

# onco

REVUE MULTIDISCIPLINAIRE D'ONCOLOGIE ET  
HÉMATOLOGIE

# hemato

[www.oncohemato.be](http://www.oncohemato.be)

Allogreffes de cellules  
souches hématopoïétiques  
après conditionnements  
réduits comme traitement  
de certaines pathologies  
hématologiques malignes  
Sophie Servais, Frédéric Baron

Euthanasie: possible ou  
impossible?  
Dirk Schrijvers

Dépistage du cancer du  
côlon: les selles sont-elles un  
sujet tabou en Flandre?  
Guido Van Hal, Sarah Hoeck,  
Sofie Van Roosbroeck

Retrouvez Onco-Hemato  
sur internet



Plus d'info: p.23

**Tarceva**<sup>®</sup>  
erlotinib



# Allogreffes de cellules souches hématopoïétiques après conditionnements réduits («minigreffes») comme traitement de certaines pathologies hématologiques malignes

Sophie Servais<sup>1,2</sup> et Frédéric Baron<sup>1,2</sup>

1. Département de Médecine, Service d'Hématologie, CHU de Liège, ULg

2. Giga-Research, Section Hématologie, ULg

**Keywords:** reduced intensity conditioning – hematopoietic stem cell transplant – graft-versus-tumor effects

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est un traitement efficace, proposé pour la prise en charge d'un grand nombre de pathologies hématologiques malignes. Le concept des allogreffes de cellules souches hématopoïétiques après un conditionnement réduit (appelées «minigreffes») repose sur deux principes essentiels: une toxicité moindre du conditionnement limitant la morbidité et la mortalité reliées à la greffe et l'immunothérapie antitumorale (effet «greffe-versus-tumeur») comme mécanisme principal de l'éradication des cellules malignes. Les minigreffes ont démontré des résultats encourageants dans de nombreuses pathologies hématologiques malignes. Elles permettent aux patients inéligibles pour une greffe de cellules souches conventionnelle avec un conditionnement myéloablatif de bénéficier de l'effet (potentiellement curatif) de la greffe contre la tumeur. Au travers de cet article, nous proposons une revue de la littérature concernant les fondements conceptuels des minigreffes de cellules souches hématopoïétiques, les particularités de ce type de greffes, les effets secondaires possibles, les résultats obtenus dans plusieurs pathologies hématologiques malignes ainsi que les indications actuellement reconnues.

## Introduction

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) après un conditionnement myéloablatif (allogreffe conventionnelle) est un traitement efficace, proposé pour un grand nombre de pathologies hématologiques malignes. Cette procédure thérapeutique est malheureusement associée à une morbidité et une mortalité significatives, en particulier chez les patients âgés de plus de 50 ans, chez ceux souffrant de comorbidités ou chez ceux ayant reçu des traitements antérieurs lourds. C'est pourquoi cette option thérapeutique est souvent réservée aux patients jeunes (< 50-55 ans) et sans comorbidités (1). Initialement, le

concept de l'allogreffe de CSH reposait sur l'administration de fortes doses de radio-chimiothérapie dans le but d'éradiquer un maximum de cellules hématologiques tumorales, alors que l'infusion de CSH allogéniques n'avait comme unique objectif que la substitution médullaire, indemne de toute contamination, nécessaire après cette myéloablation létale (1).

Cependant, on a rapidement observé que les cellules immunitaires du donneur présentes dans le greffon étaient responsables de réactions antitumorales, désignées par le terme «effet greffe-versus-tumeur» (GVT) (2). Ceci a conduit plusieurs équipes à imaginer des protocoles de conditionnements réduits ou non myéloablatifs, appelés «minigreffes». Ces minigreffes sont associées à une morbidité/mortalité liée à la transplantation moindre en comparaison aux allogreffes conventionnelles et permettent dès lors aux patients inéligibles pour ces dernières de bénéficier de l'effet GVT potentiellement curatif. Cela est très important vu que l'âge moyen au moment du diagnostic des patients atteints d'une pathologie hématologique maligne est supérieur à 60 ans (1).

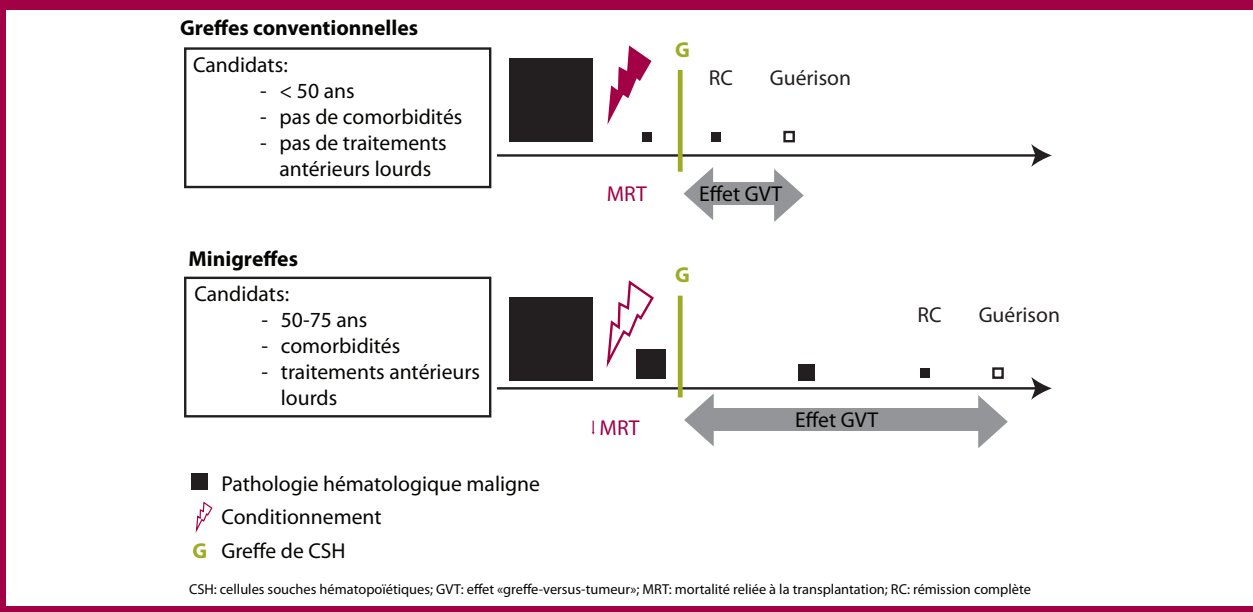
## Principes généraux des minigreffes

Par comparaison aux allogreffes conventionnelles de CSH après un conditionnement myéloablatif, le concept des minigreffes se base sur deux principes essentiels (**Figure 1**):

- une toxicité moindre du conditionnement limitant la morbidité et la mortalité liées à la greffe;
- l'éradication tumorale reposant essentiellement sur l'effet GVT.

### Figure 1: Comparaison des allogreffes conventionnelles et des minigreffes de CSH.

Le conditionnement moins toxique des minigreffes se traduit par une mortalité liée à la transplantation plus faible. L'effet antitumoral des allogreffes conventionnelles de CSH repose à la fois sur la destruction des cellules tumorales par les fortes doses de radio-chimiothérapie et sur l'effet GVT. En ce qui concerne les minigreffes, l'éradication tumorale repose essentiellement sur l'effet GVT. Il est donc possible d'attendre plusieurs mois avant d'obtenir une rémission complète en cas de minigreffes.



### Une moindre toxicité des conditionnements réduits ou non myéloablatifs

Les régimes de conditionnements réduits sont basés sur différents agents de chimiothérapie ou d'immunomodulation (fludarabine, cyclophosphamide, doses intermédiaires de busulfan, de melphalan ou de thiothepa, sérum anti-lymphocytaire), utilisés seuls (fludarabine) ou en association, combinés ou non à une irradiation corporelle totale (ICT) à faible dose (2Gy) ou à une irradiation lymphoïde totale (3, 4). Ils ne sont pas tous équivalents et leur intensité est variable, allant de conditionnements très peu myélosuppresseurs (dits «non myéloablatifs») à des conditionnements plus intenses (dits «réduits»), bien que d'intensité moindre en comparaison aux conditionnements conventionnels.

Ces protocoles des minigreffes ont été conçus dans le but de limiter la toxicité non hématologique et d'induire une myélosuppression moins sévère et réversible (5). Ils induisent moins de mucites sévères et les atteintes tissulaires organiques (tractus gastro-intestinal, rein, foie, poumons) sont également moins fréquentes (6) qu'avec les conditionnements conventionnels. Aussi, les conditionnements très peu intenses dits «non myéloablatifs» (tels que la combinaison d'une ICT 2Gy et de faibles doses de fludarabine) n'induisent pas de pancytopenies profondes. Ainsi, chez un grand nombre de patients, le taux de neutrophiles reste supérieur à  $0,5 \times 10^9/L$  durant la période post-greffe et la durée de la neutropénie est relativement

courte (durée moyenne de 13 jours) (7). Ceci est associé à une incidence plus faible d'infections bactériennes précoces (sans modification de l'incidence des infections fongiques invasives ni des virémies à CMV) (8). Les besoins transfusionnels en globules rouges et en plaquettes après la greffe sont également moindres (7, 9). La faible myélosuppression induite après ces protocoles de minigreffes a ainsi permis de réduire la durée de l'hospitalisation après la greffe et, dans certains cas, a même permis la prise en charge du patient en ambulatoire.

En termes de survie, ces conditionnements, moins toxiques, sont associés à une mortalité liée à la transplantation (MRT) moindre que les allogreffes conventionnelles après un conditionnement myéloablatif (6, 10, 11). Les minigreffes ont donc permis d'étendre les indications d'allogreffe de CSH aux patients plus âgés (jusque 70-75 ans) ou souffrant d'une pathologie organique préexistante.

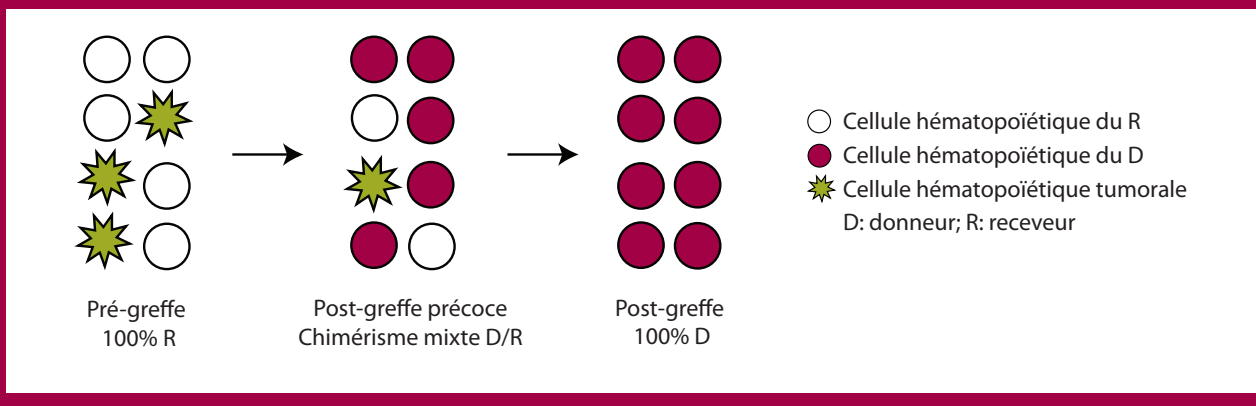
Ces régimes de conditionnement réduit n'ont cependant qu'une activité antitumorale faible ou modérée, mais induisent une immunosuppression suffisante pour permettre la prise de greffe initiale et l'effet GVT (12).

### L'immunothérapie antitumorale comme mécanisme principal de l'éradication des cellules malignes dans les minigreffes

Il a été démontré, au cours des dernières années, que la greffe elle-même était responsable de réactions antitumorales

## Figure 2: Chimérisme hématopoïétique mixte transitoire après une minigreffe de CSH.

Les minigreffes se caractérisent par un état initial de chimérisme mixte (coexistence dans la moelle osseuse de cellules hématopoïétiques du receveur et du donneur) avant d'évoluer progressivement vers un chimérisme complet du donneur. L'obtention d'un chimérisme complet du donneur est corrélée avec l'éradication tumorale.



médiées par les cellules immunitaires du donneur présentes dans le greffon (5). Ce concept est soutenu par différentes constatations cliniques, initialement observées dans le domaine de l'allogreffe conventionnelle de CSH (13, 14):

- les patients ayant reçu une greffe T-déplétée ou provenant d'un donneur syngénique (jumeau homozygote) ont un risque accru de rechute;
- les patients qui présentent des signes d'alloréactivité de la greffe contre l'hôte («maladie du greffon contre l'hôte») ont un risque moindre de rechute;
- l'infusion de lymphocytes du donneur peut induire une rémission complète chez un certain nombre de patients en rechute après allogreffe.

Cet effet GVT est essentiellement dû aux lymphocytes T du donneur; capables de reconnaître des antigènes majeurs ou mineurs d'histocompatibilité à la surface des cellules du receveur (et peut-être aussi des antigènes tumoraux spécifiques) (15). Des données récentes suggèrent également un rôle des cellules NK (particulièrement dans le cadre des allogreffes HLA-haplo-identiques) et peut-être des lymphocytes B du donneur (16).

Dans le cadre des minigreffes, l'activité antitumorale repose majoritairement sur cet effet GVT. Or cette réponse immuno-médiée nécessite un certain temps pour s'installer et pour permettre l'éradication tumorale totale. Il est ainsi possible d'attendre plus d'un an après la greffe avant d'observer une rémission complète chez le patient (17).

### Particularité des minigreffes: chimérisme hématopoïétique mixte transitoire

Par comparaison aux allogreffes conventionnelles après un conditionnement myéloablatif, les minigreffes sont caracté-

sées par un état initial de chimérisme mixte défini comme la coexistence dans la moelle osseuse de cellules hématopoïétiques du receveur et du donneur (**Figure 2**). La majorité des patients évolue progressivement vers un chimérisme complet du donneur. Il est démontré que l'obtention d'un chimérisme complet du donneur est corrélée avec un risque plus faible de progression ou de rechute de la pathologie hématologique maligne (18). En cas de chimérisme mixte persistant, il est parfois nécessaire d'envisager des stratégies permettant d'accélérer l'évolution vers un chimérisme complet du donneur, telles que l'infusion de lymphocytes du donneur.

L'évaluation du chimérisme hématopoïétique après une minigreffe est essentielle car elle est prédictive, non seulement du risque de rechute, mais également du risque de rejet de la greffe et de la maladie du greffon contre l'hôte (cf ci-dessous). La quantification du chimérisme est possible grâce à des techniques telles que l'hybridation fluorescente *in situ* (FISH) utilisant des sondes fluorescentes spécifiques des chromosomes X ou Y en cas de donneur et receveur de sexes différents, ou la «polymerase chain reaction» (PCR), basée sur des marqueurs micro-satellites, utilisable dans tous les cas.

### Complications possibles après les minigreffes

#### Rejet de greffe

Par comparaison aux allogreffes conventionnelles après un conditionnement myéloablatif, les minigreffes sont associées à un risque accru de rejet de greffe (de l'ordre de 5 à 10%). Un taux élevé de chimérisme du donneur pour les cellules T et les cellules NK un mois après la greffe est prédictif d'un risque de rejet de greffe réduit (3).

## Maladie du greffon contre l'hôte – «Grefte-versus-hôte» (GVH)

La GVH demeure une complication significative des mini-greffes. Elle est provoquée par la réactivité des cellules immunitaires du donneur présentes dans le greffon contre les organes sains du receveur. En considérant que le conditionnement réduit induit une réaction inflammatoire systémique plus modérée qu'après un conditionnement myéloablatif et que le chimérisme mixte peut entraîner un état d'immuno-tolérance, une incidence faible de GVH après minigreffes était initialement attendue. Cependant, un certain nombre d'études comparant les incidences de GVH aiguë et chronique après allogreffe avec conditionnement réduit versus conditionnement myéloablatif ont démontré des incidences de GVH aiguë et chronique relativement semblables après les deux types de greffes (9, 19). Par contre, de façon singulière, certains patients ayant bénéficié d'une minigreffe ont présenté une forme retardée de GVH aiguë (c'est-à-dire apparue après J100 post-greffe), survenant généralement concomitamment à la conversion d'un chimérisme mixte vers un chimérisme complet du donneur (3, 19). Comme mentionné ci-dessus, la survenue de GVH est corrélée avec l'effet GVT chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe conventionnelle (2). Compte tenu du fait que, dans le cadre des minigreffes, l'éradication tumorale repose essentiellement sur l'effet GVT, il est important d'évaluer l'impact de la GVH aiguë et chronique sur le risque de rechute et de progression après ce type de greffe en particulier. Ainsi, la survenue d'une GVH chronique semble corrélée avec un risque plus faible de rechute et améliore le taux de survie sans progression de façon significative (18, 20). Par contre, la survenue d'une GVH aiguë (quel qu'en soit le grade) n'a pas d'impact significatif sur l'incidence des rechutes/progressions après la greffe mais, au contraire, est associée à une mortalité reliée à la transplantation (MRT) accrue et une survie sans progression plus faible (18, 20).

## Efficacité antitumorale des minigreffes

### Comparaison en termes de survie des minigreffes et des allogreffes conventionnelles

Trois larges études rétrospectives de l'EBMT (*European Group for Blood and Marrow Transplantation*) ont comparé le devenir de patients atteints de pathologies hématologiques malignes diverses (leucémies myéloblastiques aiguës, leucémies lymphoïdes chroniques ou syndromes myélodysplasiques) traités par allogreffes de CSH soit après un conditionnement myéloablatif conventionnel, soit après un conditionnement réduit (6, 10, 11). En dépit d'une moyenne d'âge supérieure, de

comorbidités plus importantes, de pathologies à un stade plus avancé et d'un plus grand nombre de lignes de traitement pré-greffe (dont l'échec d'une autogreffe préalable), ces études ont démontré une mortalité reliée à la transplantation (MRT) moindre chez les patients ayant bénéficié de minigreffes. Par contre, un taux plus élevé de rechute est observé pour ce groupe de patients, résultant en une survie globale similaire pour les deux groupes de patients.

## Résultats des minigreffes pour la prise en charge de maladies spécifiques

Les résultats après minigreffes sont variables selon le type de pathologies hématologiques malignes (5). De façon simplifiée, les minigreffes sont associées à des résultats encourageants chez les patients souffrant de leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) en rémission complète (RC), de syndromes myélodys-

### Tableau: Résumé des pathologies considérées actuellement comme des indications potentielles de minigreffes chez les patients non éligibles pour une allogreffe de CSH conventionnelle avec conditionnement myéloablatif.

#### LAM

- LAM de risque cytogénétique ou moléculaire intermédiaire ou élevé, en première RC
- LAM en deuxième RC

#### SMD

SMD avec IPSS > 1 et une blastose médullaire < 5% en pré-greffe

#### SMP

Myélofibrose à un stade avancé

#### LLC

- Leucémie lymphoïde chronique réfractaire à la fludarabine, sans masse importante
- Leucémie lymphoïde chronique avec mutation P53 ou délétion 17p, nécessitant un traitement, sans masse importante

#### LNH

- Lymphome B de haut grade, chimiosensible, en rechute après une autogreffe
- Lymphome B de bas grade, en rechute après une autogreffe
- Lymphome du manteau, chimiosensible, en rechute
- Lymphome du manteau en deuxième RC
- Lymphome T chimiosensible

#### HK

Maladie de Hodgkin chimiosensible, en rechute après une autogreffe

plasiques (SMD) sans acutisation, de leucémies lymphoïdes chroniques (LLC), de lymphomes indolents ou de lymphomes agressifs chimiosensibles. A l'opposé, le myélome multiple ou des pathologies agressives avancées telles que les leucémies aiguës qui ne sont pas en rémission complète ou les lymphomes de haut grade chimio-résistants répondent moins bien à ce type de greffe avec conditionnements réduits.

### **Pathologies reconnues actuellement comme des indications potentielles de minigreffes**

Le **tableau** reprend les pathologies reconnues actuellement comme des indications potentielles de minigreffes chez les patients non éligibles pour une allogreffe de CSH conventionnelle avec conditionnement myéloablatif.

- **Leucémies aiguës myéloblastiques (LAM):** aujourd'hui, les LAM avec une cytogénétique associée à un risque intermédiaire ou défavorable et en première RC ainsi que les LAM en deuxième RC constituent des indications standard de prise en charge par minigreffe, chez des patients inéligibles pour une allogreffe conventionnelle. Cette attitude est, entre autres, soutenue par les travaux récents du groupe HOVON/SAKK, ayant comparé la survie de 1.105 patients âgés de 40-60 ans, souffrant de LAM de risque cytogénétique intermédiaire ou défavorable en RC1 et ayant été traités soit par une allogreffe conventionnelle (n = 237), soit par une minigreffe (n = 144), soit par une chimiothérapie de consolidation (n = 470) ou soit par une autogreffe (n = 254). Cette étude montre une meilleure survie globale à 5 ans pour les patients ayant bénéficié d'une allogreffe de CSH (55% ± 4%), en comparaison des patients traités par chimiothérapie ou par autogreffe (46% ± 2%) (p < 0,01) (21). Elle suggère également un avantage en survie supplémentaire pour les patients traités par minigreffe (survie globale à 5 ans de 62% ± 5%) par rapport aux patients traités par allogreffe conventionnelle (survie globale à 5 ans de 50% ± 3%). Ces dernières données doivent cependant être confirmées par des études contrôlées randomisées.
- **Syndromes myélodysplasiques (SMD):** l'allogreffe de CSH est actuellement le seul traitement curatif des SMD. Les minigreffes sont proposées pour les patients inéligibles pour l'allogreffe conventionnelle, souffrant de SMD avancé [*International Prognostic Scoring System (IPSS)* > I] et dont la blastose médullaire reste inférieure à 5%. Martino et al. ont récemment étudié le devenir de 215 patients traités par minigreffes pour un SMD et ont rapporté une survie sans rechute et une survie globale à 3 ans de 22% et de 41% respectivement (11).
- **Syndromes myéloprolifératifs:** la myélofibrose, à un stade avancé, constitue également une indication reconvenue de minigreffe. Alchalby et al. ont rapporté récemment les résultats à long terme d'une étude prospective de l'EBMT concernant 103 patients traités par minigreffes dans le cadre de la prise en charge d'une myélofibrose (22). La survie globale à 5 et 8 ans est respectivement de 68 et 65%. Le risque de rechute reste cependant un problème significatif après minigreffe, avec une incidence de près de 30% pour un suivi moyen de 60 mois.
- **Leucémie lymphoïde chronique (LLC):** la LLC est très sensible à l'effet GVT. Les minigreffes sont actuellement considérées comme un traitement standard pour la prise en charge des LLC de mauvais pronostic cytogénétique (délétion 17p) ou réfractaires à la fludarabine [polychimiothérapies par rituximab-fludarabine-cyclophosphamide (RFC)]. Ainsi, Sorrow et al. ont rapporté les résultats des minigreffes dans une cohorte de 82 patients traités pour une LLC réfractaire à la fludarabine (23). Avec un suivi moyen de 5 ans, la mortalité sans rechute et la survie globale à 5 ans étaient de 23% et 50%, respectivement.
- **Lymphomes:** un certain nombre d'études ont évalué les minigreffes comme traitement des patients atteints de lymphomes, incluant ceux en rechute après une autogreffe (24-27). L'effet GVT semble particulièrement puissant pour les patients souffrant de lymphomes indolents, de lymphome du manteau et de lymphomes agressifs chimiosensibles (17). En ce qui concerne les lymphomes agressifs, Thomson et al. ont publié récemment une étude rétrospective concernant le devenir à long terme (suivi moyen de 52 mois) de 48 patients traités par minigreffes dans le cadre de la prise en charge de lymphomes diffus à grandes cellules B en rechute après plusieurs lignes de traitements antérieures (dont 69% après une autogreffe et 56% après un traitement contenant du rituximab) (28). Le conditionnement réduit était à base d'alemtuzumab, de fludarabine et de melphalan. Cette étude rapporte des résultats encourageants pour les tumeurs chimiosensibles avant la greffe, avec une survie sans progression et une survie globale à 4 ans de 55% et 54%, respectivement. Actuellement, les minigreffes sont proposées pour la prise en charge des patients atteints de lymphomes B de haut grade chimiosensibles ou de bas grade en rechute après une autogreffe, de lymphome du manteau chimiosensible en rechute ou en deuxième RC, de lymphomes T chimiosensibles. Aussi, deux études récentes ont démontré une guérison possible après minigreffe de certains patients atteints de maladie de Hodgkin en rechute après une autogreffe (27).

## Autres pathologies

- **Leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL):** l'allogreffe conventionnelle de CSH est un traitement reconnu des LAL de l'adulte. Une étude rétrospective récente de l'EBMT a rapporté des résultats encourageants concernant les minigreffes pour la prise en charge de patients atteints de LAL âgés de plus de 45 ans (29). Cette étude a comparé la survie de 576 patients âgés de plus de 45 ans, atteints de LAL en RC et traités par allogreffe avec un donneur HLA-identique après un conditionnement conventionnel ( $n = 127$ ) ou réduit ( $n = 449$ ). Cette étude montre une tendance à une meilleure survie sans progression à 2 ans après une allogreffe conventionnelle ( $38\% \pm 3\%$  après greffe conventionnelle versus  $32\% \pm 6\%$  après minigreffe,  $p = 0,07$ ), mais une survie globale à 2 ans similaire dans les deux groupes ( $45\% \pm 3\%$  après greffe conventionnelle et  $48\% \pm 3\%$  après minigreffe,  $p = 0,56$ ).
- **Myélome multiple (MM):** la place des minigreffes dans la prise en charge des patients atteints de MM reste controversée à l'heure actuelle. Des résultats contradictoires sont rapportés dans la littérature. Björkstrand et al. ont rapporté récemment des résultats encourageants (30). Selon le protocole de cette étude, tous les patients ayant un donneur familial HLA-identique étaient traités par une autogreffe suivie d'une minigreffe ( $n = 108$ ) et les patients n'ayant pas de donneur familial identique ( $n = 249$ ) étaient traités soit par une simple autogreffe ( $n = 145$ ), soit par deux autogreffes consécutives, en tandem ( $n = 104$ ). Le conditionnement utilisé pour les minigreffes dans ce protocole était non myéloablatif (irradiation corporelle totale de 2Gy et faibles doses de fludarabine). Les résultats de cette étude ont montré une survie sans progression à 5 ans significativement plus élevée pour le groupe auto/minigreffe, en comparaison du groupe autogreffe (respectivement 35% versus 18%,  $p = 0,001$ ) et une survie globale à 5 ans également plus importante (65% versus 58%), malgré une mortalité non liée à la rechute significativement plus élevée dans ce groupe (12% versus 3% à 2 ans,  $p < 0,001$ ). *A contrario*, Krishnan et al. ont publié des résultats opposés (31). En effet, cette étude prospective, comparant le devenir de 555 patients atteints de MM, traités soit par une double autogreffe, soit par une autogreffe suivie d'une minigreffe, n'a pas démontré d'avantages en survie de la minigreffe pour les patients atteints d'un MM de risque standard. De nouveaux protocoles afin de renforcer l'effet GVT et de réduire la mortalité reliée à la greffe sont nécessaires pour améliorer les résultats des minigreffes dans cette indication.

## Sources de cellules souches hématopoïétiques et minigreffes

Il existe différents protocoles d'allogreffe selon la source des cellules souches hématopoïétiques utilisée: l'allogreffe de moelle osseuse hématopoïétique (MO), l'allogreffe de cellules souches du sang périphérique (CSP) après mobilisation de celles-ci par des facteurs de croissance et l'allogreffe de sang placentaire (SP). En ce qui concerne la prise en charge des patients atteints de pathologies hématologiques malignes, les dernières décennies ont conduit au recours croissant aux CSP comme source de cellules souches. En effet, plusieurs études réalisées dans le domaine des greffes conventionnelles après conditionnements myéloablatifs ont démontré des avantages en termes de survie sans progression chez les patients ayant un haut risque de rechute, de prise de greffe et de délai de reconstitution immunitaire de l'allogreffe de CSP en comparaison de l'allogreffe de MO (32, 33). Par contre, l'allogreffe de CSP entraîne plus de GVHD chronique sévère que l'allogreffe de moelle. Diverses études ont également rapporté l'impact de la source des cellules souches sur l'évolution post-greffe dans des protocoles de minigreffes. Plusieurs d'entre elles ont montré une prise de greffe plus rapide, un pourcentage plus élevé de chimérisme du donneur et un risque moindre de rejet de greffe après minigreffes de CSP (34-36). Ceci s'explique par la composition différente des deux types de greffons: les greffons de CSP contenant environ dix fois plus de lymphocytes du donneur que les greffons de MO (33). Par contre, la majorité des études ne rapportent pas de différences significatives en termes de survie entre les patients ayant reçu une greffe de CSP ou de MO lorsqu'un conditionnement à intensité réduite a été utilisé (34, 35, 37). L'incidence de GVH aiguë ou chronique est quant à elle variable selon les études (34, 35). Aujourd'hui, en ce qui concerne la prise en charge des pathologies hématologiques malignes, l'allogreffe de CSP est généralement préférée à l'allogreffe de MO après un conditionnement réduit.

Compte tenu du fait que les protocoles de minigreffes ont permis d'augmenter le nombre de patients candidats à l'allogreffe et qu'il n'existe par ailleurs pas toujours de donneurs de MO ou de CSP HLA-compatibles, la recherche de sources alternatives possibles de cellules souches pour les minigreffes est devenue une préoccupation importante. Plusieurs études pilotes ont rapporté des résultats encourageants concernant la greffe (simple ou double) de sang placentaire (SP) après un conditionnement réduit par fludarabine, cyclophosphamide et 200cGy de TBI chez les patients adultes souffrant de pathologies hématologiques malignes à hauts risques (38, 39). Ainsi, dans une étude de phase II récente, publiée par Brunstein et al.,

cette approche thérapeutique était associée à une récupération rapide des polynucléaires neutrophiles et des plaquettes (après un délai moyen de 15 et 38 jours respectivement), à une incidence acceptable de GVH aiguë et chronique (40% de GVH aiguë de grades II à IV à 100 jours post-greffe et 25% de GVH chronique à un an) et à des taux de survie similaires à ceux observés après minigreffe de CSP ou de MO (46% de survie sans progression et 54% de survie globale à un an) (39). Une autre alternative actuellement en cours d'évaluation est un protocole d'allogreffe haplo-identique de MO après un conditionnement réduit, suivie de fortes doses de cyclophosphamide en post-greffe (39, 40).

## Conclusion

Les protocoles de minigreffe réduisent la toxicité liée au conditionnement et permettent de proposer l'allogreffe de CSH aux patients inéligibles pour une greffe conventionnelle avec un conditionnement myéloablatif. L'éradication tumorale repose essentiellement sur l'effet GVT. La GVH reste une complication significative des minigreffe. Par comparaison aux allogreffes conventionnelles, les minigreffe de CSH sont associées à une mortalité liée à la greffe moindre, mais à un risque de rechute accru, se traduisant par une survie globale similaire. Des études sont en cours afin de renforcer l'effet GVT dans les protocoles de minigreffe et de limiter le risque de GVH.

Remerciements: Sophie Servais est Doctorante Grant F.R.S-FNRS Télévie et Frédéric Baron est Maître de Recherches F.R.S-FNRS.

### Références

- Baron F, Storb R. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation As Treatment for Hematological Malignancies: a Review. *Springer Semin Immunopathol* 2004;26(1-2):71-94.
- Weiden PL, Sullivan KM, Flournoy N, et al. Antileukemic Effect of Chronic Graft-Versus-Host Disease: Contribution to Improved Survival After Allogeneic Marrow Transplantation. *N Engl J Med* 1981;304(25):1529-33.
- Baron F, Baker JE, Storb R, et al. Kinetics of Engraftment in Patients With Hematologic Malignancies Given Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation After Nonmyeloablative Conditioning. *Blood* 2004;104(8):2254-62.
- Baron F, Sandmaier BM. Nonmyeloablative Transplantation. Soiffer RJ. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation*. Humana Press ed. Totowa: 2008. pp.349-74.
- Servais S, Baron F, Beguin Y. Reduced intensity conditioning for allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Belgian Journal of Hematology* 2[1], 3-9. 2011. RefType: Abstract.
- Aoudjhane M, Labopin M, Gorin NC, et al. Comparative Outcome of Reduced Intensity and Myeloablative Conditioning Regimen in HLA Identical Sibling Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients Older Than 50 Years of Age With Acute Myeloblastic Leukaemia: a Retrospective Survey From the Acute Leukemia Working Party (ALWP) of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Leukemia* 2005;19(12):2304-12.
- Sandmaier BM, Mackinnon S, Childs RW. Reduced Intensity Conditioning for Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Current Perspectives. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13(1 Suppl 1):87-97.
- Junghans C, Marr KA, Carter RA, et al. Incidence and Outcome of Bacterial and Fungal Infections Following Nonmyeloablative Compared With Myeloablative Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: a Matched Control Study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002;8(9):512-20.
- McSweeney PA, Niederwieser D, Shizuru JA, et al. Hematopoietic Cell Transplantation in Older Patients With Hematologic Malignancies: Replacing High-Dose Cytotoxic Therapy With Graft-Versus-Tumor Effects. *Blood* 2001;97(11):3390-400.
- Dreger P, Brand R, Milligan D, et al. Reduced-Intensity Conditioning Lowers Treatment-Related Mortality of Allogeneic Stem Cell Transplantation for Chronic Lymphocytic Leukemia: a Population-Matched Analysis. *Leukemia* 2005;19(6):1029-33.
- Martino R, Iacobelli S, Brand R, et al. Comparison of Reduced-Intensity Conditioning and Conventional High-Dose Conditioning for Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Using HLA-Identical Sibling Donors in Myelodysplastic Syndromes. *Blood* 2006;108(3):836-46.
- Giralt S, Estey E, Albitar M, et al. Engraftment of Allogeneic Hematopoietic Progenitor Cells With Purine Analog-Containing Chemotherapy: Harnessing Graft-Versus-Leukemia Without Myeloablative Therapy. *Blood* 1997;89(12):4531-6.

- Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, et al. Graft-Versus-Leukemia Reactions After Bone-Marrow Transplantation. *Blood* 1990;75(3):555-62.
- Kolb HJ. Graft-Versus-Leukemia Effects of Transplantation and Donor Lymphocytes. *Blood* 2008;112(12):4371-83.
- Nishida T, Hudecek M, Kostic A, et al. Development of Tumor-Reactive T Cells After Nonmyeloablative Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant for Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clin Cancer Res* 2009;15(14):4759-68.
- Baron F, Petersdorf EW, Gooley T, et al. What Is the Role of Donor Natural Killer Cells After Nonmyeloablative Conditioning? *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15(5):580-8.
- Kahl C, Storer BE, Sandmaier BM, et al. Relapse Risk in Patients With Malignant Diseases Given Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation After Nonmyeloablative Conditioning. *Blood* 2007;110(7):2744-8.
- Baron F, Maris MB, Sandmaier BM, et al. Graft-Versus-Tumor Effects After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation With Nonmyeloablative Conditioning. *J Clin Oncol* 2005;23(9):1993-2003.
- Mielcarek M, Martin PJ, Leisenring W, et al. Graft-Versus-Host Disease After Nonmyeloablative Versus Conventional Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Blood* 2003;102(2):756-62.
- Valcarcel D, Martino R, Caballero D, et al. Sustained Remissions of High-Risk Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome After Reduced-Intensity Conditioning Allogeneic Hematopoietic Transplantation: Chronic Graft-Versus-Host Disease Is the Strongest Factor Improving Survival. *J Clin Oncol* 2008;26(4):577-84.
- Cornelissen J, Gratwohl A, Van Montfort K, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT) improves outcome as compared to conventional consolidation in patients aged 40-60 years with AML in CR1 with apparent greater benefit for reduced intensity rather than myeloablative conditioning. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2011. Ref Type: Abstract.
- Alchalby H, Zabelina T, Wolff D, et al. Long term follow-up of the prospective multicenter study of reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for primary or post ET/PV myelofibrosis. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2011. RefType: Abstract.
- Sorror ML, Storer BE, Maloney DG, et al. Outcomes After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation With Nonmyeloablative or Myeloablative Conditioning Regimens for Treatment of Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood* 2008;111(1):446-52.
- Escalon MP, Champlin RE, Saliba R, et al. Nonmyeloablative Allogeneic Hematopoietic Transplantation: a Promising Salvage Therapy for Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma Whose Disease Has Failed a Prior Autologous Transplantation. *J Clin Oncol* 2004;22(12):2419-23.
- Maris MB, Sandmaier BM, Storer BE, et al. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation After Fludarabine and 2 Gy Total Body Irradiation for Relapsed and Refractory Mantle Cell Lymphoma. *Blood* 2004;104(12):3535-42.
- Morris E, Thomson K, Craddock C, et al. Outcomes After Alemtuzumab-Containing Reduced-Intensity Allogeneic Transplantation Regimen for Relapsed and Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. *Blood* 2004;104(13):3865-71.
- Robinson SP, Sureda A, Canals C, et al. Reduced Intensity Conditioning Allogeneic Stem Cell Transplantation for Hodgkin's Lymphoma: Identification of Prognostic Factors Predicting Outcome. *Haematologica* 2009;94(2):230-8.
- Thomson K, Morris E, Bloor A, et al. Favorable Long-Term Survival After Reduced-Intensity Allogeneic Transplantation for Multiple-Relapse Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27(3):426-32.
- Mohty M, Labopin M, Volin L, et al. Reduced-Intensity Versus Conventional Myeloablative Conditioning Allogeneic Stem Cell Transplantation for Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia: a Retrospective Study From the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2010;20(116):4439-43.
- Björkstrand B, Jaccobelli S, Hegenbart U, et al. Tandem Autologous/Reduced-Intensity Conditioning Allogeneic Stem-Cell Transplantation Versus Autologous Transplantation in Myeloma: Long-Term Follow-Up. *J Clin Oncol* 2011;29(22):3016-22.
- Krishnan A, Pasquini MC, Logan B, et al. Autologous Haemopoietic Stem-Cell Transplantation Followed by Allogeneic or Autologous Haemopoietic Stem-Cell Transplantation in Patients With Multiple Myeloma (BMT CTN 0102): a Phase 3 Biological Assignment Trial. *Lancet Oncol* 2011;12(13):1195-203.
- Bensinger WJ, Martin PJ, Storer B, et al. Transplantation of Bone Marrow As Compared With Peripheral Blood Stem Cells From HLA-Identical Relatives in Patients With Hematologic Cancers. *N Engl J Med* 2001;344:175-81.
- Storek J, Dawson MA, Storer B, et al. Immune Reconstitution After Allogeneic Marrow Transplantation Compared With Blood Stem Cell Transplantation. *Blood* 2001;97:3380-9.
- Michallet M, Bilger K, Garban F, et al. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation After Nonmyeloablative Preparative Regimens: Impact of Pretransplantation and Posttransplantation Factors on Outcome. *J Clin Oncol* 2011;19(14):3340-9.
- Gahrton G, Iacobelli S, Bandini G, et al. Peripheral Blood or Bone Marrow Cells in Reduced-Intensity or Myeloablative Conditioning Allogeneic HLA Identical Sibling Donor Transplantation for Multiple Myeloma. *Haematologica* 2007;92:1513-8.
- Baron F, Baker JE, Storb R, et al. Kinetics of Engraftment in Patients With Hematologic Malignancies Given Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation After Nonmyeloablative Conditioning. *Blood* 2004;104:2254-62.
- Michallet M, Le Q-H, Mohty M, et al. Predictive Factors for Outcomes After Reduced Intensity Conditioning Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Hematological Malignancies: a 10-Year Retrospective Analysis From the Société Française De Greffe De Moelle Et De Thérapie Cellulaire. *Experimental Hematology* 2008;36:535-44.
- Brunstein CG, Barker JN, Weisdorf DJ, et al. Umbilical Cord Blood Transplantation After Nonmyeloablative Conditioning: Impact on Transplantation Outcomes in 110 Adults With Hematological Disease. *Blood* 2007;110(8):3064-70.
- Brunstein CG, Fuchs EJ, Carter SL, et al. Alternative Donor Transplantation After Reduced Intensity Conditioning: Results of Parallel Phase 2 Trials Using Partially HLA-Mismatched Elated Bone Marrow or Unrelated Double Umbilical Cord Blood Grafts. *Blood* 2011;118:282-8.
- Luznik L, O'Donnell PV, Symons HF, et al. HLA-Haploidentical Bone Marrow Transplantation for Hematologic Malignancies Using Nonmyeloablative Conditioning and High-Dose, Posttransplantation Cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:641-50.

Reçu: 20/12/2011 – Accepté: 17/01/2012