

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Soutenue publiquement le 16 octobre 2015

Par Mme DE BOUVÈRE Fiona

**GREFFES DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏÉTIQUES A PARTIR
D'UN DONNEUR HAPLOIDENTIQUE : UN CHANGEMENT DE PARADIGME**

Membres du jury :

Président : Mme GRAS Hélène, Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie, Université de Lille 2

Assesseur : Mme DUPONT-PRADO Annabelle, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie, Université de Lille 2

Membre extérieur : Mme LABYT Charlotte, Docteur en Pharmacie, Pharmacien – Qualité & Réglementaire chez Accord Healthcare



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :
Vice- présidents :

Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Professeur Alain DUROCHER
Professeur Régis BORDET
Professeur Eric KERCKHOVE
Professeur Eric BOULANGER
Professeur Frédéric LOBEZ
Professeur Damien CUNY
Professeur Benoit DEPRez
Professeur Murielle GARCIN
Monsieur Pierre RAVAUX
Monsieur Larbi AIT-HENNANI
Monsieur Antoine HENRY

Directeur Général des Services :

Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :
Vice-Doyen, 1^{er} assesseur :
Assesseur en charge de la pédagogie
Assesseur en charge de la recherche
Assesseur délégué à la scolarité
Assesseur délégué en charge des
relations internationales
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante
Chef des services administratifs :

Professeur Damien CUNY
Professeur Bertrand DECAUDIN
Dr. Annie STANDAERT
Pr. Patricia MELNYK
Dr. Christophe BOCHU

Pr. Philippe CHAVATTE
M. Thomas MORGENROTH
Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie

Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
Mme	HOUSSIN-THUILLIER	Pascale	Hématologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques

M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DROUET	Maryline	Pharmacie Galénique
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	11
PARTIE 1: GENERALITES.....	12
A. Les cellules souches hématopoïétiques (CSH), ça sert à quoi ?	12
B. Le système HLA: en quoi sommes-nous tous différents ?	14
1. La définition du typage HLA	14
2. La carte moléculaire du HLA et la transmission d'haplo type	15
C. La greffe allogénique : qu'est-ce que c'est ?.....	18
1. Les types de greffe :	18
2. Le concept	19
3. Les pathologies concernées	19
4. La compatibilité HLA entre le receveur et le receveur.....	19
5. Les grandes étapes de la procédure.....	20
D. Les modalités de la procédure d'allogreffe : quelles sont les possibilités ?	21
1. Le choix de la source du greffon.....	21
2. Le choix du type de conditionnement.....	23
3. Le choix du donneur :	24
E. Les complications après l'allogreffe : quels sont les risques à court, moyen et long terme ?..	26
F. Les progrès de l'allogreffe depuis 1949 : comment en sommes-nous arrivés à la greffe haploidentique ?	31
PARTIE 2: ALLOGREFFE HAPLO IDENTIQUE : GREFFE ALTERNATIVE EN DEVELOPPEMENT.....	32
A. Le concept : qu'est-ce que la greffe haploidentique et à quels besoins répond-elle?	32
B. L'historique : quels sont les enseignements tirés des premières expériences ?	33
1. Premières expériences sans manipulation du greffon	33
2. Premières expériences avec T déplétion ex vivo	33
C. La faisabilité, l'efficacité de la greffe haploidentique : quelles sont les deux stratégies actuelles ?.....	34
1. Approche sans cyclophosphamide post greffe	34
2. Approche avec cyclophosphamide post greffe	37
3. L'expérience française.....	43
D. Les complications infectieuses post greffe haploidentique : quelles sont les principales causes de morbidité / mortalité ?.....	45
1. Complications infectieuses avec l'approche sans Cy-HDPG.....	45
2. Complications infectieuses avec l'approche Cy-HDPG.....	46

E.	En pratique : quelles sont les recommandations ?	49
1.	Place actuelle: quand proposer une greffe haploidentique ?.....	49
2.	Choix du donneur haploidentique : quels sont les facteurs à prendre en considération ? ..	49
3.	Choix du conditionnement : Quelle intensité RIC ou MAC ?.....	50
4.	Choix du greffon et de la dose cellulaire : quels sont les critères et la dose cellulaire optimale ?.....	51
5.	Choix du traitement prophylactique de la GVH : Quelle approche avec ou sans Cy-HDPG et quel schéma?.....	51
6.	Suivi post greffe : quelles précautions ?.....	52
7.	Quelles indications et situations tumorales ? quel âge limite du patient ?	52
PARTIE 3: QUESTIONS RESIDUELLES & PERSPECTIVES FUTURES		54
A.	Les résultats à long terme de la greffe haploidentique : sont-ils comparables à ceux d'une greffe standard ?	54
B.	Les voies d'optimisation de la greffe haploidentique : quelles perspectives ?.....	61
1.	Conditionnement pré greffe	61
2.	Sélection du donneur / greffon	62
3.	Immunomodulation post greffe :.....	62
C.	La place de la greffe haploidentique dans le futur : quel sera l'avenir du sang placentaire ?..	64
D.	Les conséquences éventuelles du développement de la greffe haploidentique : quels seraient les changements pour les patients, les équipes et les systèmes de santé ?.....	68
1.	Pour les patients.....	68
2.	Pour les équipes de greffe.....	69
3.	Pour les payeurs / systèmes de santé	69
CONCLUSION		72
LISTE DES FIGURES.....		73
LISTE DES TABLEAUX		76
Bibliographie		77

REMERCIEMENTS

A mon Président et Conseiller de Thèse,

Madame Hélène Gras,

Je vous remercie d'avoir accepté de me guider dans ce travail.

Vous m'avez également fait l'honneur d'accepter la présidence du jury.

Veillez recevoir l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect

Aux assesseurs,

Madame Annabelle Dupont-Prado,

Votre présence au sein de ce jury est un honneur.

Avec mes remerciements, je vous prie de trouver l'assurance de mon profond respect

Madame Charlotte Labyt,

Je vous adresse mes sincères remerciements pour votre participation au jury et vos précieux conseils

A ma mère,

A mon père,

A ma grand-mère,

A tous, Zoe, Charlotte, Anne Flore, Marie C, Marie D, Franz, Paule, Clara, Pauline, Bertrand, Vincent, Virgine, Anne Laure, Cecile, Isabelle, Alexis...

Merci pour votre soutien constant depuis toutes ces années

LISTE DES ABREVIATIONS

CsA Ciclosporine A

CSH cellules souches hématopoïétiques

CSP cellules souches périphériques

Cy-HDPG cyclophosphamide à haute dose en post greffe (cyclophosphamide high dose post transplantation)

DLI injection de lymphocytes du donneur

GVH maladie ou réaction du greffon contre l'hôte (graft versus host)

GVL effet du greffon contre la leucémie (graft versus leukemia)

ICT irradiation corporelle totale

MAC conditionnement myéloablatif (standard)

MO moelle osseuse

MMF Mycophénolate Mofétyl

MTX Méthotrexate

NMA non myéloablatif

NRM mortalité non liée à la rechute (non relapse mortality)

PBSC cellules souches du sang périphérique

RTC conditionnement à toxicité réduite (reduced toxicity conditioning)

RIC conditionnement à intensité réduite (reduced intensity conditioning)

USP unité de sang placentaire

SAL sérum antilymphocytaire

TRM mortalité liée à la greffe (treatment-related mortality)

INTRODUCTION

Comment aborder le sujet complexe des greffes de cellules souches hématopoïétiques à partir d'un donneur haploidentique sans reprendre dans un premier temps, quelques généralités sur l'hématopoïèse, le système HLA et le concept de la greffe allogénique.

Ceci nous permettra de mieux comprendre la balance bénéfico-risque de cette procédure : l'effet antitumoral et les effets néfastes notamment le rejet du greffon ou la maladie du greffon contre l'hôte en cas d'incompatibilité entre le donneur et le receveur.

En effet, l'allogreffe reste le seul traitement curatif d'un certain nombre de pathologies hématologiques malignes. Toutefois, la disponibilité d'un donneur compatible a été pendant longtemps un facteur limitant la réalisation de l'allogreffe privant ainsi des patients de cette option thérapeutique. Le développement des registres de donneurs volontaires et des banques de sang de cordon ont apporté les premières réponses pour élargir l'accès.

En parallèle, les équipes de greffe ont toujours cherché à s'affranchir du système HLA pour garantir l'accès à tous. Après plusieurs années de recherche, les nouvelles stratégies de greffe haploidentique montrent des résultats très prometteurs permettant de trouver un donneur pour plus de 90% des patients.

Nous détaillerons dans la seconde partie de ce travail le concept de ce type de greffe et les résultats des approches développées récemment telle que l'utilisation du cyclophosphamide à haute dose.

Pour finir, la dernière partie abordera les questions résiduelles et perspectives futures. Il est vrai que le recul sur ce type de greffe est encore court et il reste un certain nombre d'interrogations liées au contrôle de la maladie et aux conséquences de l'utilisation croissante de donneurs haploidentiques sur les organisations actuelles.

PARTIE 1: GENERALITES

A. Les cellules souches hématopoïétiques (CSH), ça sert à quoi ?

Les cellules souches hématopoïétiques (CSH) assurent la fabrication et le remplacement des cellules sanguines tout au long de notre vie. Un adulte en bonne santé produit environ 10^{11} – 10^{12} nouvelles cellules sanguines par jour. Ce phénomène est appelé l'hématopoïèse (terme qui vient des mots grecs « haïma », le sang, et « poïein », fabrication). L'hématopoïèse est définie comme suit : « processus physiologique assurant le renouvellement continu et régulé des cellules du sang ». (1-3)

Après la naissance, les CSH logent dans la « niche » hématopoïétique, située dans la moelle osseuse (MO). En situation normale, l'hématopoïèse siège exclusivement dans la moelle osseuse définie comme « une substance de consistance molle qui remplit les différentes cavités et aréoles des os ». Elle est classée dans les organes lymphoïdes primaires avec le thymus. La moelle osseuse ne doit pas être confondue avec la moelle épinière, portion du système nerveux central contenu dans la colonne vertébrale qui permet de commander les muscles. (2). Le lieu de l'hématopoïèse varie au cours de la vie. Jusqu'à l'âge de 5 ans tous les os ont une activité hématopoïétique. Ensuite, cette activité va progressivement se limiter au niveau des os courts et plats (sternum, côtes, vertèbres, os iliaques) (Figure 1).

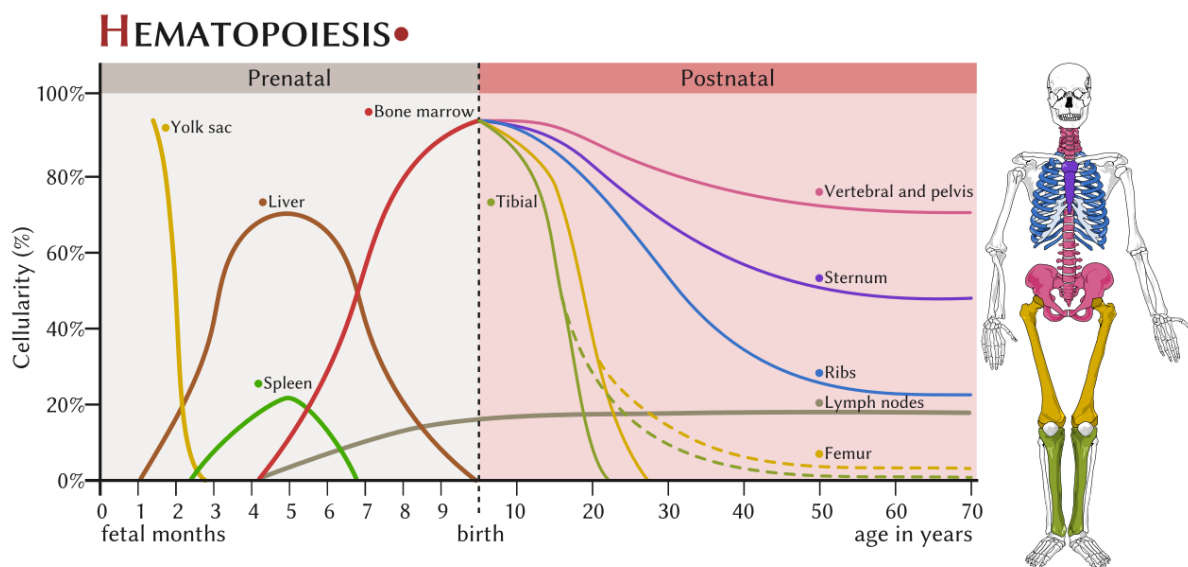


Figure 1 : Sites de production de l'hématopoïèse (4)

L'hématopoïèse est un système hiérarchique constitué de quatre compartiments (Figure 2)

- Les cellules souches multipotentes
- Les progéniteurs
- Les précurseurs
- Les cellules matures

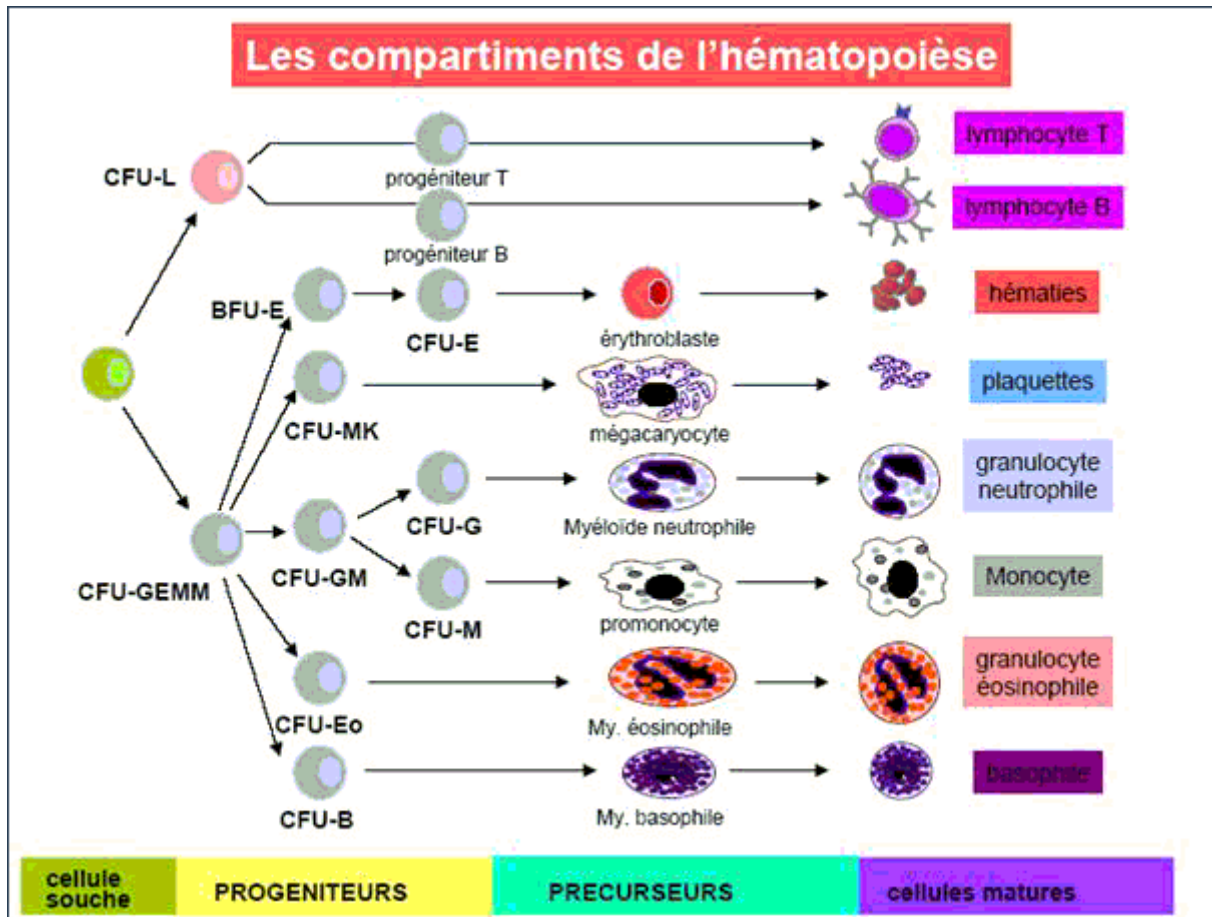


Figure 2 : Les compartiments de l'hématopoïèse (5)

Toutes les cellules sanguines sont produites à partir d'un pool de cellules indifférenciées dites cellules souches multipotentes ou primitives. Ces cellules souches ont deux propriétés essentielles: la capacité d'auto-renouveauement et la capacité de différenciation (1) :

- L'auto-renouveauement signifie la multiplication sans différenciation. Ceci dans le but de maintenir un pool de cellules souches.
- La différenciation revient à se diviser en s'engageant de façon irréversible vers une ou plusieurs lignées en fonction de signaux spécifiques appelés facteurs de croissance. La cellule perd sa capacité d'auto-renouveauement et devient un progéniteur également appelé cellule souche « différenciée » ou « engagée ».

Après quelques divisions, les progéniteurs deviennent des précurseurs spécifiques d'une seule lignée. Ces cellules sont reconnaissables morphologiquement et constituent la majorité des cellules présentes sur un myélogramme ou une biopsie ostéo-médullaire.

Après à nouveau plusieurs divisions, les précurseurs deviennent des cellules matures et fonctionnelles : hématies, plaquettes, polynucléaires neutrophiles, éosinophiles et basophiles, lymphocytes et monocytes.

Il est important de noter que seules les cellules matures passent dans la circulation sanguine. Elles quittent la moelle osseuse, lieu de fabrication, pour rejoindre les tissus où elles exerceront leurs fonctions : les hématies (globules rouges) transportent l'oxygène vers les

organes, les plaquettes contribuent à l'hémostase et chaque type de globules blancs a un rôle important au sein du système immunitaire en participant à la protection contre les agents étrangers (virus, bactéries, parasites, cellules cancéreuses...). Les lymphocytes et les monocytes sont capables de nouvelles différenciations spécifiques selon le tissu. A titre d'exemple, le monocyte est capable de se différencier dans le tissu conjonctif ou le système nerveux central en macrophages résidents ou dans l'os, en ostéoclastes.

En conclusion, les cellules souches multipotentes présentes dans la moelle osseuse assurent l'hématopoïèse : renouvellement continu et régulé des cellules du sang. Chez un patient atteint d'hémopathie maligne, cancer du sang, on observe un déséquilibre entre la production et la perte des cellules souches : capacité d'auto-renouveaulement/différenciation (Figure 3).

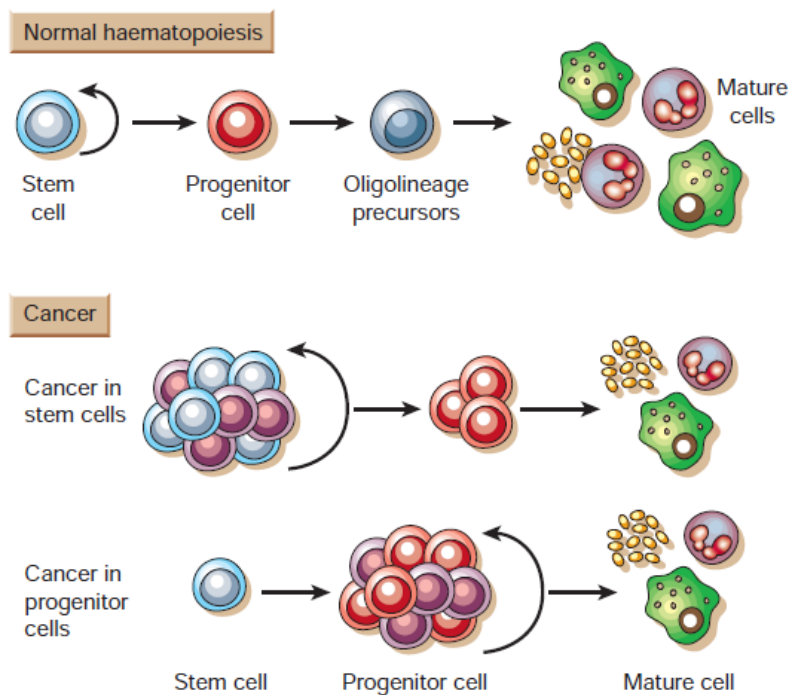


Figure 3 : Comparaison de l'hématopoïèse normale et pathologique (6)

B. Le système HLA: en quoi sommes-nous tous différents ?

1. La définition du typage HLA

Le HLA (en anglais : « Human Leukocyte Antigens » - ou « Antigène leucocytaire humain ») appartient au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Chaque individu a une série de protéines appelées « antigènes d'histocompatibilité humaine » à la surface de ses cellules (dont les globules blancs). Le HLA se rapporte donc aux protéines de surface et aux gènes qui codent pour celles-ci. Ce système très complexe composé de plusieurs marqueurs spécifiques n'a rien à voir avec le groupe sanguin.

Chaque individu a hérité de ses deux parents d'une combinaison d'antigènes HLA. Cette transmission génétique le rend unique. Par conséquent, chaque individu possède sa propre « carte d'identité génétique » : le typage HLA correspondant aux gènes HLA majeurs et aux antigènes correspondants présents à la surface de ses cellules.

Ces antigènes jouent un rôle primordial dans la mise en œuvre des réactions de défense immunologique. Ils aident notre système immunitaire à distinguer quelles cellules sont les nôtres « soi » et quels éléments (agents, cellules tumorales...) sont étrangers « non soi ». Tout élément reconnu comme du « non soi » entraîne une réaction immunitaire avec production d'anticorps.

2. La carte moléculaire du HLA et la transmission d'haplotype

Toutes les cellules de notre organisme possèdent la même information génétique contenue dans les 23 paires de chromosomes situées dans chaque noyau. Nos cellules ont donc 46 chromosomes (« cellules diploïdes ») à l'exception des cellules reproductrices : spermatozoïdes et ovules dites « haploïdes » car elles possèdent que 23 chromosomes. Lors de la fécondation, le patrimoine génétique du père et de la mère fusionnent pour donner 23 paires de chromosomes. Deux cellules haploïdes donnent naissance à une cellule « diploïde ».

Un haplotype est défini comme « un ensemble de gènes d'une région chromosomique portés par l'un des deux chromosomes ». L'haplotype HLA est par définition l'ensemble des gènes du système HLA « génétiquement liés » sur un même chromosome. Plus précisément, l'haplotype HLA est localisé sur un segment du bras court du chromosome 6 (bande p21.3) (Figure 4).

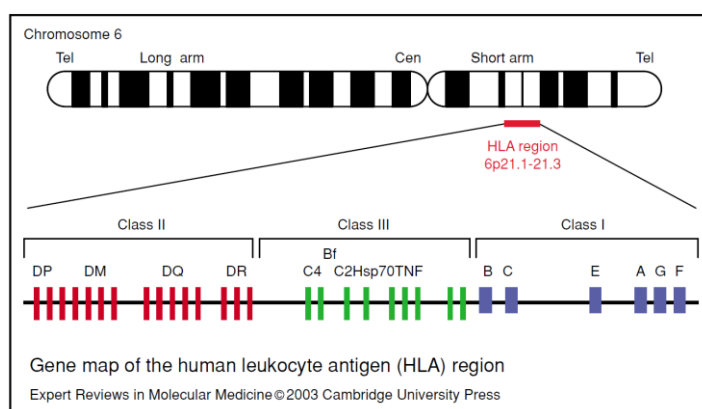


Figure 4 : Localisation de l'haplotype HLA : ensemble de gènes localisés sur un segment du bras court du chromosome 6 (7)

Le complexe génique HLA est composé de :

- Gènes de classe I : A, B et C dont les produits sont exprimés sur toutes les cellules nucléées et les plaquettes. L'expression des locus E et G est plus restreinte.
- Gènes de classe II : DP, DM, DQ et DR exprimés sur les cellules présentatrices d'antigène (cellules dendritiques, macrophages, lymphocytes B), les lymphocytes activés et les cellules endothéliales activées.
- Gènes de classe III qui codent pour des protéines de membrane ou solubles du type protéines du stress.

Les CMH de classe I et II sont des glycoprotéines de membrane. Ce sont des hétérodimères formés de deux chaînes α et β (Figure 5).

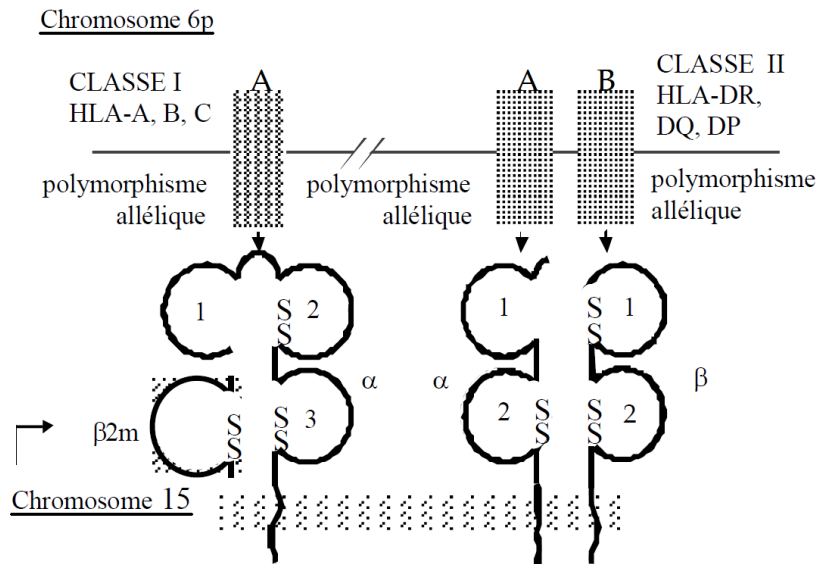


Figure 5 : Protéines et gènes correspondants du système HLA (8)

Le système HLA est donc un système multi-génique, multi-allélique d'expression codominante. Chaque individu possède 2 A, 2 B, 2 C, 2 DR, 2 DQ, 2 DP à la surface des cellules concernées (Figure 6).

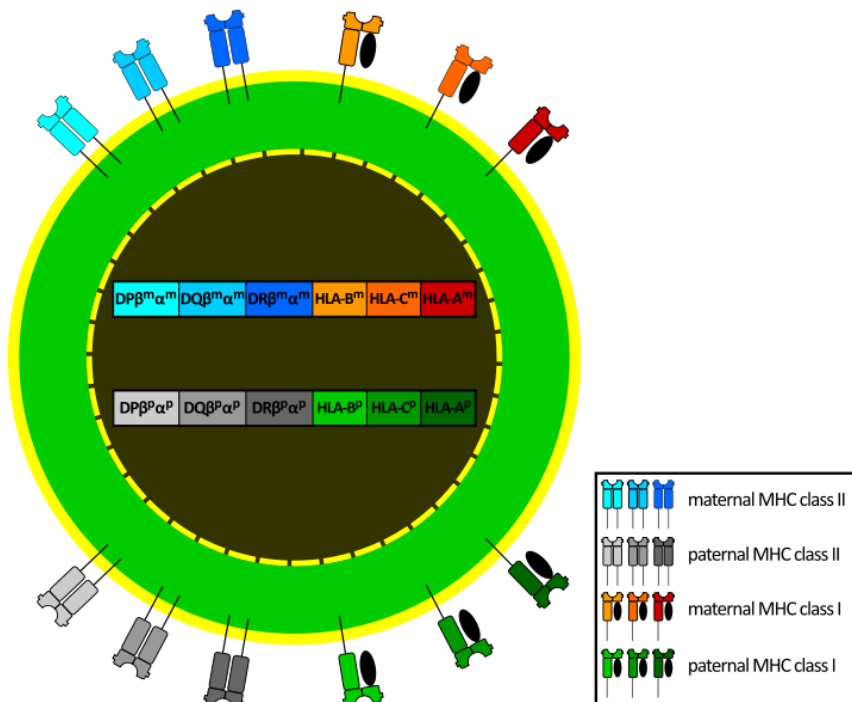


Figure 6 : Codominance des gènes HLA de classe I et II (9)

Les gènes d'un même haplotype sont transmis « en bloc » des parents aux enfants dans 99% des cas. (2). Dans l'exemple ci-dessous, chaque parent possède deux haplotypes HLA (a/b et c/d). L'enfant aura 1 haplotype du père et 1 haplotype de la mère, avec un total de 4 combinaisons possibles : soit a/c, a/d, b/c ou b/d. La probabilité d'avoir un HLA identique entre enfant du même couple est de 1 sur 4 (25%). Par ailleurs, les enfants 1 et 2 sont à moitié compatibles, ils n'ont qu'un seul haplotype en commun.

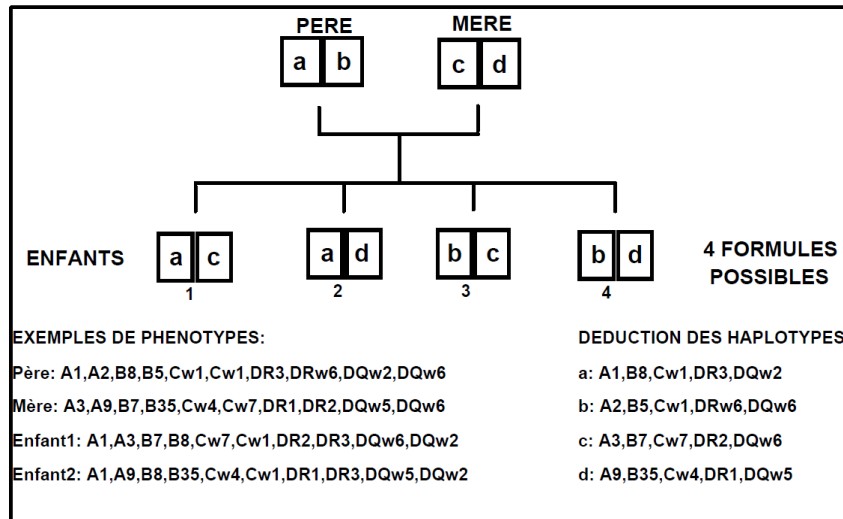


Figure 7 : Transmission des gènes HLA. Notions de phénotype et d'haplotype (8)

La nomenclature du système HLA très standardisée a été créée et est mise à jour par l'Organisation Mondiale de la Santé (Figure 8). Dans de rares cas, l'haplotype est modifié suite à des échanges entre gènes HLA appelés cross-overs. D'où la nécessité d'inclure les nouveaux allèles HLA dès leur identification.

Gène HLA					
A	*	0 2	0 1		
DRB1	*	0 4	0 1		
		Allèle déterminé par des techniques de basse résolution	Allèle déterminé par des techniques de haute résolution		

Figure 8 : Nomenclature du système HLA (8)

Pour conclure, chaque individu étant génétiquement différent, le typage HLA est utilisé en médecine et en biologie pour étudier la compatibilité des groupes tissulaires HLA. L'objectif est d'alors d'identifier le donneur d'organe ou de cellules souches hématopoïétiques qui a idéalement les mêmes antigènes HLA que le receveur ou au moins un certain nombre de similitudes. En raison du grand nombre de combinaisons possibles expliquant la diversité du système HLA, il peut s'avérer difficile de trouver deux personnes non apparentées HLA identiques dans la population.

C. La greffe allogénique : qu'est-ce que c'est ?

1. Les types de greffe :

Le type de greffe varie en fonction de la nature du donneur. En cas de greffe autologue le greffon est prélevé sur l'individu qui le reçoit. Au contraire, dans une greffe allogénique, le donneur et le receveur sont génétiquement différents mais de la même espèce à l'exception de la greffe syngénique entre individus génétiquement identiques notamment entre jumeaux monozygotes. Enfin, si le greffon est prélevé sur un individu d'une autre espèce, il s'agit d'une greffe xénogénique comme par exemple, la greffe de bioprothèse valvulaire prélevée sur un animal ou construite à partir de tissus animaux (Tableau 1). (2)

Tableau 1 : Différents types de greffes

Receveur	Donneur	Greffe
Malade	Receveur	Autologue
Malade	Individu de la même espèce et génétiquement identique (jumeaux monozygotes)	Syngénique
Malade	Individu de la même espèce mais génétiquement différent	Allogénique
Malade	individu d'une autre espèce	Xénogénique

Dans une situation de greffe allogénique de CSH, trois éléments sont à prendre en compte :

- Le receveur = personne malade = hôte
- Le donneur = personne en bonne santé = sain
- Le greffon de CSH prélevés chez le donneur

L'allogreffe peut être qualifiée en fonction du type de donneur et de l'origine des CSH

- Donneur géno-identique : greffe intra-familiale HLA-identique (MRD : matched related donor)
- Donneur phéno-identique = Donneur sélectionné dans un fichier : greffe à partir d'un donneur volontaire HLA identique (MUD : matched unrelated donor)
- Donneur haplo-identique = semi-compatible

Les CSH peuvent provenir :

- de la moelle osseuse du donneur
- du sang périphérique du donneur
- du sang placentaire

2. Le concept

En théorie, le concept de la greffe allogénique est plutôt simple mais la mise en œuvre concrète est délicate. Il s'agit de détruire les systèmes défectueux hématopoïétique et immunitaire du patient receveur pour les remplacer par ceux du donneur sain. Après l'allogreffe, le patient aura un mélange de deux populations de cellules génétiquement distinctes, phénomène appelé chimérisme. Le greffon constitué de cellules immunocompétentes du donneur sain va s'installer durablement et exercer ses fonctions. L'idée est de contrôler la maladie du receveur par le système immunitaire du donneur grâce à l'effet du greffon contre la maladie (GVM).

En pratique, la greffe allogénique de CSH est sans doute l'immunothérapie cellulaire qui a le plus démontré son efficacité en amenant des patients à la guérison (10).

3. Les pathologies concernées

Le champ d'application de l'allogreffe de CSH est principalement les hémopathies malignes mais cette stratégie peut également être proposée en cas d'hémoglobinopathie majeure (drépanocytose, thalassémie) ou de disparition du tissu hématopoïétique (aplasie médullaire).

Le rapport de l'agence de biomédecine rapporte 1872 greffes de CSH allogéniques réalisées dans 37 centres français en 2013. Les hémopathies malignes représentent environ 90% des indications d'allogreffes. Les deux principales indications sont la leucémie aiguë myéloblastique et la leucémie aiguë lymphoblastique : respectivement, 36,2% et 12,8% des allogreffes en 2013 (Figure 9).

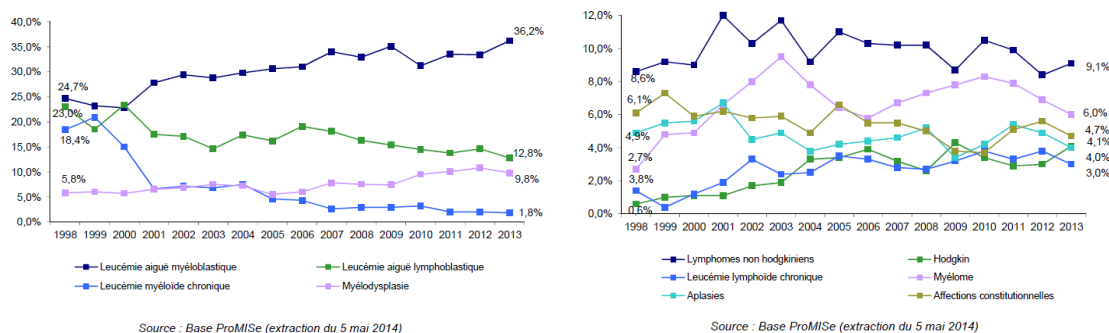


Figure 9 : Evolution de la répartition des indications d'allogreffe entre 1998 et 2013 (11)

4. La compatibilité HLA entre le receveur et le receveur

Comme nous l'avons vu auparavant, la similitude entre les deux cartes d'identité génétique détermine la compatibilité entre deux personnes, et les modalités de la procédure d'allogreffe. Idéalement, le typage HLA du donneur doit être identique à celui du receveur.

Lors de la procédure de greffe, plusieurs scénarii peuvent avoir lieu :

- Prise ou rejet de greffe :
 - le système HLA du receveur ne détecte pas de différence, le greffon est accepté.

- A l'inverse, en cas d'incompatibilité, le receveur va déclencher une réponse immunitaire de défense, le greffon est rejeté.
- Lutte contre la maladie résiduelle :
 - Le système HLA du donneur détecte des différences. Les cellules tumorales du patient sont considérées comme étrangères. Les cellules du donneur (greffon) vont tenter de les éradiquer. On appelle cela « l'effet GvM » (Graft versus Malignancy ou effet du greffon contre la maladie). En cas de leucémie, on parle d'effet GvL (« Graft versus leukemia » ou effet du greffon contre la leucémie)

5. Les grandes étapes de la procédure

Avant d'être greffé, un patient candidat à une allogreffe doit être « préparé » à recevoir des cellules « étrangères ». Cette étape appelée « préparation » ou « conditionnement » nécessite une hospitalisation en secteur protégé (ou stérile) car l'objectif est de détruire la MO et les défenses immunitaires du malade. Une fois que le patient est « préparé », le greffon du donneur est réinjecté par voie intraveineuse simple transfusion (Tableau 2).

Tableau 2 : Les grandes étapes de l'allogreffe

	Le conditionnement ou la préparation	La greffe	La reconstitution hématologique / immunologique
En quoi cela consiste ?	Destruction de l'hématopoïèse et immunodépression de l'hôte.	Transfusion par voie sanguine de CSH allogéniques parmi un pool de cellules	Sortie d'aplasie
Dans quel but ?	Créer un espace (physique), favoriser la prise de greffe, éradiquer la maladie	Reconstituer l'hématopoïèse du patient receveur à partir des CSH du donneur	Sortir du secteur stérile de l'hôpital
Quelles variantes ?	Anti tumoral +/- Myéloablatif Immunosuppresseur	Greffon médullaire Greffon de cellules souches périphériques Greffon de sang placentaire	Reconstitution dépendante de nombreux facteurs, reconstitution hématologique : Période d'aplasie dure de 12 à 30 jours Reconstitution immunologique prend au moins un an

Les cellules souches circulantes vont migrer vers la moelle osseuse du receveur (10). Ce phénomène, appelé le « homing » (retour à domicile), met en jeu des mécanismes

spécifiques de reconnaissance et d'adhésion entre les cellules circulantes et l'organe d'accueil, ici la moelle osseuse (2).

Une fois que les cellules souches seront installées, elles vont progressivement reprendre leurs activités. Même si la reconstitution immunologique prend plusieurs mois, le patient peut en général sortir du secteur stérile environ quatre semaines après la greffe (10).

D. Les modalités de la procédure d'allogreffe : quelles sont les possibilités ?

1. Le choix de la source du greffon

La première greffe allogénique réussie a été réalisée avec un greffon de moelle osseuse en 1968. Dans les deux décennies suivantes, la moelle osseuse était la seule source utilisée.

Dans les années 1960, des équipes ont découvert que le sang périphérique contenait une petite quantité de cellules souches. L'avènement des facteurs de croissance a permis des greffons de cellules souches périphériques (CSP) en mobilisant les cellules souches de la moelle osseuse vers le sang périphérique.

En 1978, la découverte de CSH dans le sang placentaire (SP) a permis de développer une troisième option. Bien que les cellules souches soient présentes en faible quantité dans le SP, elles possèdent des capacités de prolifération et différenciation plus élevées leur permettant de reconstituer l'hématopoïèse d'un enfant ou d'un adulte (12).

Actuellement, les cliniciens ont trois choix pour obtenir des CSH :

- de la moelle osseuse du donneur par prélèvement intra-osseux (os postérieurs) sous anesthésie générale au bloc opératoire
- du sang périphérique du donneur après administration au donneur de facteurs de croissance hématopoïétiques (FCH) et collecte des cellules souches par une machine appelée cytaphérèse
- du sang placentaire congelé (unité de sang placentaire USP ou de cordon ombilical UCB).

Bien que ces trois types de greffon soient capables de reconstituer l'hématopoïèse du patient après la greffe, ils existent des différences en raison de la quantité et de la qualité des cellules. Par conséquent, chaque source a ses avantages et ses inconvénients. Le tableau ci-dessous récapitule les principales différences entre les 3 types de greffon (Figure 10).

	BM	PBSC	CB
Typical time frame from initiation of search to transplantation	3-6 mo	3-6 mo	2-4 wk
Usual volume	500-2000 mL	50-300 mL	25-150 mL
Adverse effects for donor	Risks of wound infection, bleeding, general anesthesia, etc.	Risks of bleeding, infection, thrombosis, hypotension, electrolyte disturbance, etc.	No
Minimal cell dose for transplant	Total nucleated cell: 2×10^8 /kg	Total CD34 ⁺ cell: 2×10^6 /kg	Total nucleated cell: 2.5×10^7 /kg
Red blood cell content	High	Low	Low
Possibility to give additional stem cell dose	Possible	Possible	Impossible
Exposure to dimethyl sulfoxide	No if fresh	No if fresh	Yes
HLA matching requirement	More stringent (7-8 out of 8 matched)	More stringent (7-8 out of 8 matched)	Less stringent (4-6 out of 6 matched)
Speed of neutrophil engraftment	About 3 wk	About 2 wk	About 4 wk
Speed of immune reconstitution	Faster	Faster	Slower
Risk of graft-versus-host disease	Medium	Highest	Lowest
Risk of post-transplant infections	Lower	Lower	Higher
Risk of latent virus transmission	Higher	Higher	Lower
Possibility of CMV transmission	Higher as most donors are CMV seropositive	Higher as most donors are CMV seropositive	Lower as most CB units do not harbor CMV
Risk of relapse for high risk patients	Higher	Lower	Higher

PBSC: Peripheral blood stem cell; HLA: Human leukocyte antigen; BM: Bone marrow; CB: Cord blood; CMV: Cytomegalovirus.

Figure 10 : Comparaison des différentes sources de CSH (12)

Un greffon de sang placentaire est moins riche en CSH CD34⁺ qu'un greffon de moelle osseuse, ce dernier également moins riche qu'un greffon de cellules souches périphériques. Ceci peut avoir un impact sur la prise de greffe : plus le greffon est riche plus les chances de prise de greffe sont élevées.

Par ailleurs, un greffon de cellules souches périphériques contient beaucoup plus de lymphocytes T matures que les greffons de moelle osseuse ou sang placentaire. C'est à la fois un avantage et un inconvénient, puisque ces cellules T matures favorisent la prise de greffe mais sont également impliquées dans la survenue de l'effet néfaste : la réaction du greffon contre l'hôte (GVH chronique). Un greffon de cellules souches périphériques est considéré comme plus « mature » permettant de raccourcir la durée d'aplasie d'environ une semaine par rapport à la moelle osseuse. Ceci est particulièrement intéressant pour des patients avec des problèmes infectieux candidats à l'allogreffe.

Un greffon cellules souches périphériques ou sang placentaire contient moins de globules rouges et de plasma par rapport à un greffon de moelle osseuse, ceci peut être important en cas d'incompatibilité de groupe sanguin entre le donneur et le receveur. Dans cette situation de greffe ABO Rh incompatible, les globules rouges et/ ou le plasma devront être éliminés de la moelle osseuse du donneur alors que cette manipulation ne serait pas nécessaire pour des greffons de cellules souches périphériques ou sang placentaire.

En termes de délai d'obtention du greffon, les unités de sang placentaire étant déjà congelées et typées, permettent de réaliser l'allogreffe plus rapidement. Les unités de sang placentaire sont quasiment disponibles immédiatement : 1 mois contre 3 à 6 mois avec un greffon de moelle osseuse ou cellules souches périphériques. Le greffon est constitué à partir du sang recueilli dans le cordon après qu'il soit sectionné du nouveau-né. Le donneur n'est donc pas exposé aux FCH et aux risques associés. En toute logique, le volume étant limité, le greffon de sang placentaire est moins riche en cellules et principalement constitué de lymphocytes T naïfs. L'immaturation a comme avantage d'être associée à un risque de GVH plus faible, d'où la possibilité de réaliser une greffe à partir d'unités de sang placentaire partiellement compatibles. Un avantage supplémentaire est le faible risque de transmission de maladies infectieuses.

En revanche, les inconvénients liés à l'immaturation et la richesse cellulaire sont nombreux :

- risque de non prise ou rejet de greffe
- aplasie prolongée / risque infectieux
- lenteur de reconstitution plaquettaire / risque hémorragique
- risque de rechute chez des patients à risque

La richesse du greffon de sang placentaire en cellules mononuclées doit être au minimum de $2,5 \times 10^7$ cellules / kg, ceci peut s'avérer difficile à réaliser quand il s'agit de greffer un adulte de plus de 70 kg. Par ailleurs, plus le degré d'incompatibilités est grand, plus le greffon doit être riche pour réduire le risque de non prise ou rejet. Par conséquent, les équipes ont cherché à contourner ce problème en utilisant deux unités de sang placentaire dans certaines circonstances.

Pour conclure, les greffons diffèrent par leur mode d'obtention (bloc opératoire, cytophérèse ou banque de sang placentaire), leur délai d'obtention (plus rapide pour le sang placentaire), leur richesse et la maturité des cellules. Globalement, plus le greffon est riche, plus la prise de greffe et la sortie d'aplasie sont rapides, moins il y a de risque d'infections, mais le risque de GVH est plus élevé. Bien que l'immaturité du greffon soit un avantage en termes de GVH, il majore le risque de rejet / non prise de greffe et de complications infectieuses.

2. Le choix du type de conditionnement

Le conditionnement est une étape préliminaire indispensable à la réalisation de l'allogreffe. Il s'agit d'une combinaison de chimiothérapie et/ou radiothérapie (irradiation corporelle totale ou TBI en anglais Total Body Irradiation) et / ou immunothérapie. Le choix du type de conditionnement se fait en fonction des caractéristiques du patient receveur (âge, état général, diagnostic) et du type de greffon (MO, CSP ou USP).

Le conditionnement standard appelé myéloablatif (MAC) induit une cytoréduction importante des cellules tumorales et une forte immunosuppression pour limiter le risque de rejet. Il peut être source de toxicité, et est donc proposé aux personnes relativement jeunes en bon état de santé.

A l'opposé, le conditionnement non myéloablatif (NMA) ou atténué ou « à intensité réduite » ou RIC en anglais « Reduced Intensity Conditioning » consiste en l'administration de doses plus faibles de chimiothérapie et/ou radiothérapie. Essentiellement immunosuppresseur, il a comme objectif de favoriser la prise de greffe. Moins toxique, ce type de conditionnement possède moins de risques de complications et a permis un élargissement des indications de greffe aux patients plus âgés et/ou plus fragiles qui ne peuvent pas recevoir un conditionnement MAC.

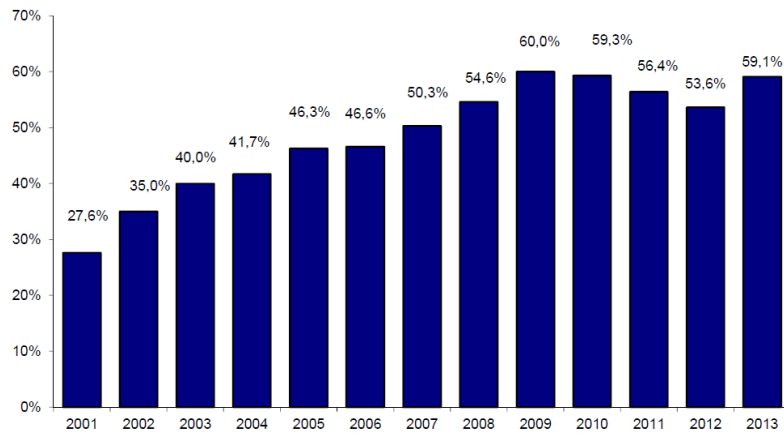
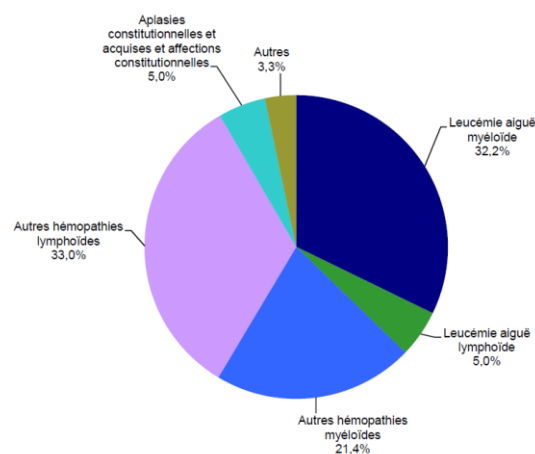


Figure 11 : Evolution du pourcentage d'allogreffes réalisées après conditionnement d'intensité réduite par rapport au nombre totale d'allogreffe (11)

En pratique, la proportion de greffes réalisées avec RIC augmente depuis 2000 pour atteindre un plateau à environ 55% du nombre total d'allogreffes (Figure 11).

La répartition des diagnostics dans le contexte d'allogreffes RIC diffère de celle des greffes MAC notamment en ce qui concerne les hémopathies myéloïdes (hors leucémie), telles que les myélodysplasies en raison de l'âge avancé des patients (plus de 55 ans). Il faut également noter que les conditionnements MAC sont plus souvent utilisés en cas de leucémie aiguë lymphoïde, pathologie essentiellement pédiatrique (Figure 12).



Source : Base ProMiSe (extraction du 5 mai 2014)

Figure 12 : Répartition des indications en 2013 des allogreffes RIC (n=932 patients) (11)

3. Le choix du donneur :

Comme nous l'avons vu précédemment pour qu'une allogreffe réussisse, il faut que les cellules du donneur et l'organisme du patient receveur s'acceptent mutuellement. Par conséquent, l'un des principaux facteurs à prendre en compte pour choisir le donneur est la compatibilité HLA.

Dans les années 90, des techniques de typage HLA ont permis de sélectionner plus précisément les donneurs non apparentés « phéno-identiques » afin de réduire la toxicité liée aux réactions immunitaires. Jusqu'en 1991, on parlait de sérologie HLA-A, -B et -DR, puis

en 1991 et 1992 de typage moléculaire HLA-DRB1 et –DQB1. Quelques années plus tard, un typage complémentaire a été mis à disposition : la sérologie HLA-C en 1996 puis moléculaire en 2000. A l'heure actuelle, la technique utilisée est le typage allélique de haute résolution des loci: A, B, Cw, DR, DQ, DP.

On parle de compatibilité HLA 10/10 lorsque le donneur est identique au receveur au niveau des deux allèles de chaque locus A, B, Cw, DR et DQ. Il est possible d'ajouter le sixième locus DP pour augmenter le degré de précision et obtenir une compatibilité HLA 12/12.

Si les typages HLA sont différents, on parle de différence antigénique, « d'incompatibilité », de « mismatch » (9/10) entre le donneur et le receveur ou dans la greffe haploidentique, le donneur est semi-compatible (5/10). Dans cette situation, les lymphocytes du receveur vont reconnaître et tenter de détruire les molécules HLA étrangères du donneur et réciproquement.

A noter que l'immaturation du greffon de sang placentaire permet de s'affranchir de la barrière HLA en utilisant des unités partiellement compatibles. La détermination du HLA est seulement réalisée sur les allèles A, B et DRB1 (compatibilité 6/6, 5/6 ou 4/6 si une ou deux incompatibilités).

En première intention, le médecin greffeur va rechercher un donneur compatible dans la fratrie (frères ou sœurs HLA identiques) (Figure 13) (12). Lorsqu'il n'y a pas de donneur compatible dans la fratrie, il fait appel au registre France Greffe de Moelle pour y rechercher, tant au niveau national qu'international, un donneur non apparenté (fichier) dont les caractéristiques génétiques sont aussi proches que possible de celles du receveur (HLA 10/10 ou 8/8).

Les donneurs dits « standard » sont donc :

- Donneur géno-identique : greffe intra-familiale HLA-identique (MRD : matched related donor)
- Donneur phéno-identique = Donneur fichier : greffe à partir d'un donneur volontaire HLA identique (MUD : matched unrelated donor)

Si un patient candidat à l'allogreffe n'a pas de donneur standard, il est possible de faire appel à des donneurs « alternatifs » (11) :

- Donneur non-apparenté partiellement compatible 9/10
- Donneur haplo-identique = semi-compatible 5/10
- Sang placentaire non apparenté (banques de sang placentaire)

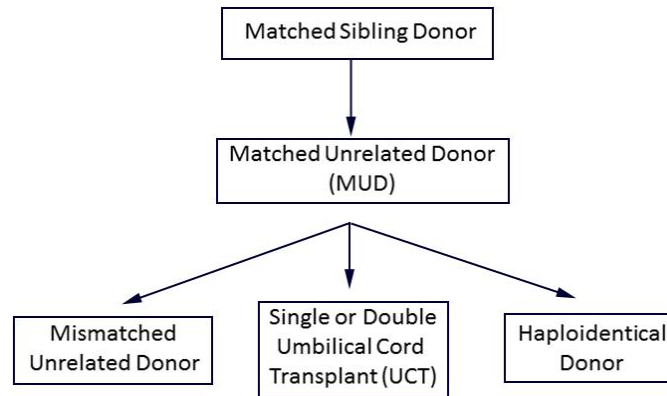


Figure 13 : Proposition d'algorithme pour le choix d'un donneur (13)

Au-delà de la compatibilité HLA, les autres critères qui peuvent être pris en considération sont (14) :

- La pathologie,
- L'état clinique ou la contre-indication au don
- Le sexe du donneur et du receveur : il vaut mieux éviter l'incompatibilité ou le mismatch de sexe. Pour un patient receveur masculin, un donneur de sexe féminin est associé à un risque de GVH plus élevé.
- L'âge et le poids du donneur et du receveur
- Les groupes sanguins ABO Rhésus
- Les sérologies virales notamment le statut du donneur pour le cytomégalovirus (CMV) en raison du risque de réactivation CMV chez le receveur après la greffe

E. Les complications après l'allogreffe : quels sont les risques à court, moyen et long terme ?

La décision de greffe est prise en réunion de concertation pluridisciplinaire après évaluation du rapport bénéfices – risques. En effet, l'effet bénéfique anti tumoral de l'allogreffe résultant à la fois du conditionnement (chimiothérapie intensive et/ ou radiothérapie) et de l'effet GVM dû aux cellules immunocompétentes du greffon, la procédure peut s'accompagner d'un certain nombre de complications.

Les complications liées à la procédure d'allogreffe sont dites précoces si le délai d'apparition est inférieur à 3 mois après la greffe et tardives au-delà. Les complications tardives peuvent être sous segmentées en évènements retardés (entre 3 mois et 2 ans), évènements tardifs (entre 2 et 10 ans) et très tardifs au-delà de 10 ans (Figure 14).

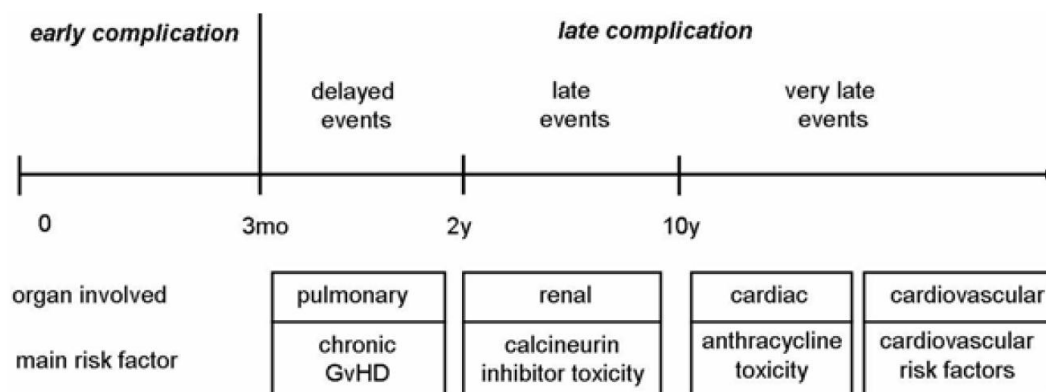


Figure 14 : Séquence d'apparition des complications post allogreffe (15)

Après le conditionnement (chimiothérapie intensive et/ ou radiothérapie), le patient est exposé aux risques liés à l'aplasie : risque hémorragique (très faible) et infectieux (5% de décès en aplasie).

Par ailleurs, le conditionnement peut également avoir un effet néfaste sur d'autres organes notamment au niveau :

- Cutané et muqueuse (mucites)
- Hépatique : maladie veino-occlusive du foie (MVO)
- Pulmonaire : pneumopathie interstitielle
- Manifestations neuropsychiatriques (MNP)

Certains types de conditionnement sont associés à des effets à long terme tels que l'apparition de cancers secondaires, stérilité, cataracte etc...

Au-delà des risques liés à l'aplasie et à la toxicité du conditionnement, certaines complications proviennent des conflits immunologiques notamment en cas de disparité HLA :

- Non prise du greffon
- Rejet du greffon
- Maladie du greffon contre l'hôte ou GvHD (Graft versus Host Disease) ou GvH (Graft versus Host)
- Rechute de la maladie initiale

La GVH reste la complication la plus fréquente (35 à 80%) et la première cause de mortalité en post-greffe.

Tableau 3 : Stades et grades de gravité en fonction de l'altération des organes cibles (17)

Stade de gravité / Grade	Peau	Foie	Intestin	Altération de l'état général
Stade 0	Absence d'éruption	Bilirubine < 2 mg/dl	Aucune atteinte	0
Stade 1	Eruption maculo-papuleuse < 25% de	Bilirubine entre 2 et 3 mg/dl	Diarrhée > 500 ml / jour	

	la surface corporelle			
Stade 2	Eruption maculo-papuleuse : 25% à 50% de la surface corporelle	Bilirubine entre 3 et 6 mg/dl	Diarrhée > 1000 ml / jour	
Stade 3	Erythrodermie généralisée	Bilirubine entre 6 et 15 mg/dl	Diarrhée > 1500 ml / jour	
Stade 4	Epidermolyse bulleuse Desquamation	Bilirubine > 15 mg/dl	Diarrhée > 1500 ml / jour, douleur abdominale sévère +/- iléus	
Grade I	1 à 2	0	0	0
Grade II	1 à 3	1	1	Discrète
Grade III	2 à 3	2 à 3	2 à 3	Marquée
Grade IV	2 à 4	2 à 4	2 à 4	Sévère

Classiquement, on distingue deux formes : GVH aiguë (dans les 100 jours post-greffe) ou chronique (après J100). La GVH aiguë est une réaction inflammatoire par activation des lymphocytes immunocompétents du donneur contre l'hôte. Les organes cibles de la GVH aiguë sont la peau (éruptions plus moins étendue voire épidermolyse bulleuse), le tube digestif (diarrhées), le foie (cholestase) et les poumons (pneumopathies interstitielles). (16) La classification de Glucksberg, très largement utilisée en pratique, permet de définir des grades de GVH aiguë en fonction de stades de gravité des atteintes des organes cibles (Tableau 3).

Le grade I signe une GVH mineure (Figure 15). On parle de GVH modérée pour le grade II.



Figure 15 : GVH aiguë cutanée de grade I (16)

Les GVH de grade III et IV sont sévères et engagent le pronostic vital. En effet, la survie à 5 ans est de 25% des patients en cas de grade III et de 5% pour un grade IV (Figure 16).

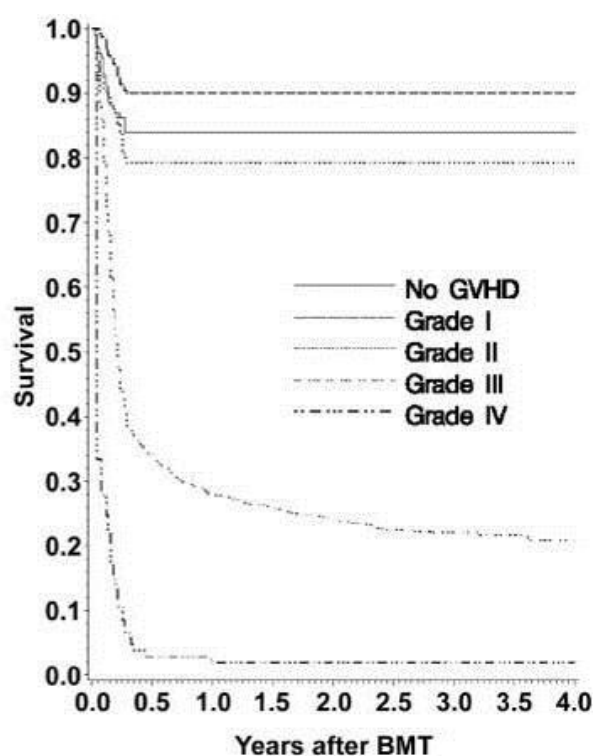


Figure 16 : Probabilité de survie en fonction du grade de GVH selon la classification de Glucksberg (18)

La GVH chronique survient généralement au-delà des 100 jours suivant une greffe notamment en cas de conditionnement standard MAC. Néanmoins, des manifestations cliniques propres à la GVH chronique peuvent apparaître avant J100 et éventuellement coexister avec une GVH aiguë. Par ailleurs, des signes cliniques propres de la GVH aiguë peuvent survenir au-delà de J100 dans un contexte de greffe de CSP ou d'un conditionnement NMA. Une conférence de consensus internationale sous l'égide du National Institutes of Health (NIH) a permis de mettre en place une nouvelle classification sur des critères cliniques et non sur la date de survenue de la GVH chronique. La classification du NIH permet de mieux définir le pronostic des patients atteints de GVH chronique (19).

La GVH chronique peut toucher tous les organes :

- Peau : sclérodermie, lichen (Figure 17), peau tigrée
- Foie : cholestase ictérique
- Glandes lacrymales et/ou salivaires
- Muqueuse buccale : lichen
- Poumon : BOOP (Broncholitis obliterans organizing pneumonia ou pneumopathie organisée)
- Tube digestif : malabsorption
- Muscles
- Système immunitaire

De ce fait, le tableau clinique est plus polymorphe et s'apparente à une maladie de type auto-immune (manifestations de type sclérodémie, cirrhose biliaire primitive, bronchiolite oblitérante, syndrome de Gougerot-Sjögren (16).



Figure 17 : GVH chronique : Atteinte des muqueuses endobuccales (lichen) (16)

On distingue deux formes : limitée (cutanée localisée +/- hépatique, de bon pronostic) ou extensive associée à une mortalité plus élevée (19).

La GVH chronique est associée à un plus faible risque de rechute en raison de l'effet GVL (Figure 18). Néanmoins, cet effet bénéfique est à contrebalancer avec un risque infectieux, un risque de cancers secondaires et un taux de mortalité plus élevés en raison des traitements immunosuppresseurs. En termes de morbidité, la GVH chronique notamment les formes extensives impactent fortement la qualité de vie des patients. (16, 20)

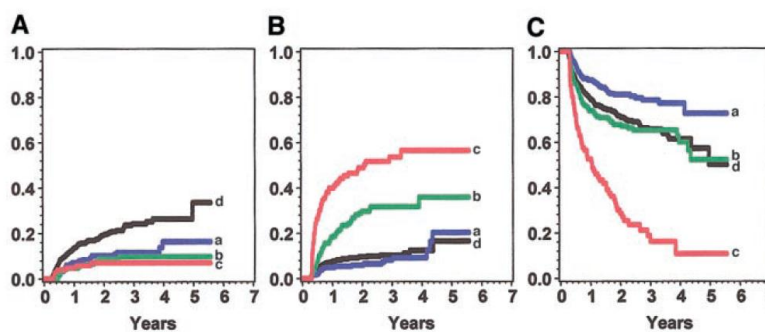


Figure 4. Condition according to the new severity score in the IBMTR-1 cohort. Panel A shows relapse; panel B, treatment-related mortality; and panel C, disease-free survival. Blue (a) indicates low risk; green (b) intermediate risk; red (c) high risk; and black (d), no chronic GVHD.

Figure 18 : Taux de rechute (A), mortalité (B) et survie (C) sans maladie en fonction de la sévérité de la GVH chronique (20)

La rechute de la maladie initiale et les complications liées à la GVH chronique sont les deux principales causes de mortalité à long terme, respectivement 29% et 22%. En effet, de nombreux progrès ont été faits au niveau de la prise en charge en post allogreffe immédiate. Les patients survivent de plus en plus longtemps, des mois voire des années après l'allogreffe. Ils peuvent être confrontés à un certain nombre de complications tardives (21). En théorie, tous les organes peuvent être la cible d'une toxicité tardive : thyroïde, atteintes du squelette osseux (ostéopénie/porose, nécrose aseptique), atteintes cardio-vasculaires, cancers secondaires, dysfonctions sexuelles ... Cette toxicité tardive est souvent d'origine multifactorielle (15).

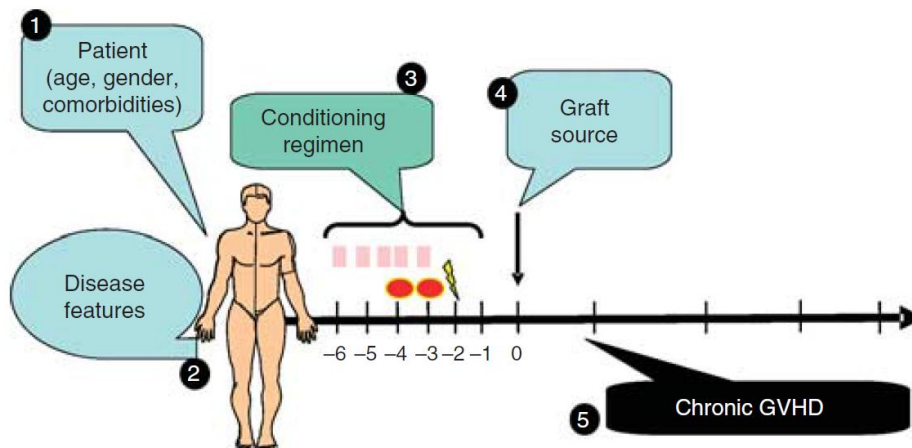


Figure 19 : Principaux facteurs de risque de complications à long terme après allogreffe (21)

Les facteurs (Figure 19) peuvent être liés :

- Au patient : âge, sexe, comorbidités
- A la pathologie initiale
- A la procédure d'allogreffe : choix du conditionnement et de l'origine des CSH
- A la GVH chronique : degré d'immunosuppression, infections, ...

Les progrès réalisés dans le domaine de l'allogreffe font qu'aujourd'hui le principal défi est la survenue de complications tardives et leur impact sur la qualité de vie des patients en rémission de leur hémopathie initiale (14, 21, 22).

F. Les progrès de l'allogreffe depuis 1949 : comment en sommes-nous arrivés à la greffe haploidentique ?

L'intérêt de la greffe allogénique a été validé sur un modèle animal de leucémie en 1949 puis chez l'homme par l'équipe américaine de Doug Thomas à Seattle et Georges Mathé en France.

Depuis, l'amélioration des connaissances et la mise au point de nouvelles techniques ont rendu cette procédure viable.

- La découverte du système HLA par Jean Dausset a permis d'affiner la sélection du donneur.
- L'intérêt de l'allogreffe génoidentique à partir de donneur de la fratrie HLA compatible a pu être établi dans les années 1970.
- La mise au point d'un conditionnement moins toxique (RIC) a permis d'élargir les indications de l'allogreffe aux patients d'un âge plus avancé et/ ou avec comorbidités, populations non éligibles au conditionnement myéloablatif. L'élaboration de conditionnement RIC répondait à un réel besoin sachant que l'incidence des hémopathies malignes est plus fréquente chez les patients de plus de 50 ans.

- En parallèle, l'évolution des techniques de typage HLA a été le moteur du développement des greffes de donneurs non apparentés phénoïdiques dès les années 1980 (10). Comme nous l'avons vu, la probabilité de trouver un donneur génoïdique parmi sa fratrie est limitée à 25-30%. En l'absence d'un tel donneur, la possibilité de trouver un donneur phénoïdique HLA 10/10 ou 9/10 est de 40%.
- La greffe de sang placentaire a été développée pour répondre au besoin médical non satisfait des patients candidats à l'autogreffe qui n'ont pas de donneur géno ou phénoïdique.

Malgré toutes ces options, certains patients bien que candidats, ne pouvaient accéder à l'allogreffe. Par conséquent les équipes ont cherché à s'affranchir du système HLA en développant la greffe haploïdique.

PARTIE 2: ALLOGREFFE HAPLO IDENTIQUE : GREFFE ALTERNATIVE EN DEVELOPPEMENT

A. Le concept : qu'est-ce que la greffe haploïdique et à quels besoins répond-elle?

Un donneur et un patient haploïdiques sont issus de la même famille et ont la moitié des gènes du système HLA en commun. Dans ce type de greffe, il est possible de faire une allogreffe entre un(e) patient(e) et son cousin, sa mère, son père ou son enfant (23).

En effet, la disponibilité d'un donneur reste l'un des principaux défis du succès de l'allogreffe. Les donneurs dits standards, MRD et MUD, ne peuvent être identifiés ou trouvés dans un délai adéquat pour 40 à 50% des patients candidats à une allogreffe. La situation est encore plus complexe pour les minorités ethniques et les haplotypes rares. Avec la technique de greffe haploïdique, un donneur peut être identifié rapidement pour plus de 95% des patients et le nombre moyen de donneurs haploïdiques éventuellement disponibles est de 2,7 par patient. Même si l'avantage principal de cette technique est l'accès rapide à un donneur quel que soit le profil patient, la forte alloréactivité est un obstacle associé à des incidences élevées de non prise ou rejet de greffe, GVH, et une mortalité non liée à la rechute non acceptable. (24).

D'un autre côté, cette forte alloréactivité générée par l'incompatibilité HLA pourrait théoriquement être mise à profit pour renforcer l'effet anti tumoral GVM et réduire le risque de rechute. Ce bénéfice devrait bien évidemment être démontré pour chaque hémopathie maligne (24).

B. L'historique : quels sont les enseignements tirés des premières expériences ?

1. Premières expériences sans manipulation du greffon

Dans les années 80, les premières tentatives historiques de greffes haploidentiques se réalisaient sans manipulation du greffon. Elles étaient associées à des taux élevés de rejets de greffon et de GVH sévères. La mortalité liée à cette procédure était jugée inacceptable (85, 86).

En théorie, il faudrait enlever ou inactiver les lymphocytes T pour diminuer l'incidence et la sévérité de la GVH. Certaines équipes ont donc développé des approches à base de T-déplétion du greffon.

2. Premières expériences avec T déplétion ex vivo

La T déplétion du greffon est au même titre que l'incompatibilité HLA, un facteur de risque de non prise ou rejet de greffon. Cet obstacle peut être surmonté en augmentant la richesse du greffon en cellules et en ayant recours à des conditionnements hautement myéloablatifs (Thiotépa) et immunosuppresseurs (SAL, Fludarabine, anticorps monoclonaux).

Dans les années 90, l'équipe de Perugia a mis au point une procédure décrite ci-dessous qui a permis d'aboutir à des prises de greffe satisfaisantes avec un faible taux de GVH. Néanmoins, la mortalité liée à la procédure (TRM) reste élevée en raison d'une mauvaise reconstitution immunitaire post greffe et par conséquent, de complications infectieuses sévères. Par ailleurs, cette technique coûteuse est difficilement reproductible par d'autres équipes (25)

Approche de Perugia :

- Conditionnement hautement myéloablatif et immunosuppresseur: Thiotépa 10 mg/kg, ICT 8 à 12 Gy, Fludarabine 200 mg/m² et 5 jours de SAL (T déplétion in vivo)
- T déplétion ex-vivo
- Greffon CSP riche en cellule : « mégadose » de cellules CD34+

L'équipe de Tübingen a mis au point une technique de T déplétion CD3+/ CD19+ avec un conditionnement moins toxique, l'objectif étant de lever l'obstacle de la reconstitution immune. Les résultats semblent intéressants chez les enfants à l'exception du manque d'efficacité pour les LAL. Chez l'adulte, les taux élevés de GVH aiguës et d'infections conduisent à une mortalité non liée à la rechute (NRM) rédhibitoire (40%) (26, 27)

Approche de de Tübingen :

- Conditionnement myéloablatif à toxicité réduite : Thiotépa 10 mg/kg, Fludarabine 200 puis 150 mg/m², Melphalan 120 mg/m² et anticorps monoclonaux anti-CD3 OKT3 de J-5 à J14 (T déplétion in vivo)
- T déplétion ex-vivo
- B déplétion pour prévenir le syndrome lymphoprolifératif B post transplantation induit par l'EBV

- Greffon CSP riche en cellule : « mégadose » de cellules CD3+ CD19+

En résumé, la T déplétion ex vivo a comme principal avantage d'avoir montré la faisabilité de la greffe haplo identique notamment pour la population pédiatrique à l'exception des LAL. Néanmoins, ces techniques de déplétion ex vivo restent lourdes à mettre en place et les complications infectieuses trop nombreuses d'où la nécessité de développer de nouvelles approches à base de déplétion in vivo.

C. La faisabilité, l'efficacité de la greffe haploidentique : quelles sont les deux stratégies actuelles ?

Depuis 2008, de nouvelles modalités permettent la réalisation des greffes haploidentiques. Les développements actuels se focalisent sur deux grandes approches de T déplétion *in vivo* :

- Stratégie sans cyclophosphamide post greffe : Utilisation du SAL dans le conditionnement avec greffon médullaire primé par G-CSF (équipe de l'Université de Pékin (28, 29)) ou de CSP (équipe de l'université de Uslan et du centre Asan à Séoul en Corée du sud (30))
- Stratégie avec cyclophosphamide post greffe : Utilisation de fortes doses de cyclophosphamide post greffe (Cy-HDPG) avec greffon non manipulé (équipe du Johns Hopkins, Baltimore)

Ces deux approches ont permis d'obtenir une prise de greffe satisfaisante, de réduire la morbi-mortalité liée à la greffe (GvH sévères et infections), et ce bénéfice est d'autant plus marqué avec l'utilisation de conditionnement RIC (NRM faible : 7 à 18% selon les équipes). Elles semblent reproductibles avec des résultats similaires obtenus par plusieurs centres (Baltimore, Seattle, Atlanta, Gênes, Houston, Marseille et Milan) ou sur un nombre de patients important à l'échelle d'un centre (équipe de Pékin et Séoul). La prise en charge des patients n'est pas plus complexe que celle des patients greffés à partir de donneurs standards. Enfin, ces deux stratégies semblent prometteuses en termes de survie (46).

1. Approche sans cyclophosphamide post greffe

Avec plus de neuf ans d'expérience, l'équipe de Pékin (28, 29) a obtenu des résultats encourageants sur un grand nombre de patients. Cette stratégie est décrite de manière synthétique ci-dessous et détaillée dans le tableau en annexe A.

- un conditionnement intensif à base d'aracytine (cytosine arabinoside), Busulfan per os, cyclophosphamide pré greffe, CCNU (semustine) per os
- un greffon de moelle osseuse dit « primée » c'est-à-dire stimulée avec le facteur de croissance G-CSF et enrichi de CSP
- une immunosuppression SAL Thymoglobuline (2,5 mg/kg/j de J-5 à J-2)
- une prophylaxie de la GVH : Ciclosporine, Méthotrexate et Mycophenolate Mofetil (MMF)

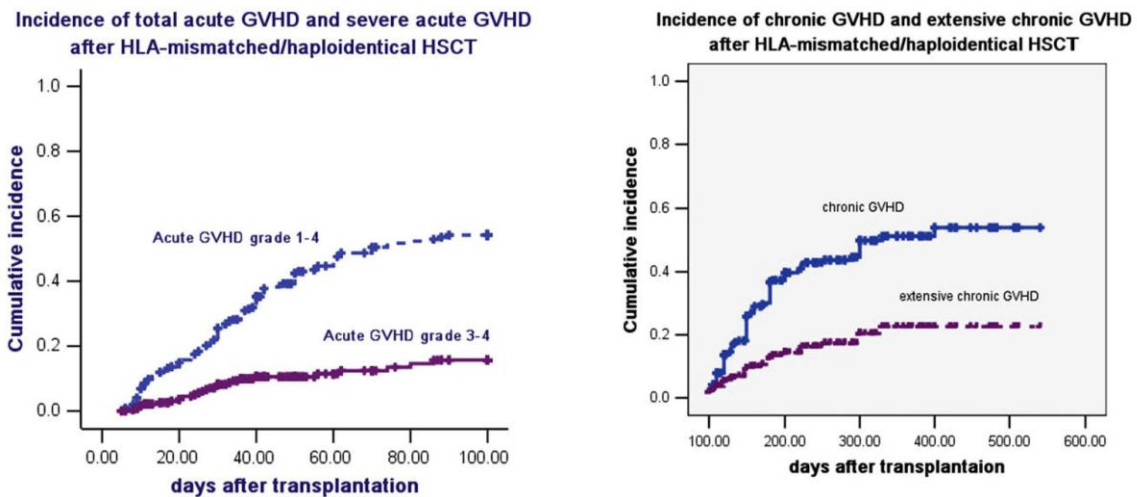


Figure 20 : Incidences de GVH aiguë I-IV et III-IV et GVH chronique limitée + extensive et extensive uniquement (28)

Même si l'incidence de GVH n'est pas négligeable, les taux de GVH sévères sont plutôt faibles (GVHa de grades III-IV : 13,4%, GVHc extensive : 22,6%) (Figure 20).

La mortalité non liée à la rechute (NRM) à 3 ans est de 18% et la survie sans leucémie LFS à 3 ans de 68% et 49%, respectivement dans le groupe risque standard et à haut risque (29).

L'équipe de Séoul a utilisé un greffon de CSP non manipulé riche en cellules et un conditionnement RIC type protocole de Slavin à base de Fludarabine, Busulfan et Thymoglobuline 12mg/kg. Les résultats sur une cohorte de 83 patients (52 LAM, 16 LAL et 15 syndrome myélodysplasique/ SMD) sont encourageants avec un faible taux de mortalité liée à la procédure (TRM) à 1 an de 17% et des taux de GVH aigus et chronique, respectivement de 20 et 34%. La survie sans évènement (EFS) à 2 ans pour les LAM en RC1 et les SMD est de 56% et 53% contre 9%, dans les LA réfractaires (Figure 21).

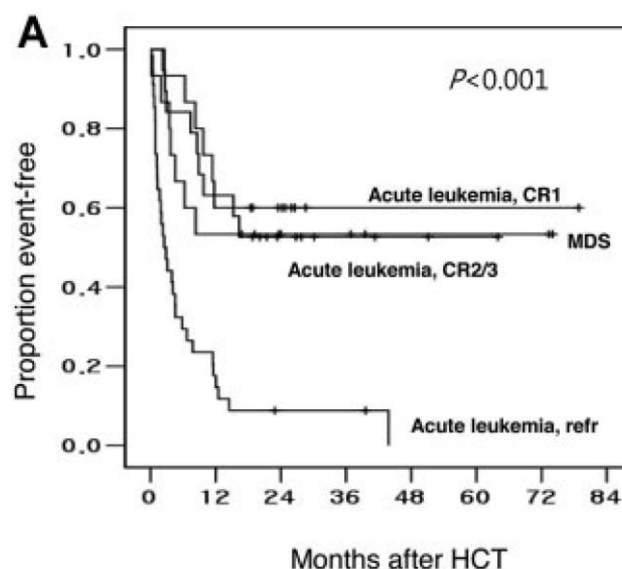


Figure 21 : Survie sans évènement des patients en fonction du statut de leur maladie (30)

L'expérience du réseau RTN (Rome Transplant Network) porte sur 80 patients greffés à partir d'un donneur haploidentique pour une hémopathie à haut risque (31). Leur protocole est détaillé ci-dessous :

- Moelle osseuse primée,
- conditionnement TBF
- prophylaxie GVH selon un protocole adapté de l'équipe de Pékin du Research Institution of Hematology, et de l'hôpital de la Air Force qui consiste en une prévention classique de CsA et MTX et d'une administration séquentielle de médicaments immunosuppresseurs : avant, au moment et après l'injection du greffon médullaire primé respectivement de SAL (Immunoglobuline de lapin anti-thymocytes), anticorps monoclonal anti-CD25 basiliximab, et MMF (32).

La prise de greffe était satisfaisante et les taux de GVH sévères a et c très faibles, respectivement de 5 et 6% (Figure 22).

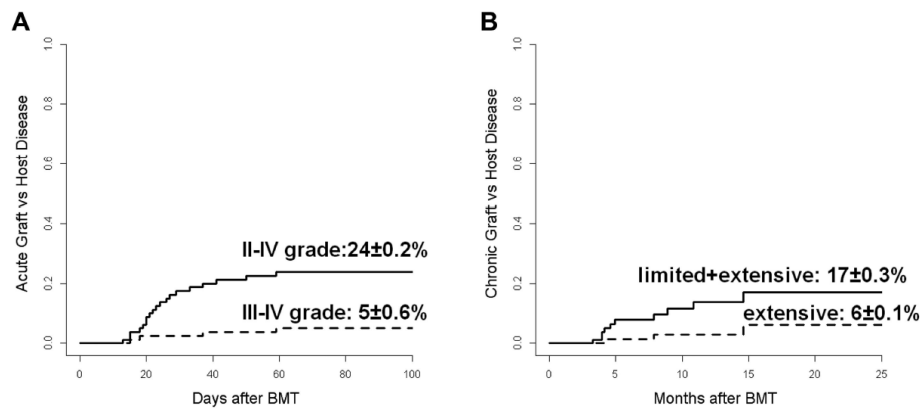


Figure 22 : Incidences cumulées de GVH aiguë de grade II-IV et III-IV (graphique A) et GVH chronique limitée + extensive et extensive uniquement (graphique B) (31)

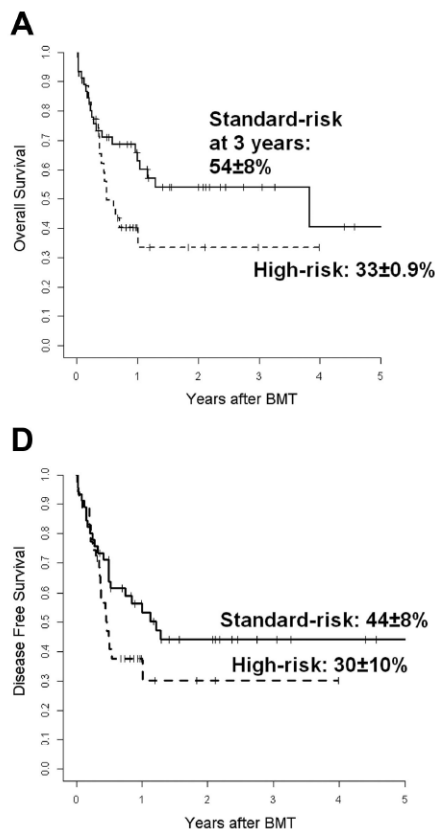


Figure 23 : Probabilité de survie globale (OS) et de survie sans maladie (DFS) en fonction du risque de la maladie. (31)

Les résultats de survie étaient également prometteurs et jugés par les auteurs comme supérieurs à l'équipe de Pékin. Probabilité de survie globale (OS) et de survie sans maladie (DFS) à 3 ans de 54% et 33% pour le groupe de risque standard et 44% et 30% pour le groupe à haut risque (Figure 23).

Les raisons invoquées par les auteurs sont :

- le choix du greffon médullaire primé sans complément de CSP par rapport à l'équipe de pékin ;
- l'ajout de l'anticorps anti-CD25 renforçant le traitement prophylactique de la GVH.

Au total, les trois approches sans cyclophosphamide post greffe décrites précédemment ont en commun de confirmer la faisabilité de la greffe haplo identique en l'absence de donneurs standards. Les approches de l'équipe de Pékin et Séoul sont intéressantes, néanmoins, il est difficile de savoir si ces résultats seront reproductibles à la population occidentale en l'absence d'étude comparative. En ce qui concerne l'expérience prometteuse du réseau de transplantation de Rome (RTN), les résultats de survie sont à confirmer avec un suivi à long terme (Annexe A).

2. Approche avec cyclophosphamide post greffe

Le cyclophosphamide est un agent alkylant bifonctionnel de type oxazaphosphorine de la famille des moutardes à l'azote (Figure 24). Il s'agit d'une vieille molécule découverte en

1950 quasiment au même moment que la validation de l'intérêt de l'allogreffe. Les années de recherche ont permis aux équipes de mieux comprendre son mécanisme d'action et d'optimiser son utilisation : dose et moment d'administration.

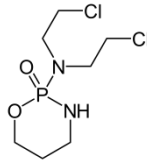


Figure 24 : Structure du cyclophosphamide (33)

Il s'agit d'une prodrogue qui doit être transformée pour avoir un effet antitumoral. Chez l'homme, le cyclophosphamide est métabolisé ou « activé » principalement au niveau hépatique par les cytochromes P450. La voie de biotransformation principale consiste en une hydroxylation du cyclophosphamide en 4-hydroxycyclophosphamide, métabolite actif qui peut être oxydé en 4-cétocyclophosphamide, un métabolite inactif, ou être en équilibre avec sa forme active acyclique, l'aldophosphamide (Figure 25). Pour ce dernier, deux voies métaboliques sont alors envisageables, soit :

- La génération de moutarde phosphoramidate, substance active (avec β élimination d'une molécule d'acroléine)
- L'inactivation par production, sous l'action de l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH), de carboxyphosphamide

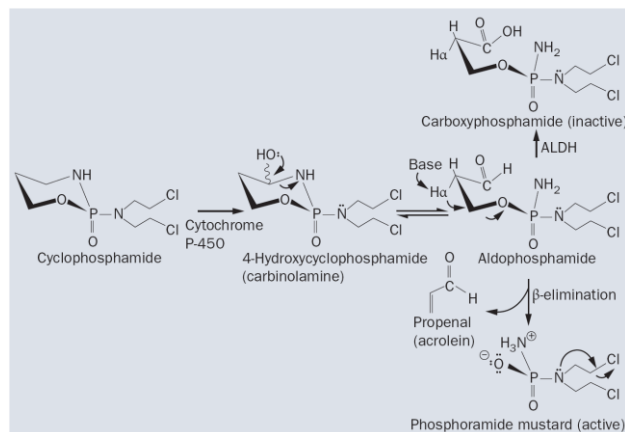


Figure 25 : Les voies métaboliques du cyclophosphamide (34)

La moutarde phosphoramidate agit par interaction directe sur l'ADN (acide désoxyribonucléique) notamment au niveau des atomes N7 des guanines formant des ponts alcoyles intra brins, inter brins et entre l'ADN et des protéines (Figure 26).

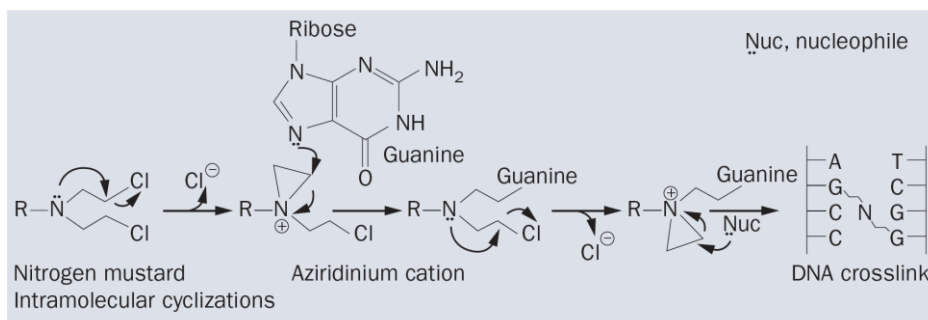


Figure 26 : Mécanisme d'action du cyclophosphamide (34)

La réparation des ponts inter brins étant difficile, l'inhibition de la transcription et de la réplication de l'ADN déclenchent l'apoptose cellulaire. Il est important de noter que cet effet est cycle dépendant, il respecte les cellules en G0. L'acroléine, n'a pas d'effet thérapeutique, mais bien au contraire est toxique pour la vessie d'où la toxicité vésicale du cyclophosphamide. En effet, l'acroléine est la principale responsable des cystites hémorragiques (35, 36).

La fabrication de moutarde phosphoramide est inversement proportionnelle au taux intracellulaire de l'enzyme aldéhyde déshydrogénase (ALDH) (Figure 27).

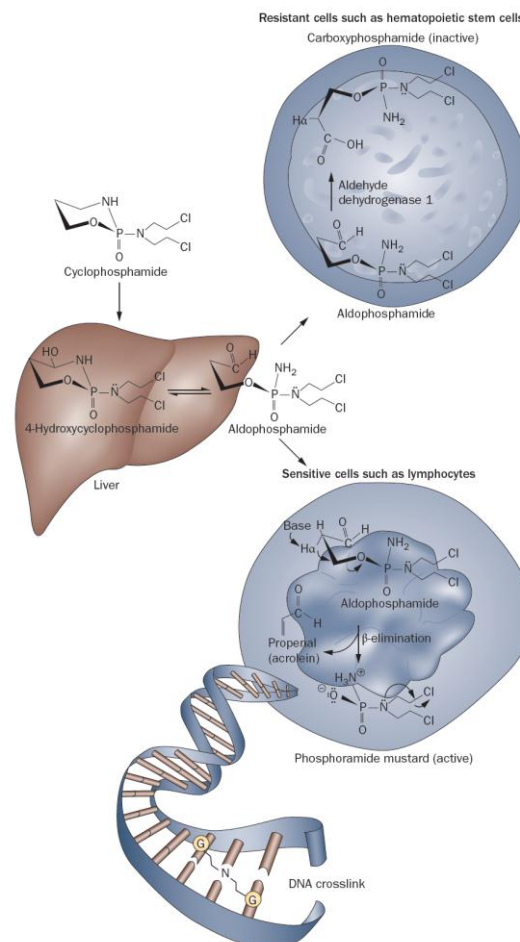


Figure 27 : Différence de sensibilité des cellules à l'effet du cyclophosphamide (34)

Par conséquent, elle est particulièrement produite et exerce son action cytotoxique dans les cellules possédant un faible taux d'ALDH telles que les lymphocytes activés. Au contraire, plus les cellules possèdent un taux élevé d'ALDH, plus elles sont « protégées » puisque résistantes à la moutarde phosphoramide comme c'est le cas pour les cellules à prolifération rapide : CSH, l'épithélium hépatique et intestinal (34).

L'administration du cyclophosphamide à haute dose 50 mg/kg au 3^e jour post-greffe (Cy-HDPG) permettrait une déplétion spécifique des lymphocytes T alloréactifs du donneur et du receveur (faible taux d'ALDH) tout en préservant et favorisant la prolifération des lymphocytes T régulateurs (fort taux d'ALDH) (Figure 28).

Par ailleurs, le Cy-HDPG aurait une cytotoxicité limitée sur les lymphocytes B mémoires (en raison d'une forte activité de l'ALDH) et les lymphocytes T anti-infectieux spécifiques qui sont quiescents donc moins sensibles au Cy-HDPG. Cette approche permet donc un contrôle de l'alloréactivité (diminution du risque de GVH et de rejet de greffe) tout en favorisant la reconstitution immunitaire comme en témoigne, la faible incidence d'infections opportunistes sévères après administration du Cy-HDPG (38, 39).

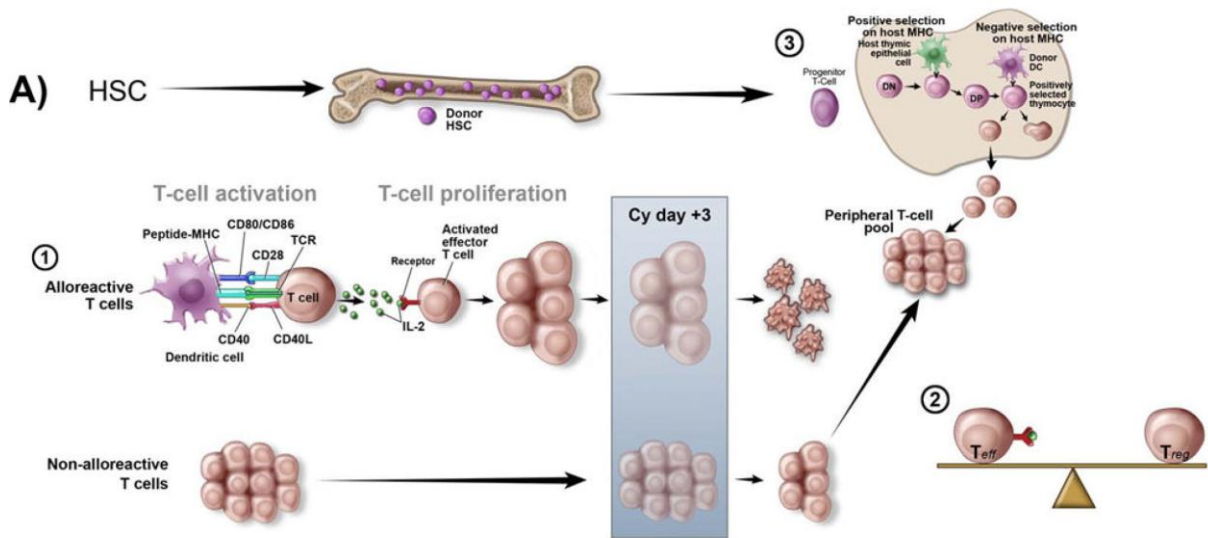


Figure 28 : Proposition de mécanisme d'action du cyclophosphamide à fortes doses post-greffe (37)

L'équipe du John Hopkins à Baltimore a été l'une des premières à travailler sur l'immunomodulation post greffe et à démontrer l'effet protecteur du Cy-HDPG contre la GVH et le rejet de greffe chez la souris (34). Cette équipe a développé une stratégie de greffe haplo identique avec un conditionnement à intensité réduite RIC, un greffon médullaire non manipulé et administration du Cy-HDPG, au départ 50 mg/kg le 3^{ème} jour après la greffe puis 50 mg/kg le 3^{ème} et 50 mg/kg le 4^{ème} jour (Figure 29). On peut remarquer que les doses de cyclophosphamide en post greffe (50mg/kg/j) sont bien supérieures aux doses administrées dans le cadre du conditionnement pré greffe (14,5 mg/kg/j). En effet, la posologie (dose et timing d'injection) du cyclophosphamide joue un rôle essentiel pour garantir son effet protecteur contre le rejet de greffe et la GVH notamment la forme chronique (Figure 29).

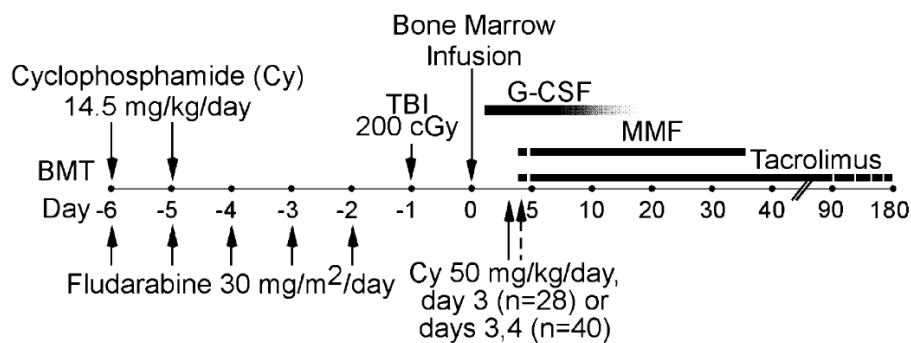


Figure 29 : Protocole greffe haploidentique RIC Johns Hopkins (40)

Les données des deux études publiées sur un total de 118 patients démontrent la faisabilité de cette stratégie avec une prise de greffe satisfaisante, des taux de GVH sévères faibles et par conséquent, une NRM à 1 an faible (entre 7% et 15%) (Figure 30). La seule limite à cette approche reste le taux élevé de rechute, principale cause de décès (45%) (40, 41).

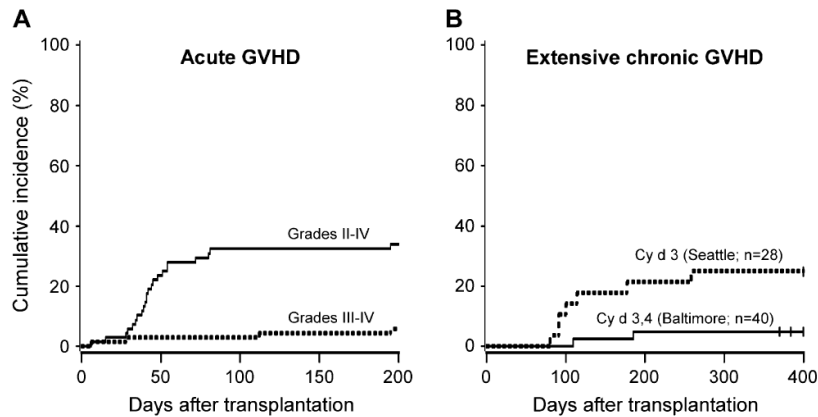


Figure 30 : Incidences cumulées de GVH aiguë et chronique en fonction de la posologie de Cy-HDPG (40)

La mise à jour des résultats a été publiée en 2011. Sur 210 patients, le taux de prise de greffe est de 87% et les taux de GVH sévères sont toujours très faibles : 5% d'aiguë grades III-IV et 13% de chronique. La NRM à 3 ans reste faible 18% et le taux de rechute élevé 55% (Figure 31).

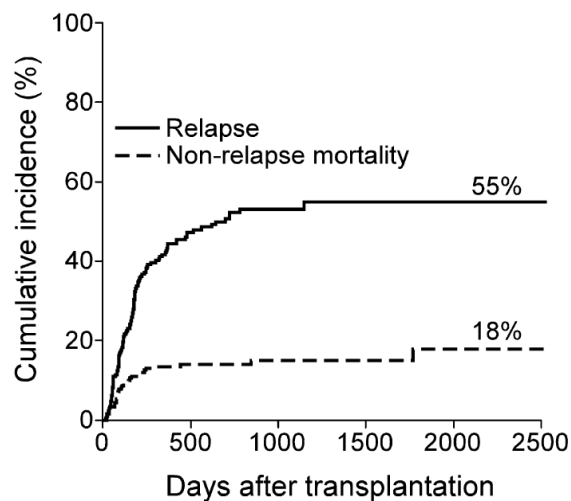


Figure 31 : Taux de mortalité non liée à la rechute (NRM) et rechutes à 3 ans après greffe haplo identique RIC avec CY-HDPG (42)

La survie globale (OS) et sans évènement (EFS) à 3 ans sont respectivement de 41% et 32%. La survie globale varie en fonction du diagnostic posant la question d'un éventuel bénéfice supérieur pour certaines populations de patients, notamment celles atteintes de maladie de Hodgkin et LAL (Figure 32).

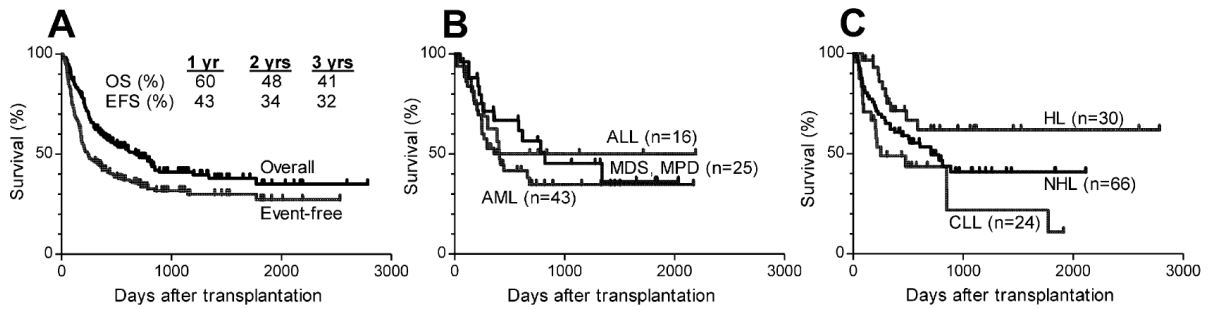


Figure 32 : Taux de survie globale (OS) et survie sans évènement (EFS) en fonction du diagnostic après greffe haplo identique RIC avec Cy-HDPG (42)

Les auteurs se sont intéressés à l'effet de la disparité HLA sur les résultats dans cette situation de greffe haplo identique avec RIC et Cy-HDPG. Alors que les expériences précédentes montrent que plus on augmente le degré de disparité HLA plus le risque de GVH aiguë augmente impactant de fait la survie, l'approche de l'équipe de Baltimore montre qu'un certain degré de disparité HLA serait plutôt favorable pour renforcer l'effet GVL. En effet, la survie sans évènement (EFS) semble meilleure lorsque le donneur et le receveur sont incompatibles sur 4 antigènes (Figure 33).

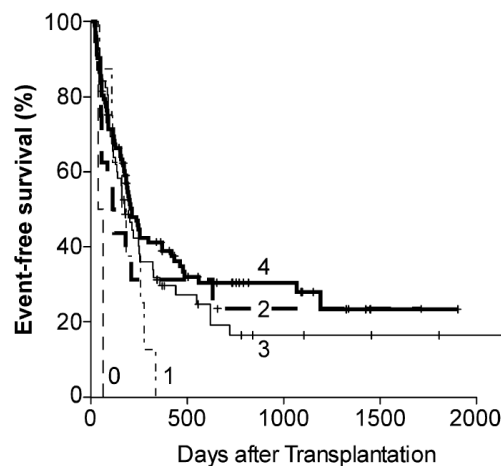


Figure 33 : Survie sans évènement en fonction du degré de mismatch (42)

L'équipe de Gênes a développé une stratégie de greffe haplo identique avec un conditionnement plus intensif myéloablatif à toxicité réduite pour réduire le risque de rechute tout en n'augmentant pas la TRM. Comme l'équipe de Baltimore, il utilise un greffon médullaire non manipulé et du Cy-HDPG à J+3 et J+5 après la greffe (et non J+4). Sur une série de 50 patients, avec une maladie active plus difficile à contrôler pour la moitié d'entre eux, les taux de GVH sont faibles (<12%), la NRM à 1 an est seulement de 18% et le taux de rechutes à 1 an est de 22%. A noter une différence significative entre les deux groupes : taux de rechutes de 17% pour les patients greffés en rémission, et 33% pour ceux avec une maladie active ($p=0,03$). En termes de survie sans maladie DFS à 1 an, elle est significativement supérieure 68% pour les patients greffés en rémission complète contre 37% pour les stades évolués (Figure 34).

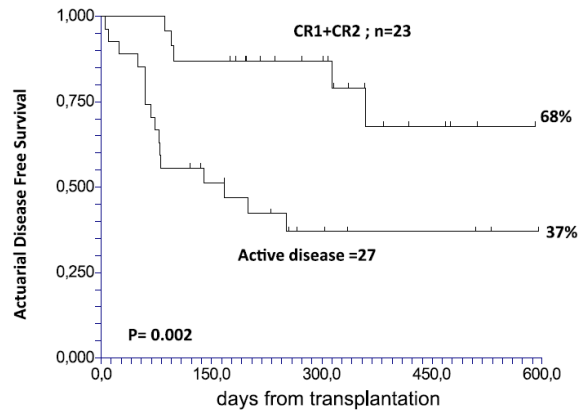


Figure 34 : Survie sans maladie DFS à 1 an après greffe haplo identique MAC (43)

L'équipe d'Atlanta a développé une approche avec conditionnement d'intensité variable et du Cy-HDPG à J+3 et J+4. Bashey et coll. ont publié les résultats d'une série de 53 patients allogreffés à partir de donneur haploidentique avec soit :

- un conditionnement MAC et un greffon de moelle (n=18) ou
- un conditionnement RIC et greffon de CSP (n=35).

Avec un suivi de trois ans, les résultats publiés par Solomon et coll. se sont avérés comparables aux résultats obtenus avec des donneurs standards (génénoïdique ou phénoïdique) (44, 45).

L'équipe du MD Anderson à Houston a publié des résultats sur 32 patients (16 LAM/ SMD dont 10 patients avec cytogénétique défavorable). 63% des patients ont été greffés avec un donneur haploidentique 5/10. La NRM à 1 an était de 16% et les taux de GVH aiguë grade II-IV et GVH chronique étaient respectivement de 27% et 8%. En termes de survie, l'OS et la DFS à 1 an était de 66% et 45% (38).

3. L'expérience française

Trois équipes ont communiqué sur leur expérience lors des quatrièmes ateliers d'harmonisation des pratiques organisés en septembre 2013 par la Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC) (46).

L'équipe de l'Institut Paoli-Calmettes (IPC) de Marseille avec le groupe Humanitas Cancer Center de Milan

Cette équipe a développé une approche sur la base de l'expérience de Baltimore depuis 2009. La prise en charge des patients étaient comparables à l'exception de deux différences détaillées ci-dessous :

- Utilisation d'un greffon médullaire et Tacrolimus après l'allogreffe pour l'équipe de Milan
- Utilisation d'un greffon médullaire entre 2009 et janvier 2012 et CSP depuis 2012 et ciclosporine après l'allogreffe pour l'équipe de l'IPC

- L'analyse porte sur 100 patients atteints d'hémopathies lymphoïdes (n=78) ou myéloïdes (n=22) ayant reçu un greffon médullaire (n=63) ou de CSP (n=27) et un conditionnement variable soit :
 - RIC : Cy 14,5 mg/kg Fludarabine, et ICT 2 Gy (n= 82 patients)
 - RIC : Cy 14,5 mg/kg Fludarabine, ICT 2 Gy, et Busulfan IV 130 mg/m² j-3 et j-2 (n= 13 patients)
 - MAC : Thiohepa 10 mg/kg, Fludarabine, Busulfan IV 130 mg/m² j-4 à j-2 (n= 5 patients)

Les résultats, avec un suivi médian d'un an (1 à 48 mois), sont jugés prometteurs par les deux équipes :

- Taux de non prise de greffe : 5% ;
- Taux de GVH aiguë de grade II-IV et de GVH chronique sévère : 25 et 5% respectivement ;
- Probabilités de survie et de DFS à 2 ans : 64% (54-74%) et 55% (44-68%) respectivement
- A noter l'absence de différence entre les sources de CSH : MO vs CSP

Afin d'améliorer les résultats de cette stratégie de greffe haploidentique, les deux équipes vont se focaliser sur l'intensité du conditionnement et l'immunothérapie post-greffe.

L'équipe de La Pitié Salpêtrière à Paris

Cette équipe a une expérience sur 13 patients atteints d'hémopathies myéloïdes ou des maladies de Hodgkin greffés avec des conditionnements variés.

- Elle rapporte un faible taux de GVH aiguë sévère ou chronique. Néanmoins, la plupart des patients ayant reçu un conditionnement MAC ou RIC inspiré de l'équipe du MD Anderson ont présenté un syndrome de fuite capillaire fébrile avec une cardiotoxicité aiguë sévère.
- En termes de toxicité précoce, deux patients sont décédés et en ce qui concerne le contrôle de la maladie, deux patients ont rechuté avec un suivi de 18 mois.

L'équipe de Saint Antoine à Paris

Cette équipe a développé une approche avec :

- un conditionnement atténué (Fludarabine 150 mg/m², Busulfan IV 6,4 mg/kg et Thymoglobuline[®] 6mg/kg)
- un greffon médullaire non manipulé
- un jour de CY-HDPG (50 mg/kg à J3 après greffe)
 - Les résultats sur 6 patients sont les suivants :

- 1 décès toxique probablement MVO
- Aucune GVH aiguë
- 3 rejets de greffes (sachant que la recherche d'anticorps du donneur (DSA) était négative avant la greffe)
- Aucune complication infectieuse sévère (2 cas contrôlables de cystite hémorragique étiquetée BK virus)
- Sur la base de ces données, l'équipe travaille sur l'intensification du conditionnement (ajout du Thiotépa) afin d'éviter le rejet de greffe.

Au départ les équipes ont développé la greffe haploidentique avec conditionnement RIC et moelle osseuse. La mortalité liée à cette procédure s'est révélée faible (TRM de 15%), et associée à peu d'infections et peu de GVH. Néanmoins, le taux de rechute (surtout pour les leucémies aiguës avancées) restait important d'où le développement du conditionnement MAC.

D. Les complications infectieuses post greffe haploidentique : quelles sont les principales causes de morbidité / mortalité ?

Comme nous l'avons vu précédemment, la stratégie de greffe haploidentique avec T déplétion *ex vivo* est associée à une mortalité liée à la procédure (TRM) élevée en raison d'une mauvaise reconstitution immunitaire post greffe et par conséquent, de complications infectieuses sévères (25).

Les nouvelles approches ont en commun de ne pas utiliser la T-déplétion *ex vivo*. Même s'il existe peu de données sur la reconstitution immune post greffe haploidentique avec Cy-HDPG ou sans, les expériences de Pékin avec SAL (sans Cy-HDPG) et de Baltimore avec Cy-HDPG (sans SAL) montrent que la prise en charge des patients (y compris sur le plan infectieux) n'est pas plus complexe que celle des patients greffés à partir de donneurs standards.

En situation de greffe avec donneur standard, les deux principales causes de mortalité par complications infectieuses post allogreffe sont :

- la maladie à cytomégalo virus (CMV)
- l'infection fongique invasive (IFI)

1. Complications infectieuses avec l'approche sans Cy-HDPG

L'approche du RTN (Rome Transplant Network) consistant en un conditionnement TBF, l'injection du greffon médullaire primé et une administration séquentielle de de SAL (Immunoglobuline de lapin anti-thymocytes), anticorps monoclonal anti-CD25 basiliximab, et MMF, montre une faible mortalité liée aux infections (14%) (31). Dans les six premiers mois post allogreffe, 56 patients ont développé une réactivation du CMV (incidence cumulée de 70%), 38 une septicémie bactérienne (incidence cumulée de 47%), 10 une infection fongique (incidence cumulée de 14%), 25 une cystite hémorragique (incidence cumulée de 31%). Aucune infection sévère n'est apparue un an après la greffe.

2. Complications infectieuses avec l'approche Cy-HDPG

Les équipes de Baltimore et Atlanta qui utilisent l'approche avec Cy-HDPG ne semblent pas montrer d'augmentation significative des complications infectieuses sévères par rapport aux greffes avec donneurs standards (40, 45). Ceci serait en partie expliqué par le mécanisme d'action du cyclophosphamide à haute dose en post greffe qui aurait une cytotoxicité limitée sur les lymphocytes B mémoires (en raison d'une forte activité de l'ALDH) et les lymphocytes T anti-infectieux spécifiques qui sont quiescents donc moins sensibles au Cy-HDPG. Cette approche permettrait de favoriser la reconstitution immune comme en témoigne, la faible incidence d'infections opportunistes sévères après administration du Cy-HDPG (38, 39).

Les résultats de Baltimore et Atlanta montrent une réactivation relativement fréquente du CMV chez des patients à risque (38 à 81%) et une faible incidence d'infections fongiques invasives (IFI) (0 et 7%). Une des principales causes de morbidité chez ces patients était les cystites hémorragiques à virus BK mais elles n'engageaient pas le pronostic vital et furent contrôlées chez tous les patients (40, 45)

En effet, l'incidence de cystites hémorragiques à virus BK est souvent élevée à la suite d'une greffe haploidentique avec Cy-HDPG (30 à 75% des patients) (43, 45). L'expérience de l'équipe d'Atlanta sur 20 patients avec hémopathie maligne à haut risque conditionnés par un MAC et ayant reçu un greffon de CSP montre une incidence élevée de cystites hémorragiques à virus BK (75% dont 30% graves) (45).

Plus récemment, l'équipe de Milan 2015 (47) a collecté des données de 70 patients consécutifs dans le but d'évaluer les complications infectieuses dans une situation de greffe haplo avec Cy-HDPG. L'analyse de cette cohorte de patients atteints d'hémopathies après un suivi médian de 23 mois montre les résultats suivants :

- L'incidence cumulée d'infections virales était de 70% à J100 et 77% à 1 an. 35 des 65 patients à risque ont réactivé leur CMV (54%) et le taux de cystites à virus BK était de 19% (13/70).
- L'incidence cumulée d'infections bactériennes et fongiques à 1 an était de 63% (95% CI 51-75) et 12% (95% CI 4-19), respectivement. A noter, un seul cas d'infection fongique invasive apparu au-delà d'un an post greffe à J +739 (Figure 35).

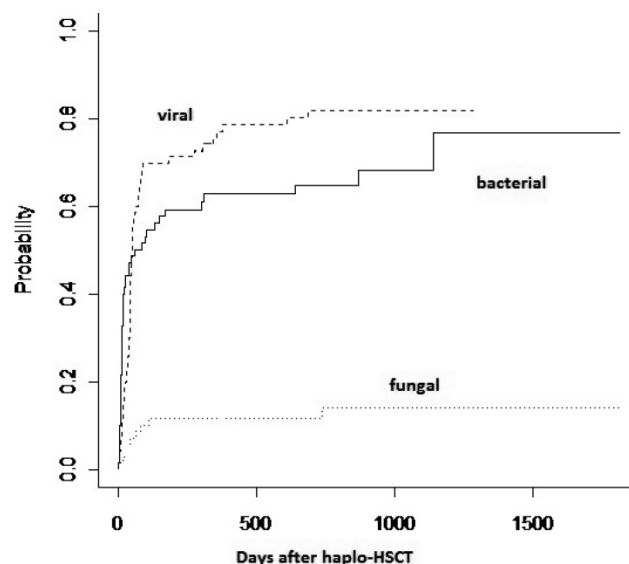


Figure 35 : Incidences cumulées d’infections virales, bactériennes et fongiques post greffe haploidentique avec Cy-HDPG (47)

Au total, bien que le taux d’infections virales soit relativement élevé dans la période précoce post greffe, ces données suggèrent un profil infectieux acceptable après une greffe haploidentique avec Cy-HDPG.

La comparaison de la greffe haplo Cy-HDPG avec greffon de moelle osseuse et greffon CSP , montre une absence de différence statistiquement significative en termes de complications infectieuses (Figure 36).

Infectious Complications	BM n = 46	PBSCs n = 23	P Value
FUO	22%	13%	.50
Bacterial sepsis	46%	30%	.30
Gram –	28%	26%	
Gram +	18%	4%	
Pneumonia	39%	22%	.10
Bacterial	4%	13%	
Viral	9%	0	
Fungal	6%	0	
Not documented	20%	9%	
CMV viremia	37%	48%	.40
BK-virus HC	11%	0	.10

FUO indicates fever of unknown origin; BM, bone marrow; PBSC, peripheral blood stem cells; CMV, cytomegalovirus; HC, hemorrhagic cystitis.

Figure 36 : Incidences des complications infectieuses après greffe Haplo Cy-HDPG avec greffon médullaire ou CSP (48)

Enfin, la comparaison de l’incidence des complications infectieuses dans deux groupes de patients ayant ou non déclarés une GVH aiguë de grade II-IV, ne montre pas de différence significative excepté pour les réactivations CMV, plus fréquente dans le groupe de patients présentant une GVH aiguë (58%) contre (17%) dans le groupe sans GVHa (Figure 37).

Table 2. Infectious complications in patients with and without aGVHD			
	<i>Pts with grade 2-4 aGVHD N 12</i>	<i>Pts without aGVHD N 35</i>	<i>P-value</i>
Viral infections	10 (83%)	18 (51%)	0.08
Bacterial infections	8 (67%)	13 (37%)	0.15
Fungal infections	1 (8%)	5 (14%)	1.0
CMV reactivation	7 (58%)	6 (17%)	0.02
CMV disease	0	2 (6%)	1.0

Abbreviation: aGVHD, acute GVHD.

Figure 37 : Complications infectieuses chez des patients allogreffés avec donneur haploidentique ayant ou non déclarés une GVH aiguë de grade II-IV (49)

En conclusion, la greffe haploidentique avec ou sans Cy-HDPG, avec greffon médullaire ou de CSP, ne semble pas être associée à plus de complications infectieuses que l'allogreffe « standard ». Il faut néanmoins signaler une incidence élevée de cystites hémorragiques à virus BK dans certaines expériences publiées.

E. En pratique : quelles sont les recommandations ?

1. Place actuelle: quand proposer une greffe haploidentique ?

La greffe haploidentique est actuellement considérée comme une alternative en développement. Ce type de greffe demeure en développement et il est nécessaire de la comparer aux greffes dites standards (donneur HLA identique familial ou non apparenté 10/10) à travers des protocoles prospectifs (50).

Le choix entre les différentes alternatives (donneur non apparenté 9/10, haploidentique et sang placentaire) dépend :

- De la maladie sous-jacente (type et stade de la maladie)
- De l'âge du donneur, comorbidités...
- Du sexe mismatch
- Du statut CMV
- Du poids du receveur (taille du greffon requise)

2. Choix du donneur haploidentique : quels sont les facteurs à prendre en considération ?

Il est recommandé de suivre les critères habituels : sérologie CMV, groupe sanguin, poids du donneur vs patient (si greffe haplo avec greffon médullaire), âge.

Par ailleurs, le choix du donneur haploidentique se fera en fonction du résultat de la recherche d'anticorps anti-HLA spécifiques du donneur appelés DSA (donor-specific anti-human leukocyte antigen HLA antibodies) chez le patient receveur. En effet, l'équipe du MD Anderson à Houston a montré que la présence d'anticorps DSA est associée à un taux élevé de non prise de greffe haploidentique (51). De ce fait, le donneur possédant les antigènes vis-à-vis desquels le patient a développé des anticorps, devrait être écarté pour éviter une non prise de greffon.

Les facteurs développés ci-dessous (NIMA, mismatch de sexe et mismatch KIR) ne devraient pas être privilégiés en raison du manque d'arguments à l'état actuel.

Théoriquement, la mère serait le meilleur donneur pour un de ses enfants en raison de la tolérance acquise durant la grossesse. Les interactions bidirectionnelles in utero entre la mère et le fœtus, porteur de l'haplotype HLA du père, permettraient aux deux systèmes immunitaires d'être exposés et de développer une tolérance face aux antigènes non partagés :

- La mère est exposée aux antigènes paternels, haplotype du fœtus hérité de son père
- Le fœtus est exposé à l'haplotype qu'il n'a pas hérité de sa mère appelé NIMA : non inherited maternal antigens (antigènes maternelles non transmis au fœtus) (52)

Il en va de même pour l'enfant qui serait théoriquement un donneur haploidentique préférentiel pour sa mère malade. Néanmoins, cette théorie n'a pas été validée en pratique clinique (53, 54, 55). Par conséquent, la mère n'est pas plus recommandée que le père, le frère ou la sœur haploidentique.

En ce qui concerne l'incompatibilité de sexe (sex mismatch), des données suggèrent qu'un donneur haploidentique féminin pour un receveur masculin aurait un impact négatif mais les résultats restent controversés (56).

Les bénéfices d'un mismatch KIR (killer cell immunoglobulin-like receptor) sont retrouvés dans quelques publications. L'équipe de Baltimore a publié en 2010 une analyse sur 86 patients démontrant un impact positif du mismatch KIR sur le taux de rechute et la NRM et par conséquent une probabilité de survie globale et une EFS significativement supérieure (57).

L'équipe de Houston a repris les critères discutés précédemment dans un arbre décisionnel pour aider au choix d'un donneur haploidentique (Figure 38).

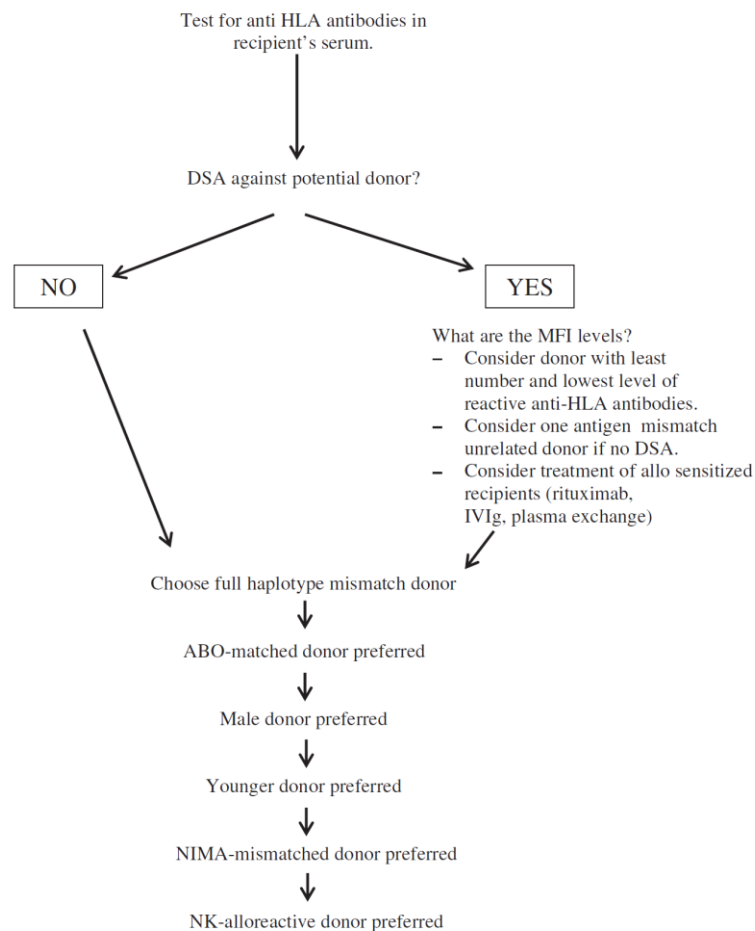


Figure 1. Proposed algorithm for donor selection in haploidentical HSCT. DSA indicates donor-specific anti-HLA antibodies; MFI, median fluorescence intensity; NIMA, non-inherited maternal antigens; NK, natural killer.

Figure 38 : Proposition d'arbre décisionnel pour sélectionner un donneur haploidentique (58)

3. Choix du conditionnement : Quelle intensité RIC ou MAC ?

Chaque équipe a développé son propre protocole de conditionnement : association de plusieurs produits à une posologie différente (dose et timing d'administration) etc...

Les équipes utilisant le Cy-HDPG ont développé des conditionnements d'intensité très variables:

- RIC (Baltimore),
- MAC toxicité réduite (Atlanta, Gênes, MD Anderson, Marseille/ Milan)
- MAC classique (Baltimore).

En l'absence de comparaison entre ces approches, leurs avantages restent à démontrer.

Enfin, chez les patients atteints d'hémopathies myéloïdes et/ ou à risque de rechute, l'intensification du traitement est logique théoriquement. Néanmoins, les conditionnements plus intensifs avec Cy-HDPG (38) ou sans (31) n'ont pas encore démontré de bénéfices significatifs en termes de survie.

4. Choix du greffon et de la dose cellulaire : quels sont les critères et la dose cellulaire optimale ?

De la même manière que les conditionnements, la source de CSH dépend de l'expérience des équipes :

- Greffon médullaire pour l'équipe de Baltimore (40).
- Greffon médullaire puis CSP pour les équipes de Marseille / Milan (47, 48) et d'Atlanta (45).

En effet, l'utilisation d'un greffon de CSP n'est pas associée à des complications excepté un taux de cystites hémorragiques plus élevé et un syndrome « cytokinetic-like » avec fièvre (45), non retrouvés par l'équipe de Marseille (48).

En ce qui concerne la dose cellulaire optimale à réinjecter, il n'existe pas à l'heure actuelle de recommandations ou de données démontrant un bénéfice à limiter la taille du greffon de CSP notamment pour réduire la GVH chronique.

Par ailleurs, l'équipe de Baltimore, l'une des plus expérimentées sur l'utilisation de greffon médullaire dans un contexte de greffe haploidentique, a réinjecté en moyenne $3,7 \cdot 10^8$ cellules mononuclées par kg et 10% de cellules T (42).

5. Choix du traitement prophylactique de la GVH : quelle approche avec ou sans Cy-HDPG et quel schéma?

Les deux approches avec ou sans Cy-HDPG sont faisables même si la comparaison Cy-HDPG vs T déplétion montre une supériorité du Cy en termes de survie d'OS et PFS. En effet, les deux approches permettent d'obtenir des taux de GVH faibles. Cependant, on observe une meilleure reconstitution immune et une NRM plus faible en raison du moindre nombre de décès par infections avec le Cy-HDPG (38, 39).

Actuellement, les deux approches sont utilisées par les équipes : SAL dans leur protocole de conditionnement ou Cy-HDPG. Le choix de la stratégie d'immunosuppression post greffe dépend des agents utilisés en conditionnement.

La recommandation de la SFGM-TC est d'utiliser au minimum (50) :

- ciclosporine ou tacrolimus jusqu'à J+180 post greffe, ajustement en fonction du risque de rechute
- et mycophénolate mofétyl (MMF) jusqu'à J+35 ou J+100

6. Suivi post greffe : quelles précautions ?

En l'absence de recommandations spécifiques à la greffe haploidentique, il convient de considérer ce type de greffe comme une situation à risque (disparité HLA) (50).

Le suivi du chimérisme doit être classique selon le protocole de chaque centre.

En ce qui concerne la prophylaxie anti-infectieuse (suivi viral/ fongique), les recommandations européennes de l'ECIL (European Conference on Infections in Leukemia) (59, 60, 61) et des ateliers d'harmonisation des pratiques de la SFGM-TC (62, 63) doivent être mises en œuvre concernant la pneumocystose, la toxoplasmose, les virus de l'herpès simplex (HSV), l'adénovirus, la varicelle/ zona et les infections fongiques.

Par ailleurs, en l'absence de données, il n'y a pas de mesures spécifiques à mettre en œuvre notamment dans la prévention du virus BK (30 à 75% des patients) ou dans l'utilisation d'immunoglobulines polyvalentes prophylactiques (50).

Pour la cystite hémorragique à virus BK, il est conseillé de surveiller les urines (hématurie, recherche de virus BK).

En cas d'utilisation de Cy-HDPG, une surveillance attentive de la période suivant l'hyperhydratation permet d'évaluer le risque de syndrome de fuite capillaire ou de syndrome « cytokininc-like ».

Enfin, concernant le suivi reconstitution immunitaire, il est conseillé de réaliser régulièrement un immunophénotypage des lymphocytes CD4+, CD8+, B et des NK (50).

7. Quelles indications et situations tumorales ? Quel âge limite du patient ?

En l'absence d'arguments montrant des bénéfices ou des contre-indications de ce type de greffe dans une pathologie spécifique, il n'existe pas de recommandations particulières quant à la situation tumorale. Ce type d'approche n'est pas particulièrement déconseillé dans telle ou telle pathologie. Les bénéfices de cette stratégie doivent être démontrés dans chacune des pathologies.

Des résultats préliminaires sont encourageants et demandent confirmation de façon prospective et à plus grande échelle pour certains types de lymphome (maladie Hodgkin en rechute / réfractaire (49, 64, 65, 66, 67) et leucémie aiguë (68).

L'âge limite du patient reste propre à chaque centre et sera déterminé en fonction de son expérience.

En conclusion, les résultats des différentes approches de greffe haploidentique sont prometteurs et vont nécessairement soulever de nombreuses questions dans les années à venir.

PARTIE 3: QUESTIONS RESIDUELLES & PERSPECTIVES FUTURES

A. Les résultats à long terme de la greffe haploidentique : sont-ils comparables à ceux d'une greffe standard ?

Une des premières questions qui restent en suspens concerne le taux de rechute et la survie à long terme de la greffe haploidentique par rapport aux greffes dites standards. Bien que les équipes pionnières aient un recul de plus de dix ans, la plupart des séries restent limitées à un petit nombre de patients.

L'équipe d'Atlanta (44) a comparé de manière rétrospective les résultats de 271 greffes pour hémopathies malignes à haut risque. Les résultats du groupe Haplo (n=53 patients) se sont avérés comparables aux résultats obtenus avec des donneurs standards : identique familial (n=117) et identique non apparenté (n=101). Le taux de rechute était similaire entre les groupes 33 à 34% (Figure 39).

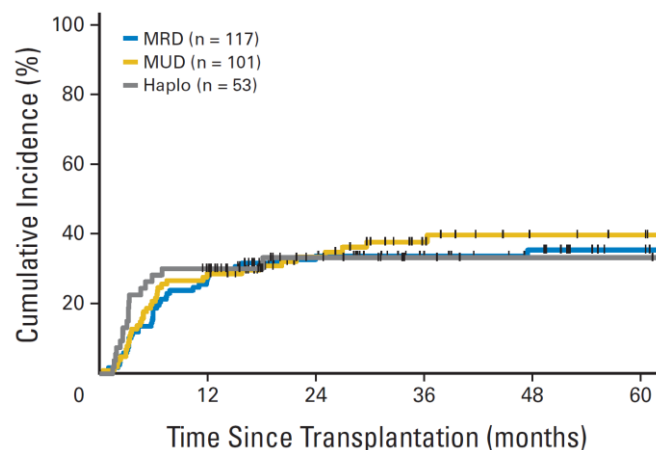


Figure 39 : Incidence cumulée de rechutes en fonction du type de donneur (44)

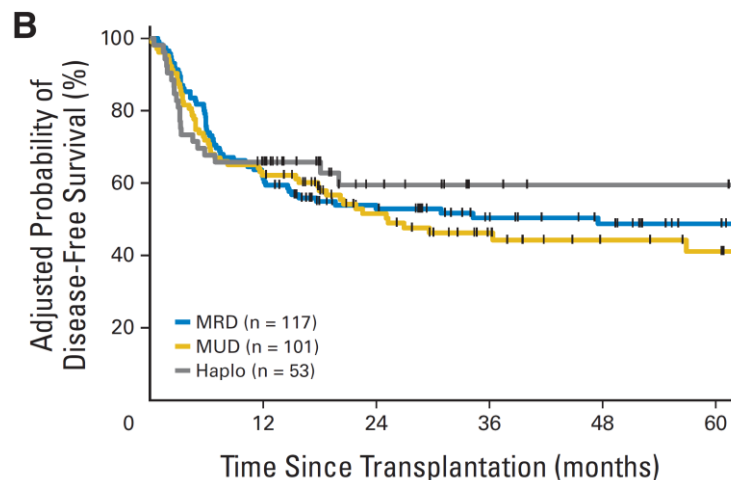


Figure 40 : Probabilité de survie sans maladie (DFS) à 2 ans en fonction du type de donneur (44)

La probabilité de survie sans maladie à 2 ans était comparable : 53% pour le groupe génoidentique (MRD), 52% pour le groupe phénoïdentique (MUD) et 60% pour le groupe haploïdentique (Figure 40).

A noter que le taux de GVH chronique sévère était inférieur dans le groupe haplo (4%) contre 11 à 12% dans les groupes donneurs standards (Figure 41). En raison de la morbidité liée à la GVH chronique et au traitement de celle-ci, il s'agit d'un réel bénéfice en termes de qualité de vie pour le groupe haploïdentique.

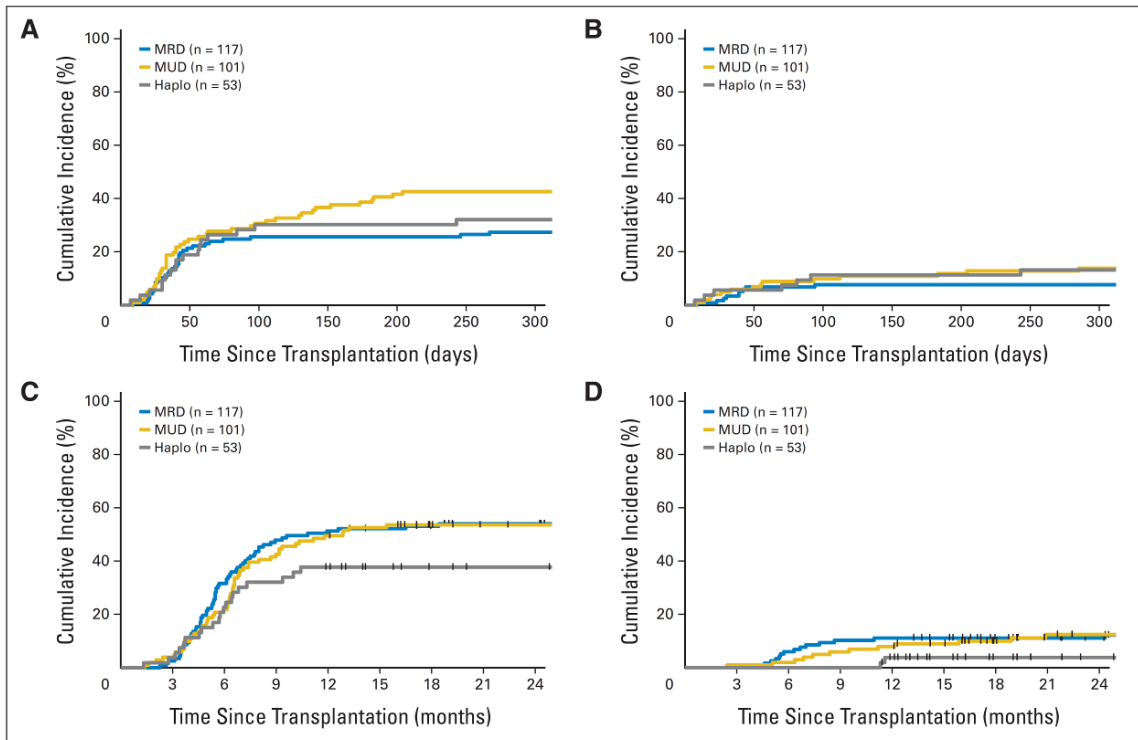


Fig 1. Cumulative incidence of graft-versus-host disease (GVHD) by donor type: (A) grades 2 to 4 acute GVHD, (B) grades 3 to 4 acute GVHD, (C) clinically extensive chronic GVHD, and (D) severe chronic GVHD by National Institutes of Health consensus criteria. Haplo, haploidentical donor; MRD, matched related donor; MUD, matched unrelated donor.

Figure 41 : Incidences cumulées de GVH en fonction du type de donneur. A: GVH aiguë II-IV, B: GVH aiguë sévères III-IV C: GVH chronique extensive D: GVH chronique sévère selon classification du NIH (44)

Tableau 4 : Caractéristiques des 5 groupes de patients (69)**Table 1**

Clinical Characteristics by Donor Type (n = 459 patients)

Characteristic	SIB	MUD	mmUD	UCB	HAPLO
Number of patients	176	43	43	105	92
Age >50 yr, n (%)	72 (41)	15 (35)	15 (35)	24 (23)	36 (40)*
Age, yr, median (range)	47 (15-69)	42 (19-66)	47 (17-62)	40 (18-64)	45 (17-69)
Advanced phase (>CR2), n (%)	77 (44)	18 (42)	24 (56)	43 (41)	53 (58)*
Diagnosis					
Acute leukemia, n (%)	85 (48)	19 (43)	19 (43)	70 (66)	39 (43)*
Lymphoma, n	16	4	4	10	25
MPD, n	34	9	10	7	14
MDS, n	36	10	9	16	10
Other, n	5	1	1	2	4
EBMT score >2, n (%)	82 (46)	30 (70)	32 (74)	80 (76)	69 (75)*
CMV serostatus -/-, n (%)†	9 (8)	8 (20)	4 (10)	8 (10)	5 (6)*
Myeloablative regimen, n (%)	98 (55)	31 (72)	31 (72)	87 (83)	71 (77)*
Stem cell source, n (%)					
Bone marrow	156 (89)	26 (60)	28 (65)	—	92 (100)*
Peripheral blood	20 (11)	17 (40)	15 (35)	—	—
UCB	—	—	—	105 (100)	—

* $P < .05$.

† CMV evaluable for serostatus evaluation, n = 362.

L'équipe de gènes a comparé les résultats de leur approche à partir de donneur haploidentique (HAPLO) aux autres modalités de greffe à partir de donneur apparenté HLA identique (MRD), non apparenté HLA identique (MUD), non apparenté avec incompatibilité HLA (mmUD) et une unité de sang de cordon (UCB) sur la période 2006 – 2012 (Tableau 4).

Les résultats sur un total de 459 patients allogreffés en majorité avec un conditionnement MAC pour leur hémopathie maligne montrent :

- Une incidence de GVH aiguë grades II-IV significativement plus faible dans les groupes donneur haploidentique, sang de cordon, et donneur non apparenté HLA identique (14% à 21%) par rapport aux groupes donneur apparenté HLA identique (31%) et non apparenté avec incompatibilité HLA (42%) $p < 0,001$ et une tendance à un taux de GVH chronique modérée-sévère plus faible dans les groupes donneur haploidentique et sang de cordon ($p = 0,053$) (Figure 42).
- Une proportion de patients sans besoin de cyclosporine à 1 an de 55% pour le groupe MRD contre 81% pour le groupe HAPLO ($p < 0,001$)
- Une TRM à 2 ans plus faible dans les groupes HAPLO et MRD (18% et 24%) par rapport aux groupes MUD, mmUD et UCB (33% à 35%) $p = 0,1$ (Figure 44).
- Un taux de rechute comparable entre les 5 groupes ($p = 0,8$) (Figure 43).
- Un taux de survie à 4 ans de 52% pour le groupe HAPLO, 45% pour le groupe MRD, 43% pour le groupe MRD, 40% pour le groupe mmUD, et 34% pour le groupe UCB (Figure 45).

L'analyse multivariée permet de conclure que la greffe HAPLO est comparable à la greffe MRD alors que la greffe avec UCB est inférieure en termes de survie ($p = 0,03$).

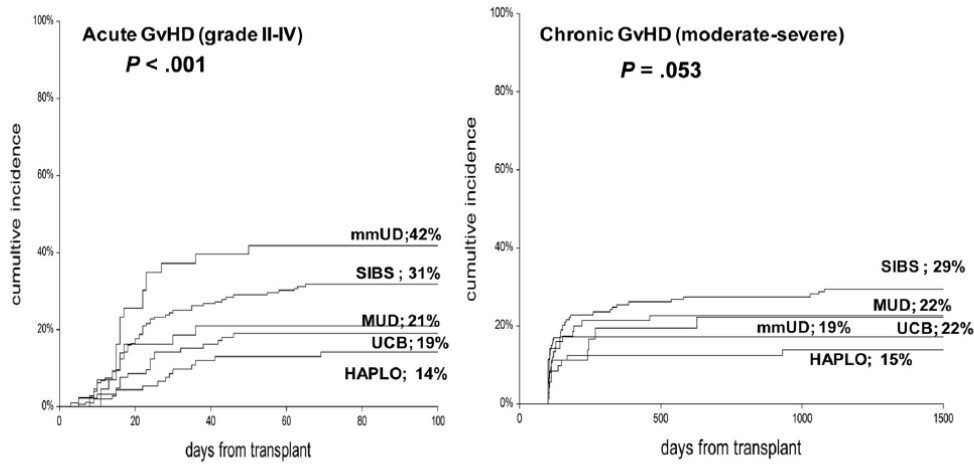


Figure 42 : Incidences cumulées de GVH aiguë et GVH chronique modérée –sévère en fonction du type de donneur (69)

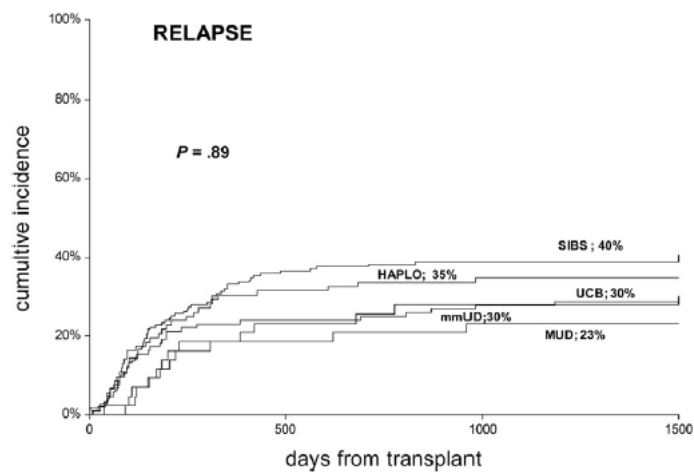


Figure 3. Cumulative incidence of relapse. Slightly higher rates are seen for the SIB and HAPLO groups.

Figure 43 : Taux de rechute en fonction du type de donneur (69)

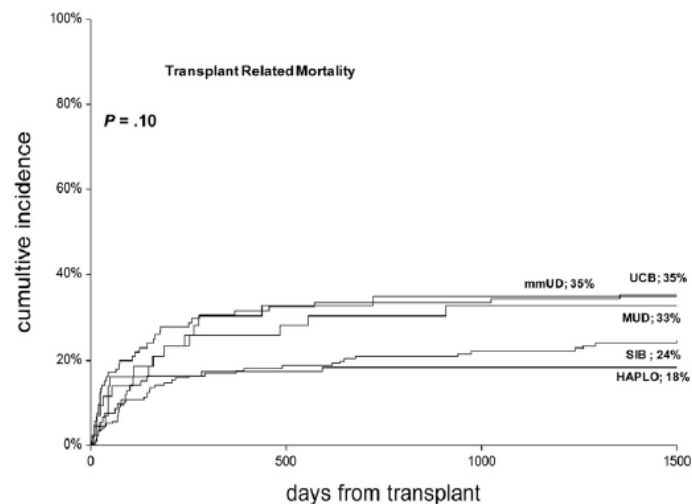


Figure 44 : Mortalité liée à la procédure en fonction du type de donneur (69)

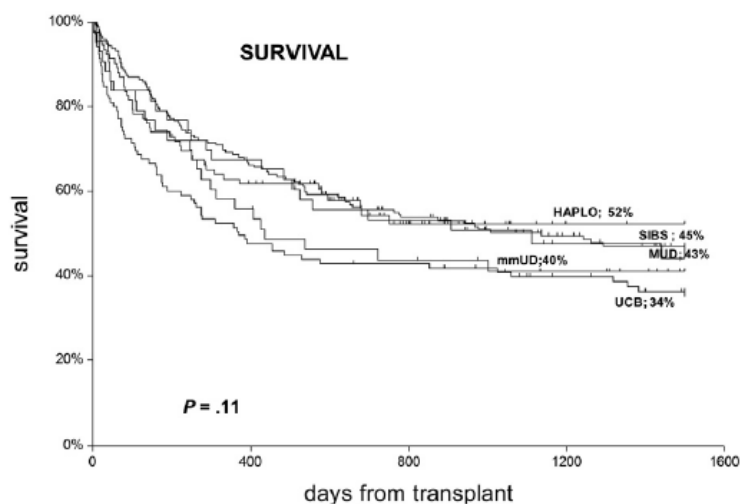


Figure 45 : Taux de survie en fonction du type de donneur (69)

L'équipe du MD Anderson à Houston a analysé les résultats d'une cohorte uniforme de 227 patients atteints de LAM / SMD ayant reçu le même conditionnement (fludarabine 120–160 mg/m², melphalan 100–140 mg/m², thiotepea 5–10 mg/kg) (70). Il n'y avait aucune différence significative entre les résultats de la greffe haplo et phénoïdétique MUD (Figure 46).

Transplantation Outcomes for All Patients

Measure	All patients (N = 227)	By Donor Type			P Value
		MRD (n = 87)	MUD (n = 108)	Haplo (n = 32)	
Day 30 chimerism					
Donor engraftment					
n	216	87	98	31	
n (%)	210 (97)	86 (99)	94 (96)	30 (97)	.441*
100% donor					
n	208	85	93	30	
n (%)	204 (98)	84 (99)	90 (97)	30 (100)	.798*
CMV reactivation					
n	224	87	106	31	
n (%)	121 (54)	42 (48)	57 (54)	22 (71)	.098*
EBV reactivation					
n	0	0	0	0	-
CI aGVHD 2-4, d 100, %	30	31	29	29	.709†
CI aGVHD 3-4, d 100, %	7	11	6	0	.044‡
CI cGVHD (ext+lim), yr 3, %	34	43	30	19	.094‡
CI cGVHD (ext), yr 3, %	24	31	21	11	.125‡
Follow-up survivors					
Median (range), mo	31 (.8-85.4)	45 (6.4-78.8)	40 (.8-85.4)	13 (1.6-31.2)	<.001‡
CI relapse (%)					.750‡
Day 100	8	7	8	10	
Year 1	26	28	23	33	
CI NRM (%)					.099†
Day 100	18	10	26	13	
Year 1	27	20	35	24	
PFS (%)					.120‡
Day 100	74	83	65	78	
Year 1	46	52	42	43	
Year 3	31	36	27	30	
Median (95% confidence interval), d	284 (215-404)	411 (237-757)	238 (160-386)	276 (173-NE)	
		10/10	10/10	5/10	

CMV indicates cytomegalovirus; EBV, Epstein-Barr virus; CI, cumulative incidence; a, acute; c, chronic; ext, extensive; lim, limited; NE, not estimable.

* Fisher's exact test.

† Gray's test.

‡ Kruskal-Wallis test.

§ Log-rank test.

Figure 46 : Résultats en fonction du type de donneur MRD, MUD et Haplo (70)

Cependant, il faut noter une tendance à de meilleurs résultats dans le groupe génoidentique (MRD), avec une probabilité de survie sans progression à 3 ans chez les patients en rémission

respectivement, de 57%, 45%, et 41% pour le groupe MRD, MUD, et haploidentique ($P = 0,417$) (Figure 47).

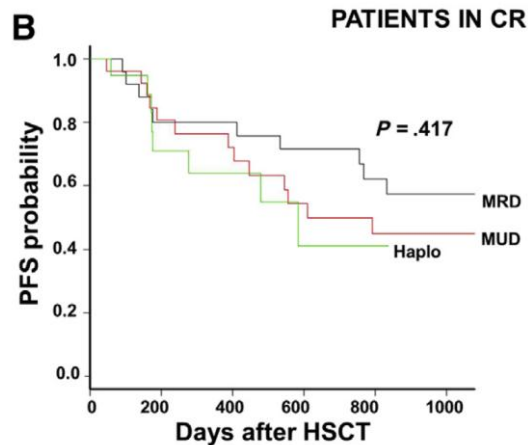


Figure 47 : probabilité de survie sans progression à 3 ans chez les patients en rémission en fonction du type de donneur MRD, MUD ou Haplo (70)

Le réseau de greffe de Rome (RTN) a également montré que leur approche de greffe haploidentique sans Cy-HDPG permet d'obtenir une probabilité de survie sans maladie (DFS) similaire à celle obtenue avec une greffe génoidentique (Figure 48).

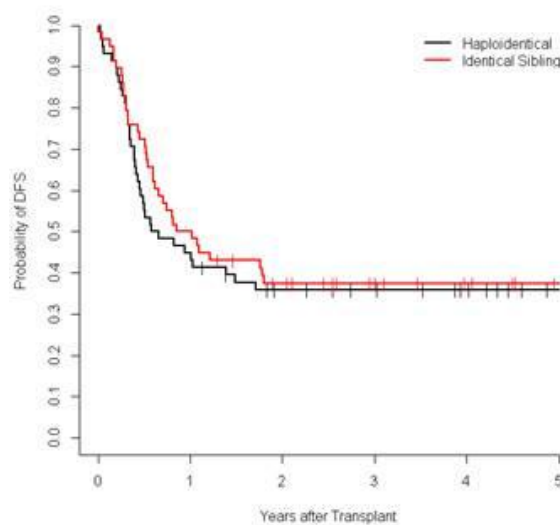


Figure 48 : Probabilité de survie sans maladie en fonction du type de donneur haploidentique ou apparenté HLA identique (69)

Au total, ces équipes montrent des résultats encourageants de la greffe haploidentique avec une survie relativement comparable aux greffes HLA identiques à la fois pour des hémopathies myéloïdes et lymphoïdes. Le tableau ci-dessous résume les résultats des différentes équipes (Tableau 5).

Tableau 5 : Résultats de la greffe haploidentique de différentes équipes (71)

TABLE I. Preparative Regimens used in Unmanipulated Haploidentical Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide

Reference	Conditioning regimen	Diseases	HaploSCT (n)	Graft	aGVHD (II-IV)	NRM	Relapse rate	PFS or DFS
Myeloid malignancies								
Solomon et al. [32]	Flu/Bu/Cy regimen (n = 5) Fludarabine 30 mg/m ² on days -7 to -2 (total dose 180 mg/m ²) Busulfan 130 mg/m ² on days -7 to -4 (total dose 520 mg/m ²) Cyclophosphamide 14.5 mg/kg on days -3 and -2 (total dose 29 mg/kg) Flu/Bu/Cy regimen (n = 15) (dose reduction due to mucositis) Fludarabine 25mg/m ² on days -6 to -2 (total dose 125 mg/m ²) Busulfan 110 mg/m ² on days -7 to -4 (total dose 440 mg/m ²) Cyclophosphamide 14.5 mg/kg on days -3 and -2 (total dose 29 mg/kg)	Myeloid (30%-relapsed refractory) AML/CML (45%) Lymphoid (25%)	20	PB	30%	10% at 1yr	40% at 1yr	50% at 1yr (DFS)
Raiola et al. [33]	Thio/Bu/Flu regimen (n = 35; 8/35 received reduced dose busulfan) Thiotepa 5 mg/kg on days -6 and -5 (total 10 mg/kg) Busulfan 3.2 mg/kg IV on days -4 to -2 (total 9.6 mg/kg) Fludarabine 50 mg/m ² on days -4 to -2 (total 150 mg/m ²) Flu/TBI regimen (n = 15) TBI 3,3 Gy on days -8 to -6 (total 9.9 Gy); Fludarabine 30 mg/m ² on days -5 to -2 (total 120 mg/m ²)	AML 50% ALL 25% MPD 16%	50	BM (all)	12%	18% at 6 mo	22% at 18 mo	51% at 18 mo (DFS)
Bashey et al. [34]	Bu/Flu/Cy regimen (n = 18) Fludarabine 25 mg/m ² on days -6 to -2 (total 125 mg/m ²) Busulfan 110-130 mg/m ² /day IV on days -7 to -4 Cyclophosphamide 14.5 mg/kg on days -3 and -2 (total 29 mg/m ²) Flu/Cy/TBI (n = 35) Fludarabine 30 mg/m ² on days -6 to -2 Cyclophosphamide 14.5 mg/kg on days -6 and -5 (total 29 mg/m ²) Total body irradiation 2 Gy on day -1	AML 32% MDS/MPD 15% ALL 19%	53	PBSC (n = 18) BM (n = 35)	30%	7% at 2yr	33% at 2yrs	60% at 2yrs (DFS)
Pingali et al. [35]	Flu/Mel/Thio regimen Fludarabine 40 mg/m ² on days -5 to -2 (total dose 160 mg/m ²) Mephalan 100-140 mg/m ² on day -6 (total dose 100-140 mg/m ²) Thiotepa ^a 5 mg/kg on day -7 (total dose 5 mg/kg) (older patients/comorbidities received reduced doses of mephalan)	AML/MDS 66%	66	BM (94%)	25%	11.8% at 3yr	30.1% at 3yrs	56.5% at 3yrs ^b (PFS)
Solomon et al. [36] ^c	Flu/TBI regimen Fludarabine 25 mg/m ² on days -7 to -5 (total dose 75 mg/m ²) TBI 150 cGy BID on days -4 to -1 (total dose 12Gy)	AML 70% ALL 10% CML 15%	30	PB	44%	5% at 2yrs	19% at 2yrs	76% at 2yrs
Lymphoid malignancies								
Burroughs et al. [25]	Flu/Cy/TBI regimen Fludarabine 30 mg/m ² /d on days -6 to -2 (total dose 150 mg/m ²) Cyclophosphamide 14.5 mg/kg/day on days -6 and -5 (total dose 29 mg/kg) 2 Gy TBI on day -1 (total dose 2 Gy)	HD 100%	28	BM	43%	9% at 2yrs	40% at 2yrs	51% at 2yrs (PFS)
Raiola et al. [37]	Flu/Cy/TBI regimen Fludarabine 30 mg/m ² /d IV daily on days -6 to -2 (total dose 150 mg/m ²) Cyclophosphamide 14.5 mg/kg IV on days -6 and -5 (total dose 29 mg/kg) 2 Gy TBI on day -1 (total dose 2 Gy)	HD 100%	26	BM (100%)	24%	4%	31% at 18 mo	63% at 3 yrs (DFS)
Castagna et al. [38]	Flu/Cy/TBI regimen Fludarabine 30 mg/m ² /d IV daily on days -6 to -2 (total dose 150 mg/m ²) Cyclophosphamide 14.5 mg/kg IV on days -6 and -5 (total dose 29 mg/kg) 2 Gy TBI on day -1 (total dose 2 Gy)	HD 55% NHL 39%	49	BM (80%)	26%	16% at 2yrs	19% at 2yrs	63% at 2yrs (PFS)
Kanakry et al. [34]	Flu/Cy/TBI regimen Fludarabine 30mg/m ² for 5 days (total dose 150 mg/m ²) Cyclophosphamide 14.5 mg/kg for 2 days (total dose 29 mg/kg) 2 Gy TBI on one day (total dose 2 Gy) (only reduced intensity haploidentical included in table)	PTCL 100%	18	BM	16%	11% at 1 yr	34% at 1 yr	37% at 2 yrs (PFS)- includes all reduced intensity in study

TABLE I. Continued

Reference	Conditioning regimen	Diseases	HaploSCT (n)	Graft	aGVHD (II-IV)	NRM	Relapse rate	PFS or DFS
Kasamon et al. [39] ^c	Flu/Cy/TBI regimen Fludarabine 30 mg/m ² on days -6 to -2 (total dose 150 mg/m ²) Cyclophosphamide 14.5 mg/kg on days -6 and -5 (total dose 29 mg/kg) 2 Gy TBI on day -1 (total dose 2Gy)	NHL 75% HD 25%	151	BM	32%	16% at 1yr	31% at 1yr	40% at 3yrs (DFS)
Brammer et al. [40] ^c	Flu/Mel/Thio of Flu/Mel/TBI regimen Fludarabine 40 mg/m ² day on days -5 to -2 (total dose 160 mg/m ²) Mephalan 100-140 mg/m ² on day -6 (total dose 100-140 mg/m ²) Thiotepa ^a 5 mg/kg on day -7 (total dose 5 mg/kg) or 2 Gy TBI Dose reduction to preferred regimen of Flu/Mel100 mg/m ² /TBI	HD 37% NHL 37% CLL/PLL 26%	19	BM	44%	11% at 2 yrs	26% at 2yrs	52% at 22 mo (PFS)- (70% with FM100)

^aThiotepa replaced with 2 Gy TBI except for patients with prior CNS disease.

^bOutcomes for patients in remission at transplant.

^cAbstract.

Bu—busulfan, Cy—cyclophosphamide, TBI—total body irradiation, Mel—mephalan, Flu—fludarabine, Thio—thiotepa, AML—acute myeloid leukemia, MDS—myelodysplastic syndromes, CML—chronic myeloid leukemia, ALL—acute lymphoblastic leukemia, HD—Hodgkin’s disease, NHL—non-Hodgkin’s lymphoma, CLL—chronic lymphocytic leukemia, PLL—prolymphocytic leukemia, PTCL—peripheral T cell lymphoma, BM—bone marrow, PB—peripheral blood,

De nombreux progrès ont été réalisés avec les nouvelles approches de T déplétion *in-vivo* permettant d’obtenir des résultats similaires aux greffes standards. En effet, actuellement la première cause de mortalité n’est plus liée à la toxicité de la procédure mais à la rechute de l’hémopathie. Quel que soit le type de greffe, le risque de rechute reste d’environ 30% (22).

Par conséquent, l’objectif poursuivi par toutes les équipes est d’améliorer le contrôle de la maladie pour réduire le taux de rechute au long terme. Le concept de la greffe haploidentique est de mettre à profit la non compatibilité partielle pour renforcer l’effet GVL médié par l’immunité anti tumorale des cellules NK tout en se préservant de l’effet GVH néfaste en utilisant les nouvelles approches de T déplétion *in vivo* (10).

En effet, plusieurs équipes ont montré des résultats supérieurs de la greffe haploidentique par rapport aux greffes HLA identique dans des pathologies spécifiques notamment pour la maladie de Hodgkin avancée (49, 64, 65). Le faible taux de rechute et la meilleure survie

obtenus avec un donneur haploidentique sont des arguments en faveur de la théorie de l'effet GVL renforcé par l'incompatibilité partielle (1 seul haplotype en commun).

Par ailleurs, la découverte récente d'un des mécanismes d'échappement des cellules leucémiques après greffe haploidentique va également dans le sens de cette théorie. En effet, l'instabilité génétique des cellules tumorales leur permet d'acquérir des défauts dans la présentation des antigènes. La perte de molécules HLA mismatch, glycoprotéines de membrane, permettrait aux cellules leucémiques d'échapper au système immunitaire du donneur. Ce mécanisme d'immunoévasion serait responsable de la rechute en post greffe haploidentique (72). En résumé, la perte de molécules HLA mismatch serait synonyme de perte de l'effet GVL renforcé et en partie responsable de la rechute des patients greffés pour LAM.

Au total, les données actuelles montrent que la greffe haploidentique permettrait d'obtenir des résultats comparables voire meilleurs dans certaines pathologies. Les perspectives futures sont d'affiner les bénéfices de la greffe haploidentique par population homogène en termes d'hémopathie maligne, de situation tumorale et d'âge.

B. Les voies d'optimisation de la greffe haploidentique : quelles perspectives ?

Les voies de développement actuel et perspectives d'avenir se focalisent sur (71) :

- L'optimisation des protocoles de conditionnement pré greffe par pathologie,
- La sélection du donneur haploidentique,
- Les stratégies préemptives et de maintenance dans la prévention des rechutes
- Le renforcement de l'effet GVL

Le but ultime est d'améliorer le contrôle de la maladie tout en diminuant les complications infectieuses sources de morbi-mortalité post greffe haploidentique.

1. Conditionnement pré greffe

Le protocole de conditionnement est souvent appelé plateforme car l'optimisation passe souvent par :

- l'ajout d'un nouvel agent : chimiothérapie, immunothérapie, radiothérapie...
- la modification de la posologie (dose ou timing d'administration) d'un ou plusieurs agents (par exemple, cyclophosphamide ou SAL)
- la modification de la forme galénique (intraveineuse, voie orale)

Chez les patients atteints d'hémopathies myéloïdes et/ ou à risque de rechute, l'intensification du traitement pourrait permettre d'améliorer le contrôle de la maladie. Cependant, ces conditionnements plus intensifs devront avoir un profil de tolérance gérable (taux de cystites hémorragiques NRM et GVH) pour démontrer un avantage significatif en termes de survie (71). L'équipe de Pékin a notamment montré un faible taux de cystites hémorragiques suite à l'ajout du SAL (Thymoglobuline®) à de faibles doses dans leur

protocole de conditionnement pré greffe haploidentique avec greffon médullaire primé par G-CSF sans Cy-HDPG pour leucémies à un stade avancé (73). L'ajout de Thymoglobuline® à 5 ou 6 mg/kg dose totale pourrait être envisagé également en cas d'utilisation de Cy-HDPG pour réduire le taux de cystites hémorragiques et diminuer d'avantage le risque de GVH.

Concernant les hémopathies lymphoïdes, il est fort probable qu'un conditionnement d'intensité réduite ou non myéloablatif soit suffisant chez des patients pour la plupart lourdement prétraités (antécédent d'autogreffe). En effet, ils ne sauraient supporter la toxicité des conditionnements plus intensifs. L'idée serait plutôt d'inclure des thérapies ciblées dans le protocole de conditionnement pré greffe ou de maintenance post greffe pour améliorer la probabilité de survie de ces patients (71).

2. Sélection du donneur / greffon

Comme nous l'avons vu précédemment, les critères listés ci-dessous, sous réserve d'être validés en pratique clinique, pourraient permettre de choisir le meilleur donneur haploidentique pour un patient donné :

- NIMA (antigènes maternelles non transmis au fœtus) : mère serait le meilleur choix pour un de ses enfants, et inversement, l'enfant pour sa mère malade ; (52)
- Incompatibilité de sexe (sex mismatch) : éviter un donneur haploidentique féminin pour un receveur masculin (56) ;
- Mismatch KIR (killer cell immunoglobulin-like receptor) à privilégier pour (57).

En effet, des données récentes en pédiatrie chez 85 patients atteints de LAL ont montré qu'un mismatch KIR permet de diminuer le risque de rechute après une greffe haploidentique et suggère d'intégrer ce critère dans la sélection du donneur haploidentique (74).

3. Immunomodulation post greffe :

La stratégie préemptive de traitement de la récurrence a pour but de prévenir la rechute. Elle consiste en l'évaluation régulière de la maladie résiduelle pour administrer immédiatement un traitement adéquat afin de retarder voire d'éviter la rechute (22).

Ce traitement peut être à base de nouveaux agents (par exemple l'azacitidine pour les LAM ou SMD) et/ ou de lymphocytes du donneur appelé DLI (donor lymphocyte infusion). En effet, la réinjection de lymphocytes du donneur permet de favoriser l'effet anti-leucémique et est devenue le traitement de référence en cas de rechute post-greffe standard. Néanmoins le risque associé à l'utilisation de DLI est de déclencher une GVH aiguë en particulier dans une situation de disparité HLA entre le donneur et le receveur.

Récemment, l'équipe de Gênes (75) a étudié la faisabilité de la réinjection de doses croissantes de lymphocytes CD3+ du donneur (DLI) dans la situation de greffe haploidentique avec Cy-HDPG. Aucun lien entre la dose de la DLI et le risque de GVH aiguë n'a pu être démontré. Le taux de GVH aiguë reste faible (14%) (Figure 49).

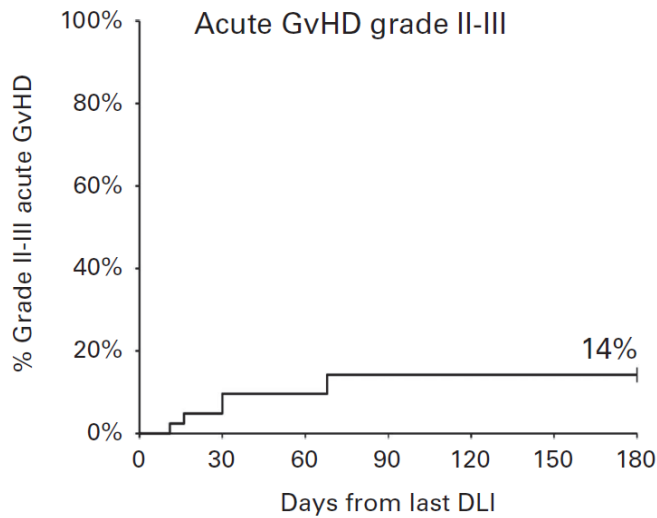


Figure 49 : Incidence cumulée de GVH aiguë II-III après DLI (75)

Les taux de réponses et de survie à 2 ans varient en fonction de la pathologie hématologique sous-jacente : taux de réponse de 45% pour le groupe leucémie en rechute moléculaire (n = 20 patients); 33% pour le groupe leucémie en rechute clinique (n = 12) et 70% maladie de Hodgkin (n=10) et survie à 2 ans de 43%, 19% et 80% respectivement (Figure 50).

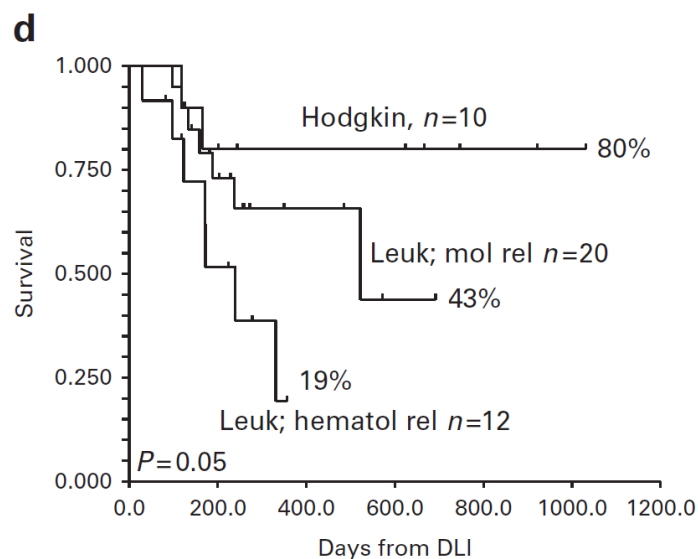


Figure 50 : Survie globale à 2 ans après DLI en fonction du type de la pathologie (75)

Par ailleurs, un traitement de maintenance ou d'entretien peut également diminuer le risque de rechute en maintenant le patient en rémission. L'impact des nouvelles thérapies reste à explorer, en effet les possibilités sont nombreuses : inhibiteurs de FLT3 ou d'HDAC, agents hypométhylants (azacitidine), IMiDS (thalidomide, lenalidomide, pomalidomide etc.), inhibiteurs du protéasome (bortezomib, carfilzomib etc.), anticorps monoclonaux (rituximab, etc.), etc..

Néanmoins, la monothérapie ou la combinaison idéale devrait (22) :

- Avoir un effet antitumoral

- Etre bien tolérée
- Etre administrée dans la phase précoce post greffe
- Influencer favorablement la prise de greffe
- Renforcer l'alloréactivité ou accroître l'immunogénicité des cellules tumorales le tout contribuant à renforcer l'effet GVL

En effet, les agents hypométhylants favoriseraient l'expression des antigènes tumoraux et la restauration des molécules HLA sur les cellules tumorales (22). Ceci pourrait être particulièrement intéressant pour éviter la rechute post greffe en raison du mécanisme d'immunoévasion des cellules leucémiques.

En conclusion, il existe de nombreuses voies d'optimisation de la greffe haploidentique à explorer, d'où la nécessité de mettre en place rapidement des protocoles prospectifs clinico-biologiques tout en développant des études immunologiques sur :

- L'impact des KIR,
- Le rôle des NIMA,
- Les mécanismes de l'effet GVL ou de la tolérance

C. La place de la greffe haploidentique dans le futur : quel sera l'avenir du sang placentaire ?

Actuellement considérée comme une greffe alternative en cas de non disponibilité d'un donneur HLA compatible, la greffe haploidentique a de nombreux avantages à faire valoir. Il est fort probable que le donneur familial HLA identique reste la première intention pendant plusieurs années. En revanche, la greffe haploidentique pourrait rapidement prendre la place des autres alternatives : sang placentaire (SP) et mismatch HLA 9/10 voire même être préférée au donneur non apparenté HLA identique 10/10 chez le sujet âgé.

Plusieurs publications comparant la greffe haploidentique à la greffe de sang placentaire montrent des résultats comparables (76), voire meilleurs en termes de survie. En effet, l'équipe de gènes (69) a montré des taux de survie à 4 ans de 52% pour le groupe HAPLO, 45% pour le groupe MRD, 43% pour le groupe MRD, 40% pour le groupe mmUD, et 34% pour le groupe UCB (Figure 45 : Taux de survie en fonction du type de donneur (69))

Récemment, les équipes de IPC Marseille / Humanitas Cancer Center de Milan (77) ont publié leur expérience sur de 150 patients greffés pour hémopathie à haut risque : 69 patients avec donneur haplo et 81 patients avec UCB. Les résultats sont les suivants :

- Mortalité non liée à la rechute (NRM) à 1 an comparable (23 vs 17 % respectivement, p=NS)
- Significativement moins de GVHa II-IV et GVHc extensive dans le groupe Haplo (52 vs 29% p=S, 12 vs 6% p=S)
- Survie globale (OS) à 2 ans comparable (45% vs 69%, p=NS)
- Survie sans progression (PFS) à 2 ans supérieure significativement dans le groupe Haplo (36 vs 65% p=S)

Le tableau 6 ci-après résume les résultats de la greffe Haplo avec Cy-HDPG vs greffe sang placentaire

Tableau 6 : Synthèse des données comparant la greffe Haploidentique avec Cy-HDPG à la greffe de sang placentaire (77)

TABLE 3. Synthesis of Data Presented in the Literature Comparing Haplo-HSCT With PT-Cy and UCB-HSCT

	Brunstein 2011 ²⁹ Haplo/UCB	Raiola 2014 ³⁰ Haplo/UCB	Current StudyHaplo/UCB
No.	50/50	92/105	69/81
Median age, y	48/58	45/40	44/47
Median ANC engraftment, d	16/15	18/23 ^a	20/21
Median PLT engraftment, d	26/43	–	27/41 ^a
NRM	7%/24%	18%/35%	18%/23%
Grade 2-4 aGVHD	32%/40%	14%/19%	34%/50%
Grade 3-4 aGVHD	0%/21%	4%/1%	5%/33% ^a
cGVHD	13%/25%	15%/23%	6%/12% ^a
PFS	48%/46%	43%/33%	65%/36%
OS	62%/54%	52%/34%	69%/45%

Abbreviations: aGVHD, acute graft-versus-host disease; ANC, absolute neutrophil count; cGVHD, chronic graft-versus-host disease; haplo-HSCT, haploidentical donor allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; NRM, nonrecurrence mortality; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; PLT, platelet; PT-Cy, posttransplant cyclophosphamide; UCB-HSCT, umbilical cord blood allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

Même si ces résultats très prometteurs sont bien évidemment à vérifier de manière prospective sur un nombre plus important de patients, l'engouement pour la greffe haploidentique a déjà commencé en Europe comme en témoigne le rapport du groupe européen de la greffe (EBMT pour European Bone Marrow Transplantation) (Figure 51).

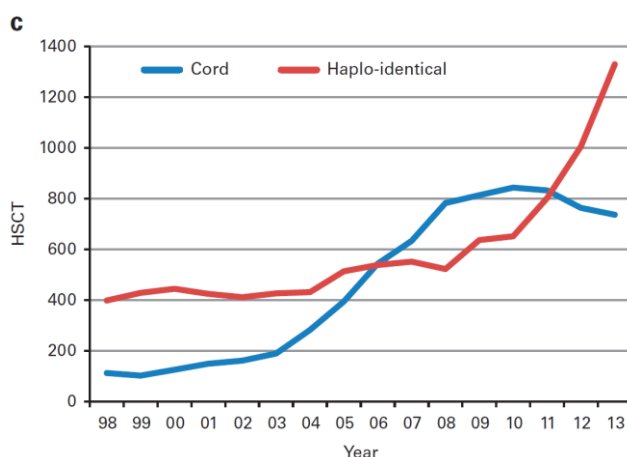


Figure 51 : Nombre de greffe haploidentique et de sang placentaire par an en Europe sur la période 1998 – 2013 (78)

L'augmentation presque exponentielle du nombre de greffe haploidentique depuis 2010 se fait au détriment de la greffe de sang placentaire, stable entre 2007 et 2011 et en décroissance depuis.

Il est important de noter que les indications de la greffe haploidentique sont similaires à celles de la greffe de sang placentaire : environ la moitié de leucémies aiguës (LAL ou LAM) et le reste de pathologies diverses (Figure 52). De fait, les populations de patients sont éligibles aux deux options. Ceci explique la compétition ces dernières années entre la greffe haploidentique et la greffe de sang placentaire.

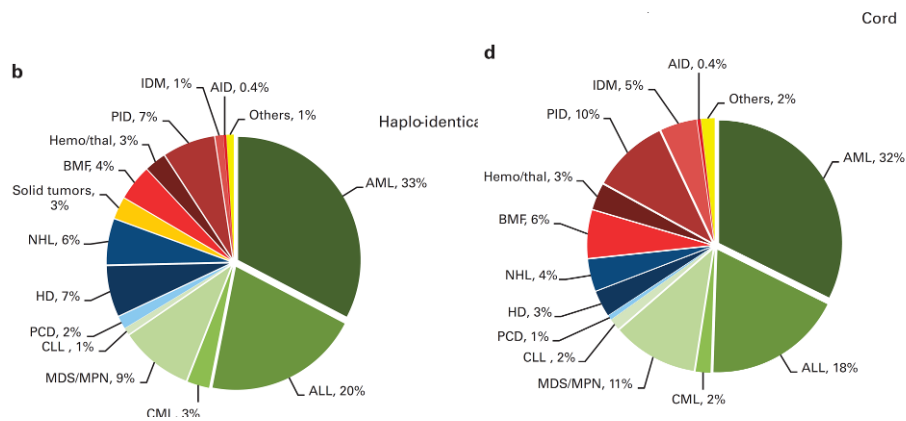


Figure 52 : Indications par type de greffe en 2013. (b) haplo (d) sang placentaire (78)

Par ailleurs, il est intéressant de noter une hétérogénéité des pratiques de greffe dans les différents pays (Figure 53). La greffe haploidentique serait plus fréquente dans les pays du bassin méditerranéen (Italie, Espagne) probablement en raison du brassage HLA plus important dans ces pays.

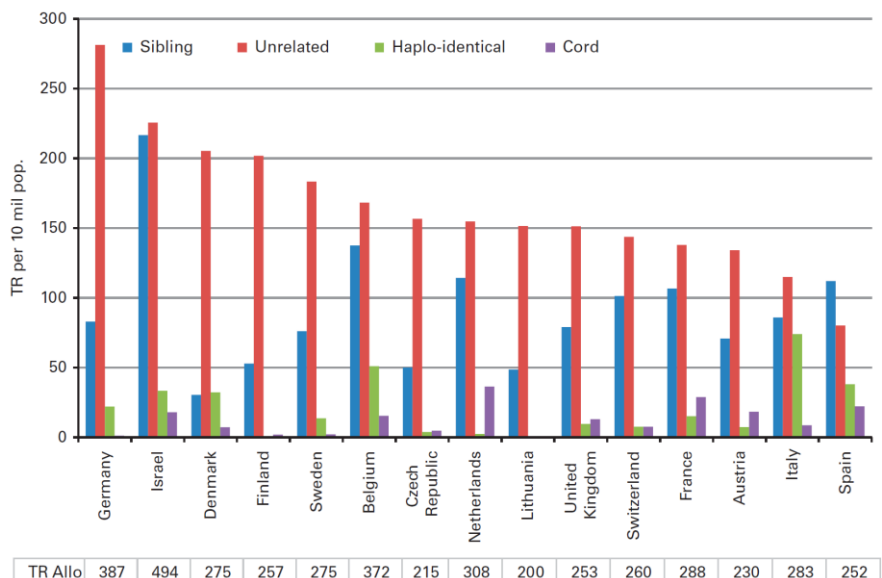


Figure 53 : Répartition géographique des différents types de greffe en Europe en 2013. TR taux de greffe par 10 millions d'habitants. (78)

En effet, un des principaux avantages de la greffe haploidentique est d'élargir le nombre de donneurs potentiels pour garantir l'accès à l'allogreffe. Le but ultime est de trouver un donneur pour chaque patient, y compris pour les populations ethniques mal représentées dans les fichiers internationaux en raison des disparités HLA entre ces populations et la population caucasienne(69).

Le donneur haploidentique familial peut être trouvé plus facilement et rapidement parmi la fratrie mais également les parents ou les enfants du patient. Par conséquent, le délai entre le lancement de la procédure et la réalisation de l'allogreffe est extrêmement raccourci ce qui peut être déterminant dans certaines situations d'urgence du type leucémie aiguë. Pour les hémopathies myéloïdes avancées / à haut risque, l'objectif est de greffer en période de rémission ou avec une maladie résiduelle la plus basse possible et il y a un risque élevé de progression de la maladie dans un laps de temps très court (71).

Au-delà de gagner un temps précieux pour certains patients, la greffe haploidentique est plus intéressante sur un plan organisationnel et économique (Tableau 7). Le moindre coût et la facilité pour trouver un donneur haploidentique vont probablement favoriser l'essor de ce type de greffe dans le monde entier, et particulièrement dans les pays en développement, qui n'ont pas les moyens de mettre en place et d'entretenir une banque de donneurs non apparentés ou d'interroger des fichiers internationaux en raison du coût prohibitif (71, 79)

Tableau 7 : Comparaison des modalités pratiques en fonction du type de donneur : MUD, DUCB et Haploidentique avec Cy-HDPG (87)

	<i>Matched unrelated donor</i>	<i>DUCB</i>	<i>Haplo-post-HCT-CY</i>
Donor availability	Limited for ethnic minorities and mixed race	Greater availability for ethnic minorities but limited for large/obese recipients	Almost universal donor availability with greater than two donors available for average recipient
Expense	Significant built-in cost of graft acquisition significant	Greater graft acquisition cost than matched unrelated donor in most cases	Costs significantly lower-limited to collection of graft by marrow harvest or leukapheresis
Time from search initiation to transplant	Initiation of search to transplant can take up to 6 months or beyond in some cases	More rapid progression from search initiation to transplant	Most rapid progress from search initiation to transplant—most control over access to donor
DLI for relapse of malignancy	Usually available but may be delayed depending on donor availability	Not available—major limitation in relapsing patients	Available—concerns for severe GVHD but safety increasingly being demonstrated
Use in donors sensitized to HLA antigens	Use of 10 of 10 or 12 of 12 matched donor feasible even in highly sensitized patients	Grafts usually have multiple HLA mismatches with recipient, so use usually not possible in HLA-sensitized recipients	Use not recommended in recipients sensitized to mismatched antigens. Desensitization may be feasible
Immune reconstitution	Depends upon degree of match and conditioning regimen	Slowest immune reconstitution of three options in adults	Rapid immune reconstitution—at least equivalent to matched unrelated donor and may be more rapid

Au vu de ses nombreux avantages récapitulés ci-dessus, la greffe haploidentique pourrait être considérée dans les années à venir pour tout patient ne disposant pas d'un donneur familial identique. L'équipe de greffe sera amenée à évaluer le bénéfice risque pour chaque patient en fonction du diagnostic et du temps dont elle dispose.

L'arbre décisionnel proposé par Cheuk et al. est présenté ci-après à titre d'exemple (Figure 54). Il est important de considérer les avantages et les inconvénients de la MO et CSP pour chaque patient en fonction du type de donneur, du risque de rechute, du conditionnement, de la prévention de la GVH, et de la manipulation du greffon.

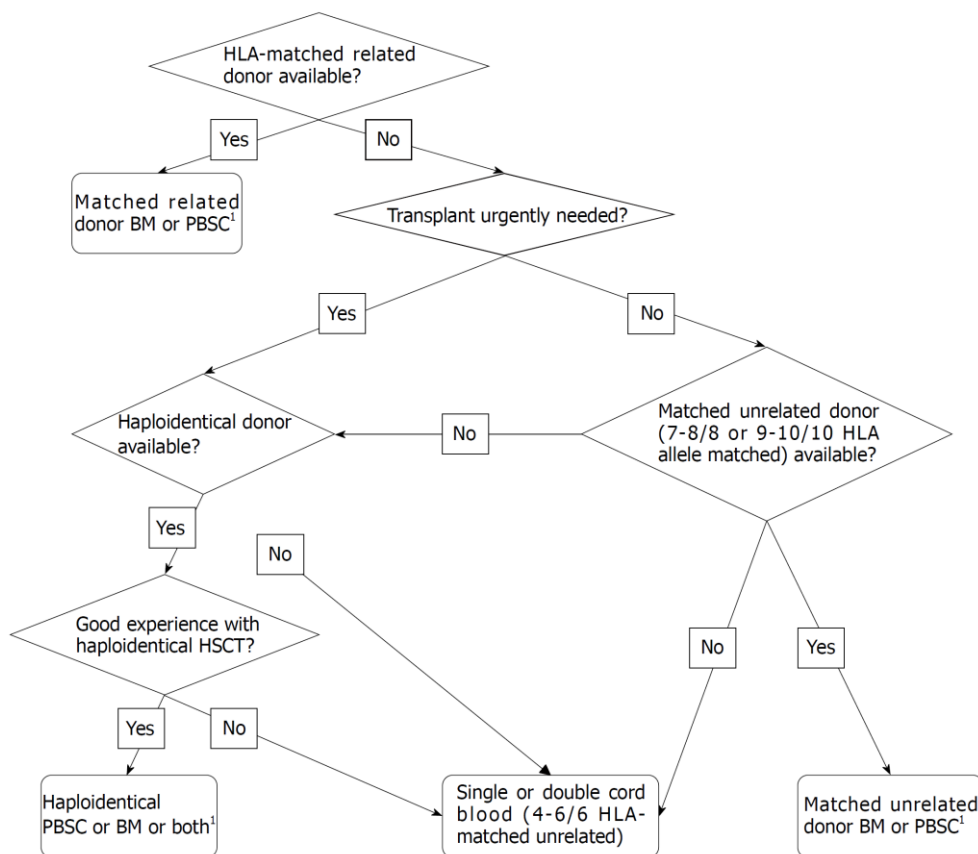


Figure 54 : Arbre décisionnel pour le choix d'un donneur et de la source de greffon (12)

D. Les conséquences éventuelles du développement de la greffe haploidentique : quels seraient les changements pour les patients, les équipes et les systèmes de santé ?

1. Pour les patients

La greffe haploidentique est une nouvelle option pour les patients, synonyme d'une plus grande chance de survie. En effet, le pronostic des patients atteints de LAM en rechute ou réfractaire sans allogreffe est très mauvais avec une survie de moins de 20% (71).

Par ailleurs, il est démontré que les patients nouvellement diagnostiqués avec une cytogénétique défavorable et une mutation de FLT3 bénéficient d'une allogreffe à condition qu'elle soit réalisée suffisamment tôt dans l'histoire de la maladie i.e. en première rémission complète (RC1). Dans cette situation, le fait de réaliser une greffe quel que soit le type de donneur, peut être vital et avec l'optimisation des résultats de la greffe haploidentique, le manque de donneur compatible ne devrait plus limiter l'accès à l'allogreffe pour cette population de patients à risque. D'une façon générale, le délai de réalisation de l'allogreffe, le plus court possible, pourrait être privilégié par rapport à l'obtention d'un donneur non familial HLA identique. Ceci afin de donner les meilleures chances de chances de survie au patient candidat à l'allogreffe (71)

Néanmoins, le développement de la greffe haploidentique devra s'accompagner d'un accompagnement psychologique du patient et du donneur familial : parent ou enfant en raison du risque de rejet, de GVH et de rechute de la maladie.

2. Pour les équipes de greffe

D'un point de vue organisationnel, le développement de la greffe haploidentique pourrait simplifier le fonctionnement des équipes de greffe notamment la coordination entre la recherche du donneur et la réalisation de la greffe. Il est important de noter que le délai entre la recherche de donneur compatible et la réalisation de l'allogreffe est variable en fonction du type de greffes (71):

- Avec un donneur compatible ficher : délai de 3 à 4 mois
- Avec du sang placentaire : délai de 2 mois
- Avec un donneur apparenté haploidentique : moins de 3 semaines

L'utilisation croissante de donneurs haploidentiques devrait s'accompagner d'un renforcement du suivi psychologique et de la formation des équipes. En effet, si la greffe est très souvent vécue par le patient comme un bouleversement, il n'y a pas une seule façon de réagir pendant et après la greffe. La relation au corps est différente selon les individus. Certains patients peuvent avoir l'impression de se transformer, de devenir deux personnes et ne se reconnaissent plus après la greffe. Le chimérisme, phénomène particulier après l'allogreffe, et la « cohabitation » avec le greffon doivent être apprivoisés par le receveur.

Du point de vue du donneur, donner est un don de « soi » et un investissement, notamment en temps. La question de l'arbitrage entre plusieurs donneurs potentiels apparentés à moitié compatibles (mère, père, frère(s), sœur(s), cousin(s)), est particulièrement complexe. Les équipes devront expliquer leur choix et accompagner le donneur en cas de problèmes psychologiques liés aux complications telles que l'enfant qui rechute après avoir reçu un greffon de sa mère ou le père qui doit vivre avec une GVH chronique après une greffe des cellules de son enfant.

Au total, les équipes devront s'adapter à ce changement de pratiques. En raison des spécificités de cette technique, il faudrait expérimenter des dispositifs et organisations visant à assurer une prise en charge coordonnée entre les différents acteurs et une prise en compte des besoins spécifiques du couple patient / donneur haploidentique.

3. Pour les payeurs / systèmes de santé

Sur le plan économique, la greffe haploidentique serait une alternative moins coûteuse par rapport aux greffes à partir de sang placentaire et donneur non apparenté issu de ficher (71, 79). Ceci intéresse bien évidemment les pays en développement qui disposent de moyens limités, mais également les pays développés dans un souci d'économie de santé.

Le réseau "Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network" (BMT CTN), financé par les Instituts américains de la santé (NIH), regroupe plus de 100 centres de greffe et travaille en collaboration avec le centre pour la recherche internationale de greffe de moelle (CIBMTR) sur ce sujet. Une étude de phase III, randomisée multicentrique, BMT CTN 1101(NCT01597778) a débuté en juin 2012 et est actuellement en cours pour comparer la

survie sans progression à 2 ans (PFS) après greffe haploidentique ou greffe de sang placentaire et évaluer le rapport coût efficacité de ces deux alternatives (80).

Les patients admissibles consentants fourniront des informations de l'assurance maladie pour permettre un calcul des coûts médicaux directs remboursés. Ils donneront également leurs coûts personnels comme le temps consacré à leurs soins, et rempliront un questionnaire sur la qualité de vie liée à la santé. L'analyse coût efficacité sera menée selon différentes perspectives : celles des patients, des payeurs de soins et de la société. Les résultats de cette étude qui devrait recruter 410 patients au total sont attendus pour juin 2018. Cette analyse est particulièrement importante puisqu'il s'agira de la première évaluation exhaustive du rapport coût-efficacité de ces deux approches selon différents points de vue (81).

Après avoir analysé les changements de pratiques récents, l'association internationale « World Marrow Donor Association » (WMDA) regroupant tous les registres et la plupart des établissements de conservation de sang de cordon, recommandent d'optimiser le fonctionnement des banques en :

- Privilégiant la qualité plutôt que la quantité des unités de sang placentaire prélevées et stockées,
- Diminuant les coûts.

En effet, si la greffe haploidentique se révèle être la meilleure option d'un point de vue économique, certaines structures vont vivre de profonds changements. Plusieurs questions se poseraient au niveau mondial :

- Quel serait le devenir du réseau international de centres de greffe et de banques de sang placentaire Eurocord-Netcord fondé en 1995 ?
- Au-delà des coûts de fonctionnement du réseau, que ferions-nous des 400 000 unités de sang placentaire conservées dans plus de 100 banques mondiales (82) ?
- Quelles seront les nouvelles recommandations de l'association internationale WMDA?

En France, plus de 30 000 unités de sang placentaires sont stockées dans les 5 banques du réseau français de sang placentaire (RFSP) qui comprend également 27 maternités partenaires de ces banques (Figure 55).

**Banques et maternités du Réseau Français de Sang Placentaire (RFSP)
situation décembre 2014**



Figure 55 : Carte du Réseau Français de Sang Placentaire (situation en Décembre 2014) (83)

Si le Plan cancer 2009-2013 a financé le développement du réseau RFSP, le Plan cancer 2014-2019 a comme objectif : « d’améliorer l’efficience du réseau de sang placentaire » (83, 84).

Dans les prochaines années, la politique de l’Agence de la Biomédecine et de l’Etablissement Français du Sang en charge de piloter ce réseau, devra nécessairement s’adapter au développement de la greffe haploidentique aux dépens du sang placentaire.

CONCLUSION

La greffe haploidentique est une nouvelle option pour les patients, synonyme d'une plus grande chance de survie. Actuellement considérée comme une greffe alternative en cas de non disponibilité d'un donneur HLA compatible, la greffe haploidentique a de nombreux avantages à faire valoir. Il est fort probable que le donneur familial HLA identique restera la première intention pendant plusieurs années.

Néanmoins, la greffe haploidentique pourrait rapidement prendre la place des autres alternatives : sang placentaire et mismatch HLA 9/10 voire même être préférée au donneur non apparenté HLA identique 10/10 chez le sujet âgé.

Plusieurs publications comparant la greffe haploidentique à la greffe de sang placentaire montrent des résultats comparables, voire meilleurs en termes de survie. Même si ces résultats très prometteurs sont bien évidemment à vérifier de manière prospective sur un nombre plus important de patients, l'engouement pour la greffe haploidentique a déjà commencé en Europe.

L'un des principaux avantages de cette technique est d'élargir le nombre de donneurs potentiels pour garantir l'accès à l'allogreffe. Le but ultime est de trouver un donneur pour chaque patient, y compris pour les populations ethniques mal représentées dans les fichiers internationaux en raison des disparités HLA entre ces populations et la population caucasienne.

De plus, le donneur haploidentique familial peut être trouvé plus facilement et rapidement parmi la fratrie mais également les parents ou les enfants du patient. Par conséquent, le délai entre le lancement de la procédure et la réalisation de l'allogreffe est extrêmement raccourci ce qui peut être déterminant dans certaines situations d'urgence du type leucémie aiguë.

Au-delà de gagner un temps précieux pour certains patients, la greffe haploidentique est plus intéressante sur un plan organisationnel et économique. Le moindre coût et la facilité pour trouver un donneur haploidentique vont probablement favoriser l'essor de ce type de greffe dans le monde entier, et particulièrement dans les pays en développement, qui n'ont pas les moyens de mettre en place et d'entretenir une banque de donneurs non apparentés ou d'interroger des fichiers internationaux en raison du coût prohibitif.

Au vu de ses nombreux avantages, la greffe haploidentique pourrait être considérée dans les années à venir pour tout patient ne disposant pas d'un donneur familial identique. Par conséquent, les équipes de greffe pourraient être amenées à évaluer le bénéfice risque pour chaque patient en fonction du diagnostic et du temps dont elle dispose. La mise au point de cette technique innovante est donc un grand pas vers une médecine personnalisée.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Sites de production de l'hématopoïèse (4)	12
Figure 2 : Les compartiments de l'hématopoïèse (5).....	13
Figure 3 : Comparaison de l'hématopoïèse normale et pathologique (6)	14
Figure 4 : Localisation de l'haplotype HLA : ensemble de gènes localisés sur un segment du bras court du chromosome 6 (7)	15
Figure 5 : Protéines et gènes correspondants du système HLA (8).....	16
Figure 6 : Codominance des gènes HLA de classe I et II (9).....	16
Figure 7 : Transmission des gènes HLA. Notions de phénotype et d'haplotype (8).....	17
Figure 8 : Nomenclature du système HLA (8).....	17
Figure 9 : Evolution de la répartition des indications d'allogreffe entre 1998 et 2013 (11).....	19
Figure 10 : Comparaison des différentes sources de CSH (12)	22
Figure 11 : Evolution du pourcentage d'allogreffes réalisées après conditionnement d'intensité réduite par rapport au nombre totale d'allogreffe (11).....	24
Figure 12 : Répartition des indications en 2013 des allogreffes RIC (n=932 patients) (11)	24
Figure 13 : Proposition d'algorithme pour le choix d'un donneur (13).....	26
Figure 14 : Séquence d'apparition des complications post allogreffe (15).....	27
Figure 15 : GVH aiguë cutanée de grade I (16).....	28
Figure 16 : Probabilité de survie en fonction du grade de GVH selon la classification de Glucksberg (18)	29
Figure 17 : GVH chronique : Atteinte des muqueuses endobuccales (lichen) (16).....	30
Figure 18 : Taux de rechute (A), mortalité (B) et survie (C) sans maladie en fonction de la sévérité de la GVH chronique (20)	30
Figure 19 : Principaux facteurs de risque de complications à long terme après allogreffe (21).....	31
Figure 20 : Incidences de GVH aiguë I-IV et III-IV et GVH chronique limitée + extensive et extensive uniquement (28).....	35
Figure 21 : Survie sans évènement des patients en fonction du statut de leur maladie (30)	35
Figure 22 : Incidences cumulées de GVH aiguë de grade II-IV et III-IV (graphique A) et GVH chronique limitée + extensive et extensive uniquement (graphique B) (31)	36
Figure 23 : Probabilité de survie globale (OS) et de survie sans maladie (DFS) en fonction du risque de la maladie. (31).....	37
Figure 24 : Structure du cyclophosphamide (33)	38
Figure 25 : Les voies métaboliques du cyclophosphamide (34).....	38
Figure 26 : Mécanisme d'action du cyclophosphamide (34).....	38
Figure 27 : Différence de sensibilité des cellules à l'effet du cyclophosphamide (34)	39

Figure 28 : Proposition de mécanisme d'action du cyclophosphamide à fortes doses post-greffe (37)	40
Figure 29 : Protocole greffe haploidentique RIC Johns Hopkins (40)	40
Figure 30 : Incidences cumulées de GVH aiguë et chronique en fonction de la posologie de Cy-HDPG (40)	41
Figure 31 : Taux de mortalité non liée à la rechute (NRM) et rechutes à 3 ans après greffe haplo identique RIC avec CY-HDPG (42)	41
Figure 32 : Taux de survie globale (OS) et survie sans évènement (EFS) en fonction du diagnostic après greffe haplo identique RIC avec Cy-HDPG (42)	42
Figure 33 : Survie sans évènement en fonction du degré de mismatch (42)	42
Figure 34 : Survie sans maladie DFS à 1 an après greffe haplo identique MAC (43)	43
Figure 35 : Incidences cumulées d'infections virales, bactériennes et fongiques post greffe haploidentique avec Cy-HDPG (47)	47
Figure 36 : Incidences des complications infectieuses après greffe Haplo Cy-HDPG avec greffon médullaire ou CSP (48)	47
Figure 37 : Complications infectieuses chez des patients allogreffés avec donneur haploidentique ayant ou non déclarés une GVH aiguë de grade II-IV (49)	48
Figure 38 : Proposition d'arbre décisionnel pour sélectionner un donneur haploidentique (58)	50
Figure 39 : Incidence cumulée de rechutes en fonction du type de donneur (44)	54
Figure 40 : Probabilité de survie sans maladie (DFS) à 2 ans en fonction du type de donneur (44)	54
Figure 41 : Incidences cumulées de GVH en fonction du type de donneur. A: GVH aiguë II-IV, B: GVH aiguë sévères III-IV C: GVH chronique extensive D: GVH chronique sévère selon classification du NIH (44)	55
Figure 42 : Incidences cumulées de GVH aiguë et GVH chronique modérée –sévère en fonction du type de donneur (69)	57
Figure 43 : Taux de rechute en fonction du type de donneur (69)	57
Figure 44 : Mortalité liée à la procédure en fonction du type de donneur (69)	57
Figure 45 : Taux de survie en fonction du type de donneur (69)	58
Figure 46 : Résultats en fonction du type de donneur MRD, MUD et Haplo (70)	58
Figure 47 : probabilité de survie sans progression à 3 ans chez les patients en rémission en fonction du type de donneur MRD, MUD ou Haplo (70)	59
Figure 48 : Probabilité de survie sans maladie en fonction du type de donneur haploidentique ou apparenté HLA identique (69)	59
Figure 49 : Incidence cumulée de GVH aiguë II-III après DLI (75)	63
Figure 50 : Survie globale à 2 ans après DLI en fonction du type de la pathologie (75)	63
Figure 51 : Nombre de greffe haploidentique et de sang placentaire par an en Europe sur la période 1998 – 2013 (78)	65

Figure 52 : Indications par type de greffe en 2013. (b) haplo (d) sang placentaire (78).....	66
Figure 53 : Répartition géographique des différents types de greffe en Europe en 2013. TR taux de greffe par 10 millions d'habitants. (78)	66
Figure 54 : Arbre décisionnel pour le choix d'un donneur et de la source de greffon (12)	68
Figure 55 : Carte du Réseau Français de Sang Placentaire (situation en Décembre 2014) (83)	71

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Différents types de greffes	18
Tableau 2 : Les grandes étapes de l'allogreffe	20
Tableau 3 : Stades et grades de gravité en fonction de l'altération des organes cibles (17).....	27
Tableau 4 : Caractéristiques des 5 groupes de patients (69)	56
Tableau 5 : Résultats de la greffe haploidentique de différentes équipes (71).....	60
Tableau 6 : Synthèse des données comparant la greffe Haploidentique avec Cy-HDPG à la greffe de sang placentaire (77).....	65
Tableau 7 : Comparaison des modalités pratiques en fonction du type de donneur : MUD, DUCB et Haploidentique avec Cy-HDPG (87).....	67

Bibliographie

1. Chaibi, Pascal, Service de Médecine Interne – Gériatrie du Professeur Piette Hopital Charles Foix Ivry sur seine. Hématopoïèse et vieillissement. *Faculté de médecine Pierre et Marie CURIE (FMPMC Pitié-Salpêtrière CHUPS JUSSIEU)*. [En ligne] <http://www.chups.jussieu.fr/polys/capacites/capagerontodocs/annefondamentale/hematopoieseViellissement.pdf>.
2. *Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine – version 2015*. [En ligne] <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/>.
3. Hématopoïèse. *Réseau Pédagogique de la Faculté de Rennes*. [En ligne] septembre 2013. https://facmed.univ-rennes1.fr/wkf/stock/RENNES20131015091629gacHematopoiese_L2-UE6_30SEPT_-_14OCT2013_4heures_bis.pdf.
4. Sites de production de l'hématopoïèse. *wikipedia*. [En ligne] http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/6/63/Hematopoesis_EN.svg/1280px-Hematopoesis_EN.svg.png.
5. Chakroun, Nozha. Les compartiments de l'hématopoïèse. *Cours d'histologie générale : sang et hématopoïèse Faculté de Médecine de Sfax*. [En ligne] http://www.dematice.org/ressources/PCEM1/Histologie/P1_histo_012/co/Module_sang_12.html.
6. *Stem cells, cancer and cancer stem cells*. Reya, Thannishtha. 2001, Nature.
7. Cambridge University Press. Gene map of the HLA region. *Expert Reviews in Molecular Medicine*. [En ligne] 2003. http://journals.cambridge.org/fulltext_content/ERM/ERM5_07/S1462399403005957sup001.pdf.
8. Eliaou. IMMUNITE ADAPTATIVE :STRUCTURE RECONNUES (CMH ET ANTIGÈNES). *Faculté de Médecine Montpellier - Nîmes*. [En ligne] 2007. http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_1/PCEM2/mod-base/MB7_Bio_Med/Ressources_locales/IMMUNO/I5-CMH_et_AG_v2.pdf.
9. *wikipedia*. MHC expression. *wikipedia*. [En ligne] 2009. http://en.wikipedia.org/wiki/File:MHC_expression.svg#file.
10. *Avancées thérapeutiques majeures et nouvelles perspectives en onco-hématologie*. Bay, Jacques-Olivier. 2013, Bulletin du Cancer, pp. 587-599.
11. Le rapport médical et scientifique du prélèvement et de la greffe en France 2013. *Agence de biomédecine*. [En ligne] <http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2013/donnees/cellules/04-national/synthese.htm>.
12. *Optimal stem cell source for allogeneic stem cell transplantation for hematological malignancies*. Cheuk, Daniel. 2013, World Journal of Transplantation, pp. 99-112.
13. Perumbeti, Ajay. Hematopoietic Stem Cell Transplantation . *Medscape*. [En ligne] 31 mars 2014. <http://emedicine.medscape.com/article/208954-overview#aw2aab6b2>.

14. *Hematopoietic stem cells allogeneic transplant - part 1*. Forcade, Édouard. 2013, *Hématologie*, pp. 288-296.
15. *Late pulmonary, cardiovascular, and renal complications after hematopoietic stem cell transplantation and recommended screening practices*. Tichelli, André. 2008, *ASH Education Book*, pp. 125-133.
16. *Graft-versus-Host Disease*. Ferrara, James. 2009, *Lancet*, pp. 1550–1561.
17. *Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors*. Glucksberg. 1974, *Transplantation*, pp. 295–304.
18. *Prospective evaluation of 2 acute graft-versus-host (GVHD) grading systems: a joint Société Française de Greffe de Moëlle et Thérapie Cellulaire (SFGM-TC), Dana Farber Cancer Institute (DFCI), and International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) pros*. Cahn, Jean-Yves. 2005, *Blood*, pp. 1495–1500.
19. *National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report*. Filipovitch, Alexandra. 2005, *Biol Blood Marrow Transplant*, pp. 945-955.
20. *Severity of chronic graft-versus-host disease: association with treatment-related mortality and relapse*. Lee, Stephanie. 2002, *Blood*, pp. 406-414.
21. *Long-term complications and side effects after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: an update*. Mohty. 2011, *Blood Cancer Journal*, pp. 1-5.
22. *Hematopoietic stem cells allogeneic transplant - part 2*. Forcade, Édouard. 2013, *Hématologie*, pp. 342-347.
23. *Haploidentical hematopoietic cell transplantation*. Koh & Chao. 2008, *Bone marrow Transplantation*, pp. S60-63.
24. *Haploidentical transplantation for hematologic malignancies: where do we stand?* Fuchs, Ephraim. 2012, *Ash education book - HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION I: EXPLOITING ALTERNATIVE DONORS*, pp. 230-236.
25. *Treatment of high-risk acute leukemia with T-cell-depleted stem cells from related donors with one fully mismatched HLA haplotype*. Aversa. 1998, *New England Journal of Medicine*, pp. 1186-93.
26. *Haploidentical allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults using CD3/CD19 depletion and reduced intensity conditioning: an update*. Bethge. 2008, *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, pp. 13–19.
27. *Haploidentical allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults using CD3/CD19 depletion and reduced intensity conditioning: a phase II study*. Federmann. 2012, *Haematologica*, pp. 1523-31.
28. *Treatment of Acute Leukemia with Unmanipulated HLA-Mismatched/Haploidentical Blood and Bone Marrow Transplantation*. Huang, Xiao-Jun. 2009, *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, pp. 257–265.

29. *Long-Term Follow-Up of Haploidentical Hematopoietic StemCell Transplantation Without In Vitro T Cell Depletion for the Treatment of Leukemia*. Wang. 2013, *Cancer*, pp. 978-985.
30. *Reduced-intensity conditioning therapy with busulfan, fludarabine, and antithymocyte globulin for HLA-haploidentical hematopoietic cell transplantation in acute leukemia and myelodysplastic syndrome*. Lee, Kyoo-Hyung. 2011, *Blood*, pp. 2609-2617.
31. *Haploidentical, unmanipulated, G-CSF-primed bone marrow transplantation for patients with high-risk hematologic malignancies*. Di Bartolomeo, Paolo. 2013, *Blood*, pp. 849-857.
32. *Ji S-Q, Chen H-R, Yan H-M, et al. Anti-CD25 monoclonal antibody (basiliximab) for prevention of graft-versus-host disease after haploidentical bone marrow transplantation for hematological malignancies*. . Ji. 2005, *Bone Marrow Transplant*, pp. 349-354.
33. Wikipedia - cyclophosphamid. *Wikipedia*. [En ligne] <http://en.wikipedia.org/wiki/File:Cyclophosphamid.svg>.
34. *Cyclophosphamide and cancer: golden anniversary*. Emadi, Ashkan. 2009, *Nature Reviews Clinical Oncology*, pp. 638–647.
35. VIDAL. *VIDAL Base de données en ligne des prescripteurs libéraux*. [En ligne] 2015. <http://www.vidal.fr/>.
36. Académie nationale de Pharmacie. *Le dictionnaire de l'académie nationale de Pharmacie*. *Académie nationale de Pharmacie*. [En ligne] <http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Acadpharm:Accueil>.
37. *Post-Transplantation Cyclophosphamide for Tolerance Induction in HLA-Haploidentical Bone Marrow Transplantation*. Luznik. 2012, *Seminars in oncology*, pp. 683-693.
38. . *Improved early outcomes using a T cell replete graft compared with T cell depleted haploidentical hematopoietic stem cell transplantation*. Ciurea. 2012, *Biol Blood Marrow Transplant: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, pp. 1835-44.
39. *Haploidentical transplantation: repurposing cyclophosphamide*. Jones, RJ. 2012, *Biol Blood Marrow Transplant: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, pp. 1771-2.
40. *HLA-Haploidentical Bone Marrow Transplantation for Hematologic Malignancies Using Nonmyeloablative Conditioning and High-Dose, Posttransplantation Cyclophosphamide*. Luznik. 2008, *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, pp. 641–650.
41. *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*. Brunstein, Claudio. 2011, *Blood*, pp. 282-288.
42. *Treatment of hematological malignancies with nonmyeloablative, HLA-haploidentical bone marrow transplantation and high dose, post-transplantation cyclophosphamide*. Munchel, Ashley. 2011, *Best Practice & Research Clinical Haematology*, pp. 359–368.

43. *Unmanipulated Haploidentical Bone Marrow Transplantation and Posttransplantation Cyclophosphamide for Hematologic Malignancies after Myeloablative Conditioning*. Raiola. 2013, Biol Blood Marrow Transplant, pp. 117-122.
44. *T-Cell-Replete HLA-Haploidentical Hematopoietic Transplantation for Hematologic Malignancies Using Post-Transplantation Cyclophosphamide Results in Outcomes Equivalent to Those of Contemporaneous HLA-Matched Related and Unrelated Donor Transplantation*. Bashey. 2013, Journal of Clinical Oncology, pp. 1310-1316.
45. *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.*: Solomon. 2012, Biology Blood Marrow Transplantation, pp. 1859-66.
46. *Greffes de cellules souches hématopoïétiques à partir d'un donneur haplo-identique : recommandations de la SFGM-TC (première partie)*. Blaise. 2014, Pathologie Biologie, pp. 180-184.
47. *Infections after T-replete haploidentical transplantation and high-dose cyclophosphamide as graft-versus-host disease prophylaxis*. Crocchiolo. 2015, Transplant Infectious Disease, pp. 242–249.
48. *Bone Marrow Compared with Peripheral Blood Stem Cells for Haploidentical Transplantation with a Nonmyeloablative Conditioning Regimen and Post-transplantation Cyclophosphamide*. Castagna. 2014, American Society for Blood and Marrow Transplantation, pp. 724-729 .
49. *Nonmyeloablative conditioning, unmanipulated haploidentical SCT and post-infusion CY for advanced lymphomas*. Castagna. 2014, Bone Marrow Transplantation, pp. 1475–1480.
50. *Greffes de cellules souches hématopoïétiques à partir d'un donneur haploidentique : recommandations de la SFGM-TC (deuxième partie)*. Nguyen. 2014, Pathologie Biologie, pp. 185-189.
51. *High risk of graft failure in patients with anti-HLA antibodies undergoing haploidentical stem-cell transplantation*. Ciurea. 2009, Transplantation , pp. 1019-24.
52. *Tolerogenic effect of non-inherited maternal antigens in hematopoietic stem cell transplantation*. Hirayama. 2012, Frontiers in Immunology, p. 135.
53. *Effect of tolerance to noninherited maternal antigens on the occurrence of graft-versus-host disease after bone marrow transplantation from a parent or an HLA-haploidentical sibling*. Rood, Van. 2002, Blood, pp. 1572-1577.
54. *Survival after T cell-depleted haploidentical stem cell transplantation is improved using the mother as donor*. Stern. 2008, Blood, pp. 2990-2995.
55. *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*. Wang. 2013, Cancer, pp. 978-985.
56. *Nonmyeloablative HLA-haploidentical bone marrow transplantation with high-dose posttransplantation cyclophosphamide: effect of HLA disparity on outcome*. Kasamon. 2010, American Society for Blood and Marrow Transplantation, pp. 482-489.

57. *Improved survival with inhibitory killer immunoglobulin receptor (KIR) gene mismatches and KIR haplotype B donors after nonmyeloablative, HLA-haploidentical bone marrow transplantation.* Symons. 2010, *Biol Blood Marrow Transplant*, pp. 533-42.
58. *Donor selection in T cell-replete haploidentical hematopoietic stem cell transplantation: knowns, unknowns, and controversies.* Ciurea. 2013, *Biol Blood Marrow Transplant*, pp. 180–4.
59. *European guidelines for diagnosis and treatment of adenovirus infection in leukemia and stem cell transplantation: summary of ECIL-4 (2011).* Matthes-Martin. 2012, *Transplant Infectious Disease*, pp. 555-63.
60. *ECIL 3-2009 update guidelines for antifungal management.* Castagna. 2012, *Bone Marrow Transplant*, p. 866.
61. *Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia.* Styczynski. 2009, *Bone marrow Transplantation*, pp. 757-70.
62. *Conduite à tenir devant une réactivation ou une infection à virus respiratoire syncytial, herpèsvirus 6 et adénovirus après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.* Deconinck. 2013, *Pathologie Biologie*, pp. 149–151.
63. *Prise en charge d'une réactivation/infection à CMV chez l'allogreffé et prise en charge de la réactivation EBV/syndrome lymphoprolifératif à EBV chez l'allogreffé de cellules souches hématopoïétiques.* Bay. 2013, *Pathologie Biologie*, pp. 152–154.
64. *Comparison of Outcomes of HLA-Matched Related, Unrelated, or HLA-Haploidentical Related Hematopoietic Cell Transplantation following Nonmyeloablative Conditioning for Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma.* Burroughs. 2008, *Biology Blood Marrow Transplantation*, pp. 1279-1287.
65. *Unmanipulated haploidentical BMT following non-myeloablative conditioning and post-transplantation CY for advanced Hodgkin's lymphoma.* Raiola. 2014, *Bone Marrow Transplantation*, pp. 190–194.
66. *2015 Garciaz S, Familial haploidentical challenging unrelated donor Allo-SCT in advanced non-Hodgkin lymphomas when matched related donor is not available.* Garciaz. 2015, *Bone marrow Transplantation*, pp. 1-3.
67. *Outcomes of nonmyeloablative (NMA) haploidentical blood or marrow transplantation (haploBMT) with high-dose posttransplantation cyclophosphamide (PT/Cy) for lymphoma.* Kasamon. 2013, *Blood*, pp. 2091 - 2091.
68. *A survey on unmanipulated haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in adults with acute leukemia.* Piemontese. 2015, *Leukemia*, pp. 1069–1075.
69. *Unmanipulated Haploidentical Transplants Compared with Other Alternative Donors and Matched Sibling Grafts.* Raiola. 2014, *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, pp. 1463-1464.

70. *Similar transplantation outcomes for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome patients with haploidentical versus 10/10 human leukocyte antigen-matched unrelated and related donors.* Di-stasi. 2014, American Society for Blood and Marrow Transplantation, pp. 1975-81.
71. *An overview of conditioning regimens for haploidentical stem cell transplantation with post-transplantation cyclophosphamide.* Shabbir-Moosajee. 2015, American Journal of Hematology, pp. 541-548.
72. *Incidence, risk factors and clinical outcome of leukemia relapses with loss of the mismatched HLA after partially incompatible hematopoietic stem cell transplantation.* Crucetti. 2015, Leukemia, pp. 1143-1152.
73. *Late-onset hemorrhagic cystitis after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in patients with advanced leukemia: differences in ATG dosage are key.* Fu. 2013, International Journal of Hematology, pp. 89-95.
74. *KIR B haplotype donors confer a reduced risk for relapse after haploidentical transplantation in children with ALL.* Oevermann. 2014, Blood, pp. 2744-7.
75. *DLI after haploidentical BMT with post-transplant CY.* Ghiso. 2015, Bone Marrow Transplantation, pp. 56-61.
76. *Comparison of outcomes after unrelated cord blood and unmanipulated haploidentical stem cell transplantation in adults with acute leukemia.* Ruggeri. 2015, Leukemia, pp. 1-10.
77. *Unrelated Cord Blood Compared With Haploidentical Grafts in Patients With Hematological Malignancies.* El-cheikh. 2015, Cancer, pp. 1809-1816.
78. *Hematopoietic SCT in Europe 2013: recent trends in the use of alternative donors showing more haploidentical donors but fewer cord blood transplants.* Passweg. 2015, Bone Marrow Transplantation, pp. 476-482.
79. *"No donor"? Consider a haploidentical transplant.* Ciurea. 2015, Blood Reviews, pp. 63-70.
80. Wisconsin, Medical College of. *Clinical Trials Double Cord Versus Haploidentical (BMT CTN 1101).* Clinical Trials Gov. [En ligne] 2015. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01597778>.
81. *Design of a cost-effectiveness analysis alongside a randomized trial of transplantation using umbilical cord blood versus HLA-haploidentical related bone marrow in advanced hematologic cancer.* Roth. 2014, Journal of Comparative Effectiveness Research, pp. 135-144 .
82. *Les cellules souches du sang de cordon ombilical : utilisation actuelle et perspectives en médecine régénérative.* Gluckman. 2009, Médecine de la Reproduction, Gynécologie Endocrinologie, pp. 28-34.
83. Biomédecine, Agence de. Réseau Français de Sang Placentaire. *Agence de Biomédecine.* [En ligne] 2015. <http://www.agence-biomedecine.fr/Le-reseau-francais-de-sang,156>.
84. Cancer, INCa - Institut National du. *Plan cancer 2014-2019.* 2014.
85. *Marrow transplantation from related donors other than HLA-identical siblings.* Beatty PG et al. 1985. N Engl J Med. 313(13):765-71.

86. *Effect of HLA compatibility on engraftment of bone marrow transplants in patients with leukemia or lymphoma.* Anasetti C et al. 1989. *N Engl J Med.* 320(4):197–204.

87. *T-cell replete haploidentical donor transplantation using post-transplant CY: an emerging standard-of-care option for patients who lack an HLA-identical sibling donor.* Bashey and Solomon. 2014. *Bone Marrow Transplantation.* 49, 999–1008.

ANNEXE A : Tableau Principaux conditionnements de greffes haploidentiques en développement chez l'adulte (46).

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

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

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2014 /2015

Nom : DE BOUVERE

Prénom : Fiona

Titre de la thèse : GREFFES DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏÉTIQUES A PARTIR D'UN DONNEUR HAPLOIDENTIQUE : UN CHANGEMENT DE PARADIGME

Mots-clés : ALLOGREFFE, CELLULES SOUCHES HEMATOPOÏÉTIQUES, HAPLOIDENTIQUE, CYCLOPHOSPHAMIDE

Résumé : La greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques représente sans doute l'immunothérapie cellulaire qui a le plus démontré son efficacité en conduisant des patients atteints d'hémopathies malignes à la totale guérison. Cette approche est à l'origine fondée sur l'utilisation de greffons issus de donneurs compatibles sélectionnés dans l'entourage familial ou à partir d'une banque de donneurs phénoïdiques, et sur l'emploi de protocoles de conditionnement, myéloablatif ou non, préalablement à la greffe. Malgré un élargissement de cette technique grâce à l'emploi de sang placentaire, un besoin médical restait non satisfait, qui a encouragé la recherche de procédés permettant l'allogreffe à partir de donneurs haploïdiques. Plusieurs approches sont envisagées, parmi lesquelles l'utilisation du cyclophosphamide à forte dose en post-greffe afin d'assurer une immunomodulation propre à prévenir les redoutables conflits entre cellules du donneur et du receveur : en effet, du fait même de son mode d'activation, le cyclophosphamide permet une déplétion spécifique des lymphocytes T alloréactifs, tout en respectant les lymphocytes B et les lymphocytes T anti-infectieux quiescents. Les axes d'optimisation de cette approche portent sur le choix du donneur, du greffon et de la dose cellulaire, du conditionnement avant greffe, et du traitement prophylactique de la réaction du greffon contre l'hôte. Le développement de la greffe haploïdique suscite aujourd'hui l'intérêt des hématologues, car cette technique représente une nouvelle option thérapeutique prometteuse, synonyme d'une plus grande chance de survie pour certains patients, à moindre coût pour la société.

Membres du jury :

Président : Mme GRAS Hélène, Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie, Université de Lille 2

Assesseur : Mme DUPONT-PRADO Annabelle, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Faculté de Pharmacie, Université de Lille 2

Membre extérieur : Mme LABYT Charlotte, Docteur en Pharmacie, Pharmacien – Qualité & Réglementaire chez Accord Healthcare