

L'allogreffe pour leucémie aiguë dans la population pédiatrique en 2019

Allogeneic stem cell transplantation for acute leukemia in children and adolescents in 2019

Jean-Hugues Dalle

APHP Nord – Université de Paris, Hôpital Robert-Debré, Service d'hémo-immunologie, 48 Boulevard Serurier, 75935 Paris cedex 19
<jean-hugues.dalle@aphp.fr>

Résumé. La greffe de cellules souches hématopoïétiques combine une médecine de remplacement, comme toute greffe d'organe, et une immunothérapie. En effet, qu'il s'agisse de moelle, de cellules souches périphériques ou de sang placentaire, le greffon apporte une nouvelle hématopoïèse ainsi qu'une nouvelle immunopoïèse susceptible de reconnaître les cellules leucémiques résiduelles et de les éliminer. Ses principales étapes sont, après obtention d'un bon contrôle de la leucémie par les chimiothérapies conventionnelles, l'administration d'un conditionnement le plus souvent myéloablatif et donc potentiellement très toxique suivi d'une période d'aplasie profonde et d'extrême fragilité du patient durant laquelle il doit être hospitalisé en milieu protégé. La reconstitution hématopoïétique survient entre trois et quatre semaines après la greffe. La reconstitution immunitaire et l'installation d'une tolérance immune entre le receveur et son greffon demandent plusieurs mois et peuvent être émaillées de manifestations de maladie du greffon contre l'hôte susceptibles de mettre en jeu le pronostic vital. Les conséquences de la greffe à court, moyen et long terme nécessitent l'instauration d'un suivi multiprofessionnel toute la vie durant.

Mots clés : allogreffe, leucémie aiguë, pédiatrie

Abstract. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is a combination of replacement medicine (rather than surgery) and immunotherapy. Whatever the transplanted stem cell source (i.e. bone marrow, peripheral blood stem cells or cord blood stem cells), the graft provide both new hematopoiesis (erythrocyte, white blood cell and platelet-production) and new "immunopoiesis". This new infused immunologic system is able to participate in the underlying malignant disease control in association with previous chemotherapy and/or radiotherapy by providing graft-versus-leukemia effect. The main steps of HSCT are 1. Administration of a conditioning regimen, mainly myelo-ablative and then toxic in the frame of acute leukemia in children and adolescents; 2. Management of prolonged and severe neutropenia and of chemotherapy-related toxicities; 3. Management of possible immunological conflict between competent T-cells from the graft and recipient tissues (namely graft versus host disease); 4. Relapse occurrence monitoring and management; 5. Management of HSCT related late-effects and sequelae.

Key words: allogeneic stem cell transplantation, acute leukemia, children

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), plus fréquemment appelée *allogreffe de moelle* est comme toute autre greffe une médecine de remplacement. Cependant elle apporte un autre aspect, celui de l'immunothérapie qui peut participer au contrôle de la maladie sous-jacente lorsqu'il s'agit d'une hémopathie maligne, leucémie ou lymphome. Ce changement de l'immunité du patient greffé est rarement sujet d'un rejet du greffon par le patient car celui-ci reçoit systématiquement un conditionnement préalable à la greffe entraînant une lympho-déplétion profonde.

À l'inverse, le système immunitaire issu du greffon peut entraîner la redoutable maladie du greffon contre l'hôte (*GvH*, *Graft versus Host*) qui peut être aiguë ou chronique et être responsable d'une morbidité et d'une mortalité post-greffe non négligeables.

La technique de l'allogreffe concerne plus de 1 950 patients par an en France dont environ 250 enfants et adolescents de moins de 18 ans. Parmi eux, une centaine est allogreffée pour une leucémie aiguë lymphoblastique ou myéloïde [1].

Le but ultime de la greffe est de remplacer la moelle osseuse hématopoïétique.

mtp

Tirés à part : J.-H. Dalle

poïétique malade, siège de la prolifération maligne, par l'hématopoïèse saine apportée par un donneur et évidemment de contrôler la leucémie [2].

La décision de recourir à une telle thérapeutique susceptible de mettre en jeu le pronostic vital du patient doit faire l'objet d'une discussion collégiale au cours de réunions de concertation pluridisciplinaires mises en place par les organisations inter-régionales d'hématologie et oncologie pédiatriques, conformément aux plans « cancer » successifs.

La technique

Différents préalables doivent être réunis pour qu'une allogreffe puisse être entreprise pour leucémie aiguë (figure 1) :

1) L'obtention d'un bon contrôle préalable de la pathologie maligne, c'est-à-dire la réduction de celle-ci à un niveau moléculaire inférieur ou égal à 10^{-3} ou son

équivalent en cytométrie de flux. Allogreffer un patient atteint d'une leucémie aiguë lymphoblastique active (maladie résiduelle $> 10^{-3}$) aboutit dans la grande majorité des cas à la rechute. Cette règle est sans doute moins stricte pour les patients atteints de leucémie aiguë myéloïde, néanmoins il faut s'abstenir de greffer les patients dont la maladie est progressive (ascension du taux de maladie résiduelle sur deux ou trois points successifs) [3-8].

2) Disposer d'un donneur suffisamment compatible dans le système majeur d'histocompatibilité (HLA) [9].

3) Être en capacité de tolérer la greffe et le conditionnement qui la précède.

En 2019, l'éventail des donneurs et sources de greffon est suffisamment large pour que peu ou prou tout patient nécessitant une allogreffe puisse la recevoir dès lors qu'il remplit les conditions de contrôle suffisant de la maladie maligne et de statut vital « adéquat ».

Les donneurs intrafamiliaux totalement compatibles issus de la fratrie de l'enfant malade (« *sibling donor* ») continuent à être considérés comme les « meilleurs

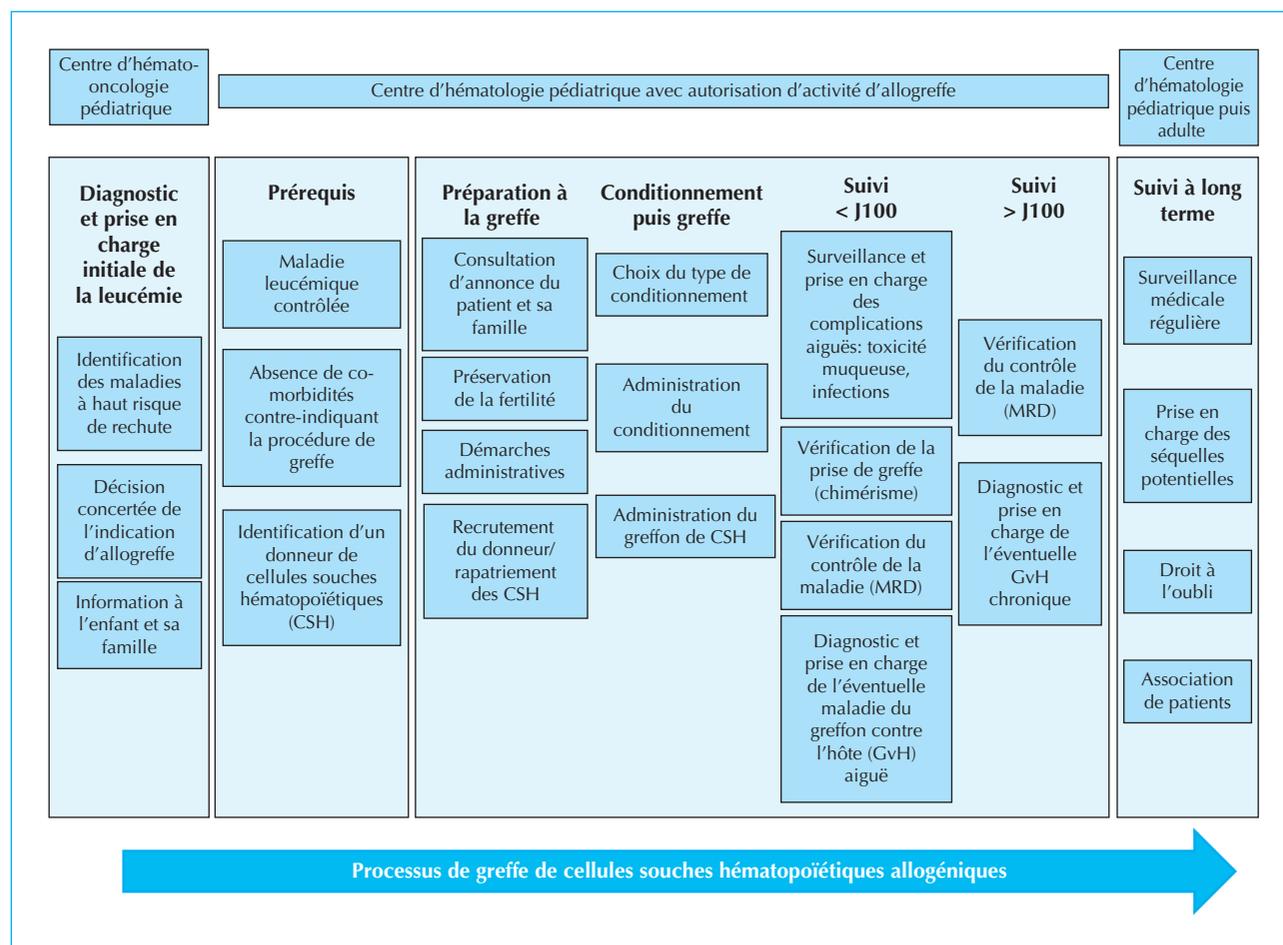


Figure 1. Processus de greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques pour leucémie aiguë.

donneurs ». Porteurs des deux mêmes haplotypes parentaux, la compatibilité HLA entre le receveur et le donneur est parfaite, au moins en théorie [9]. Cela permet d'augurer d'un moindre risque de conflit immunitaire (la GvH) et donc de diminuer l'intensité de l'immunosuppression post-greffe avec, comme corollaire, une reconstitution immunitaire plus rapide et de meilleure qualité, et un moindre risque de complications infectieuses, notamment virales.

Le recours à un donneur non apparenté compatible 10/10 en HLA haute résolution ou en NGS (*New Generation Sequencing*) (A, B, C, DR et DQ) voire 9/10 est également possible, à la condition d'un alourdissement de l'immunosuppression encadrant la greffe [10]. Il est aussi possible d'utiliser des unités de sang placentaire cryoconservées. Actuellement, plus de 25 millions de personnes se sont inscrites sur des registres de donneurs volontaires dans le monde entier et plus de 700 000 unités de sang placentaire sont disponibles. Les chances d'avoir un donneur compatible est de l'ordre de 1 sur un million mais est très variable selon l'origine ethnique du patient. Globalement, 30 % des patients ont un donneur disponible au sein de leur fratrie et 50-60 % ont un donneur non apparenté 9 ou 10/10. Pour les 10 % restants, une autre source de donneur, intrafamilial mais haplo-compatible – c'est-à-dire compatible pour moitié – peut être utilisée mais représente une source de greffon très alternative non encore considérée à l'égal des autres et donc encore réservée à des situations difficiles.

Cette technique de greffe haplo-identique est en fait aussi ancienne que la greffe elle-même et a beaucoup évolué ces dernières années. Initialement, les greffons haplo-identiques étaient manipulés de façon à sélectionner les seules cellules hématopoïétiques CD34⁺. Par la suite, la manipulation du greffon a consisté à retirer toute ou partie des cellules T susceptibles d'être à l'origine de la maladie du greffon contre l'hôte (sélection négative CD3⁺/CD19⁺ ou CD3⁺αβ) [9]. Plus récemment, une technique de greffe haplo-identique consistant à utiliser le greffon sans manipulation aucune et à refaire une chimiothérapie, par du cyclophosphamide, à deux reprises dans les jours suivant la greffe, a été développée avec des résultats très encourageants. Le principe est ici d'éliminer les cellules T issues du greffon alloréactives à l'encontre des tissus et cellules du receveur et de respecter les cellules T naïves qui doivent permettre une reconstitution immunitaire de qualité, c'est-à-dire efficace contre les agents infectieux et les éventuelles cellules malignes résiduelles, et ce, sans manifestations de dysimmunité (GvH) [11].

Une fois le donneur identifié, il convient de choisir la source cellulaire qui sera prélevée et donc greffée. En pédiatrie, la moelle osseuse doit toujours être préférée aux cellules souches périphériques prélevées après mobilisation par facteur de croissance en raison du risque majoré de maladie chronique du greffon contre l'hôte avec ce dernier type cellulaire [12].

La greffe en elle-même comporte plusieurs étapes :

Un conditionnement à base de chimiothérapie et parfois de radiothérapie (irradiation corporelle totale)

En pédiatrie, en traitement d'une leucémie aiguë, ce conditionnement est myélo-ablatif dans plus de 95 % des cas et donc particulièrement toxique, à court mais aussi à moyen et long terme [1, 9].

Le conditionnement participe au contrôle de l'hémopathie maligne sous-jacente. La toxicité aiguë attendue est médullaire – puisque le but premier est d'éliminer l'hématopoïèse malade du patient – mais également extra-hématopoïétique et va s'exprimer essentiellement au niveau digestif (aphtose oro-pharyngée, gastrite, colite toxique parfois extrêmement sévère) mais aussi parfois aux niveaux hépatique et rénal voire neurologique ou pulmonaire. Cette toxicité peut mettre en jeu le pronostic vital.

Dans une minorité de cas, on doit utiliser un conditionnement d'intensité réduite dont la toxicité aiguë et à long terme est réputée moindre. Ces conditionnements atténués sont actuellement réservés aux patients trop fragiles pour tolérer un conditionnement « standard ». Le conditionnement doit nécessairement être immunosuppresseur de façon à permettre la prise de greffe et à empêcher le rejet du greffon par le patient receveur.

L'extrême fragilité dans laquelle le patient est placé durant quelques semaines est grevée de morbi-mortalité. La mortalité liée à la procédure de greffe de CSH doit actuellement être inférieure à 10 % en pédiatrie [1, 10].

Une étude prospective multicentrique internationale randomisée a été menée depuis 2014 afin de définir la place de l'irradiation corporelle totale dans le conditionnement de greffe pour leucémie aiguë lymphoblastique chez le patient âgé de moins de 18 ans (étude FORUM, Eudract N° 2012-003032-22). Il s'agissait d'une étude de non-infériorité comparant le conditionnement de référence associant une irradiation corporelle totale de 12 Gy délivrée en trois jours et six fractions avec un conditionnement associant deux alkylants (busulfan ou tréosulfan et thiotépa) à de la fludarabine. Le plan initial de l'étude prévoyait de randomiser 1 000 patients. L'étude statistique intermédiaire réalisée sur environ 300 patients a démontré la supériorité statistiquement significative du conditionnement basé sur la radiothérapie, et ce, quels que soient les sous-groupes de patients considérés (résultats non encore publiés, communication orale EBMT 2019, Francfort, Allemagne).

S'agissant des leucémies aiguës myéloïdes, il existe un consensus international assez ancien quant à l'utilisation de conditionnements myéloablatifs uniquement basés sur la chimiothérapie et donc dépourvus de radiothérapie corporelle totale. Un protocole randomisé international

actuellement en cours évalue deux conditionnements d'intensité différente (protocole MyeChild, Eudract 2014-005066-30).

La reconstitution hématopoïétique

Après une période d'aplasie de deux à quatre semaines selon le type de cellules et la richesse en cellules du greffon (exprimée en nombre de cellules nucléées totales et en cellules CD34⁺), la reconstitution hématopoïétique survient, caractérisée par une ascension spontanée du nombre de globules blancs circulants. Cela signe la prise de greffe qui doit être vérifiée par le chimérisme sanguin (pourcentage de cellules nucléées circulantes du donneur dans le sang du receveur) et par le suivi de la maladie résiduelle au niveau moléculaire.

La reconstitution immunitaire

S'en suit une période de reconstitution immunitaire qui va nécessiter plusieurs mois. Pendant cette période, la tolérance immunitaire entre le greffon et le receveur doit se mettre en place. Pour ce faire, le patient doit être placé sous traitement immunosuppresseur. La durée et l'intensité de ce traitement sont fonctions de la survenue ou pas d'une GvH. S'agissant de la prise en charge d'une hémopathie maligne, l'un des buts recherchés de l'allogreffe est l'utilisation de l'alloréactivité du greffon contre la leucémie (effet GvL). Dans cette mesure, on tente de réduire le plus possible la durée du traitement immunosuppresseur. Celle-ci peut être réduite à 45-60 jours dans le cadre d'une allogreffe à partir d'un donneur totalement compatible issu de la fratrie du patient. Le traitement sera plus long et plus intensif lorsque le donneur est non-apparenté ou incomplètement compatible.

À défaut de l'obtention de la tolérance immunitaire donneur/receveur, un conflit immunitaire issu de la non-reconnaissance pacifique des antigènes tissulaires du receveur par les cellules immunitaires du donneur va s'exprimer. Il s'agit de la redoutable maladie du greffon contre l'hôte aiguë (GvH aiguë) s'exprimant essentiellement à l'encontre de la peau, du tube digestif et du foie puis, éventuellement chronique qui peut être multi-organique et très invalidante [9]. Le non-contrôle rapide de la GvH met en jeu le pronostic vital.

Lorsqu'après plusieurs mois, la tolérance immunitaire aura été obtenue, les immunosuppresseurs pourront être progressivement diminués puis arrêtés et le patient revacciné comme un nourrisson.

Les résultats

Le risque de rechute existe essentiellement la première année suivant la transplantation puis diminue pour s'éteindre environ après trois ans.

Compte tenu de l'agressivité de l'ensemble de la procédure, le patient devra être régulièrement surveillé toute sa vie afin de dépister d'éventuelles séquelles et de les corriger si possible.

Actuellement, la mortalité liée au traitement, c'est-à-dire non directement imputable à la maladie pour laquelle le patient a été greffé, est de l'ordre de 10 % en greffe pédiatrique. La survie globale à un an est de l'ordre de 80 %. Ces chiffres démontrent tout à la fois l'efficacité de cette technique thérapeutique mais également sa potentielle dangerosité qui impose que chaque indication de greffe soit discutée de façon collégiale et soigneusement pesée. À ce titre, le groupe pédiatrique de la Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC) et le comité greffe de la Société Française de lutte contre les Cancers et leucémies de l'Enfant et de l'adolescent (SFCE) ont mis en place une réunion de concertation pluridisciplinaire nationale de greffe pédiatrique qui se réunit mensuellement.

Les résultats dans les traitements des LAL

L'allogreffe est réservée aux patients présentant une maladie à haut ou très haut risque de rechute. Si les définitions de ces groupes de pronostic varient d'un groupe coopérateur à l'autre, il est généralement admis actuellement que seuls 5 à 8 % des patients porteurs de LAL relèvent de l'allogreffe en première rémission complète (RC1), alors qu'à contrario la quasi-totalité des patients ayant rechuté et ayant obtenu une seconde rémission complète relèvent de cette thérapeutique. Seuls les rares patients présentant une rechute extramédullaire isolée tardive (plus de six mois après l'arrêt du traitement d'entretien) d'une LAL de la lignée B peuvent éventuellement être traités sans allogreffe.

Si les résultats de l'étude FORUM ne sont pas encore publiés, ceux de l'étude internationale européenne précédente (ALL SCT 2003 and IBFM-ALL 2007 studies) sont disponibles. Peters *et al.* ont rapporté en 2015 les résultats de l'étude menée en Allemagne, Suisse et Autriche et comparant le devenir des patients selon qu'ils étaient allogreffés à partir d'un donneur intrafamilial compatible issu de la fratrie ou à partir d'un donneur non apparenté compatible 9 ou 10/10 [10]. Dans cette étude, tous les patients de plus de deux ans recevaient un conditionnement à base d'irradiation corporelle totale multifractionnée associée à de l'étoposide. La prophylaxie de la GvH variait en fonction du type de donneur : ciclosporine A seule pour les patients greffés à partir de la fratrie versus une immunosuppression renforcée pré et post-greffe par administration de thymoglobulines anti-lymphocytaires en pré-greffe puis ciclosporine et méthotrexate en post-greffe pour les patients greffés à partir d'un donneur non apparenté. Quatre cent onze patients ont été inclus, 105 greffés à partir d'un donneur de la fratrie et 306 à partir d'un donneur non apparenté. La survie globale à

quatre ans est la même dans les deux bras ($79 \pm 4 \%$ vs. $73 \pm 3 \%$, $p = 0,23$), respectivement. De même que la survie sans événement à 4 ans ($71 \pm 5 \%$ vs. $67 \pm 3 \%$, $p = 0,4$) et l'incidence cumulative de rechute ($24 \pm 4 \%$ et $22 \pm 2 \%$, $p = 0,7$), respectivement. Seule la mortalité liée à la greffe est significativement plus élevée chez les patients greffés en non apparentés ($3 \pm 2 \%$ et $10 \pm 2 \%$; $p = 0,017$), respectivement. La GvH chronique extensive apparaît statistiquement plus fréquente chez les patients de plus de douze ans greffés en intrafamilial. En analyse multivariée, ni l'immunophénotype, ni la cytogénétique, ni la survenue d'une GvH chronique n'influencent les résultats.

Ces résultats sont reproduits dans l'étude internationale conduite dans une douzaine de pays à partir de 2007 selon le même schéma (Balduzzi *et al.*, papier en révision).

S'agissant des patients allogreffés à partir d'un donneur plus alternatif (haplo-identique ou sang placentaire incomplètement compatible), les résultats bien qu'inférieurs démontrent l'intérêt de la technique de l'allogreffe chez des patients au pronostic hématologique très sombre. Nous avons rapporté en 2017 le devenir de 148 patients allogreffés à partir d'un donneur haplo-identique (défini comme ayant une compatibilité $< 9/10$) ou à partir d'un sang placentaire non apparenté $< 5/6$ (en HLA A, B et DR) dans les deux études successives BFM-2003 et IBFM 2007 [13]. Cent six patients ont été greffés pour une maladie définie comme à très haut risque de rechute, cependant que 42 l'ont été par décision du médecin local alors qu'ils présentaient une maladie à haut risque et non à très haut risque. Cinquante-neuf patients ont été transplantés en RC1, 62 en RC2 et 27 en RC > 2 . Quatre-vingt-dix-sept patients ont reçu une irradiation corporelle totale dans leur conditionnement. *In fine*, les patients greffés avec un donneur très alternatif pour maladie à très haut risque de rechute ont une probabilité de survie à quatre ans significativement inférieure à celle des patients allogreffés pour une maladie de risque moindre ($45 \pm 5 \%$ vs. $82 \pm 6 \%$, respectivement).

Dans tous les cas, le rôle de la maladie résiduelle en pré- et en post-greffe semble jouer un rôle déterminant sur le risque de survie sans événement, survie globale et sur l'incidence cumulative de rechute avec une corrélation inverse entre le niveau de MRD et la rechute [3-5, 7, 14-16].

La Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC) a conduit une étude multicentrique prospective randomisée comparant les résultats des greffes d'une unité de sang placentaire (USP) non apparenté avec celles combinant deux unités de sang placentaire non apparenté combinées chez des patients de moins de 35 ans atteints d'hémopathies malignes [17]. L'objectif principal était l'échec de greffe défini comme la non-prise, la survenue d'une seconde greffe, le décès lié au traitement ou la reconstitution autologue ou la rechute. Cent cinquante et un patients ont été inclus au total, 80 %

avaient moins de 18 ans. Soixante-quatorze ont reçu une unité de sang placentaire et 77 deux unités. Soixante pour cent des patients étaient greffés pour leucémie aiguë lymphoblastique. Tous les patients étaient allogreffés après un conditionnement myéloablatif. L'échec de greffe était le même dans le bras 1 USP que dans le bras 2 USP ($14,9 \pm 4,2 \%$ vs. $23,4 \pm 4,9 \%$, $p = 0,21$, respectivement), de même que la survie globale ($68,8 \pm 6 \%$ vs. $74,8 \pm 5,5 \%$, $p = 0,56$, respectivement) ou l'incidence cumulative de rechute ($23,5 \pm 5,2 \%$ vs. $17,4 \pm 4,6 \%$, $p = 0,31$, respectivement). Seule l'incidence cumulative de GvH chronique extensive était significativement plus élevée dans le bras 2 USP ($31,9 \pm 5,7 \%$ vs. $14,7 \pm 4,3 \%$ dans le bras 1 USP).

Dans cette étude, la MRD pré-greffe ne semble pas avoir d'impact sur la survie globale à trois ans. En effet, dans une sous-analyse des 115 patients pour lesquels le niveau de MRD pré-greffe était connu, il n'apparaît pas de différence significative entre les patients ayant une MRD pré-greffe supérieure à 10^{-4} et ceux ayant une MRD considérée comme négative [18]. Par contre, l'incidence cumulative de rechute est moindre dans le groupe de patients ayant une MRD $> 10^{-4}$ allogreffés avec 2 USP comparés aux patients dans la même situation moléculaire et allogreffés avec une seule USP ($10,5 \pm 7,2 \%$ vs. $41,7 \pm 10,4 \%$, $p = 0,025$). Cela tend à mettre en évidence un effet alloréactif (tant dans le sens de l'effet greffon contre la maladie que greffon contre l'hôte) plus important lors de l'utilisation de deux USP.

Les résultats dans le traitement des LAM

Les LAM de l'enfant représentent environ 15 à 20 % de l'ensemble des leucémies pédiatriques. Les séries et études publiées sont en conséquence moins nombreuses et portent sur moins de patients.

Comme pour les LAL, différentes classifications en groupes pronostiques existent. Si ces classifications divergent parfois un peu d'un groupe coopératif international à l'autre, toutes sont basées sur la cytogénétique (le caryotype hématologique au diagnostic de la maladie) et sur les anomalies moléculaires et transcrits de fusion identifiés dans les cellules leucémiques [19]. Ces classifications sont issues des études beaucoup plus larges menées dans la population adulte où cette pathologie est beaucoup plus fréquente. Il est d'usage de distinguer les groupes de bon pronostic, les risques intermédiaires et les hauts risques. Dans les protocoles actuels, les patients atteints d'une maladie ne sont pas greffés en première intention alors que les patients ayant une maladie à haut risque le sont tous quel que soit le type de donneur disponible. Quant à ceux de risque intermédiaire, cela peut dépendre de l'évolution de la maladie en cours de chimiothérapie et du type de donneur disponible. La place de la maladie résiduelle dans les choix d'intensification

thérapeutique est plus incertaine pour les LAM que pour les LAL et fait encore l'objet d'évaluation, par exemple dans le protocole franco-britannique MyeChild01 [6, 20].

En cas de rechute, si la maladie est mise en seconde rémission complète, la greffe s'impose.

À moins de comorbidités le contre-indiquant, le conditionnement myélo-ablatif demeure le conditionnement de référence. Il s'agit le plus souvent d'un conditionnement sans irradiation corporelle totale, basé sur des alkylants à fortes doses : busulfan et cyclophosphamide, parfois associés à du melphalan. Dans certains cas, le second alkylant est remplacé par de la fludarabine. Le protocole prospectif multicentrique international randomisé MyeChild01 évalue actuellement deux conditionnements, busulfan-cyclophosphamide à fortes doses et l'association busulfan-fludarabine pour des patients en première rémission complète ayant tous reçu au moins une dose de gentuzumab-ozogamycine dans leur traitement d'induction.

En 2017, Lucchini *et al.* ont publié une étude rétrospective européenne comparant les résultats de l'allogreffe chez 631 patients de moins de 18 ans allogreffés pour LAM de haut risque en RC1 entre 2000 et 2010 [21] ; 458 patients avaient été greffés à partir d'un donneur intrafamilial issu de la fratrie et 173 à partir d'un donneur non apparenté ; 440 avaient reçu de la moelle osseuse comme source cellulaire alors que 191 avaient reçu des cellules souches périphériques. Cent neuf avaient reçu un conditionnement associant irradiation corporelle totale et cyclophosphamide, 389 une association busulfan et cyclophosphamide et, enfin, 133 une triple alkylation par busulfan, cyclophosphamide et melphalan. L'incidence cumulative de rechute était significativement plus basse dans ce dernier groupe (14,7 %) comparée au conditionnement basé sur l'irradiation (30 %) ou sur l'association busulfan-cyclophosphamide (31,5 %), $p < 0,01$ %. De façon corollaire, la survie globale était significativement différente dans ces trois groupes (76,6 % vs. 64 % vs. 64,4 %, $p = 0,04$). À noter que les doses de cyclophosphamide dans le bras busulfan-cyclophosphamide n'étaient pas homogènes et que sur la période de recrutement les patients pouvaient avoir reçu du busulfan oral ou intraveineux, avec ou sans monitoring de la pharmacocinétique de ce médicament dont on connaît la variabilité inter-individuelle.

Parmi les patients français, De Berranger *et al.* ont montré dans une étude rétrospective portant sur 226 patients greffés en RC1 entre 1980 et 2004 une survie globale à 5 et 10 ans significativement plus élevée après un conditionnement de type busulfan-cyclophosphamide qu'après un conditionnement à base d'irradiation corporelle totale (67,8 vs. 52,9 %, respectivement à 5 ans, $p = 0,015$) [22]. Alloin *et al.* ont pour leur part évalué l'impact de la cytogénétique sur la survie globale chez les patients pédiatriques français traités dans les protocoles

successifs LAME89/91 et ELAM02 et allogreffés en RC1. Ils rapportent une survie globale à 5 ans de 78,2 % dans le protocole LAME89 et de 81,4 % dans l'ELAM02 [23]. Dans le protocole le plus ancien, LAME89, les patients greffés pour maladie à caryotype défavorable ont une survie significativement inférieure à celle des patients greffés pour une maladie de risque intermédiaire ou favorable (50 % vs. 90,6 % vs. 86,4 %, $p = 0,01$, respectivement). Cette différence est gommée pour les patients plus récents traités dans le protocole ELAM02 (80,9 % vs. 71,3 % vs. 100 %, respectivement).

Très récemment, Keating *et al.* ont publié une étude portant sur l'influence de la source cellulaire du greffon dans la leucémie aiguë myéloïde chez 317 patients pédiatriques [24]. Il s'agissait d'une étude rétrospective internationale dans huit centres et quatre pays (États-Unis, Australie, Grande-Bretagne et Pays-Bas). La moitié des patients étaient allogreffés en RC1 et la moitié en RC2 entre 2005 et 2015. Tous avaient reçu un conditionnement myélo-ablatif majoritairement uniquement à base d'agents alkylants. Dix-neuf pour cent des patients avaient été greffés à partir d'un donneur intrafamilial issu de la fratrie, 23 % à partir d'un donneur non apparenté, 39 % avec une unité de sang placentaire et 19 % avec deux USP. La survie globale dans l'ensemble de la cohorte est de 63 %, identique chez les patients greffés à partir d'un donneur apparenté issu de la fratrie, d'un donneur compatible non apparenté ou d'une USP. Cependant que cette survie globale est significativement inférieure chez les patients greffés avec deux USP. Dans cette série, le statut de la maladie, RC1 ou RC2 n'affecte pas les résultats globaux. Les auteurs proposent l'analyse d'un critère composite associant la survie sans événement (rechute, échec de greffe, décès lié au traitement) et sans GvH chronique qui illustre la qualité de vie et le risque de décès. À cinq ans, ce critère apparaît identique pour les patients allogreffés en situation intrafamiliale ou avec une ou deux USP (44 vs. 49 vs. 44 %). Il est significativement moindre pour les patients allogreffés avec un donneur non apparenté compatible (29 %). En analyse multivariée, ces derniers patients ont une survie sans événement et sans GvH chronique significativement inférieure à ceux allogreffés avec une USP (Hazard ratio = 0,56, extrêmes 0,34-1,0, $p = 0,03$).

Une étude japonaise a rapporté récemment les résultats des greffes chez des enfants présentant une LAM réfractaire [25]. Il s'agissait d'une étude rétrospective nationale de registre portant sur 417 patients de 13 ans d'âge médian à la greffe et traités entre 2001 et 2015. La survie globale à trois ans est de 23 %, significativement meilleure lorsque l'enfant présente une GvH chronique post-greffe (47 %, $p = 0,001$), ce qui souligne indirectement l'effet GvL dans ces pathologies myéloïdes. Un mauvais indice de performance, la présence de plus de 25 % de blastes dans le myélogramme pré-greffe, celle de blastes circulants, une LAM autre que M1 ou M2, un donneur de sexe

masculin et deux greffes préalables ou plus sont autant de facteurs de mauvais pronostic qui se combinent pour altérer les résultats.

Conclusion

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques représente une composante importante et actuellement incontournable de l'arsenal thérapeutique des leucémies aiguës de mauvais pronostics de l'enfant et de l'adolescent, à savoir 5-7 % des LAL en RC1, la grande majorité des LAL en RC2, environ un tiers des LAM en RC1 et toutes les LAM en RC2.

Les résultats globaux actuels permettent d'espérer une survie globale de l'ordre de 70 à 80 % pour les LAL et de 60 à 70 % pour les LAM. La cause principale d'échec demeure la rechute de la leucémie, ce d'autant que la mortalité liée à la greffe a considérablement diminué ces 10-15 dernières années à la faveur de l'amélioration de la sélection des donneurs et des soins de support.

Avec le recours aux donneurs compatibles issus de la fratrie et non apparentés, aux unités de sang placentaires et aux donneurs haplo-identiques, virtuellement tout patient pédiatrique nécessitant une allogreffe pour leucémie aiguë peut et doit être allogreffé.

La place des greffes haplo-identiques manipulées ou non dans le champ thérapeutique des hémopathies malignes de l'enfant et de l'adolescent est encore imprécise et nécessite la conduite d'études prospectives. Cependant les greffes d'unités de sang placentaire ont démontré leur efficacité et ne doivent sans doute pas être sacrifiées sur l'autel du « tout haplo-identique ».

Points à retenir

- L'allogreffe est une immunothérapie cellulaire permettant de guérir environ 70 % des patients greffés pour leucémie aiguë.
- L'allogreffe doit être réservée aux patients présentant des maladies à haut risque de rechute : moins de 8 % des LAL en RC1, 25 % des LAM en RC1, toutes les LA en RC2.
- L'allogreffe ne doit être réalisée qu'à la condition d'un bon contrôle préalable de la leucémie aiguë.
- En 2019, le meilleur donneur demeure un frère ou une sœur HLA-compatible. Cependant, avec le développement de greffes alternatives plus risquées, la quasi-totalité des patients ont un donneur identifiable.
- L'allogreffe est une thérapeutique difficile, susceptible d'entraîner le décès toxique du patient (< 10 % des cas) et engendrant des séquelles au long terme nécessitant une surveillance multidisciplinaire à vie.

Liens d'intérêts : l'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

Références

1. Biomédecine Adl. Rapport Médical et Scientifique 2018. Disponible sur : <https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2017/donnees/ldtf.htm>.
2. Dalle JH. Hematopoietic stem cell transplantation in 2012: who? Where? How? *Arch Pediatr* 2013 ; 20(4):405-11.
3. Bader P, Hancock J, Kreyenberg H, et al. Minimal residual disease (MRD) status prior to allogeneic stem cell transplantation is a powerful predictor for post-transplant outcome in children with ALL. *Leukemia* 2002 ; 16(9):1668-72.
4. Bader P, Kreyenberg H, Henze GH, et al. Prognostic value of minimal residual disease quantification before allogeneic stem-cell transplantation in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia: The ALL-REZ BFM Study Group. *J Clin Oncol* 2009 ; 27(3):377-84.
5. Bader P, Kreyenberg H, von Stackelberg A, et al. Monitoring of minimal residual disease after allogeneic stem-cell transplantation in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia allows for the identification of impending relapse: Results of the ALL-BFM-SCT 2003 trial. *J Clin Oncol* 2015 ; 33(11):1275-84.
6. Bader P, Niemeyer C, Weber G, et al. WT1 gene expression : useful marker for minimal residual disease in childhood myelodysplastic syndromes and juvenile myelo-monocytic leukemia? *Eur J Haematol* 2004 ; 73(1):25-8.
7. Krejci O, van der Velden VH, Bader P, et al. Level of minimal residual disease prior to haematopoietic stem cell transplantation predicts prognosis in paediatric patients with acute lymphoblastic leukaemia : a report of the Pre-BMT MRD Study Group. *Bone Marrow Transplant* 2003 ; 32(8):849-51.
8. Willasch AM, Gruhn B, Coliva T, et al. Standardization of WT1 mRNA quantitation for minimal residual disease monitoring in childhood AML and implications of WT1 gene mutations: A European multicenter study. *Leukemia* 2009 ; 23(8):1472-9.
9. Carreras E DC, Mohty M, Kröger N. EMBT Handbook 2019. Available from : <https://doi.org/10.1007/978-3-030-r02278-5>.
10. Peters C, Schrappe M, von Stackelberg A, et al. Stem-cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia : A prospective international multicenter trial comparing sibling donors with matched unrelated donors-The ALL-SCT-BFM-2003 trial. *J Clin Oncol* 2015 ; 33(11):1265-74.
11. Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, 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.
12. Simonin M, Dalissier A, Labopin M, et al. More chronic GvHD and non-relapse mortality after peripheral blood stem cell compared with bone marrow in hematopoietic transplantation for paediatric acute lymphoblastic leukemia : a retrospective study on behalf of the EBMT Paediatric Diseases Working Party. *Bone Marrow Transplant* 2017 ; 52(7):1071-3.
13. Dalle JH, Balduzzi A, Bader P, et al. Allogeneic stem cell transplantation from HLA-mismatched donors for pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia treated according to the 2003

BFM and 2007 international BFM studies: Impact of disease risk on outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018 ; 24(9):1848-55.

14. Bochennek K, Esser R, Lehrnbecher T, *et al.* Impact of minimal residual disease detection prior to autologous stem cell transplantation for post-transplant outcome in high risk neuroblastoma. *Klin Padiatr* 2012 ; 224(3):139-42.

15. Goulden N, Bader P, Van Der Velden V, *et al.* Minimal residual disease prior to stem cell transplant for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2003 ; 122(1):24-9.

16. Kerst G, Kreyenberg H, Roth C, *et al.* Concurrent detection of minimal residual disease (MRD) in childhood acute lymphoblastic leukaemia by flow cytometry and real-time PCR. *Br J Haematol* 2005 ; 128(6):774-82.

17. Michel G, Galambrun C, Sirvent A, *et al.* Single- vs double-unit cord blood transplantation for children and young adults with acute leukemia or myelodysplastic syndrome. *Blood* 2016 ; 127(26):3450-7.

18. Balligand L, Galambrun C, Sirvent A, *et al.* Single-unit versus double-unit umbilical cord blood transplantation in children and young adults with residual leukemic disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019 ; 25(4):734-42.

19. Moarii M, Papaemmanuil E. Classification and risk assessment in AML: Integrating cytogenetics and molecular profiling. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2017 ; 2017(1):37-44.

20. Steinbach D, Bader P, Willasch A, *et al.* Prospective validation of a new method of monitoring minimal residual disease in childhood acute myelogenous leukemia. *Clin Cancer Res* 2015 ; 21(6):1353-9.

21. Lucchini G, Labopin M, Beohou E, *et al.* Impact of conditioning regimen on outcomes for children with acute myeloid leukemia undergoing transplantation in first complete remission. An analysis on behalf of the Pediatric Disease Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017 ; 23(3):467-74.

22. de Berranger E, Cousien A, Petit A, *et al.* Impact on long-term OS of conditioning regimen in allogeneic BMT for children with AML in first CR : TBI+CY versus BU+CY: A report from the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire. *Bone Marrow Transplant* 2014 ; 49(3):382-8.

23. Alloin AL, Leverger G, Dalle JH, *et al.* Cytogenetics and outcome of allogeneic transplantation in first remission of acute myeloid leukemia: The French pediatric experience. *Bone Marrow Transplant* 2017 ; 52(4):516-21.

24. Keating AK, Langenhorst J, Wagner JE, *et al.* The influence of stem cell source on transplant outcomes for pediatric patients with acute myeloid leukemia. *Blood Adv* 2019 ; 3(7):1118-28.

25. Okamoto Y, Kudo K, Tabuchi K, *et al.* Hematopoietic stem-cell transplantation in children with refractory acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 2019 Feb 4. Doi : 10.1038/s41409-019-0461-0.[Epub ahead of print].