur des sujets humains, Tokyo 2004).

La recherche est conduite conformément au présent protocole. Hormis dans les situations d'urgence nécessitant la mise en place d'actes thérapeutiques précis, l'(es) investigateur(s) s'engage(nt) à respecter le protocole en tous points en particulier en ce qui concerne le recueil du consentement et la notification et le suivi des événements indésirables graves.

Cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) Sud Ouest Outre Mer 3 le *date* et l'autorisation de l'Afssaps le *date*.

Le CHU de Bordeaux, promoteur de cette recherche, a souscrit un contrat d'assurance en responsabilité civile conformément aux dispositions de l'article L1121-10 du code de la santé publique.

Les données enregistrées à l'occasion de cette recherche font l'objet d'un traitement informatisé à l'USMR dans le respect de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés modifiées par la loi 2004-801 du 6 août 2004.

Cette recherche entre dans le cadre de la « Méthodologie de référence » (MR-001) en application des dispositions de l'article 54 alinéa 5 de la loi du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'information, aux fichiers et aux libertés. Ce changement a été homologué par décision du 5 janvier 2006. Le CHU de Bordeaux a signé un engagement de conformité à cette « Méthodologie de référence » en date du *date*.

- Cette recherche est enregistrée dans la base européenne EudraCT, conformément à l'art. L1121.15 du code de la santé publique.
- Cette recherche sera enregistrée sur le site <http://clinicaltrials.gov/>.

1.40. AMENDEMENT AU PROTOCOLE

Toute modification substantielle, c'est à dire toute modification de nature à avoir un impact significatif sur la protection des personnes, sur les conditions de validité et sur les résultats de la recherche, sur la qualité et la sécurité des produits expérimentés, sur l'interprétation des documents scientifiques qui viennent appuyer le déroulement de la recherche ou sur les modalités de conduite de celle-ci, fait l'objet d'un amendement écrit qui est soumis au promoteur ; celui-ci doit obtenir, préalablement à sa mise en œuvre, un avis favorable du CPP et une autorisation de l'autorité compétente.

Les modifications non substantielles, c'est à dire celles n'ayant pas d'impact significatif sur quelque aspect de la recherche que ce soit, sont communiquées au CPP à titre d'information.

Tous les amendements au protocole doivent être portés à la connaissance de tous les investigateurs qui participent à la recherche. Les investigateurs s'engagent à en respecter le contenu.

TRAITEMENT DES DONNÉES ET CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES RELATIVES À LA RECHERCHE

1.41. TRAITEMENT DES DONNÉES

Les données sont saisies en double saisie. La première saisie est réalisée sous EpiData, la validation est effectuée par un logiciel nommé DBS via un opérateur différent. Elle est réalisée par l'atelier de dactylo-codage de l'université Victor Segalen Bordeaux 2.

Les données sont validées conformément au plan de data management défini conjointement entre l'investigateur coordinateur et le Centre de Méthodologie et de Gestion des données (méthodologiste, data manager et statisticien). Les logiciels utilisés sont : ACCES© et SAS®.

Le processus de gel/dégel des données est réalisé conformément à la procédure mise en place dans le Centre de Méthodologie et de Gestion des données (gel des données brutes au format XML et sous forme de table SAS).

L'ensemble des données est sauvegardé chaque soir, avec conservation pendant 4 semaines, puis archivé mensuellement sur bande.

1.42. CONSERVATION DES DOCUMENTS RELATIFS À LA RECHERCHE

Les documents suivants relatifs à cette recherche sont archivés conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques :

Par les médecins investigateurs :

- pour une durée de 15 ans suivant la fin de la recherche
 - • Le protocole et les amendements éventuels au protocole
 - • Les cahiers d'observation
 - • Les dossiers source des participants ayant signé un consentement
 - • Tous les autres documents et courriers relatifs à la recherche
- pour une durée de 30 ans suivant la fin de la recherche
 - • L'exemplaire original des consentements éclairés signés des participants

Tous ces documents sont sous la responsabilité de l'investigateur pendant la durée réglementaire d'archivage.

Par le promoteur :

- pour une durée de 15 ans suivant la fin de la recherche
 - • Le protocole et les amendements éventuels au protocole
 - • L'original des cahiers d'observation
 - • Tous les autres documents et courriers relatifs à la recherche
- pour une durée de 30 ans suivant la fin de la recherche
 - • Un exemplaire des consentements éclairés signés des participants

Tous ces documents sont sous la responsabilité du promoteur pendant la durée réglementaire d'archivage.

Aucun déplacement ou destruction ne pourra être effectué sans l'accord du promoteur. Au terme de la durée réglementaire d'archivage, le promoteur sera consulté pour destruction. Toutes les données, tous les documents et rapports pourront faire l'objet d'audit ou d'inspection.

REGLES RELATIVES À LA PUBLICATION

1.43. COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES

L'analyse des données fournies par les centres investigateurs est réalisée par le centre de gestion des données, l'USMR. Cette analyse donne lieu à un rapport écrit qui est soumis au promoteur, qui transmettra au Comité de Protection des Personnes et à l'autorité compétente.

Toute communication écrite ou orale des résultats de la recherche doit recevoir l'accord préalable de l'investigateur coordonnateur et, le cas échéant, de tout comité constitué pour la recherche.

La publication des résultats principaux mentionne le nom du promoteur, de tous les investigateurs ayant inclus ou suivi des patients dans la recherche, des membres du(des) comité(s) constitué(s) pour la recherche et la participation éventuelle du laboratoire.

Il sera tenu compte des règles internationales d'écriture et de publication (Convention de Vancouver, février 2006).

Le Conseil Scientifique est seul compétent pour décider de mentionner dans les publications relatives à l'étude le nom de toute autre personne s'il le juge souhaitable. Il sera néanmoins tenu par les règles ou procédures de publication en vigueur dans les études du promoteur.

1.44. COMMUNICATION DES RÉSULTATS AUX PATIENTS

Conformément à la loi n°2002-303 du 4 mars 2002, les patients sont informés, à leur demande, des résultats globaux de la recherche.

1.45. CESSION DES DONNÉES

Le recueil et la gestion des données sont assurés par le centre de gestion des données, l'USMR. Les conditions de cession de tout ou partie de la base de données de la recherche sont décidées par le promoteur de la recherche et font l'objet d'un contrat écrit.

Le recueil et la gestion des données sont assurés par nom de la structure. Les conditions de cession de tout ou partie de la base de données de la recherche sont décidées par le promoteur de la recherche et font l'objet d'un contrat écrit.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007 Feb 10;25(5):579-86.
2. Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, Au WY, Bellei M, Brice P, Caballero D, Coiffier B, Conde-Garcia E, Doyen C, Federico M, Fisher RI, Garcia-Conde JF, Guglielmi C, Hagenbeek A, Haïoun C, LeBlanc M, Lister AT, Lopez-Guillermo A, McLaughlin P, Milpied N, Morel P, Mounier N, Proctor SJ, Rohatiner A, Smith P, Soubeyran P, Tilly H, Vitolo U, Zinzani PL, Zucca E, Montserrat E. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood*. 2004 Sep 1;104(5):1258-65.
3. Marcus R, Imrie K, Belch A, Cunningham D, Flores E, Catalano J, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005; 105:1417-23.
4. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, Schmitz N, Lengfelder E, Schmits R, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2005;106:3725-32.
5. Herold M, Haas A, Srock S, Nesper S, Al-Ali KH, Neubauer A, et al. Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil, and prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma: an East German Study Group Hematology and Oncology Study. *J Clin Oncol* 2007; 25:1986-92.
6. Lenz G, Dreyling M, Schiegnitz E, Forstpointner R, Wandt H, Freund M, et al. Myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission prolongs progression-free survival in follicular lymphoma: results of a prospective, randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2004;104:2667-74.
7. Deconinck E, Foussard C, Milpied N, Bertrand P, Michenet P, Cornillet-Lefebvre P, et al. High-dose therapy followed by autologous purged stem-cell transplantation and doxorubicin-based chemotherapy in patients with advanced follicular lymphoma: a randomized multicenter study by GOELAMS. *Blood* 2005;105:3817-23.
8. Sebban C, Mounier N, Brousse N, Belanger C, Brice P, Haioun C, et al. Standard chemotherapy with interferon compared to CHOP followed by high-dose therapy with autologous stem cell transplantation in untreated patients with advanced follicular lymphoma: the GELF-94 randomized study from the GELA. *Blood* 2006;108:2540-4.
9. Ladetto M, De Marco F, Benedetti F, Vitolo U, Patti C, Rambaldi A, et al. Prospective, multicenter randomized GITMO/IIL trial comparing intensive (R-HDS) versus conventional (CHOP-R) chemoimmunotherapy in high-risk follicular lymphoma at diagnosis: the superior disease control of R-HDS does not translate into an over-all survival advantage. *Blood* 2008 Apr 15;111(8):4004-13
10. van Oers MH, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, Kimby E, Gascoyne RD, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood*. 2006 Nov 15;108(10):3295-301.
11. Forstpointner R, Unterhalt M, Dreyling M, Böck HP, Repp R, Wandt H, et al. Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: Results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood*. 2006 Dec 15;108(13):4003-8.

12. Schouten HC, Qian W, Kvaloy S, Porcellini A, Hagberg H, Johnson HE, et al. High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. *J Clin Oncol* 2003;21:3918-27.
13. Rohatiner AZ, Nadler L, Davies AJ, Apostolidis J, Neuberg D, Matthews J, et al. Myeloablative Therapy With Autologous Bone Marrow Transplantation for Follicular Lymphoma at the Time of Second or Subsequent Remission: Long-Term Follow-Up. *J Clin Oncol*. 2007 Jun 20;25(18):2554-9.
14. [Van Besien K, Loberiza FR, Jr, Bajorunaite R, Armitage JO, Bashey A, Burns LJ et al.](#) Comparison of autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for follicular lymphoma. *Blood* 2003;102:3521-9.
15. Verdonck LF, Dekker AW, Lokhorst HM, Petersen EJ, Nieuwenhuis HK. Allogeneic versus autologous bone marrow transplantation for refractory and recurrent low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997;90:4201-5.
16. Hosing C, Saliba RM, McLaughlin P, Andersson B, Rodriguez MA, Fayad L, et al: Long-term results favor allogeneic over autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with refractory or recurrent indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2003;14:737-44.
17. Yakoub-Agha I, Fawaz A, Folliot O, Guillerme G, Quesnel B, Fenaux P, et al. Allogeneic bone marrow transplantation in patients with follicular lymphoma: a single center study. *Bone Marrow Transplant* 2002;30:229-34.
18. Toze CL, Barnett MJ, Connors JM, Gascoyne RD, Voss NJ, Nantel SH, et al. Long-term disease-free survival of patients with advanced follicular lymphoma after allogeneic bone marrow transplantation. *Br J Haematol* 2004;127:311-21.
19. Storb RF, Champlin R, Riddell SR, Murata M, Bryant S, Warren EH. Non-myeloablative transplants for malignant disease. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2001;:375-91. Review.
20. Storb R, Yu C, Wagner JL, Deeg HJ, Nash RA, Kiem HP, et al. Stable mixed hematopoietic chimerism in DLA-identical littermate dogs given sublethal total body irradiation before and pharmacological immunosuppression after marrow transplantation. *Blood*. 1997 Apr 15;89(8):3048-54.
21. Slavin S, Nagler A, Naparstek E, Kapelushnik Y, Aker M, Cividalli G, et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood* 1998;91:756-63.
22. Khouri IF, Saliba RM, Giralt SA, Lee MS, Okoroji GJ, Hagemester FB, et al. Nonablative allogeneic hematopoietic transplantation as adoptive immunotherapy for indolent lymphoma: low incidence of toxicity, acute graft-versus-host disease, and treatment-related mortality. *Blood* 2001;98:3595-99.
23. Robinson SP, Goldstone AH, Mackinnon S, Carella A, Russell N, de Elvira CR, et al. Chemoresistant or aggressive lymphoma predicts for a poor outcome following reduced-intensity allogeneic progenitor cell transplantation: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation. *Blood* 2002;100:4310-6.
24. Morris E, Thomson K, Craddock C, Mahendra P, Milligan D, Cook G, et al. Outcomes after alemtuzumab-containing reduced-intensity allogeneic transplantation regimen for relapsed and refractory non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2004;104:3865-71.
25. Maris MB, Sandmaier BM, Storer B, Agura E, Wade J, Maziarz RT, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning for relapsed or refractory follicular lymphoma [abstract]. *Blood* 2005;106(Suppl 1):329a
26. Vigouroux S, Michallet M, Porcher R, Attal M, Ades L, Bernard M, et al. Long-term outcomes after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for low-grade lymphoma: a survey by the French Society of Bone Marrow Graft Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC). *Haematologica*. 2007 May;92(5):627-34.

27. Robinson SP, Schmitz N, Taghipour G. Reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for Hodgkin's disease. Outcome depends primarily on disease status at the time of transplantation [abstract]. *Blood* 2004;104(Suppl 1):639a
28. Khouri IF, McLaughlin P, Saliba RM, Hosing C, Korbling M, Lee MS, Medeiros LJ, Fayad L, Samaniego F, Alousi A, Anderlini P, Couriel D, de Lima M, Giralt S, Neelapu SS, Ueno NT, Samuels BI, Hagemeister F, Kwak LW, Champlin RE. Eight-year experience with allogeneic stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma after nonmyeloablative conditioning with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab. *Blood*. 2008 Jun 15;111(12):5530-6.
29. Ferrara JL, Yanik G. [Acute graft versus host disease: pathophysiology, risk factors, and prevention strategies. Clin Adv Hematol Oncol. 2005 May;3\(5\):415-9, 428.](#)
30. Schultz KR, Paquet J, Bader S, HayGlass KT. Requirement for B cells in T cell priming to minor histocompatibility antigens and development of graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*. 1995 Aug;16(2):289-95.
31. Kamble R, Oholendt M, Carrum G. Rituximab responsive refractory acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006 Nov;12(11):1201-2.
32. Christopheit M, Schütte V, Theurich S, Weber T, Grothe W, Behre G. Rituximab reduces the incidence of acute graft-versus-host disease. *Blood*. 2009 Mar 26;113(13):3130-1.
33. Iori AP, Torelli GF, De Propriis MS, Milano F, Pupella S, Gozzer M, Mancini F, Milani ML, Intoppa S, Cerretti R, Lucarelli B, Valle V, Malandrucolo L, Iannella E, Arleo E, Guarini A, Foà R. B-cell concentration in the apheresis product predicts acute graft-versus-host disease and treatment-related mortality of allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Transplantation*. 2008 Feb 15;85(3):386-90
34. Kebriaei P, Saliba RM, Ma C, Ippoliti C, Couriel DR, de Lima M, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation after rituximab-containing myeloablative preparative regimen for acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2006 Aug;38(3):203-9.
35. Khouri IF, Lee MS, Saliba RM, Andersson B, Anderlini P, Couriel D, et al. Nonablative allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: impact of rituximab on immunomodulation and survival. *Exp Hematol*. 2004 Jan;32(1):28-35.
36. Escalón MP, Champlin RE, Saliba RM, Acholonu SA, Hosing C, Fayad L, et al. Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic transplantation: a promising salvage therapy for patients with non-Hodgkin's lymphoma whose disease has failed a prior autologous transplantation. *J Clin Oncol*. 2004 June 15;22(12):2419-23.
37. Przepiorcka D, Devine S, Fay J, Uberti J, Wingard J. Practical considerations in the use of tacrolimus for allogeneic marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1999 Nov;24(10):1053-6. Review.
38. Mandigers CM, Verdonck LF, Meijerink JP, Dekker AW, Schattenberg AV, Raemaekers JM. Graft-versus-lymphoma effect of donor lymphocyte infusion in indolent lymphomas relapsed after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003;32:1159-63.
39. van Besien KW, de Lima M, Giralt SA, Moore DF Jr, Khouri IF, Rondon G et al. Management of lymphoma recurrence after allogeneic transplantation: the relevance of graft-versus-lymphoma effect. *Bone Marrow Transplant*. 1997 May;19(10):977-82.
40. Issa F, Khouri, Ming-Sheng Lee, Rima M. Saliba, Sandra A. Acholonu, Rosamar Valverde et al. Non-Myeloablative Allogeneic Transplantation (NMT) with T-Cell Replete Graft for Relapsed Chemosensitive Follicular Lymphoma (FL): Donor Lymphocyte Infusion (DLI) To Convert Stable Mixed Chimerism to Full Donor Chimerism Is Not Necessary in the Absence of Disease Progression. Abstract 3659, 2005, ASH meeting

41. Sullivan KM, Dykewicz CA, Longworth DL, Boeckh M, Baden LR, Rubin RH, et al. Preventing opportunistic infections after hematopoietic stem cell transplantation: the Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Diseases Society of America, and American Society for Blood and Marrow Transplantation Practice Guidelines and beyond. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2001;:392-421.

ANNEXE

ANNEXE 1 : LES CRITÈRES DE RÉPONSE POUR LES LYMPHOMES FOLLICULAIRES CHESON ET AL, J CLIN ONCOL. 2007 FEB 10;25(5):579-86

La tomographie par émission de positons n'est pas recommandée pour évaluer la réponse au traitement dans les lymphomes folliculaires

A / Réponse complète : tous les critères suivants doivent être présents

→ Disparition complète de tous les signes cliniques liés au lymphome

→ Tous les ganglions et toutes les masses tumorales doivent avoir régressé sur un scanner à une taille ≤ 1.5 cm dans leur plus grand diamètre pour les ganglions ou masses tumorales > 1.5 cm avant traitement. Les ganglions atteints mesurant 1.1 à 1.5 cm dans leur plus grand axe et plus de 1cm dans leur plus petit axe doivent avoir régressé ≤ 1 cm dans leur plus petit axe après traitement.

→ La rate et le foie ne doivent pas être palpable et leur taille doit être normal au scanner. Un aspect nodulaire présent avant traitement doit avoir disparu.

→ La biopsie ostéo-médullaire doit être normale sur le plan morphologique et immunohistochimique si elle était envahie avant traitement. La cytométrie de flux n'est pas un examen standard d'évaluation de l'infiltrat médullaire.

B / Réponse partielle : tous les critères suivants doivent être présents

→ Réduction d'au moins 50% de la somme du produit des diamètres des 6 ganglions ou masses ganglionnaires les plus importants. Ces ganglions ou masses doivent être mesurables dans au moins deux dimensions perpendiculaires, doivent si possibles être localisés dans des endroits différents, et doivent inclure les aires médiastinale et rétropéritonéale quand ces sites sont atteints

→ Il ne doit pas y avoir d'augmentation de taille ni des autres ganglions, ni de la rate, ni du foie.

→ Réduction d'au moins 50% de la somme du produit des diamètres des nodules spléniques ou hépatiques. Régression d'au moins 50% du plus grand diamètre transverse pour les nodules uniques.

→ Absence de maladie mesurable dans les organes autres que le foie et la rate.

→ L'évaluation de l'envahissement médullaire est inapproprié pour la définition de la réponse partielle si les patients avaient une atteinte médullaire avant traitement. Les patients qui ont tous les critères de RC mais avec un envahissement médullaire morphologique persistant seront considérés comme répondeurs partiels.

→ Il ne doit pas y avoir de nouvelles localisations de la maladie.

C / Maladie stable

→ Absence d'au moins un critère de réponse complète ou de réponse partielle sans critère pour une maladie progressive.

D / Progression (après réponse partielle ou maladie stable) ; Rechute (après réponse complète)

Un ganglion doit être considéré pathologique si le plus long diamètre est > 1.5 cm quel que soit la longueur du plus petit diamètre. Si un ganglion a un plus grand diamètre entre 1.1 et 1.5 cm, il ne doit être considéré comme pathologique que si le plus petit diamètre est > 1 cm. Les ganglions avec deux diamètres ≤ 1 cm ne sont pas pathologiques.

→ Apparition de toute nouvelle lésion > 1.5 cm pendant ou à la fin du traitement même si les autres lésions ont diminué en taille.

→ Augmentation d'au moins 50% de la somme du produit des diamètres des ganglions préalablement envahis, par rapport au nadir. Pour que la maladie soit progressive, un ganglion avec un petit diamètre < 1 cm doit augmenter d'au moins 50% et à une taille de 1.5×1.5 cm ou plus de 1.5 cm dans le grand diamètre.

→ Augmentation d'au moins 50% du diamètre le plus long de tout ganglion atteint préalablement > 1 cm dans son diamètre le plus court.

ANNEXE 2 :DIAGNOSTIC DE LA GVH AIGUE

Stade	Rash cutané	Bilirubine	Diarrhée
+	< 25% sc*	34 - 50 µmol/l	500 - 1000 ml / j ou nausées
++	25-50% sc	51 - 101 µmol/l	1000 - 1500 ml / j
+++	généralisé	102 - 254 µmol/l	> 1500 ml / j
++++	décollement	≥ 255 µmol/l	douleur, iléus

* Calcul de la surface corporelle pour un adulte par la règle des 9% :

→ Chaque élément suivant représente 9% de la surface corporelle :

- Ensemble Tête + Nuque
- Chaque membre supérieur
- Face antérieure du thorax
- Face postérieure du thorax
- Face antérieure de l'abdomen (abdomen + pelvis + organes génitaux externes)
- Face lombaire + Fesses
- Face antérieure de chaque membre inférieur
- Face postérieure de chaque membre inférieur

Grade	Peau	Foie	Digestif
0	0	0	0
I	+ à ++	0	0
II	+ à +++	+	+
III	++ à +++	++ à +++	++ à +++
IV	+ à ++++	++ à ++++	++ à ++++

Critères de Seattle, adaptés de [Glucksberg H, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. Transplantation. 1974 Oct;18\(4\):295-304.](#)

ANNEXE 3 : DIAGNOSTIC DE LA GVH CHRONIQUE

Organe ou Site	Diagnostic (suffisant pour le diagnostic de cGVH)	Distinctif (vu dans la cGVH mais insuffisant pour le diagnostic de cGVH)	Autres signes (de cGVH si diagnostic par ailleurs confirmé)	Signes communs aux aGVH et cGVH
Peau	Poikilodermie Lichen-plan Sclérodermie	Dépigmentation	Troubles sudation Ichtyose Keratose pilaire Hypopigmentation Hyperpigmentation	Erythème Rash maculo-pap. Prurit
Ongles		Dystrophie Onycholyse Perte		
Cheveux, poils		Chute	Cheveux gris	
Bouche	Lichen Plaques hyperkératosiques Sclérose limitant les mouvements	Xérostomie Mucocèle Atrophie muqueuse Ulcères Pseudomembranes		Gingivite Mucite Erythème Douleur
Yeux		Sécheresse Sensations grains de sable Kerato conjonctivite	Photophobie Hyperpigmentation péri-orbitaire Blépharite	
Organes génitaux	Lichen-plan Cicatrice ou sténose vaginale	Erosions Fissures Ulcères		
Tractus gastro intestinal	Palmatore oesoph. Stenose oesoph.		Insuff. pancréa.	Anorexie Nausées Vomissements Diarrhée Amaigrissement
Foie				Cytolyse Cholestase
Poumons	Bronchiolite oblitérante (diagno par biopsie pulmonaire)			BOOP
Muscles Fascia Articulations	Fasciite Raideur articulaire	Myosite Polymyosite	Oedème Crampes Arthralgie	
Hématopoïèse			Thrombopénie Eosinophilie Lymphopénie Hypo ou hyper-Gammaglob. AHAI, PTI	
Autres			Epanchements Neuropathie Synd néphrotique Myasthénie TDR cardiaques Insuff cardiaque	

Filipovich AH, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. Biol Blood Marrow Transplant. 2005 Dec;11(12):945-56.

ANNEXE 4 : PERFORMANS STATUS (ECOG)

0 = Activité normale, sans restriction

1 = Patient capable de réaliser des petits travaux, ambulatoires

2 = Patient incapable de travailler, capable de s'occuper de lui-même, debout plus de 50% du temps de veille

3 = Patient confiné au lit ou au fauteuil plus de 50% du temps de veille

4 = Patient confiné au lit et incapable de s'occuper de lui-même

Indice de Karnofsky

Capable de mener une Activité normale	100%	Activité normale, pas de signes de la maladie
	90%	Activité normale, signes mineurs de la maladie, autonomie totale
	80%	Activité normale avec effort, signes mineurs de la maladie, autonomie totale
Incapable de travailler, capable De vivre à domicile et d'assumer Ses besoins personnels Une assistance variable est Nécessaire	70%	Se prend en charge, pas d'activité normale, autonome mais à stimuler
	60%	Aide occasionnelle, prend en charge la plupart des besoins, semi-autonome
	50%	Aide suivie et soins médicaux fréquents, semi-autonome
	40%	Handicapé, nécessite une aide et des soins particuliers
Incapable de s'occuper de lui- Même, nécessite des soins Hospitaliers ou l'équivalent	30%	Sévèrement handicapé, dépendant
	20%	Très malade, soutien actif, absence totale d'autonomie
	10%	Moribond