



Greffe de cellules-souches hématopoïétiques haplo-identiques : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC)

Stéphanie Nguyen¹, Yves Chalandon², Claude Lemarie^{3,4}, Sophie Simon⁵, Dominique Masson⁶,
Nathalie Dhedin⁷, Felipe Suarez^{8,9}, Barbara Renaud¹⁰, Amandine Charbonnier¹¹, Nabil Yafour^{12,13},
Sylvie François¹⁴, Rémy Duléry^{15,16}, Didier Blaise¹⁷, Ibrahim Yakoub-Agha^{18,19}, Marie-Thérèse Rubio^{20,21}

Reçu le 23 août 2016

Accepté le 1^{er} septembre 2016

Disponible sur internet le :
11 novembre 2016

1. Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, service d'hématologie, 83-89, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France
2. Hôpitaux universitaires Genève (HUG), faculté de médecine, service d'hématologie, rue Gabrielle-Perret-Gentil 4, 1211 Genève 4, Suisse
3. Centre de thérapie cellulaire, institut Paoli-Calmettes, 232, boulevard de Ste-Marguerite, 13009 Marseille, France
4. Centre d'investigations cliniques en biothérapie, CBT-1409, 13009 Marseille, France
5. EFS Alpes Méditerranée, laboratoire d'histocompatibilité, 149, boulevard Baille, 13001 Marseille, France
6. EFS Rhône Alpes Grenoble, laboratoire d'histocompatibilité, 29, avenue Maquis-du-Grésivaudan, 38701 La Tronche, France
7. Hôpital Saint-Louis, unité hématologie adolescents jeunes adultes, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France
8. Hôpital universitaire Necker-Enfants malades, AP-HP, service d'hématologie adulte, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris cedex 15, France
9. Université Paris Descartes, institut Imagine, Paris Sorbonne Cité, Inserm U1163, CNRS ERL 8254, 75015 Paris, France
10. CHU St.-Eloi, coordination de la greffe, 80, avenue Augustin-Fliche, 34090 Montpellier, France
11. CHU groupe hospitalier Sud, hématologie clinique, D408, 80054 Amiens, France
12. Établissement hospitalier et universitaire 1^{er}-Novembre-1954, service d'hématologie et de thérapie cellulaire, BP 4166, 31000 Ibn Rochd, Oran, Algérie
13. Université d'Oran 1, Ahmed Ben Bella, faculté de médecine, Oran, Algérie
14. CHU d'Angers, maladies du sang, rue Larrey, 49000 Angers, France
15. Hôpital Saint-Antoine, service d'hématologie clinique et thérapie cellulaire, 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, 75012 Paris, France
16. Université Pierre-et-Marie-Curie, UMRs 938 Inserm, 75006 Paris, France
17. Institut Paoli-Calmette, unité de greffe, 232, boulevard de Sainte-Marguerite, 13009 Marseille, France
18. CHU de Lille, maladies du sang, hématologie, 2, avenue Oscar-Lambret, 59000 Lille, France
19. Faculté de médecine, université Lille 2, LIRIC, Inserm U995, place Verdun, 59045 Lille, France
20. Hôpital Brabois, service d'hématologie et de médecine interne, rue du Morvan, 54500 Vandœuvre-les-Nancy, France
21. CHRU Nancy, université de Lorraine, CNRS UMR 7365, 54500 Vandœuvre-les-Nancy, France

Correspondance :

Stéphanie Nguyen, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, service d'hématologie, 83-89, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France.
stephanie.nguyen-quoc@aphp.fr

Mots clés

Greffe de cellules-souches
hématopoïétiques
Donneur haplo-identique
Choix du donneur
Type de greffon
Conditionnements et
indications

Keywords

Hematopoietic stem cell
transplantation
Haploidentical donor
Choice of donor
Type of stem cell graft
Conditioning regimens and
indications

Résumé

Les greffes de cellules-souches hématopoïétiques (CSH) haplo-identiques connaissent un essor important ces dernières années du fait d'une amélioration des procédures permettant une diminution de la réaction du greffon contre l'hôte (GVH) et de la mortalité liée à la greffe (TRM). Ces progrès ont en particulier été observés avec l'utilisation de CSH non T déplétées, associée à une déplétion T in vivo par administration de cyclophosphamide à forte dose en postgreffe (HD-Cy). Nous avons analysé les données de la littérature concernant essentiellement l'approche HD-Cy afin d'émettre des recommandations. Les critères de choix du donneur sont par ordre de priorité : absence d'anticorps dirigés contre le donneur (DSA) et prioriser : les couples séronégatifs pour le CMV, une greffe ABO matchée en cas de désérythrocytation, un donneur masculin si receveur masculin, un donneur jeune. Il n'existe pas d'argument formel en faveur de l'utilisation d'un greffon de moelle versus cellules-souches périphériques (CSP) après conditionnement non myéloablatif alors qu'en myéloablatif l'incidence de la GVH semble plus élevée avec des CSP sans impact évident sur la survie. Les résultats des greffes haplo-identiques, confirmés par plusieurs équipes, sont intéressants dans les lymphomes (notamment Hodgkin) et les leucémies aiguës. Le devenir des patients dépend de l'âge, du statut à la greffe et de l'intensité du conditionnement. À même niveau de risque, les résultats des greffes haplo-identiques semblent comparables aux greffes HLA matchées, posant la question du caractère « alternatif » de ces greffes. Dans tous les cas, nous recommandons d'inclure dans les protocoles prospectifs.

Summary**Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation: Guidelines from the Francophone society of marrow transplantation and cellular therapy (SFGM-TC)**

Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is being increasingly used due to improvement of the transplantation procedures allowing a reduction of graft-versus-host-disease (GVHD) and of transplant-related mortality (TRM). Such improvements have been particularly observed after administration of T-replete HSCT graft associated to an in vivo T cell depletion by the administration of high-doses of cyclophosphamide (HD-Cy) after transplantation. Here, we have analyzed the results of haplo-identical T replete HSC transplants, in particular, when performed with post-transplant HD-Cy in order to provide recommendations for the clinical practice. Criteria of choice for a haploidentical donor by priority order are absence of donor-specific antibodies (DSA) and to prioritize: CMV seronegative recipient/donor couples, ABO matching in case of deserythrocytation, male donor for a male recipient, the youngest donor. There is no clear argument in favor of the use of bone marrow versus peripheral blood stem cells (PBSC) after non myeloablative conditioning regimen, while after ablative conditioning PBSC seem to be associated with higher risks of GVHD without obvious impact on survival. Results of haploidentical HSCT, confirmed by several groups, are interesting in lymphomas (in particular Hodgkin disease) and for acute leukemia. Outcomes of patients rely on age, disease status at transplant and conditioning intensity. At equivalent disease risk, results of haploidentical HSCT seem comparable to those of HLA matched HSCT, raising the question of the classification of such transplants as alternatives. In all cases, we recommend to include patients in prospective clinical trials.

Introduction : état actuel de la question

Les greffes de CSH haplo-identiques connaissent un essor considérable en Europe depuis 2010 et en France depuis 2012 au détriment des greffes de sang placentaire, mais également des

greffes non apparentées avec un donneur 9/10 avec une inversion des courbes depuis 2012. Ainsi, en France, 243 greffes haplo-identiques ont été réalisées en 2015 (chiffres non définitifs sur 20 centres), contre 144 en 2014, 92 en 2013, 40 en 2012 et 17 en 2011 (figure 1a et b).

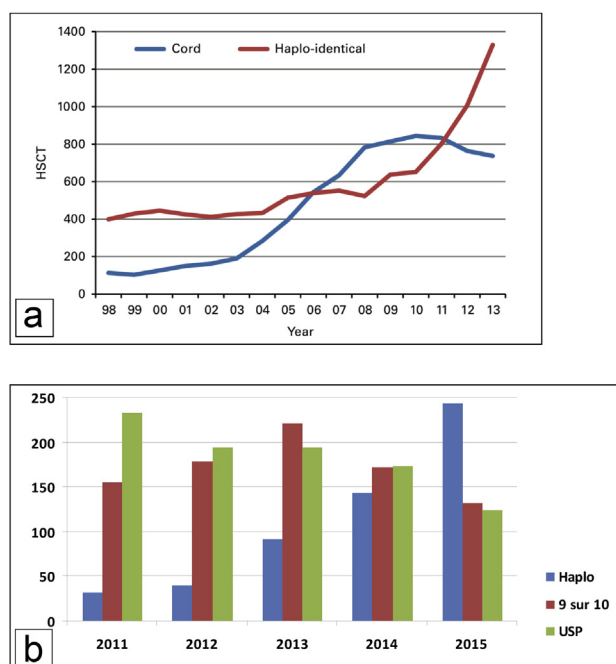


FIGURE 1
a : évolution des greffes haplo-identiques et de sang placentaire en Europe (3) ; b : évolution des greffes alternatives : donneur fichier 9/10, haplo-identique et sang placentaire en France

Les raisons d'un tel essor sont le développement de nouvelles modalités de traitement qui ont considérablement diminué la toxicité de ces greffes ainsi que la simplicité technique des procédures du fait de l'utilisation de greffons de cellules-souches hématopoïétiques (CSH) non manipulés. Deux approches ont été développées : l'une basée sur l'utilisation de SAL à fortes doses et d'un greffon de moelle primée par du G-CSF (équipe de Pékin), l'autre basée sur l'administration de Cyclophosphamide à fortes doses en postgreffe (HD-Cy : High dose Cyclophosphamide), associée à l'injection d'un greffon de moelle (équipe de

Baltimore). La SFGM-TC avait émis les recommandations suivantes en 2013 :

- avoir à l'esprit que les greffes haplo-identiques restent des greffes « alternatives » aux greffes « classiques » et à ce titre n'ont aucun caractère d'obligation ou de consensus ;
- le schéma associant un conditionnement non myéloablatif et l'injection d'un greffon de moelle osseuse proposé par l'équipe de Baltimore semble peu toxique et réalisable pour les centres souhaitant expérimenter ce type de greffe ;
- il est nécessaire de proposer des protocoles prospectifs afin d'inclure la majorité des patients allogreffés à partir d'un donneur haplo-identique et homogénéiser les pratiques [1,2].

Le but de ce nouvel atelier est de refaire le point sur les développements récents des greffes haplo-identiques concernant notamment les points suivants : quels sont les critères de choix du donneur, quel greffon choisir (CSP ou moelle osseuse), quels conditionnements choisir pour quelle indication ? Faisabilité et place des DLI ?

En dehors des données propres au choix du donneur, nous nous sommes basés sur les résultats obtenus avec HD-Cy postgreffe, approche qui a été préférentiellement choisie en France.

Méthodologie

Nous nous sommes basés sur une revue de la littérature ainsi que sur l'analyse du retour d'expérience de 10 centres de greffe de la SFGM-TC et 1 centre algérien (correspondant aux membres participants à l'atelier).

La littérature concernant le choix du donneur dans le cadre des greffes haplo-identiques avec HD-Cy postgreffe est assez peu abondante et aucune étude prospective comparative n'est disponible à ce jour. Par conséquent, les recommandations émises seront à revoir dès que davantage de données auront été publiées.

Résultats : revue bibliographique

Choix du donneur

Influence de la présence d'anticorps anti-HLA du patient dirigés contre le donneur (DSA)

Les trois études récentes [3-5] ayant rapporté l'influence des DSA sur le devenir des patients greffés avec des CSH haplo-identiques non T-déplétées avec ou sans HD-Cy postgreffe concluent à un impact péjoratif de la présence de DSA sur le délai et l'incidence de prise de greffe, confirmant les données préalablement publiées en greffes non apparentées [6-8].

Dans tous les cas, le risque de non prise est corrélé au taux de DSA analysé par méthode Luminex (résultat rendu en MFI). En cas de DSA, il est nécessaire de réaliser des tests complémentaires pour évaluer le risque de non prise de la greffe (test de *cross match* par technique FACS ou test cellulaire de lymphocytotoxicité [LCT]).

Le risque de non prise peut être schématiquement résumé comme suit :

Glossaire

CSH	cellules-souches hématopoïétiques
GvH	Graft versus Host Disease
TRM	Toxicity Related Mortality
SAL	sérum antilymphocytaire
HD-Cy	High Dose Cyclophosphamide (cyclophosphamide à fortes doses en postgreffe)
CMV	Cytomégalovirus
DSA	Donor Specific Antibody (anticorps présents chez le receveur et dirigés contre le HLA du donneur)
CSP	Cellules-souches périphériques
RIC	Reduced Intensity Conditioning
MAC	Myeloablative Conditioning

- absence de risque : $MFI < 1\ 000$;
- risque faible : $1000 < MFI < 5000$ (avec *cross match* FACS et LCT -) ;
- risque moyen : $5000 < MFI < 10\ 000$ (avec *cross match* FACS + mais LCT -) ;
- risque élevé : $MFI > 10\ 000$ (*cross match* FACS+ et LCT +).

Il existe peu de données dans la littérature concernant les procédés de désensibilisation en cas de DSA élevés. Les approches publiées comportent des injections de rituximab associées aux échanges plasmatiques [5], des transfusions de plaquettes à fortes doses [4], ou une association d'échanges plasmatiques, de perfusions d'immunoglobulines à fortes doses, de mycophenolate mofétil et de tacrolimus dans les 2 semaines précédant la greffe [3,9]. À noter une approche intéressante rapportée par Anurathapan et al. chez des enfants thalassémiques [10]. Les patients recevaient 2 cycles de traitements immunosuppresseurs prégreffe comportant de la fludarabine et de la dexaméthasone, suivis d'un conditionnement associant busulfan, fludarabine, SAL, un greffon de CSP haplo-identique non manipulé avec HDCy, puis tacrolimus (ou sirolimus) et MMF [10]. Ce conditionnement était proposé quel que soit le taux de DSA avec une bonne prise de greffe chez 29/31 patients.

Influence du nombre et du type de mismatch HLA

L'influence du nombre et/ou du type de *mismatch* HLA sur l'évolution des greffes haplo-identiques non T déplétées avec ou sans HD-Cy postgreffe sont contradictoires mais n'ont pas été analysées dans les mêmes sous-groupes de patients (1 *mismatch* vs 2-3, 2 *mismatch* vs 3) [11-15].

Toutefois, aucune de ces études ne montre d'impact défavorable du nombre de *mismatch* HLA sur la survie ou l'incidence de GVH. À noter qu'un atelier spécifique au HLA et KIR s'est tenu simultanément (atelier 9).

Influence des mismatch NIMA/NIPA

Lorsque le donneur et le receveur familiaux haplo-identiques partagent le même haplotype paternel (IPA : matchés pour l'haplotype paternel hérité), on dit qu'ils sont *mismatch* pour les antigènes maternels non hérités (NIMA). Lorsque le donneur et le receveur familiaux haplo-identiques partagent le même haplotype maternel (matchés pour l'haplotype maternel hérité), on dit qu'ils sont *mismatch* pour les antigènes paternels non hérités (NIPA) [14]. Les cellules provenant d'un donneur *mismatch* NIMA devraient être moins alloréactives que les cellules provenant d'un donneur *mismatch* NIPA du fait du contact possible entre le système immunitaire de la mère et de son enfant pendant la grossesse, responsable d'un microchimérisme tolérogène. L'influence des *mismatch* NIMA/NIPA n'a été rapportée que dans les greffes haplo-identiques non T déplétées sans HD-Cy postgreffe [14,15]. Dans ce contexte, les 2 études concluent à une moindre fréquence de GVH aiguë si le donneur est un membre de la fratrie NIMA *mismatch* en comparaison au père ou la mère, mais à l'absence d'influence des

mismatch NIMA sur la survie. En revanche, il n'y a aucune donnée sur l'intérêt des *mismatch* NIMA ou NIPA après HD-Cy.

Influence du groupe ABO

Une seule publication récente a évalué l'influence du *mismatch* ABO sur le devenir des greffes haplo-identiques non T déplétées sans HD-Cy postgreffe [11]. Cette étude, qui analyse 750 patients greffés avec de la MO mobilisée par G-CSF sans endoxan postgreffe, ne montre pas d'impact du *mismatch* ABO sur la prise de greffe, la GVH, la rechute ou la survie. Cependant, devant le risque d'appauvrissement du greffon de moelle non T déplété par la procédure de désérythrocytation en cas de *mismatch* de groupe sanguin majeur, les récentes recommandations publiées préconisent, en cas de greffon médullaire, par ordre de préférence : ABO compatible/incompatibilité ABO mineure/incompatibilité ABO majeure [16].

Influence des sérologies CMV donneur/receveur

Dans le cadre des greffes haplo-identiques non T déplétées avec HD-Cy postgreffe, l'étude de Kasamon et al. conclue à l'absence d'impact du *mismatch* sérologique CMV D/R sur l'EFS et celle de Piemontese et al. rapporte une diminution de l'incidence de GVH chronique dans le groupe D-/R- [12,17]. L'étude de Raiola et al. comparant le devenir de patients greffés de moelle haplo-identique non T déplétée avec HD-Cy aux autres types de greffes (matchées ou non) retrouve une incidence élevée de réactivation CMV (74 %), sachant que le groupe D-/R- ne représentait que 5 % de la population [18]. Le taux de réactivation CMV ne différait pas de façon significative par rapport aux autres types de greffes. L'incidence élevée des réactivations CMV chez les patients à risque, ainsi que la morbidité induite par les traitements antiviraux seraient des arguments pour recommander le choix du donneur de la même façon qu'en greffe classique, c'est-à-dire en privilégiant les donneurs ayant le même statut sérologique pour le CMV que le receveur. Cependant, aucune publication ne nous permet de conforter formellement cette attitude.

Influence du sexe du donneur

La combinaison donneur féminin et receveur masculin a également un impact péjoratif dans le contexte de la greffe haplo-identique non T déplétée avec HD-CY postgreffe avec selon les études, soit une augmentation du risque de GVH aiguë, soit une diminution de l'EFS [12,17].

Dans l'expérience de l'équipe de Pékin (greffon haplo-identique non T déplété sans HD-Cy postgreffe), la NRM est supérieure si le donneur est la mère au lieu du père, et ce, quel que soit le sexe du receveur [15].

Influence de l'âge du donneur

Dans le contexte des greffes haplo-identiques avec HD-Cy postgreffe, les deux études ayant analysé l'impact de l'âge du donneur sur le devenir de la greffe n'ont pas trouvé d'effet significatif sur la survie [12,17]. L'étude de Piemontese et al. rapporte cependant un risque accru de GVH en cas de greffe avec

un parent haplo-identique [17]. Dans le cadre des greffes haplo-identiques de Pékin sans HD-Cy postgreffe, le recours à un donneur de moins de 30 ans diminue l'incidence de la GVH aiguë et augmente la survie mais ne retrouve cependant pas de différence entre les donneurs 30-45 ans et > 45 ans [15]. Ceci pourrait éventuellement faire considérer un enfant comme un donneur plus adapté qu'un membre de la fratrie chez les sujets de plus de 50 ans mais demande à être prouvé.

Chez les femmes, l'âge étant corrélé à la probabilité d'avoir eu des grossesses, il est possible qu'une femme plus âgée multi-para soit un moins bon donneur en termes de GvH et TRM qu'un homme plus jeune, comme cela a été rapporté dans les greffes non familiales [19]. Cependant, cette hypothèse doit être confirmée dans les greffes haplo-identiques avec HD-Cy.

Degré de parenté du donneur haplo-identique

Il est possible d'identifier un donneur haplo-identique dans la fratrie, les parents et les enfants mais également les parents collatéraux (cousins, oncles etc.).

L'équipe de Pékin (greffon haplo-identique non T déplété sans HD-Cy postgreffe) recommande par ordre de priorité (diminution du risque de GVH et de la TRM) les donneurs suivants : enfants > frère le plus jeune > sœur la plus âgée > père > mère ou parents collatéraux. [15,16].

Choix du greffon : moelle osseuse versus cellules-souches périphériques

La majorité des études publiées portent sur des greffes de moelle osseuse (MO). Sept études rapportent une expérience avec des greffons de cellules-souches périphériques (CSP) après conditionnement à intensité réduite (RIC) [12,20-29] ou myéloablatif (MAC) [23,24,29-34] (tableaux I et II). L'expérience avec les CSP concerne près de 80 patients en RIC (versus 500 greffes de MO) et environ 100 patients allogreffés en MAC (versus 400 greffes de MO).

Greffon MO vs CSP en RIC :

Le conditionnement RIC le plus utilisé et rapporté dans le contexte de la greffe haplo-identique est celui développé par l'équipe de Baltimore associant fludarabine, cyclophosphamide (29 mg/m²) et TBI 2 Gy [20,21]. Une équipe rapporte leur expérience du conditionnement associant fludarabine, busulfan IV 6,4 mg/kg et TBI 2 Gy [26]. La prophylaxie de la GVH comporte du HD-Cy postgreffe à j3 ± j4 ou 5 (50 ou 100 mg/kg dose totale), associé à un inhibiteur de calcineurine (ciclosporine ou tacrolimus) et du mycophénolate mofétil (MMF) débutés à j4 ou j5, après le HD-Cy. La source de CSH utilisée avec le conditionnement Baltimore est majoritairement de la MO. Deux études récentes ont comparé de manière rétrospective MO à CSP [28,29].

Les résultats de ces études sont résumés dans le [tableau I](#). Ils montrent les incidences suivantes.

Greffon de MO

Les résultats étaient les suivants : GVHa II-IV : 35 % (19-55 %) ; GVHa III-IV : 6 % (0-23 %) ; GVHc : 19 % (5-35 %) ; NRM < 15 % à 1 an ; PFS/OS : 40-50 % (26-77 %) à 2 ans. Il est important de noter que les taux les plus élevés de GvHa et GvHc ont été observés lorsque le HD-Cy était administré à une dose unique de 50 mg/kg à j3, alors que les taux les plus bas sont observés lorsque le cyclophosphamide était administré à une dose de 100 mg/kg sur 2 jours.

Greffon de CSP

L'expérience du conditionnement par Flu-BU-TBI 2 Gy sur 31 patients avec maladies avancées montre des taux de GVH aiguë et chronique similaire aux résultats du Baltimore [26] : GVHa II-IV : 23 % ; GVHa III-IV : 3 % ; GVHc : 15 % ; NRM : 23 % à 1 an ; PFS/OS : 34/45 % 1 an. Une autre étude multicentrique avec le conditionnement RIC de type Baltimore (TBI 2Gy-Fluda-Cy) a rapporté les résultats chez 55 patients recevant un greffon de CSP pour hémopathies malignes [27]. Deux patients ont été rejetés. Les délais de récupération en PNN > 500 et plaquettes > 20 000/mm³ étaient de 17 et 21 jours. Les taux de GvHa II, III et IV étaient respectivement de 53, 8 et 0 %. La GvHc à 2 ans était de 18 %. À 2 ans, les taux d'OS, EFS, NRM et rechutes étaient respectivement de 48, 51, 23 et 28 %.

Deux études ont comparé de manière rétrospective les résultats du RIC-Baltimore avec CSP versus MO. Elles n'ont pas trouvé de différence en termes de délai de sortie d'aplasie, incidence de GVH aiguë et chronique et de NRM.

La première étude rapportée par les équipes de Milan et Marseille [28] a comparé 23 greffes haplo-identiques de CSP à 46 greffes de MO avec un RIC-Baltimore essentiellement dans des hémopathies lymphoïdes (80 %). La dose de Cy postgreffe était de 100 mg/kg dans les deux groupes. Avec les CSP, les auteurs observent un taux de GVH aiguë de grades II-IV de 33 % et de grades III-IV de 14 %, non significativement différents de ceux obtenus avec la MO (23 et 3 %, respectivement). Le taux de GVH chronique était de 13 % dans les deux groupes et la NRM à 2 ans de 12 % avec les CSP et 22 % avec la MO. L'OS globale était de 68 % à 2 ans. La reconstitution hématologique était identique dans les 2 groupes sans bénéfice des CSP en termes de sortie d'aplasie, reconstitution plaquettaire ni prise de greffe. La deuxième étude d'une équipe australienne a comparé 23 greffes haplo-identiques de CSP à 13 greffes de MO après RIC-Baltimore pour des hémopathies malignes et non malignes [29]. La dose de Cy postgreffe était limitée à 50 mg/kg en cas de greffon médullaire. Les taux de GVH aiguë de grades II-IV étaient similaires mais plus élevés que dans la plupart des autres études (48,5 % avec CSP vs. 55 % avec MO). Cependant, les taux de GVH aiguë grade III-IV restaient comparables aux autres études (9 % avec CSP et 0 % avec MO).

TABLEAU I
Greffon MO vs CSP en RIC

Référence	CDT	Nombre de patients	Greffon	Dose HD-Cy mg/kg	GVH aiguë		GVH chronique		NRM	PFS/EFS	OS	Commentaires
					II-IV	III-IV	Totale	Extensive				
O'donnell et al. [20]	Flu-Cy (29 mg/kg)-TBI 2Gy (Baltimore)	13	MO	50	54 %	23 %	NR	NR	15 % à 1 an	38 % (185-423 j)	46 % (185-423 j)	
Luznik et al. [21]		68	MO	50 (n = 28) 100 (n = 40)	34 %	6 %	NR	Cy 50 : 25 % Cy 100 : 5 %	15 % à 1 an	34 % à 1 an 26 % à 2 ans	46 % à 1 an 36 % à 2 ans	Maladies avancées
Kasamon et al. [12]		185	MO	50 (n = 48) 100 (n = 137)	31 %	NR	15 %	NR	15 % à 1 an	35 % à 1 an	NR	
Brustein et al. [22]		50	MO	100	32 %	0 %	13 %	NR	7 % à 1 an	48 % à 1 an	62 % à 1 an	Étude prospective
Burroughs et al. [23]		28	MO	50 ou 100	43 %	11 %	35 %	NR	9 % à 2 ans	51 % à 2 ans	58 % à 2 ans	Hodgkin
Raiola et al. [24]		26	MO	100	24 %	NR	9 %	NR	4 % à 2 ans	63 % à 4 ans	77 % à 4 ans	Hodgkin
Ciurea et al. [25]		88	77 MO (88 %) 11 CSP	100	19 %	2 %	34 %	NR	6 % à 1 an 9 % à 3 ans	NR	64 % à 1 an 46 % à 3 ans	Étude rétrospective du CIBMTR, LAM
Sugita et al. [26]	Flu-Cy (29 mg/kg)-Bu 6,4 mg/kg-TBI 2 Gy	31	CSP	100	23 %	3 %	15 %	NR	23 % à 1 an	34 % à 1 an	45 % à 1 an	Maladies avancées
Raj et al. [27]	Flu-Cy (29 mg/kg)-TBI 2Gy (Baltimore)	55	CSP	100	GVH II 53 %	GVH III 18 %	18 %	NR	23 % à 2 ans	48 % à 2 ans	51 % à 2 ans	hémopathies haut risque
Castagna et al. [28]	Flu-Cy (29 mg/kg)-TBI 2Gy (Baltimore)	46 23	MO CSP	100 CSP	25 % 33 %	3 % 14 %	13 % 13 %	NR NR	22 % à 2 ans 12 % à 2 ans	62 % à 2 ans	68 % à 2 ans	80 % d'hémopathies lymphoïdes
Bradstock et al. [29]		13	MO	50	55 %	0 %	28,60 %	0 %	15 % à 1 an	45 % à 2 ans	53 % à 2 ans	Hémopathies malignes et non malignes

Bu : busulfan ; CDT : conditionnement ; CIBMTR : Center for International Blood and Marrow Transplant Research ; CSP : cellules-souches périphériques ; Cy : cyclophosphamide ; EFS : survie sans évènement ; Flu : fludarabine ; HD-Cy : « High dose cyclophosphamide post-transplantation » ; LAM : leucémie aiguë myéloblastique ; MO : moelle osseuse ; NR : non rapporté ; NRM : mortalité non liée à la rechute ; PFS : survie sans progression ; OS : survie globale ; TBI : irradiation corporelle totale.

TABLEAU II
Greffon MO vs CSP en MAC

Référence	CDT	Nombre de patients	Greffon	Dose HD-Cy mg/kg	GVH aiguë		GVH chronique		NRM	PFS/EFS	OS	Commentaires
					II-IV	III-IV	Totale	Extensive				
Ciurea et al. [30]	Thiotépa-melphalan (140 mg/m ²)-Fluda	32	MO	100	20 %	5 %	7 %	0 %	16 % à 1 an	50 % à 1 an	64 % à 1 an	
Ciurea et al. [25]	Thiotépa-melphalan-Fluda (n = 23) TBI-cyorFluda (n = 23) Bu-Cy (n = 45)	104	85 MO (82 %) 19 CSP	100	16 %	7 %	30 %	NR	12 % à 1 an 14 % à 3 ans	NR	65 % à 1 an 45 % à 3 ans	Étude rétrospective du CIBMTR, LAM
Raiola et al. [24]	Thiotépa-Bu 9,6 mg/kg-Fluda (n = 27) Thiotépa-Bu 6,4 mg/kg-Flu (n = 8) TBI 9,9 Gy-Fluda (n = 15)	50	MO	100	12 %	NR	26 %	0 %	18 % à 6 mois	51 % à 18 mois	62 % à 18 mois	Ciclo j0 ; MMF j1
Bacigalupo et al. [31]	Thiotépa-Bu 9,6 mg/kg-Fluda (n = 53) Thiotépa-Bu 6,4 mg/kg-Flu (n = 39) TBI 9,9Gy-Fluda (n = 43) TBI 12Gy-Fluda (n = 13)	148	MO	100	18 %	4 %	20 %	NR	14 % à 4ans	NR	CRI : 77 % CR2 : 49 % Prog. 38 %	Ciclo j0 ; MMF j1
Solomon et al. [32]	Fluda-Bu (440-520 mg/m ²)-Cy (29 mg/m ²)	20	CSP	100	30 %	10 %	35 %	5 %	10 % à 1 an	50 % à 1 an	68 % à 1 an	
Solomon et al. [33]	TBI 12Gy-Fluda	30	CSP	100	43 %	23 %	56 %	10 %	3 % à 2 ans	73 % à 2 ans	78 % à 2 ans	Prospectif, majorité de LA
Cieri et al. [34]	Tréosulfan-Melphalan (70 mg/m ²)-Fluda	40	CSP	100	15 %	7,50 %	20 %	5 %	17 % à 1 an	à 1 an : Tous 48 % CR 71 % Prog. 38 %	56 % à 1 an	MMF + Sirolimus
Bashey et al. [35]	TBI 12Gy-Fluda	116	52 CSP+ 64 MO 52 CSP	100	41 % NR	17 % NR	31 % 25 %	7 % NR	17 % à 2 ans NR	54 % à 2 ans NR	57 % à 2 ans NR	

Bu : busulfan ; CDT : conditionnement ; CIBMTR : Center for International Blood and Marrow Transplant Research ; CSP : cellules-souches périphériques ; Cy : cyclophosphamide ; EFS : survie sans évènement ; Flu ou Fluda : fludarabine ; HD-Cy : « High dose cyclophosphamide post-transplantation » ; LAM : leucémie aiguë myéloblastique ; MMF : mycophénolate mofétil ; MO : moelle osseuse ; NR : non rapporté ; NRM : mortalité non liée à la rechute ; PFS : survie sans progression ; OS : survie globale ; TBI : irradiation corporelle totale.

Greffon MO vs CSP en MAC

Différents conditionnements myéloablatifs ont été utilisés en greffe haplo-identique avec des greffons de MO ou de CSP. Il n'existe pas d'étude comparant l'utilisation d'un greffon de moelle ou de CSP après conditionnement myéloablatif.

Greffon de MO

Deux équipes ont publié leurs résultats avec un greffon de MO et un conditionnement myéloablatif : l'équipe de Gènes, qui utilise un conditionnement à base de thiotépa-busulfan-fludarabine (TBF) ou TBI 9,9 à 12 Gy-fludarabine [24,31], et l'équipe du MD Anderson qui associe thiotépa-melphalan (140 mg/m²)-fludarabine [30].

Une étude rétrospective du CIBMTR a été récemment rapportée avec divers types de MAC incluant celui du MD Anderson mais aussi du Bu-Cy avec un greffon de MO dans 82 % des cas [25]. Dans toutes ces études le HD-Cy postgreffe était à 100 mg/kg. À noter que la ciclosporine est débutée à j0 et le MMF à j1 dans le groupe de Bacigalupo [31].

Malgré ces différences, les taux de GVH, NRM et PFS/OS sont très proches dans ces études : GVHa II-IV : 17 % (12-20 %) ; GVH a III-IV : 5 % (4-7 %) ; GVHc : 21 % (7-30 %) avec peu ou pas de GVHc extensive ; NRM : 15 % à 1 an (12 à 18 %) ; PFS : 50 % à 1 an ; OS : 40 à 77 % à 1 an selon l'état à la greffe.

Greffon de CSP

Deux équipes ont rapporté leurs résultats de greffe haplo-identique avec CSP + MAC : l'équipe d'Atlanta avec Fluda-TBI 12 Gy ou Fluda-busulfan (440-520 mg/m²)-Cy (29 mg/kg) [33,35] et une équipe de Milan qui utilise un conditionnement associant tréosulfan-melphalan (70 mg/m²)-fludarabine [34]. Le HD-Cy est à 100 mg/kg pour tous et l'équipe de Milan utilise une prophylaxie de la GVH post-Cy associant MMF et sirolimus.

Les résultats de l'équipe d'Atlanta ont fait l'objet de 3 publications : une avec le conditionnement à base de fludarabine-busulfan incluant 20 patients [32] et deux avec le conditionnement par TBI 12Gy-fludarabine dont une incluant des greffons de CSP et MO et reprenant potentiellement des patients de la publication précédente [33,35]. Ces trois études concernent essentiellement des leucémies aiguës et rapportent les résultats suivants :

- GVHa II-IV : 38 % (30-43 %) ;
- GVH a III-IV : 17 % (10-23 %) ;
- GVHc : 41 % (31 %-56 %) avec 5 à 10 % de GVHc extensive ;
- NRM : 10 % à 1 ou 2 ans (3 à 17 %) ;
- PFS : 50 à 73 % à 2 ;
- OS : 57 à 78 % à 2 ans.

L'équipe de Milan qui associe une prophylaxie de la GVH par HD-Cy, MMF et sirolimus chez 40 patients (50 % LAM, 27 % LNH et Hodgkin) rapporte les résultats suivants :

- GVHa II-IV : 15 % ;
- GVH a III-IV : 7,5 % ;
- GVHc : 20 % avec 5 % de GVHc extensive ;

- NRM : 17 % à 1 an ;
- PFS : 38 à 71 % à 1 an selon l'état à la greffe ;
- OS : 56 % à 1 an [34].

On notera que les taux de GVH aiguë II-IV et III-IV apparaissent plus élevés dans les études du groupe d'Atlanta utilisant des CSP par rapport aux taux rapportés par les équipes utilisant des conditionnements similaires et des greffons de MO. La NRM n'est cependant pas plus importante suggérant qu'il s'agit de GVH aiguës contrôlables.

Expérience de 8 centres de la SFGM-TC

Les membres des ateliers présents ont rapporté leur expérience de greffes haplo-identiques avec EDX postgreffe (hors équipe de Marseille dont les résultats sont publiés). Les conditionnements étaient très variables (MAC et RIC) et 1 centre a administré du SAL en plus de l'EDX en prévention de la GvH. Au total, 129 greffes haplo-identiques ont été réalisées de 2012 à 2015 (57 CSP et 72 MO). Le taux de GVHa II-IV est de 25 % ($n = 33$) dont 7 % de GVHa III-IV ($n = 9$), la plupart fatales (8 décès de GvH soit 6 %). Neuf patients ont développé une GVHc (7 %) mais avec un *follow-up* court. Il n'y avait pas de différence notable entre l'utilisation de greffon de CSP ou de moelle, sauf dans 2 centres où les CSP étaient associées à un taux de GvH aiguë plus important.

Conditionnements

Les différents types de conditionnement ont été décrits dans le chapitre précédent ainsi que dans les recommandations des ateliers 2013 [2,1]. Les résultats sont résumés dans les *tableaux I et II*. Le conditionnement non myéloablatif le plus utilisé est celui de Baltimore : fludarabine-Cy (29 mg/kg)-fludarabine. Il est particulièrement utilisé dans les hémopathies lymphoïdes. La TRM est faible < 15 % à 1 an. Quel que soit le type de greffon, le taux de GvH aiguë II-IV est < 50 %, de GVHa III-I < 15 % et de GvHc < 35 %. La rechute demeure l'événement le plus fréquent après la greffe, notamment dans les études initiales ayant inclus des maladies très avancées. Une étude plus récente de l'équipe de Baltimore a montré des résultats équivalents aux greffes avec conditionnements non myéloablatifs à partir de donneur apparentés et non apparentés HLA compatibles avec un risque de rechute corrélé au risque de la maladie sous-jacente et son statut à la greffe [36].

Différents conditionnements myéloablatifs ont été utilisés dans les greffes haplo-identiques (*tableau II*) : thiotépa-busulfan/melphalan-fludarabine, TBI 9,9 à 12 Gy-fludarabine ou fludarabine-busulfan-cyclophosphamide. Ils sont particulièrement utilisés dans les leucémies aiguës. Les résultats sont très encourageants avec des taux de NRM comparables à la NRM des RIC et des PFS > 50 % à 1 et 2 ans postgreffe et > 60-70 % à 1 an dans les leucémies aiguës greffées en RC.

À noter, qu'il est possible de réaliser des conditionnements séquentiels avec des résultats encourageants dans les LNH réfractaires (cf. chapitre ci-dessous) [37].

Indications des greffes haplo-identiques

LAM/MDS

La majorité des séries rapportant des résultats des greffes haplo-identiques avec HD-Cy comportent une proportion importante de patients atteints de LAM, mais il existe peu de séries n'incluant que des LAM.

L'équipe de Houston a rapporté une série de 32 patients atteints de LAM ou MDS greffés en situation haplo-identique après un conditionnement à base de Melphalan, thiotépa et fludarabine [38]. Le devenir de ces patients a été comparé rétrospectivement à celui de patients atteints du même type d'hémopathie mais greffés en situation HLA-identique (donneur familial : $n = 87$ ou non apparenté : $n = 62$). Le conditionnement des greffes HLA-identiques associait du melphalan et de la fludarabine. La prévention de la GVH consistait en une association HD-Cy ++ MMF dans les greffes haplo-identiques et une association de et méthotrexate (\pm ATG) dans les greffes HLA-identiques. La source de CSH était principalement de la moelle (97 %) dans les greffes haplo-identiques et des CSP dans les greffes HLA-identiques. La survie sans progression n'était pas statistiquement différente entre les 3 groupes : de 36 % pour les haplo-identiques, 27 % pour les MRD et 30 % pour les MUD à 3 ans et chez les patients greffés en rémission de 57, 45 et 41 % respectivement. De même, il n'existait pas de différence significative dans l'incidence de GVHD aiguë ou chronique entre les 3 groupes avec une incidence de cGVHD extensive de 17 % dans le groupe haplo-identique.

Une étude multicentrique a comparé 192 greffés pour LAM en haplo-identique avec HD-Cy à 1982 greffés à partir d'un donneur MUD 8/8 [25]. Les modalités de greffe (conditionnements, prévention de la GVHD, source de CSH) étaient variables en fonction des centres avec plus de greffon médullaire (80 %) dans les haplo-identiques versus 20 % dans les MUD. Dans cette série, la survie sans progression analysée séparément après un conditionnement RIC ou MAC n'était pas différente en fonction du type de donneur. En revanche, l'incidence de GVHD aiguës et chroniques était significativement plus élevée dans les MUD ; cela était observé à la fois dans les greffes RIC et les MAC. À noter que l'incidence de cGVHD était d'environ 30 %, c'est-à-dire plus élevé que ce qui est généralement rapporté après des greffes haplo-identiques avec HD-CY avec des greffons principalement médullaires.

L'équipe de Marseille a rapporté récemment les résultats de 60 patients porteurs de MDS ou LAM, soit greffés en situation réfractaire ($n = 30$), soit en RC mais à haut risque de rechute ($n = 30$). Ces patients étaient âgés (âge médian 54 ans) et porteurs de co-morbidités. Le greffon utilisé était des CSP dans 80 % des cas. Les conditionnements étaient variables, s'intensifiant au fil du temps devant le taux élevé de rechutes, passant du non myéloablatif de type Baltimore au MAC de type TBF ou RIC-séquentiel. Les résultats étaient encourageants chez ces

patients ayant des maladies avancées ou à haut risque avec, dans le groupe réfractaire, une TRM de 34 %, rechute 35 %, DFS 32 %, OS 37 % à 1 an. Dans le groupe greffé en RC à haut risque, la TRM était de 20 %, rechute 32 %, PFS 47 %, OS 62 % à 1 an. À noter dans cette étude utilisant des CSP un très faible taux de GVHa grave ou chronique sévère (< 5 %) [39].

Une étude rétrospective du Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) a comparé les résultats de 192 greffes haplo-identiques avec la plateforme HD-Cy postgreffe (104 MAC et 88 RIC) à 1982 greffes phéno-identiques HLA 8/8 (1245 MAC et 737 RIC) [25]. Les greffes haplo-identiques étaient associées à des taux plus faibles de GVH aiguë et chronique en MAC et en RIC. Les survies globales à 3 ans étaient comparables entre greffes haplo-identiques et HLA 8/8 en MAC (45 % vs 50 %, $p = 0,38$) et en RIC (46 % vs 44 %, $p = 0,71$). De manière parallèle, une étude rétrospective de Eurocord/EBMT rapportait des résultats similaires entre greffes haplo-identiques (non limitées à l'approche avec HD-Cy) et greffes de sang placentaires dans les LAM et LAL [40].

Lymphomes non-hodgkiniens (LNH)

Les greffes haplo-identiques avec HD-Cy postgreffe dans les hémopathies lymphoïdes ont essentiellement été réalisées avec le conditionnement RIC de Baltimore.

Dans une première étude de l'équipe de Baltimore analysant le devenir des patients ayant eu une greffe haplo-identique pour différentes hémopathies malignes en relation avec l'index de risque lié à la maladie après RIC, 51 % des patients avaient un lymphome non-hodgkinien (NHL) [36]. Sur les 186 patients avec NHL, 95 avaient un lymphome agressif, 29 un lymphome du manteau et 62 un lymphome de bas grade. La survie globale à 3 ans toute pathologie confondue était de 50 % (IC 95 % 45–56 %) avec un impact clair de l'index de risque lié à la maladie, les patients avec un risque bas, intermédiaire et élevé ayant respectivement des survies de 71 % (IC 95 % 60–82 %), 48 % (IC 95 % 42–55 %) et 35 % (IC 95 % 29–44 %). La NRM n'était pas influencée par le risque lié à la maladie et était de 11 % (IC 95 % 8–14 %) à un an. Il n'y avait pas de différence d'incidence de la rechute à 3 ans en comparant les lymphomes non-hodgkiniens à risque intermédiaire avec les leucémies myéloïdes aiguës à risque intermédiaire avec un risque de rechute de 39 % et 45 % respectivement. La non prise de greffe était de 8,2 % (IC 95 % 5,6–11,5 %) et l'incidence de la maladie greffe contre hôte (GVH) aiguë de grade II-IV et III-IV de 32 % (IC 95 % 27–36 %) et 4 % (IC 95 % 2–6 %). L'incidence cumulée de la GVH chronique était peu élevée à 13 % (IC 95 % 10–17 %).

L'équipe du John Hopkins a publié une seconde étude portant sur les mêmes patients porteurs de différentes hémopathies malignes ($n = 271$) dont 55 % de lymphomes, en ciblant cette fois leur analyse sur les patients âgés de 50 à 75 ans [41]. Les résultats sont similaires que dans l'étude précédente [36]. La survie sans progression à 3 ans était de 40 % pour les leucémies

aiguës et 39 % pour les lymphomes. La survie globale à 3 ans pour les patients avec lymphomes était de 47 % et l'incidence de la rechute à 3 ans de 39 %.

Une 3^e étude émanant des équipes de Milan et Marseille, ciblant plus spécifiquement les patients avec un lymphome avancé, a montré également des résultats intéressants dans cette pathologie avec le RIC de Baltimore [42]. Il s'agissait de 49 patients, dont 55 % étaient en rémission complète, les autres étaient soit en rémission partielle (37 %), soit avec une maladie stable ou pour une faible minorité en progression (8 %). La majorité avait reçu un greffon de MO, 55 % avaient un lymphome de Hodgkin, 36 % un lymphome non hodgkinien et 11 % une LLC. La survie globale estimée à 2 ans était de 71 % (IC 95 % 58,8–84 %), la survie sans progression de 63 % (IC 95 % 51,8–78,6 %), la mortalité liée au traitement de 16,3 % (IC 95 % 5,9–26,8 %) et l'incidence de la rechute à 18,2 % (IC 95 % 7,6–29,8 %). Concernant l'incidence de la GVH aiguë grade II–IV, elle était de 25,6 % (IC 95 % 12,9–38,3 %) et celle de la GVH chronique, qui était modérée chez tous les patients, de 5,2 % (IC 95 % 0–12,4 %).

Une étude concernant des patients avec NHL B et T réfractaire ou en rechute a analysé le devenir de 16 patients ayant reçu un traitement séquentiel à base de clofarabine, suivi par une greffe haplo-identique à conditionnement atténué par cyclophosphamide, fludarabine et melphalan avec HD-Cy postgreffe [37]. Avec un suivi médian de 21 mois, la survie globale estimée à 2 ans était de 68,8 % (IC 95 % 40,5–85,6 %), celle sans progression de 56,2 % (IC 95 % 29,6–76,2 %), la mortalité liée au traitement à 1 an elle était estimée à 18,75 % (IC 95 % 4,3–41,1 %).

Une étude rétrospective du CIBMTR a récemment rapporté dans les lymphomes allogreffés des résultats comparables en termes de PFS et OS entre greffes haplo-identiques selon l'approche de Baltimore ($n = 185$) et greffes HLA compatibles après conditionnement atténué ($n = 732$) [43].

On peut conclure de ces études que la greffe haplo-identique avec HD-Cy postgreffe donne des résultats qui sont au moins équivalents pour les lymphomes non-hodgkiniens à ceux obtenus dans les hémopathies malignes myéloïdes. D'une manière générale la mortalité liée à ce traitement se situe entre 15 et 20 %. Il est possible de greffer des patients jusqu'à l'âge de 75 ans avec des résultats qui sont similaires à ceux des patients plus jeunes. Les résultats chez des patients avec lymphomes avancés sont prometteurs avec une survie globale estimée à 2 ans de 54 %. Concernant les états réfractaires, bien qu'une seule petite étude rétrospective ait été rapportée, il existe un potentiel d'un traitement séquentiel de chimiothérapie, suivi d'une greffe haplo-identique avec HD-Cy postgreffe.

Lymphome de Hodgkin

Plusieurs équipes ont rapporté des résultats du RIC Baltimore particulièrement intéressants dans la maladie de Hodgkin.

Une première étude américaine avait comparé les résultats de greffes haplo-identiques avec le schéma de Baltimore ($n = 28$) à des greffes HLA-matchées géno-identiques ($n = 38$) ou non apparentées ($n = 24$) dans des maladies de Hodgkin en rechute ou réfractaires. Les taux de GVH aiguë et chronique étaient plus faibles avec les greffes haplo-identiques. Les taux de survie globale à 2 ans étaient comparables dans les 3 bras (56 à 58 %) avec cependant un taux de rechute plus faible dans le groupe haplo-identique (40 % versus 56 % en géno et 63 % en phéno-identique à 2 ans).

Dans la série de LNH citée précédemment et rapportée par les équipes de Milan et Marseille, 55 % des 49 patients avaient un lymphome de Hodgkin. Dans cette étude, en analyse univariée, le type histologique était la seule variable qui avait un impact sur la survie globale avec une survie de 87 % à 2 ans pour les patients avec maladie de Hodgkin vs 54 % pour ceux avec un NHL ($p = 0,02$) [42]. L'équipe de Bacigalupo a rapporté une série de 36 patients avec une maladie de Hodgkin avancée (tous en rechute postautogreffe, avec persistance de maladie active chez 65 % des patients à la greffe) greffé selon l'approche de Baltimore. Le taux de GVH aiguë était de 24 % et de GVHD chronique de 8 %. À 3 ans, la PFS était de 63 % et la survie globale de 77 % [16].

Autres hémopathies

Il n'y a pas de données dans la littérature portant spécifiquement sur les autres hémopathies malignes (syndromes myéloprolifératifs, LLC, myélome notamment). À noter, 1 étude portant sur le devenir de patients allogreffés pour myélofibrose sur 2 périodes 2000–2010 et 2011–2014, avec une comparaison entre l'évolution des greffes à partir de donneurs alternatifs et MRD [44]. On notait une nette amélioration du devenir des patients allogreffés à partir d'un donneur alternatif dans la période récente 2011–2014, notamment chez les patients greffés en haplo-identique avec un conditionnement de type TBF, avec des devenirs se rapprochant des greffés avec MRD (OS de 69 % pour les alternatifs vs 72 % pour les MRD). Concernant les hémopathies non malignes, citons 4 publications portant sur un petit nombre de patients greffés en haplo-identique avec un greffon non T déplété et HD-Cy, pour aplasie médullaire et drépanocytose, avec des résultats intéressants en termes de GvH et toxicité mais un risque de non prise important dans la drépanocytose (43 % de rejet malgré l'ajout de SAL dans le conditionnement) [45–48].

Des résultats très encourageants ont été rapportés chez des patients thalassémiques avec l'administration de traitements immunosuppresseurs pré greffe associant de la Fludarabine et de la dexaméthasone, l'ajout de SAL dans le conditionnement et le choix préférentiel d'un greffon de CSP plutôt que de moelle pour favoriser la prise (cf. section « Choix du donneur. Influence de la présence de DSA ») [10].

Injections de lymphocytes du donneur

L'utilisation d'injections de lymphocytes du donneur (DLI) après greffe haplo-identique avec HD-CY postgreffe a été rapportée principalement dans 2 études [49,50].

L'équipe de Baltimore a analysé rétrospectivement 40 patients (dont 11 LAM, 11 lymphomes, 3 LAL et 4 myélomes multiples) ayant reçu une DLI pour rechute après greffe haplo-identique [49]. La première dose de DLI administrée était d'abord 1×10^5 CD3⁺/kg, puis compte tenu de l'absence de GVH induite, les patients suivants ont le plus souvent reçu une première dose à 1×10^6 CD3⁺/kg. Après escalade de dose, la quantité maximale de cellules CD3⁺ reçue était de 1×10^8 /kg et, contrairement aux équipes chinoises, aucune prophylaxie de la GVH n'était administrée. La médiane de suivi chez les patients ayant répondu à la DLI était de 17,5 mois (étendue, 2,4-96). Dix patients (25 %) ont développé une GVH post-DLI dont 6 aiguës de grade III-IV et 3 formes chroniques. Une rémission complète a été obtenue chez 12 patients (30 %) et à la fin du suivi, 8 patients répondeurs étaient en vie. À noter que 3 des 5 patients traités pour une rechute moléculaire étaient en rémission complète et que le taux de réponse en cas de LAM était de 31,3 %.

Dans l'étude publiée par l'équipe de Gênes, 42 patients (32 leucémies aiguës, 10 maladies de Hodgkin) en rechute ont reçu un total de 108 DLI. La première dose injectée était de 1×10^3 à 1×10^7 (médiane 5×10^5) CD3⁺/kg [50]. Les patients en rechute moléculaire après LAM ($n = 20$) ont reçu une DLI seule ($n = 17$) ou associée à de l'azacytidine ($n = 3$) et 11/12 patients en rechute hématologique ont eu une chimiothérapie avant la DLI. Les patients en rechute d'une maladie de Hodgkin ont tous reçu de la chimiothérapie (gemcitabine ou bendamustine + rituximab). Dans ces 3 groupes, l'incidence de GVH aiguë de grades II-III était respectivement de 15, 17 et 10 % et ne semblait pas liée à la dose de CD3⁺ injectée. Le délai médian d'apparition de la GVH aiguë était de 17 jours (7-47). Aucune forme chronique de GVH n'a été observée. Les taux de réponse étaient respectivement de 45, 33 et 70 % et les taux de survie à 2 ans de 43, 19 et 80 %.

Ces études confirment la faisabilité des DLI en escalade de dose après greffe haplo-identique. La tolérance et l'efficacité semblent similaires à celles observées après allogreffe conventionnelle. Le taux de réponse et la survie dépendent principalement de la maladie sous-jacente.

Fièvre postinfusion du greffon

Des réactions de type fièvre élevée non infectieuse ont été rapportées par plusieurs équipes et recensées dans une lettre récente [51]. Cette fièvre est observée à 4-5 jours de l'infusion du greffon. Elle est plus élevée avec les greffons haplo-identiques de CSP (39,7 °C) que de moelle (38,6 °C), et n'est pas observée dans les greffes matchées avec HD-Cy postgreffe, suggérant qu'elle est probablement plus liée aux lymphocytes

T des greffons haplo-identiques (5 à 10 fois plus nombreux dans les CSP que la moelle), qu'à l'utilisation de HD-Cy en lui-même. Les mécanismes évoqués sont un relargage cytokinique en relation avec la prolifération des lymphocytes T alloréactifs, ou à leur destruction induite par les HD-Cy postgreffe. La fièvre disparaît d'ailleurs spontanément vers j + 5 et j + 6 de la greffe et ne nécessite pas de corticothérapie.

Recommandations

Choix du donneur

Priorisation des critères de choix

Absence de DSA (seuil de MFI en Luminex < 1000) : c'est le critère principal

Les autres critères sont :

- rechercher et identifier systématiquement les DSA par technique sensible Luminex pour tout patient ayant une indication de greffe haplo-identique ;
- éviter de choisir un donneur ciblé par les DSA du patient ;
- en l'absence de donneurs non ciblés par des DSA, privilégier le donneur contre lequel la MFI < 1000 ;
- en cas de DSA avec MFI > 1000 : effectuer un *cross match* et LTC. Si *cross match* FACS et/ou LCT+, la faisabilité de la greffe haplo-identique doit être reconsidérée. Diverses alternatives ont été publiées mais ne sont pas toutes validées. Le choix se fera au cas par cas en fonction notamment des essais cliniques disponibles. Les alternatives sont :
 - greffe avec un donneur alternatif contre lequel le patient ne possède pas de DSA (Donneur volontaire 9/10 ou Sang Placentaire, voire Donneur volontaire 8/10 ? À noter qu'il n'existe aucune donnée dans la littérature concernant les donneurs volontaires 8/10),
 - greffe haplo après désensibilisation du patient.

En cas de MFI > 10 000, la désensibilisation a de fortes chances de ne pas être efficace. Le nombre de désensibilisations dépend de la positivité de départ. Mesurer la MFI après chaque désensibilisation pour juger de leur efficacité. Après la dernière désensibilisation, réaliser également un *cross match* qui doit être négatif en LCT avant le début du conditionnement. Dans le cas contraire, contre-indiquer la greffe avec ce donneur.

CMV

Si R CMV- : prioriser un D CMV-. Sinon, pas de recommandation.

ABO

Si moelle : tenir compte du rendement médian de désérythrocytation (en cellules CD34+) du laboratoire de thérapie cellulaire partenaire. En cas de rendement médian bas, éviter les donneurs ABO incompatibles majeurs.

Sexe du donneur

Si R masculin : privilégier un D masculin, puis femme nullipare, puis femme multipare. Si R féminin : D masculin = femme nullipare, puis femme multipare.

Âge du donneur

Si R < 50 ans : privilégier la fratrie plutôt que les parents. Si R > 50 ans : privilégier le donneur le plus jeune. Dans l'état actuel des connaissances, pas d'argument suffisamment solide pour privilégier un enfant majeur plutôt qu'un frère ou une sœur.

KIR

Cf. recommandations de l'atelier HLA/KIR.

Autres : NIMA/IPA, nombre et type de mismatch

Pas de recommandations en l'absence de données précises dans le contexte des greffes haplo avec HD-Cy postgreffe.

À noter que des recommandations concernant le choix des donneurs haplo-identiques ont été élaborées récemment et de façon conjointe par les équipes de Baltimore (moelle haplo non T déplétée et HD-Cy) et de Pékin (G-BM et G-CSP haplo non T déplété, avec SAL). [16].

Choix du greffon

Au vu des données de la littérature et du rendu d'expérience de 8 centres de la SFGM-TC (avec un *follow-up* court), il est difficile de recommander formellement le type de greffon. Dans la littérature, 7 études ont rapporté leur expérience avec un greffon de CSP (au total, < 200 patients) après conditionnement par MAC ou RIC. Les taux de GvHc et GvH aiguë semblent assez comparables aux greffons de MO en dehors de l'équipe d'Atlanta qui rapporte des taux de GVH aiguë plus élevés toutefois sans augmentation de la NRM. Deux points sont importants à souligner :

- il y a beaucoup plus de données et un suivi plus important avec la MO qu'avec les CSP ;
- les études avec greffon de MO plus anciennes utilisaient l'EDX en postgreffe à 50 mg/kg (1 jour) ou à 100 mg/kg (soit 50 mg/kg 2 jours), avec un taux de GvH plus important quand le cyclophosphamide n'était administré qu'1 seul jour.

Les rares études comparatives CSP vs MO n'ont été réalisées qu'avec le RIC de Baltimore et ne montrent pas d'avantages de l'un par rapport à l'autre, en termes de GvHa ou chronique, prise de greffe, rapidité de sortie d'aplasie, reconstitution plaquettaire ou de NRM.

Nous recommandons donc de rester « classique » si possible, c'est-à-dire d'utiliser de la MO, la plus riche possible en CNT. Il est cependant possible d'utiliser un greffon de CSP, sans argument évident pour une meilleure prise avec des CSP, mais sans augmentation évidente non plus des risques de GvHa et chronique. La place du SAL avec les CSP n'a pas été investiguée dans les publications.

Conditionnements

Nous recommandons fortement d'inclure les patients dans les protocoles prospectifs.

En l'absence de protocole, compte tenu des résultats des RIC et MAC, les recommandations sont de raisonner de manière identique aux greffes HLA identiques.

Les RIC dans les maladies à haut risque semblent associés à une augmentation du taux de rechute. La NRM et le risque de GVH aiguë restent faibles avec les MAC avec une diminution potentielle du risque de rechute.

Indications

La greffe haplo-identique avec HD-Cy postgreffe peut être proposée aux patients ayant une leucémie aiguë, un NHL ou hodgkinien et n'ayant pas de donneur géno ou phéno-identiques. Les résultats étant superposables à ceux obtenus avec des donneurs HLA compatibles dans ces hémopathies à risque de maladie égal, il est légitime de proposer la greffe haplo-identique aux patients ayant une hémopathie nécessitant le recours à l'allogreffe. Toutefois, dans la mesure du possible il est préférable d'inclure les patients dans des études prospectives, compte tenu du recul encore faible avec cette stratégie thérapeutique.

DLI

Les DLI peuvent être proposées en cas de rechute après greffe haplo-identique avec HD-CY postgreffe. Nous recommandons de débuter en curatif avec une 1^{re} dose à 1×10^6 CD3⁺/kg, puis de réaliser une escalade de dose en espaçant les DLI d'au moins 6 semaines.

Il n'existe pas de données concernant la réalisation de DLI prophylactiques.

Questions à explorer

- Quels DSA à prendre en compte ? Quelles stratégies de désensibilisation anti-HLA adopter ? Doit-on tenir compte des anti anti-HLA chez le donneur ?
- Quel rang dans la famille privilégier ?
- Richesse du greffon « more is better » ? Moelle ou CSP ? Une étude prospective randomisant ces 2 sources sera probablement intéressante.
- La place de l'intensité du conditionnement : myéloablatif vs atténué ? Conditionnement spécifique à l'hémopathie ?
- La place du traitement séquentiel dans les états réfractaires et quel type de chimiothérapie de « debulking » utiliser.
- Aucune étude n'a rapporté de résultats en cas d'utilisation prophylactique de DLI chez les patients à haut risque de rechute. Aux vues de la tolérance des DLI curatives, il nous paraît néanmoins raisonnable de développer une stratégie prophylactique en débutant à la dose de 1×10^5 CD3⁺/kg. Intérêt d'une étude prospective permettant de déterminer à la dose optimale de DLI en prophylactique et en curatif ?
- Place des donneurs haplo-identiques vs les autres donneurs ? Nous recommandons d'inclure les patients dans les protocoles randomisant la question : haplo-identique vs 9/10 (protocole Alter-Gref) ; haplo-identique vs fichier chez les patients > 55 ans (PHRC de Marseille).

Déclaration de liens d'intérêts : le protocole national SFGM-TC Alter-Gref randomisant les donneurs 9/10 vs haplo-identique bénéficie d'un financement industriel (laboratoires Keocyt). La SFGM-TC reçoit l'aide financière des laboratoires Amgen, Astellas, Biosafe, Celgene, Chugai, Jazz Pharmaceuticals, Gentium, Gilead, Janssen, Keocyt,

Macopharma, Mallinckrodt Pharmaceuticals, MSD, Mundipharma, Orphelipharm, Pfizer, Pierre-Fabre, Sandoz, Sanofi, Spectrum, Takeda, Teva, Therakos, Vifor Pharma.

Références

- [1] Nguyen S, Blaise D, Bay J-O, Chevallier P, Contentin N, Dhédin N, et al. Allogeneic stem cell transplantation from an HLA-haploidentical related donor: SFGM-TC recommendations (part 2). *Pathol Biol (Paris)* 2014;62(4):185-9.
- [2] Blaise D, Nguyen S, Bay J-O, Chevallier P, Contentin N, Dhédin N, et al. Allogeneic stem cell transplantation from an HLA-haploidentical related donor: SFGM-TC recommendations (Part 1). *Pathol Biol (Paris)* 2014;62(4):180-4.
- [3] Gladstone DE, Zachary AA, Fuchs EJ, Luznik L, Kasamon YL, King KE, et al. Partially mismatched transplantation and human leukocyte antigen donor-specific antibodies. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19(4):647-52.
- [4] Yoshihara S, Maruya E, Taniguchi K, Kaida K, Kato R, Inoue T, et al. Risk and prevention of graft failure in patients with preexisting donor-specific HLA antibodies undergoing unmanipulated haploidentical SCT. *Bone Marrow Transplant* 2012;47(4):508-15.
- [5] Ciurea SO, de Lima M, Cano P, Korbling M, Giral S, Shpall EJ, et al. High risk of graft failure in patients with anti-HLA antibodies undergoing haploidentical stem-cell transplantation. *Transplantation* 2009;88(8):1019-24.
- [6] Ciurea SO, Thall PF, Wang X, Wang SA, Hu Y, Cano P, et al. Donor-specific anti-HLA Abs and graft failure in matched unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2011;118(22):5957-64.
- [7] Takanashi M, Atsuta Y, Fujiwara K, Kodo H, Kai S, Sato H, et al. The impact of anti-HLA antibodies on unrelated cord blood transplantations. *Blood* 2010;116(15):2839-46.
- [8] Cutler C, Kim HT, Sun L, Sese D, Glotzbecker B, Armand P, et al. Donor-specific anti-HLA antibodies predict outcome in double umbilical cord blood transplantation. *Blood* 2011;118(25):6691-7.
- [9] Bramanti S, Nocco A, Mauro E, Milone G, Morabito L, Sarina B, et al. Desensitization with plasma exchange in a patient with human leukocyte antigen donor-specific antibodies before T-cell-replete haploidentical transplantation: HLA Donor-specific antibodies and PEX. *Transfusion (Paris)* 2016;56(5):1096-100.
- [10] Anurathapan U, Hongeng S, Pakakasama S, Sirachainan N, Songdej D, Chuansumrit A, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for homozygous β -thalassemia and β -thalassemia/hemoglobin E patients from haploidentical donors. *Bone Marrow Transplant* 2016;51(6):813-8.
- [11] Wang Y, Liu D-H, Liu K-Y, Xu L-P, Zhang X-H, Han W, et al. Long-term follow-up of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation without in vitro T cell depletion for the treatment of leukemia: nine years of experience at a single center. *Cancer* 2013;119(5):978-85.
- [12] Kasamon YL, Luznik L, Lefell MS, Kowalski J, Tsai H-L, Bolaños-Meade J, et al. Nonmyeloablative HLA-haploidentical bone marrow transplantation with high-dose posttransplantation cyclophosphamide: effect of HLA disparity on outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(4):482-9.
- [13] Ogawa H, Ikegame K, Yoshihara S, Kawakami M, Fujioka T, Masuda T, et al. Unmanipulated HLA 2-3 antigen-mismatched (haploidentical) stem cell transplantation using nonmyeloablative conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12(10):1073-84.
- [14] Ichinohe T, Uchiyama T, Shimazaki C, Matsuo K, Tamaki S, Hino M, et al. Feasibility of HLA-haploidentical hematopoietic stem cell transplantation between noninherited maternal antigen (NIMA)-mismatched family members linked with long-term fetomaternal microchimerism. *Blood* 2004;104(12):3821-8.
- [15] Wang Y, Chang Y-J, Xu L-P, Liu K-Y, Liu D-H, Zhang X-H, et al. Who is the best donor for a related HLA haplotype-mismatched transplant? *Blood* 2014;124(6):843-50.
- [16] Chang Y-J, Luznik L, Fuchs EJ, Huang X-J. How do we choose the best donor for T-cell-replete, HLA-haploidentical transplantation? *J Hematol Oncol J Hematol Oncol* 2016;9:35.
- [17] Piemontese S, Ciceri F, Labopin M, Bacigalupo A, Huang H, Santarone S, et al. A survey on unmanipulated haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in adults with acute leukemia. *Leukemia* 2015;29(5):1069-75.
- [18] Raiola AM, Dominietto A, di Grazia C, Lamparelli T, Gualandi F, Ibatini A, et al. Unmanipulated haploidentical transplants compared with other alternative donors and matched sibling grafts. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(10):1573-9.
- [19] Stern M, Brand R, de Witte T, Sureda A, Rocha V, Passweg J, et al. Female-versus-male alloreactivity as a model for minor histocompatibility antigens in hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Transplant* 2008;8(10):2149-57.
- [20] O'Donnell PV, Luznik L, Jones RJ, Vogelsang GB, Lefell MS, Phelps M, et al. Nonmyeloablative bone marrow transplantation from partially HLA-mismatched related donors using posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002;8(7):377-86.
- [21] Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, Chen AR, Lefell MS, Zahurak M, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14(6):641-50.
- [22] Brunstein CG, Fuchs EJ, Carter SL, Karanes C, Costa LJ, Wu J, et al. Alternative donor transplantation after reduced intensity conditioning: results of parallel phase 2 trials using partially HLA-mismatched related bone marrow or unrelated double umbilical cord blood grafts. *Blood* 2011;118(2):282-8.
- [23] Burroughs LM, O'Donnell PV, Sandmaier BM, Storer BE, Luznik L, Symons HJ, et al. Comparison of outcomes of HLA-matched related, unrelated, or HLA-haploidentical related hematopoietic cell transplantation following nonmyeloablative conditioning for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14(11):1279-87.
- [24] Raiola AM, Dominietto A, Ghiso A, Di Grazia C, Lamparelli T, Gualandi F, et al. Unmanipulated haploidentical bone marrow transplantation and posttransplantation cyclophosphamide for hematologic malignancies after myeloablative conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19(1):117-22.
- [25] Ciurea SO, Zhang M-J, Bacigalupo AA, Bashey A, Appelbaum FR, Aljaitawi OS, et al. Haploidentical transplant with posttransplant cyclophosphamide vs matched unrelated donor transplant for acute myeloid leukemia. *Blood* 2015;126(8):1033-40.
- [26] Sugita J, Kawashima N, Fujisaki T, Kakhana K, Ota S, Matsuo K, et al. HLA-haploidentical peripheral blood stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide after busulfan-containing reduced-intensity conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(9):1646-52.
- [27] Raj K, Pagliuca A, Bradstock K, Noriega V, Potter V, Streetly M, et al. Peripheral blood hematopoietic stem cells for transplantation of hematological diseases from related, haploidentical donors after reduced-intensity conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(6):890-5.
- [28] Castagna L, Crocchiolo R, Furst S, Bramanti S, El-Cheikh J, Sarina B, et al. Bone marrow

- compared with peripheral blood stem cells for haploidentical transplantation with a non-myeloablative conditioning regimen and post-transplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(5):724-9.
- [29] Bradstock K, Bilton I, Kwan J, Blyth E, Micklethwaite K, Huang G, et al. Influence of stem cell source on outcomes of allogeneic reduced-intensity conditioning therapy transplants using haploidentical related donors. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(9):1641-5.
- [30] Ciurea SO, Mulanovich V, Saliba RM, Bayraktar UD, Jiang Y, Bassett R, et al. Improved early outcomes using a T cell replete graft compared with T cell depleted haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18(12):1835-44.
- [31] Bacigalupo A, Dominietto A, Ghiso A, Di Grazia C, Lamparelli T, Gualandi F, et al. Unmanipulated haploidentical bone marrow transplantation and post-transplant cyclophosphamide for hematologic malignancies following a myeloablative conditioning: an update. *Bone Marrow Transplant* 2015;50(Suppl. 2):S37-9.
- [32] Solomon SR, Sizemore CA, Sanacore M, Zhang X, Brown S, Holland HK, et al. Haploidentical transplantation using T cell replete peripheral blood stem cells and myeloablative conditioning in patients with high-risk hematologic malignancies who lack conventional donors is well tolerated and produces excellent relapse-free survival: results of a prospective phase II trial. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18(12):1859-66.
- [33] Solomon SR, Sizemore CA, Sanacore M, Zhang X, Brown S, Holland HK, et al. Total body irradiation-based myeloablative haploidentical stem cell transplantation is a safe and effective alternative to unrelated donor transplantation in patients without matched sibling donors. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(7):1299-307.
- [34] Cieri N, Greco R, Crucitti L, Morelli M, Giglio F, Levati G, et al. Post-transplantation Cyclophosphamide and Sirolimus after Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation Using a Treosulfan-based Myeloablative Conditioning and Peripheral Blood Stem Cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(8):1506-14.
- [35] Bashey A, Zhang X, Jackson K, Brown S, Ridgeway M, Solh M, et al. Comparison of outcomes of hematopoietic cell transplants from t-replete haploidentical donors using post-transplantation cyclophosphamide with 10 of 10 HLA-A, -B, -C, -DRB1, and -DQB1 allele-matched unrelated donors and HLA-identical sibling donors: a multivariable analysis including disease risk index. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22(1):125-33.
- [36] McCurdy SR, Kanakry JA, Showel MM, Tsai H-L, Bolaños-Meade J, Rosner GL, et al. Risk-stratified outcomes of nonmyeloablative HLA-haploidentical BMT with high-dose posttransplantation cyclophosphamide. *Blood* 2015;125(19):3024-31.
- [37] Zoellner A-K, Fritsch S, Prevalsek D, Engel N, Hubmann M, Reibke R, et al. Sequential therapy combining clofarabine and T-cell-replete HLA-haploidentical haematopoietic SCT is feasible and shows efficacy in the treatment of refractory or relapsed aggressive lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2015;50(5):679-84.
- [38] Di Stasi A, Milton DR, Poon LM, Hamdi A, Rondon G, Chen J, et al. Similar transplantation outcomes for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome patients with haploidentical versus 10/10 human leukocyte antigen-matched unrelated and related donors. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(12):1975-81.
- [39] Devillier R, Bramanti S, Fürst S, Sarina B, El-Cheikh J, Crocchiolo R, et al. T-replete haploidentical allogeneic transplantation using post-transplantation cyclophosphamide in advanced AML and myelodysplastic syndromes. *Bone Marrow Transplant* 2016;51(2):194-8.
- [40] Ruggeri A, Labopin M, Sanz G, Piemontese S, Arcese W, Bacigalupo A, et al. Comparison of outcomes after unrelated cord blood and unmanipulated haploidentical stem cell transplantation in adults with acute leukemia. *Leukemia* 2015;29(9):1891-900.
- [41] Kasamon YL, Bolaños-Meade J, Prince GT, Tsai H-L, McCurdy SR, Kanakry JA, et al. Outcomes of nonmyeloablative HLA-haploidentical blood or marrow transplantation with high-dose post-transplantation cyclophosphamide in older adults. *J Clin Oncol* 2015;33(28):3152-61.
- [42] Castagna L, Bramanti S, Fürst S, Giordano L, Crocchiolo R, Sarina B, et al. Nonmyeloablative conditioning, unmanipulated haploidentical SCT and post-infusion CY for advanced lymphomas. *Bone Marrow Transplant* 2014;49(12):1475-80.
- [43] Kanate AS, Mussetti A, Kharfan-Dabaja MA, Ahn KW, DiGilio A, Beitinjaneh A, et al. Reduced-intensity transplantation for lymphomas using haploidentical related donors vs HLA-matched unrelated donors. *Blood* 2016;127(7):938-47.
- [44] Bregante S, Dominietto A, Ghiso A, Raiola AM, Gualandi F, Valardo R, et al. Improved outcome of alternative donor transplantations in patients with myelofibrosis: from unrelated to haploidentical family donors. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22(2):324-9.
- [45] Bolaños-Meade J, Fuchs EJ, Luznik L, Lanzkrone SM, Gampfer CJ, Jones RJ, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation with posttransplant cyclophosphamide expands the donor pool for patients with sickle cell disease. *Blood* 2012;120(22):4285-91.
- [46] Clay J, Kulasekararaj AG, Potter V, Grimaldi F, McLornan D, Raj K, et al. Nonmyeloablative peripheral blood haploidentical stem cell transplantation for refractory severe aplastic anemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(11):1711-6.
- [47] Esteves I, Bonfim C, Pasquini R, Funke V, Pereira NF, Rocha V, et al. Haploidentical BMT and post-transplant Cy for severe aplastic anemia: a multicenter retrospective study. *Bone Marrow Transplant* 2015;50(5):685-9.
- [48] Gupta N, Choudhary D, Sharma SK, Khandelwal V, Dhamija M. Haploidentical hematopoietic SCT for acquired severe aplastic anemia using post-transplant high-dose CY. *Bone Marrow Transplant* 2015;50(1):155-6.
- [49] Zeidan AM, Forde PM, Symons H, Chen A, Smith BD, Pratz K, et al. HLA-haploidentical donor lymphocyte infusions for patients with relapsed hematologic malignancies after related HLA-haploidentical bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(3):314-8.
- [50] Ghiso A, Raiola AM, Gualandi F, Dominietto A, Valardo R, Van Lint MT, et al. DLI after haploidentical BMT with post-transplant CY. *Bone Marrow Transplant* 2015;50(1):56-61.
- [51] O'Donnell P, Raj K, Pagliuca A. High fever occurring 4 to 5 days post-transplant of haploidentical bone marrow or peripheral blood stem cells after reduced-intensity conditioning associated with the use of post-transplant cyclophosphamide as prophylaxis for graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(1):197-8.