

MEMOIRE

En vue de l'obtention du

**DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE PHARMACIE
OPTION PHARMACIE HOSPITALIERE PRATIQUE ET RECHERCHE**

THESE

Pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Étude de comparaison des allogreffes de moelle osseuse après
conditionnement myéloablatif standard ou conditionnement
myéloablatif à toxicité réduite dans les leucémies aiguës
myéloïdes et les syndromes myélodysplasiques

Soutenus publiquement le 29 septembre 2014

Par

Mademoiselle Céline Paysant

Interne en Pharmacie de l'INTERREGION SUD

Membres du jury :

Président : M. le Professeur Pierre-Antoine Bonnet
PU, UFR Pharmacie, Montpellier

Assesseurs : M. le Professeur Bruno Lacarelle
PU-PH, UFR de Pharmacie et AP-HM, Marseille

M. le Docteur Patrice Ceballos
PH, Hématologie, CHRU Montpellier

M. le Docteur Patrick Rambourg
PH, Pharmacie, CHRU Montpellier

Mme le Docteur Laurence Vergely
PH, Pharmacie, CHRU Montpellier

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Pierre-Antoine Bonnet,

Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury de thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

À Monsieur le Docteur Patrice Ceballos,

Merci de m'avoir proposé ce travail, et de m'avoir fait confiance pour sa réalisation. T'avoir comme directeur de thèse a représenté pour moi une énorme pression, et j'espère que les heures passées à travailler pour ne pas te décevoir ont porté leurs fruits. Je tiens à t'exprimer ma reconnaissance pour ta disponibilité malgré ton emploi du temps surchargé, tes nombreux encouragements qui m'ont toujours remotivée, et bien sûr tout ce que tu m'as appris sur l'hématologie. Reçois l'expression de mes remerciements les plus sincères et de ma profonde admiration.

À Monsieur le Docteur Patrick Rambourg,

Merci pour votre accueil au sein de la pharmacie de Saint Eloi, où je me suis sentie "comme à la maison" durant tout mon internat. Je vous remercie également pour votre soutien et l'aide que vous m'avez apportée chaque fois que je vous ai sollicité.

À Madame le Docteur Laurence Vergely,

Merci d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse, et également pour le semestre passé à l'UPCO, qui m'a donné envie de poursuivre ma formation sur les chimiothérapies en hématologie.

À Monsieur le Professeur Bruno Lacarelle,

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail.

À Arthur Meusy, du DIM,

Merci d'avoir contribué à l'élaboration de ce travail.

Table des matières

Liste des abréviations	8
Liste des tableaux	10
Liste des figures	11
Liste des annexes	12
INTRODUCTION	13
1 Généralités	15
1.1 Leucémie Aigüe Myéloïde (LAM).....	15
1.1.1 Définition, physiopathologie	15
1.1.2 Epidémiologie	15
1.1.3 Classification.....	16
1.1.4 Place de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) dans le traitement des LAM	17
1.1.4.1 Sujet jeune (< 60 ans)	17
1.1.4.2 Sujet âgé (> 60 ans).....	18
1.1.4.3 Cas de la LAM promyélocytaire (LAM 3)	20
1.2 Syndromes myélodysplasiques (SMD)	20
1.2.1 Définition	20
1.2.2 Epidémiologie	21
1.2.3 Classification.....	21
1.2.4 Place de l'allogreffe de CSH dans le traitement des SMD	22
1.2.4.1 SMD de faible risque	22
1.2.4.2 SMD de haut risque	23
2 L'allogreffe de CSH	24
2.1 Généralités sur l'allogreffe de CSH	24

2.1.1	Les différents types de greffons de CSH.....	24
2.1.2	Choix du donneur	26
2.1.3	Epidémiologie	27
2.1.4	<i>Graft-versus-Leukemia</i> (GvL) et <i>Graft-versus-Host</i> (GvH)	28
2.1.4.1	GvL	28
2.1.4.2	GvH.....	28
2.1.4.2.1	GvH aiguë (GvHa).....	30
2.1.4.2.2	GvH chronique (GvHc).....	31
2.1.4.2.3	Prévention	32
2.1.4.2.4	Traitement	32
2.1.5	Infections	33
2.1.6	Prise de greffe.....	35
2.1.7	Rechute.....	36
3	Les conditionnements d'allogreffe.....	37
3.1	Les molécules utilisées dans les conditionnements d'allogreffe.....	37
3.1.1	Busulfan	37
3.1.2	Cyclophosphamide	39
3.1.3	Fludarabine.....	40
3.1.4	Sérum anti-lymphocytaire (SAL).....	40
3.2	Les conditionnements d'allogreffe.....	41
3.2.1	Conditionnement myéloablatif standard	45
3.2.2	Conditionnements myéloablatifs à intensité/toxicité réduite	46
4	Etude	48
4.1	Objectif.....	48
4.2	Matériel et méthode	48

4.2.1	Population de l'étude	48
4.2.2	Traitements médicamenteux.....	49
4.2.3	Données recueillies	52
4.2.3.1	Grille de recueil.....	52
4.2.3.2	Modalités de recueil	56
4.2.3.3	Critères d'évaluation.....	56
4.2.3.4	Analyse statistique	57
4.2.4	Résultats	58
4.2.4.1	Caractéristiques des patients	58
4.2.5	Résultats post-greffe.....	61
4.2.5.1	Survie	61
4.2.5.2	Mortalité liée à la greffe (TRM)	63
4.2.5.3	Prise de greffe	64
4.2.5.4	Évènements post-greffe.....	65
	Discussion.....	67
	Conclusion.....	77
	Annexes	78
	BIBLIOGRAPHIE	93

Liste des abréviations

ATG : Anti-thymoglobulines

AraC : Aracytine, ou Cytarabine

AREB : Anémie Réfractaire avec Excès de Blastes

AREB-t : Anémie Réfractaire avec Excès de Blastes en transformation

Bu : Busulfan

BuCy : Busulfan et Cyclophosphamide

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CNT : Cellules Nucléées Totales

CPA: Cellule Présentatrice d'Antigène

CR1 : première Rémission Complète

CsA : Ciclosporine A

CSH : Cellules Souches hématopoïétiques

CSM : Cellules Souches Médullaires

CSP : Cellules Souches Périphériques

Cy : Cyclophosphamide

DFS : *Disease-Free Survival* (Survie sans maladie)

DLI : *Donor Lymphocyte Infusion* (Injection de lymphocytes du donneur)

EBMT : *European group for Blood and Marrow Transplantation*

EFS : *Event-Free Survival* (Survie sans événement)

EBV : Epstein-Barr Virus

FB3 : Fludarabine et 3 jours de busulfan

FB4 : Fludarabine et 4 jours de busulfan

Flu : Fludarabine

G-CSF : *Granulocyte Colony Stimulating Factor*

GFM : Groupe Français des Myélodysplasies

GST : Glutathion Sulfonyl-Transférase

GvH : Graft-versus-Host

GvHa : Graft-versus-Host aigue

GvHc : Graft-versus-Host chronique

GvL : Graft-versus-Leukemia

HIDAC : *High Dose Aracytine*

HHV-6 : *Human Herpes Virus 6*

HLA : *Human Leucocyte Antigene*

HSV : *Herpes Simplex Virus*
ICT : Irradiation Corporelle Totale
InVS : Institut de Veille Sanitaire
IPSS : *International Prognosis Scoring System*
IPSS-r : *revised International Prognosis Scoring System*
LAL : Leucémie Aigüe Lymphoïde
LAM : Leucémie Aigüe Myéloïde
LMC : Leucémie Myéloïde Chronique
LPS : Lipopolysaccharides
MA-RTC : *Myeloablative Reduced-Toxicity Conditioning* (conditionnement myéloablatif à toxicité réduite)
MMF : Mycophénolate Mofétil
MRD : *Minimal Residual Disease* (Maladie résiduelle)
MTX : Methotrexate
MVO : Maladie Veino-Occlusive
NIH : *National Institute of Health*
NRM : *Non Relapse Mortality* (Mortalité non liée à la rechute)
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OS : *Overall Survival* (Survie globale)
PCR : *Polymerase Chain Reaction*
PNN : Polynucléaires Neutrophiles
RC1 : 1^{ère} Rémission Complète
RC2 : 2^{ème} Rémission Complète
RFS : *Relapse-Free Survival* (Survie sans récurrence)
RIC : *Reduced-Intensity Conditioning* (Conditionnement à intensité réduite)
RP : Rémission Partielle
RRT : *Regimen-Related mortality* (Toxicité liée au traitement)
SMP : Syndrome Myéloprolifératif
SMD : Syndrome Myélodysplasique
SOS: Syndrome d'Obstruction Sinusoïdale
TRM : *Transplant-Related Mortality* (Mortalité liée à la greffe)
USP : Unité de Sang Placentaire
VZV : Varicelle Zona Virus
WPSS : *WHO classification-based Prognostic Scoring System*

Liste des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques des différentes sources de CSH	25
Tableau 2 : Effet myélotoxique et/ou immunosuppresseur des différentes molécules utilisées dans les conditionnements d'allogreffe de CSH.....	42
Tableau 3 : Définition d'un conditionnement myéloablatif en fonction des doses totales par cure des molécules	42
Tableau 4 : Caractère myéloablatif des conditionnements en fonction de la dose de busulfan	47
Tableau 5 : Définition des différents types d'aspergillose invasive	54
Tableau 6 : Caractéristiques des patients de l'étude	59
Tableau 7 : Caractéristiques des donneurs et des greffes réalisées	60
Tableau 8 : Comparaison de la reconstitution hématologique, du chimérisme et des DLI entre les groupes BuCy et FB.....	64
Tableau 9 : Comparaison des évènements post-greffe des groupes BuCy et FB.....	65
Tableau 10 : Études de comparaison BuCy versus FB (type d'étude, caractéristiques des patients, des donneurs, et des conditionnements)	72
Tableau 11 : Études de comparaison BuCy versus FB (résultats post-greffe).....	73
Tableau 12: Études évaluant les résultats des allogreffes de CSH après conditionnement FB4	74

Liste des figures

Figure 1 : Hématopoïèse normale	13
Figure 2 : Incidence des LAM en fonction de l'âge en France, en 2012	16
Figure 3 : Incidence des SMD par âge en France en 2012.....	21
Figure 4 : Evolution des sources de CSH dans les allogreffes chez les adultes de plus de 18 ans entre 1988 et 2010.....	25
Figure 5 : Evolution du nombre d'allogreffes de CSH entre 2003 et 2012 selon le donneur... 27	
Figure 6 : Lien entre GvL et GvH	29
Figure 7 : Chronologie de la réaction de GvH : Changement des concepts de GvHa et GvHc30	
Figure 8 : Physiopathologie de la GvHa (modèle de Ferrara).....	30
Figure 9 : Chronologie des agents infectieux après l'allogreffe de CSH.....	33
Figure 10 : Les différents types de conditionnement en fonction de l'effet recherché.....	43
Figure 11 : Evolution du pourcentage d'allogreffes après RIC par rapport au nombre total d'allogreffes en France, de 2001 à 2012	44
Figure 12 : Estimation des incidences cumulatives (36 mois) de la mortalité non liée à la rechute (NRM) et de la rechute (REL) pour les conditionnement myéloablatif standard et RIC	44
Figure 13 : Flowchart de la population d'allogreffés étudiée	58
Figure 14: Survie globale des groupes BuCy et FB	61
Figure 15 : Survie sans rechute (RFS) des groupes BuCy et FB	63

Liste des annexes

Annexe 1 : Classification Franco-Américano-Britannique des LAM (FAB)	78
Annexe 2 : Classification OMS des LAM	79
Annexe 3 : Classification OMS 2008 des leucémies aiguës lymphoïdes et myéloïdes	80
Annexe 4 : Classification cytogénétique des LAM.....	82
Annexe 5 : Score de performance OMS.....	83
Annexe 6 : Classification Franco-Américano-Britannique (FAB) des syndromes myélodysplasiques	84
Annexe 7 : Classification OMS des SMD (2008)	85
Annexe 8 : Score pronostique international IPSS (<i>International Prognosis Scoring System</i>). 86	
Annexe 9 : Evolutions du score IPSS.....	87
Annexe 10 : GvH aigue (GvHa).....	89
Annexe 11 : GvH chronique (GvHc)	90
Annexe 12 : Score de co-morbidité Sorror.....	91
Annexe 13 : Score EBMT pronostic de la greffe	92

INTRODUCTION

L'hématopoïèse est le processus de production des cellules sanguines dans la moelle osseuse à partir des cellules souches multipotentes (Figure 1).

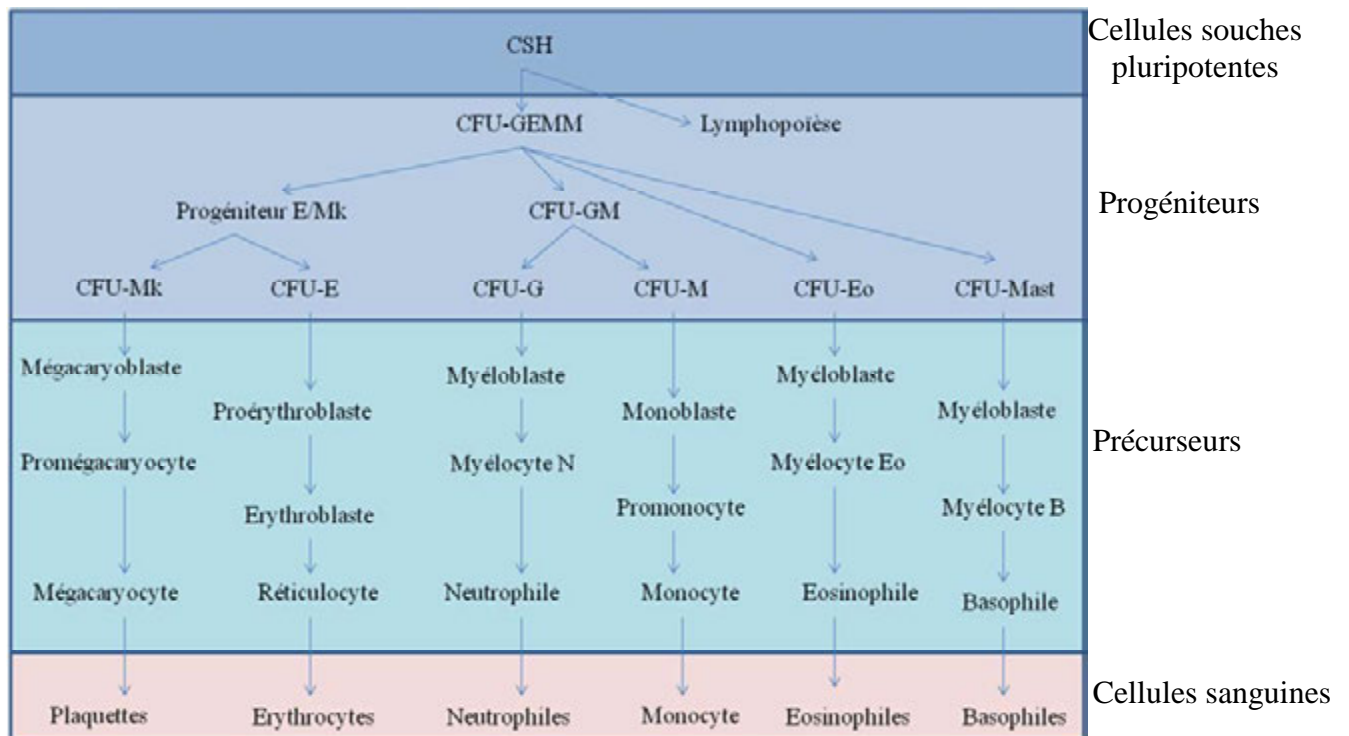


Figure 1 : Hématopoïèse normale

Un blocage dans la différenciation des cellules hématopoïétiques caractérise les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) et conduit à la prolifération maligne de cellules immatures (blastes). Les syndromes myélodysplasiques (SMD) sont des états pré-leucémiques dans lesquels on retrouve une différenciation anormale des progéniteurs myéloïdes (dysmyélopoïèse).

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) allogéniques est indiquée dans les LAM de pronostic défavorable ou intermédiaire et dans les SMD à haut risque d'évolution en LAM. Elle est précédée d'une chimiothérapie (± radiothérapie) de préparation appelée «conditionnement», dont l'objectif est de favoriser la prise du greffon en détruisant les cellules souches hématopoïétiques du receveur (myéloablation), et grâce à son effet immunosupresseur. Le conditionnement contribue également au contrôle de la maladie résiduelle en détruisant les cellules tumorales (effet anti-tumoral).

Le conditionnement myéloablatif standard utilisé historiquement associe le busulfan et le cyclophosphamide. La toxicité importante qu'il implique réserve la greffe aux patients jeunes (< 50 ans) en bon état général, conditions limitantes pour un traitement curatif de pathologies survenant dans une population généralement âgée (> 50 ans) et présentant souvent des co-morbidités.

Dans les années 1990, afin de diminuer la toxicité et ainsi permettre la réalisation d'allogreffes chez des patients plus âgés et/ou présentant des co-morbidités, la fludarabine est utilisée pour remplacer le cyclophosphamide dans les conditionnements « à intensité réduite » (RIC). Cet immunosuppresseur puissant ayant une toxicité moindre est associé à des doses de busulfan non myéloablatives. Les RIC montrent une prise de greffe semblable au conditionnement standard mais un taux de rechute plus important amène à conclure qu'un certain degré de myéloablation permet un meilleur contrôle antitumoral. Les conditionnements myéloablatifs « à toxicité réduite » (MAC-RTC) apparaissent alors dans un troisième temps, visant à diminuer la toxicité par rapport aux conditionnements myéloablatifs classiques, tout en gardant un effet myéloablatif.

Dans une première partie, nous présenterons les hémopathies étudiées, et la place de l'allogreffe de CSH dans leur prise en charge. Nous rappellerons ensuite les principes et les complications de l'allogreffe, puis nous nous concentrerons plus particulièrement sur les chimiothérapies de conditionnement qui la précèdent. Après avoir fait le point sur les différentes molécules utilisées, nous expliquerons les problématiques ayant motivé le développement des MA-RTC.

Dans une deuxième partie, nous présenterons l'étude rétrospective menée dans le service d'Hématologie Soins Intensifs du CHRU de Montpellier et qui sera l'objet de notre travail. Ce travail a pour objectif de comparer la toxicité et l'efficacité du conditionnement myéloablatif standard et du MA-RTC.

1 Généralités

1.1 Leucémie Aigüe Myéloïde (LAM)

1.1.1 Définition, physiopathologie

Les leucémies aiguës sont des hémopathies caractérisées par une prolifération maligne clonale à point de départ médullaire de cellules hématopoïétiques bloquées à un stade précoce de leur différenciation (blastes). En fonction de la lignée atteinte, on distingue les leucémies aiguës myéloïdes (LAM), et les leucémies aiguës lymphoïdes (LAL).

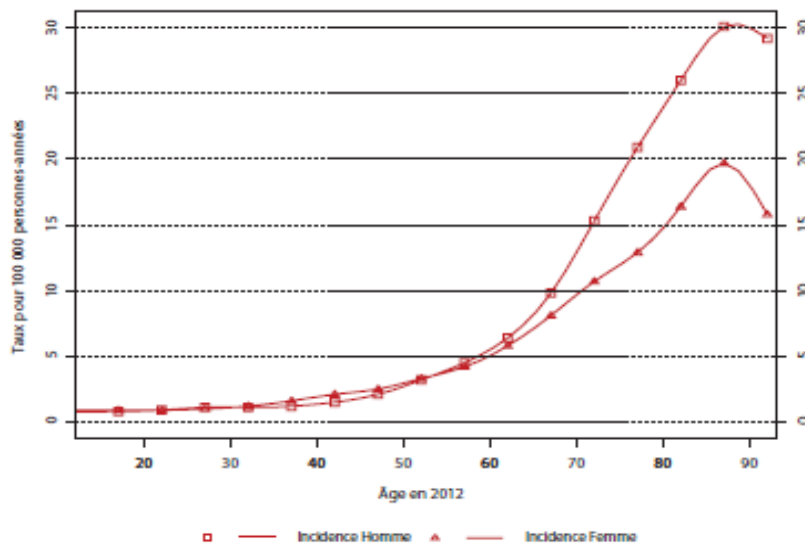
Les blastes envahissent la moelle et synthétisent des facteurs solubles inhibant l'hématopoïèse normale. Ceci aboutit à une insuffisance médullaire, caractérisée par des cytopénies (anémie, neutropénie, thrombopénie). D'autre part, le passage des blastes dans le sang (blastose sanguine) et d'autres organes hématopoïétiques (rate, ganglions, foie), ou non hématopoïétiques (peau, gencives, testicules, système nerveux central...) constitue le syndrome tumoral, plus fréquent dans les LAL.

Dans la plupart des cas, les LAM sont primitives (« de novo »), c'est-à-dire sans facteur étiologique identifié. Les LAM peuvent être également secondaires à une étiologie identifiée ou suspectée, elles sont alors réputées de plus mauvais pronostic.

1.1.2 Epidémiologie

L'institut de veille sanitaire (InVS) (1), estime le nombre de nouveaux cas de LAM en France à environ 3000 par an, ce qui représente un taux d'incidence de 4 à 5 pour 100 000 habitants par an. Ces chiffres sont comparables à ceux des pays de l'Europe (2).

Contrairement aux LAL, qui sont rares chez l'adulte (âge de survenue entre 2 et 15 ans), les LAM touchent essentiellement le sujet âgé, avec un âge médian de survenue de 71 ans. En effet, l'incidence augmente progressivement avec l'âge, pour atteindre un maximum à 85 ans. Le rapport homme / femme est alors de 1,5 (Figure 2)(3).



Source : InVs

Figure 2 : Incidence des LAM en fonction de l'âge en France, en 2012

1.1.3 Classification

Il existe 2 systèmes de classification des LAM. La classification franco-américano-britannique (FAB) (Annexe 1), publiée en 1976 par JM Bennet et *al.*(4), est la plus couramment utilisée. Elle est basée sur la morphologie des blastes, et distingue ainsi 9 sous-types de LAM (LAM 0 à 7, et LAM 4 Eo), selon le type et le degré de différenciation (granuleuse, érythroblastique, monocytaire ou mégacaryocytaire).

En 2000, elle est complétée par la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)(5)(Annexe 2), qui intègre les caractéristiques cliniques, morphologiques, cytogénétiques et moléculaires des LAM, et présente un intérêt pronostic majeur. Elle reconnaît 4 catégories de LAM :

- Les LAM avec anomalies cytogénétiques récurrentes,
- Les LAM avec dysplasie multilignée (secondaires à un syndrome myélodysplasique (SMD) ou à un syndrome myéloprolifératif (SMP)/myélodysplasique),
- Les LAM secondaires à un traitement par des rayonnements ionisants, un agent alkylant, ou un inhibiteur de topo-isomérase II,
- Les LAM inclassables.

Les progrès en matière de cytogénétique et génétique moléculaire ont permis la réactualisation de cette classification en 2008 par Swerdlow SH. et *al.* (6)(Annexe 3).

L'analyse cytogénétique permet de détecter des anomalies du caryotype hématologique (translocations, inversions, délétions chromosomiques, monosomie...). Ces anomalies sont à l'origine de la classification des LAM en 3 groupes de pronostics différents (favorable, intermédiaire, et défavorable) en fonction du risque de rechute de la maladie. La stratégie thérapeutique adoptée dépendra en grande partie du groupe pronostique dans lequel se situe la LAM (Annexe 4)(7).

Auparavant, les LAM ayant un caryotype normal étaient classées d'emblée dans le groupe de risque intermédiaire. La découverte du rôle pronostique de la présence de mutations génétiques sur certains gènes (FLT3, NPM1, CEBPA, WT1...) a précisé le risque évolutif de ces LAM. Dorénavant, les LAM de caryotype normal ont un pronostic intermédiaire ou favorable selon les mutations génétiques retrouvées (Annexe 4)(7).

1.1.4 Place de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) dans le traitement des LAM

1.1.4.1 Sujet jeune (< 60 ans)

Le traitement des LAM débute, dans un délai maximal recommandé de 5 jours (8) après le diagnostic, par une chimiothérapie d'induction. Le but est d'obtenir une rémission complète, définie par un taux de blastes médullaires inférieur à 5 %, un taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) supérieur à 1 G /L, un taux de plaquettes supérieur à 100 G/L, une indépendance transfusionnelle en globules rouges, et l'absence de maladie extra-médullaire (7,9).

Le schéma d'induction standard « 3+7 » repose sur l'association de 3 jours d'anthracycline (la daunorubicine, 60 mg/m²/j au minimum, l'idarubicine, 10-12 mg/m²/j, ou la mitoxantrone, 10-12 mg/m²/j) et de 7 jours de cytarabine (AraC) (100 à 200 mg/m²/j) (10).

La chimiothérapie d'induction permet d'obtenir une rémission complète dans 60 à 80 % des cas chez les sujets jeunes (7). Dans le cas contraire, un deuxième assaut de la même ligne de chimiothérapie, voire une deuxième ligne de chimiothérapie peut être nécessaire.

Seulement 20 à 30 % des malades en rémission survivent à long terme sans rechuter (11). Une phase de consolidation est donc indispensable pour éliminer les blastes résiduels et ainsi diminuer le risque de rechute.

Le choix de la stratégie post-rémission dépendra du risque de rechute évalué par l'analyse cytogénétique, à la recherche du meilleur rapport bénéfice / risque (cf 1.1.3 et Annexe 4)(7):

- LAM à cytogénétique de pronostic favorable : ces LAM sont curables avec une chimiothérapie, et il existe en cas de rechute une forte probabilité d'obtenir une 2^{ème} rémission complète (RC2). Une chimiothérapie d'intensification est donc privilégiée et consiste en 3 à 4 cycles de cytarabine à haute dose (HiDAC) (3 g/m²/12h à J1, J3 et J5). Le rapport bénéfice/risque est en faveur de la réalisation de l'allogreffe en 2^{ème} ligne.
- LAM à cytogénétique de pronostic intermédiaire : ces LAM peuvent être curables par chimiothérapie intensive ou autogreffe de moelle osseuse. Cependant, elles présentent une probabilité de rechute importante et une survie post-rechute catastrophique, contrairement aux LAM de pronostic favorable. L'allogreffe peut donc être considérée chez ces patients, en particulier en présence du gène FLT-3 muté.
- LAM à cytogénétique de pronostic défavorable : l'allogreffe de CSH étant le seul traitement curatif, elle représente l'option thérapeutique de premier choix malgré la toxicité qu'elle implique.

1.1.4.2 Sujet âgé (> 60 ans)

Il a été démontré que les patients âgés ont un risque plus élevé de décès prématuré dû au traitement (12). Ceci s'explique par une tolérance moindre de la chimiothérapie intensive (état général altéré, co-morbidités), et une résistance aux traitements du fait du caractère souvent secondaire à une hémopathie pré-existante et d'une cytogénétique défavorable (7).

La prise en charge des patients âgés sera donc individualisée et dépendra de l'état général, des co-morbidités, de la réponse de la maladie à la chimiothérapie d'induction et des facteurs génétiques pronostiques. Ces critères permettront la sélection des patients susceptibles de supporter la séquence thérapeutique et d'en tirer un maximum de bénéfice.

Ainsi, les patients âgés ayant une cytogénétique favorable, un indice de performance OMS inférieur à 2 (Annexe 5) et aucune co-morbidité recevront la chimiothérapie d'induction standard « 3 + 7 », avec des taux de rémission s'élevant à 50 % (7,13,14). Elle sera suivie de cycles répétés de consolidation à doses modérées.

Chez les patients âgés présentant une cytogénétique défavorable, cette stratégie thérapeutique a montré des taux de rémission inférieurs à 30 % et des taux de survie globale inférieurs à 5 % (7), même dans les cas où les patients avaient un indice de performance inférieur à 2 et aucune comorbidité. Par conséquent, l'inclusion dans des protocoles d'essais cliniques sera envisagée pour ces patients.

Pour les patients âgés de plus de 60 ans qui ne sont pas éligibles aux deux premières approches thérapeutiques, il existe des alternatives (non aplasiantes) pour consolider de la rémission :

- 6-mercaptopurine (Purinethol[®]) ou 6-thioguanine (Lanvis[®]) *per os* plusieurs jours par semaine et cytarabine sous-cutanée ou méthotrexate (MTX) intramusculaire 1 fois par semaine,
- Réinductions mensuelles d'anthracycline et de cytarabine à des doses inférieures à celles de l'induction, pouvant être associées pendant les intercures à une chimiothérapie orale (6-mercaptopurine ou 6-thioguanine),
- poursuite du 5-azacytidine (Vidaza[®]) jusqu'à évolution.

Dans certains cas, la prise en charge sera uniquement palliative reposant sur des soins de support (transfusions, agents infectieux, chimiothérapie palliative) et permettant le maintien d'une qualité de vie raisonnable.

1.1.4.3 Cas de la LAM promyélocytaire (LAM 3)

La prise en charge de la LAM 3 est différente de celle des autres LAM. En effet, l'introduction de l'acide trans-rétinoïque (ATRA, Vesanoid[®]) dans le traitement des LAM 3 a révolutionné la réponse de la maladie, avec des taux de survie dépassant les 70 % (15).

L'ATRA est un métabolite naturel du rétinol (vitamine A). Il induit une différenciation des cellules leucémiques, suivie de leur apoptose. Le mécanisme d'action pourrait correspondre à une modification de la liaison de l'ATRA à un récepteur nucléaire (RAR) remanié par fusion avec une protéine appelée PML.

En cas de résistance ou de rechute de la maladie, ou en première ligne lors d'essais thérapeutiques, l'arsenic trioxyde pourra être utilisé en association à une anthracycline. Le recours à l'allogreffe de CSH n'est pas recommandé dans la LAM 3, excepté en cas d'évolution sous ATRA, et après rattrapage par l'arsenic trioxyde.

1.2 Syndromes myélodysplasiques (SMD)

1.2.1 Définition

Les SMD constituent un groupe hétérogène d'hémopathies clonales touchant les CSH, caractérisées par une prolifération excessive de progéniteurs myéloïdes qui se différencient anormalement (dysmyélopoïèse). L'apoptose excessive des précurseurs aboutit à un défaut de production des cellules matures (hématopoïèse inefficace), et donc à des cytopénies périphériques, qui contrastent avec une moelle riche. Les SMD évoluent fréquemment en LAM et constituent les plus fréquents des états pré-leucémiques chez l'adulte (16).

Les SMD peuvent être primaires (« de novo ») dans 80 % des cas, ou secondaires à une exposition à des substances toxiques pour la moelle osseuse (alkylants, benzène, radiations ionisantes...), à une maladie hématologique (aplasie médullaire et hémoglobinurie paroxystique nocturne) ou non (syndrome de Down, de Fanconi, ou de Kostmann).

1.2.2 Epidémiologie

Le nombre de nouveaux cas de SMD est estimé à environ 4000 par an en France, ce qui représente un taux d'incidence annuel de 4 à 5 pour 100 000 personnes (1).

Les SMD représentent l'hémopathie maligne la plus fréquente chez le sujet âgé. En effet, leur incidence augmente avec l'âge à partir de 60 ans (Figure 3), avec un âge médian au diagnostic de 80 ans.

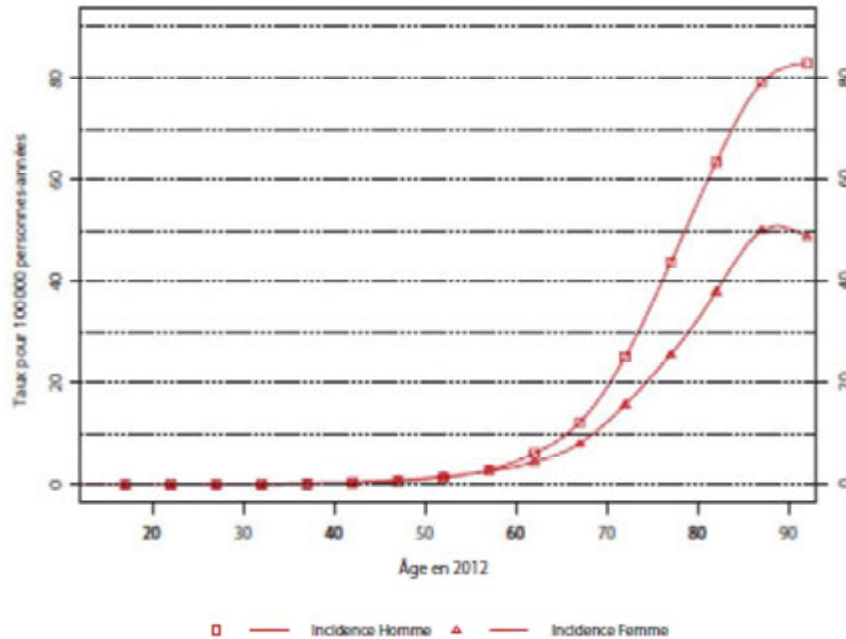


Figure 3 : Incidence des SMD par âge en France en 2012

1.2.3 Classification

La multiplicité des syndromes observés a conduit à l'élaboration d'une classification Franco-Américano-Britannique (FAB) en 1982, différenciant 5 groupes de SMD, en fonction de critères cytologiques tels que le taux de blastes circulants et médullaires ou la présence de sidéroblastes médullaires et de corps d'Auer (Annexe 6) (17).

La classification publiée par l'OMS en 2001 et réactualisée en 2008 (Annexe 2) (6), dérive directement de la classification FAB et inclut la prise en compte du nombre de lignées dysplasiques et des anomalies cytogénétiques (délétion 5q).

Le développement d'un score pronostique international (IPSS, *International Prognosis Scoring System*) par Greenberg et al. en 1997 (Annexe 8) (18) a également permis de distinguer 4 groupes de SMD en fonction du risque d'évolution en LAM (bas, intermédiaire I ou II, et haut risque), et d'estimer la survie de chaque groupe.

Ce score, basé sur le nombre de cytopénies, les anomalies cytogénétiques ainsi que le taux de blastes médullaires, est très largement utilisé dans le but de définir la stratégie thérapeutique à adopter lors du diagnostic de SMD. La version révisée de l'IPSS (IPSS-r) est plus précise puisqu'elle divise les SMD en 5 catégories de risque (Annexe 9)(19).

Par ailleurs, le score WPSS (*WHO classification– based Prognostic Scoring System*) a intégré la dysplasie multilignée, et la fréquence transfusionnelle dans le score IPSS (Annexe 9)(20). Cependant, la fréquence transfusionnelle pouvant varier selon le seuil de transfusion choisi, la plupart des centres utilisent toujours l'IPSS.

1.2.4 Place de l'allogreffe de CSH dans le traitement des SMD

Le traitement des SMD dépend de l'âge, du score IPSS et des co-morbidités que présente le patient (21–24).

1.2.4.1 SMD de faible risque

Dans le cas des SMD dont le risque de transformation leucémique est faible (score IPSS faible ou intermédiaire 1), la prise en charge est symptomatique et a pour objectif l'amélioration de la qualité de vie des patients. C'est le principe du "*wait and watch*".

En premier lieu, il est indispensable de traiter rapidement les infections à l'aide d'une antibiothérapie à large spectre en cas de neutropénie.

D'autre part, les transfusions et les facteurs de croissance hématopoïétiques (erythropoïétine (EPO), *granulocyte colony-stimulating factor* (G-CSF)) permettent de corriger les cytopénies symptomatiques, notamment l'anémie qui est présente dans plus de 80 % des cas. Le groupe français des myélodysplasies (GFM) recommande de respecter un seuil transfusionnel de 9 voire 10 g/dl d'hémoglobine (au lieu de 8 g/dl habituellement), ce qui assure au patient une meilleure qualité de vie et des besoins transfusionnels moins élevés (21).

Certaines formes de SMD apparaissant dans un contexte d'auto-immunité nécessitent un traitement immunosuppresseur faisant appel à la ciclosporine A ou à des anti-thymoglobulines (ATG) de lapin (Thymoglobulin®). Ces SMD portent le DR15 en HLA et leur évolution clinique se rapproche des aplasies.

Pour le traitement de l'anémie chez les patients présentant une délétion 5q, le recours à des doses faibles de lénalidomide (Revlimid®) (5 à 10 mg 3 semaines sur 4) est également possible (25).

1.2.4.2 SMD de haut risque

Le traitement des SMD à haut risque (score IPSS intermédiaire 2 ou élevé) vise à améliorer la survie et retarder la transformation en LAM.

L'allogreffe étant le seul traitement potentiellement curatif des SMD, elle est envisagée d'emblée chez les patients âgés de moins de 45 ans ayant un donneur compatible. Celle-ci peut être précédée d'une réduction du taux de blastes médullaires (si il est supérieur à 10 %) grâce à une chimiothérapie d'induction ou un agent hypométhylant (azacitidine, Vidaza®) afin de réduire le risque de réévolution précoce après la greffe.

L'apparition des conditionnements d'allogreffe atténués (à toxicité réduite) a permis d'élargir le nombre de patients bénéficiaires, les SMD affectant des patients de plus de 60 ans dans 75 % des cas.

En l'absence d'une allogreffe, le traitement au long cours par un agent hypométhylant (azacitidine, décitabine) jusqu'à progression représente une alternative pour les patients non éligibles (mauvais état général, âge > 70 ans, co-morbidités...).

2 L'allogreffe de CSH

2.1 Généralités sur l'allogreffe de CSH

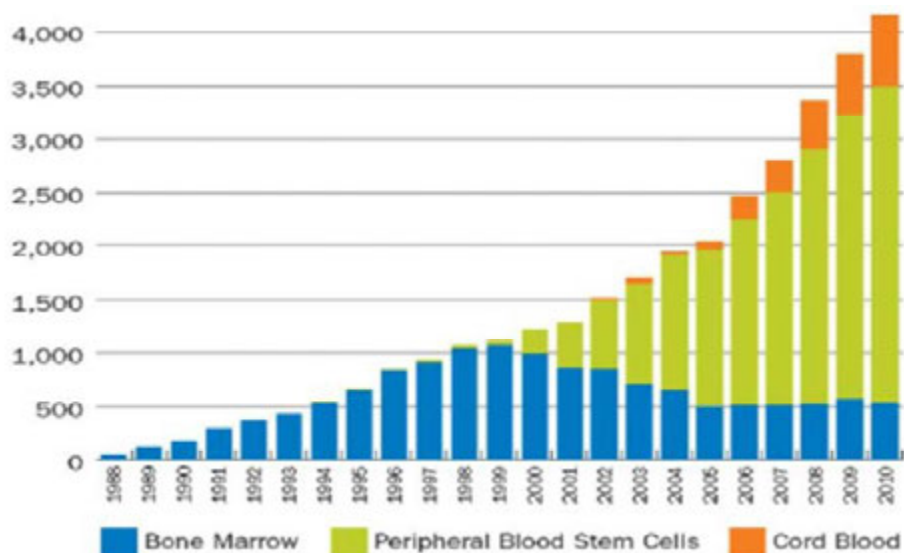
2.1.1 Les différents types de greffons de CSH

Les CSH sont des cellules totipotentes localisées dans la moelle osseuse qui se différencient pour renouveler les cellules hématopoïétiques. Elles expriment le marqueur CD34+, qui permet leur sélection parmi les autres cellules de la moelle.

La source de CSH de référence lorsqu'un donneur est compatible est la moelle osseuse (cellules souches médullaires, ou CSM), prélevée sous anesthésie générale au niveau des crêtes iliaques.

Les CSH peuvent également être recueillies dans le sang périphérique (cellules souches périphériques, ou CSP) par cytophérèse après leur mobilisation grâce à des facteurs de croissance hématopoïétiques (G-CSF).

Le choix entre ces deux sources cellulaires ne répond pas à des critères standardisés. Il dépend des préférences du centre, du donneur et de l'indication. Cependant, les greffons médullaires sont de moins en moins utilisés au profit des CSP (70 % des allogreffes) (Figure 4) (26). En effet, la richesse en CSH et en lymphocytes T des greffons de CSP (Tableau 1) permet une reconstitution hématologique optimale ainsi qu'une GvH (réaction "*Graft versus Host*") accrue qui diminuerait le risque de rechute. Alors qu'en pédiatrie le recours aux CSM est presque systématique pour des raisons réglementaires (pas de recueil de CSP chez les mineurs) et pour diminuer le risque de GvH (et donc de toxicité à très long terme), seules les aplasies restent une indication unanimement reconnue des CSM en hématologie adulte.



Source: National Marrow Donor Program (NMDP), 2010

Figure 4 : Evolution des sources de CSH dans les allogreffes chez les adultes de plus de 18 ans entre 1988 et 2010

	Volume collecté	CSH CD34+	Lymphocytes CD3	Dose cible
Moelle osseuse	10 -20 ml / kg*	2-3 x 10 ⁶ / kg	25 x 10 ⁶ / kg	> 2 x 10 ⁸ CNT / kg**
Sang périphérique	150 – 400 ml	8 x 10 ⁶ / kg	250 x 10 ⁶ / kg	5-10 x 10 ⁶ CD34+ / kg
Sang de cordon ombilical	80 – 160 ml	0,2 x 10 ⁶ / kg	2,5 x 10 ⁶ / kg	> 3 x 10 ⁷ CNT / kg

* par kg de poids du receveur

** CNT : Cellules Nucléées Totales

Tableau 1 : Caractéristiques des différentes sources de CSH (22)

Enfin, les CSH peuvent provenir du sang placentaire (Unité de sang placentaire, USP), prélevé dans le cordon ombilical à la naissance. Cette source de CSH est davantage utilisée en pédiatrie, du fait de sa richesse limitée en CSH (Tableau 1). Cependant, l'association de deux greffons (« double cordon ») est possible (27). Les USP sont utiles en cas d'urgence en l'absence de donneur compatible. En effet, elles sont congelées et exigent une compatibilité HLA moins stricte, ce qui permet de trouver potentiellement une source de CSH pour chaque patient.

2.1.2 Choix du donneur

Le critère prioritaire qui détermine le choix du donneur est celui de la compatibilité sur les gènes du complexe d'histocompatibilité HLA impliqués dans la réponse immunitaire. On procède donc au typage des gènes HLA de classe I (A, B et C) et II (DR, DQ et DP) du donneur par des tests sérologiques, et/ou de biologie moléculaire.

Un donneur compatible sera recherché en premier lieu dans la fratrie du donneur (allogreffe familiale, apparentée, ou géno-identique). Lorsqu'il n'existe pas de donneur familial compatible, on interroge le fichier de donneurs volontaires français, européen puis international, voire les banques de sang de cordons placentaire (allogreffe non apparentée, ou phéno-identique).

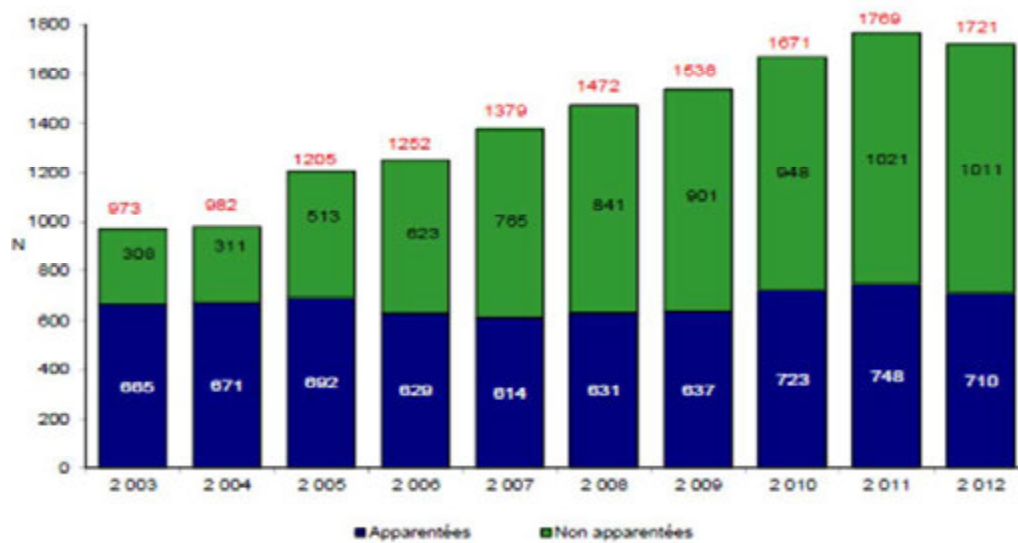
En l'absence de donneur HLA compatible 10/10 (match 10/10), on peut tolérer une incompatibilité (mis-match 9/10). Ceci implique un risque plus important de non prise de greffe qui pourra être compensé par une richesse élevée du greffon en CSH et un conditionnement renforcé. Par ailleurs, il est important de noter que le risque de GvH déjà élevé du fait de l'incompatibilité HLA, augmente avec la richesse du greffon en CSH. Ceci est à mettre en balance avec le risque d'évolution de l'hémopathie.

A l'inverse, si plusieurs donneurs sont compatibles, on choisira de préférence un homme jeune, dont le groupe sanguin ABO et le statut sérologique vis-à-vis du cytomégalovirus (CMV) sont les mêmes que ceux du receveur. Greffer un jeune homme avec un greffon prélevé sur une femme multipare représente en effet un risque de GvH élevé.

2.1.3 Epidémiologie

En 2012, les 37 centres français ont réalisé 1 721 allogreffes chez 1 686 patients ayant une moyenne d'âge de 41 ans (48 ans en excluant les patients mineurs). 33 % de ces patients avaient plus de 55 ans (28).

L'activité d'allogreffe de CSH est depuis plusieurs années en progression constante, et ce principalement en raison de l'augmentation des allogreffes non apparentées, qui sont majoritaires depuis 2007, et représentent près de 59 % des allogreffes en 2012 (Figure 5) (28).



Source: Déclaration d'activité des centres de greffe, agence de biomédecine

Figure 5 : Evolution du nombre d'allogreffes de CSH entre 2003 et 2012 selon le donneur

La principale indication d'allogreffe est la LAM (34,3 % des allogreffes en 2012). Les SMD représentent quant à eux 10 % des allogreffes, soit presque le double d'il y a 10 ans, ceci grâce aux conditionnements à intensité réduite permettant de greffer des patients plus âgés.

2.1.4 *Graft-versus-Leukemia (GvL) et Graft-versus-Host (GvH)*

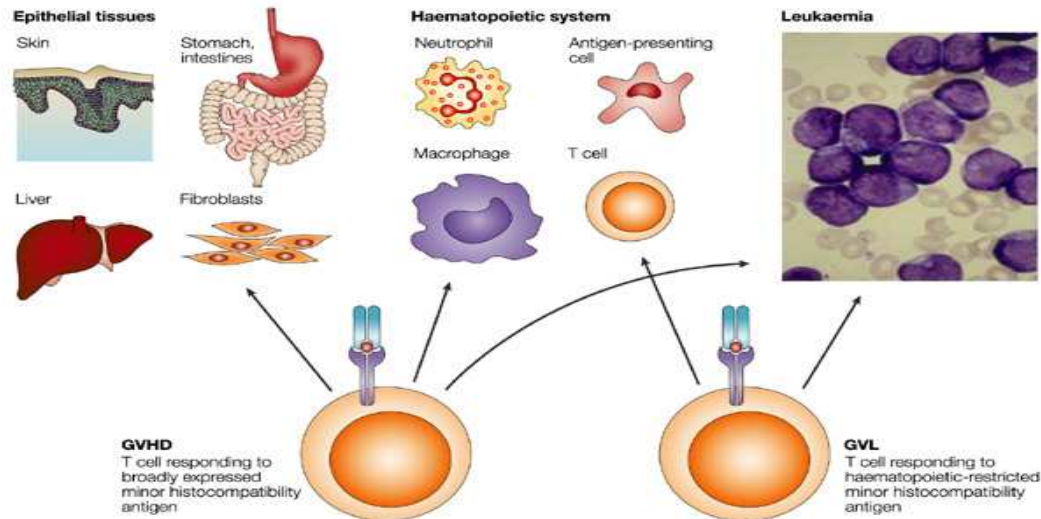
2.1.4.1 GvL

L'injection des cellules souches hématopoïétiques du donneur permet de reconstituer le système hématopoïétique du malade et de le remplacer par celui du donneur. Par ailleurs, les cellules immunocompétentes également contenues dans le greffon jouent un rôle important dans la prévention du rejet de greffe (HvG), en participant à la destruction du système immunitaire de l'hôte, et exercent une activité anti-tumorale, appelé réaction du greffon contre la leucémie (GvL). En d'autres termes, l'allogreffe de CSH est une immunothérapie.

La physiopathologie de la GvL est complexe et encore imparfaitement connue. L'implication des Lymphocytes T du donneur a été démontrée lors des greffes T-déplétées à la suite desquelles des rechutes plus fréquentes ont été constatées. Ceci explique l'intérêt de la réinjection des lymphocytes du donneur (*donor lymphocytes infusion* (DLI)) en cas de rechute à distance de l'allogreffe. D'autres populations cellulaires peuvent intervenir dans la réponse anti-leucémique comme la famille des lymphocytes NK ou NK-T γ/δ , en cas d'histocompatibilité partielle (la reconnaissance puis la lyse des cellules leucémiques étant liées à une différence de molécules de classe I sur les cellules cibles).

2.1.4.2 GvH

La réaction des lymphocytes T activés du donneur contre les cellules immunoréactives du receveur situées dans les tissus autres qu'hématopoïétiques constitue la GvH. Les phénomènes de GvL et de GvH sont donc étroitement liés, la toxicité recherchée sur les cellules leucémiques (GvL) impliquant en contrepartie une toxicité sur les cellules des tissus sains (GvH) (Figure 6).



Source : revue "Nature"

Figure 6 : Lien entre GvL et GvH

En effet, on a pu constater que les patients présentant une GvH chronique montraient un risque de rechute moindre, dû à l'effet GvL (29). Cependant, l'existence d'un effet GvL sans effet GvH peut suggérer que l'expression de l'antigène responsable de la réponse anti-leucémique est restreinte au tissu hématopoïétique.

On distingue classiquement, lors de la réalisation d'une greffe myéloablatrice, deux formes cliniques de GvH : La forme aiguë (GvHa), précoce (dans les 100 jours suivant la greffe), et la forme chronique (GvHc) plus tardive. Avec le développement des conditionnements d'allogreffe à toxicité réduite et le recours aux injections de lymphocytes du donneur (DLI), des tableaux cliniques caractéristiques de GvHa ou GvHc ont été observés en dehors de toute chronologie attendue (Figure 7) : GvHa au delà de 100 jours après la greffe (« *late acute* ») ou signes de GvHa et GvHc concomitants (« *syndrome de chevauchement* », ou « *overlap syndrome* »). Le diagnostic se fera donc préférentiellement sur la clinique que sur le délai post-greffe (30).

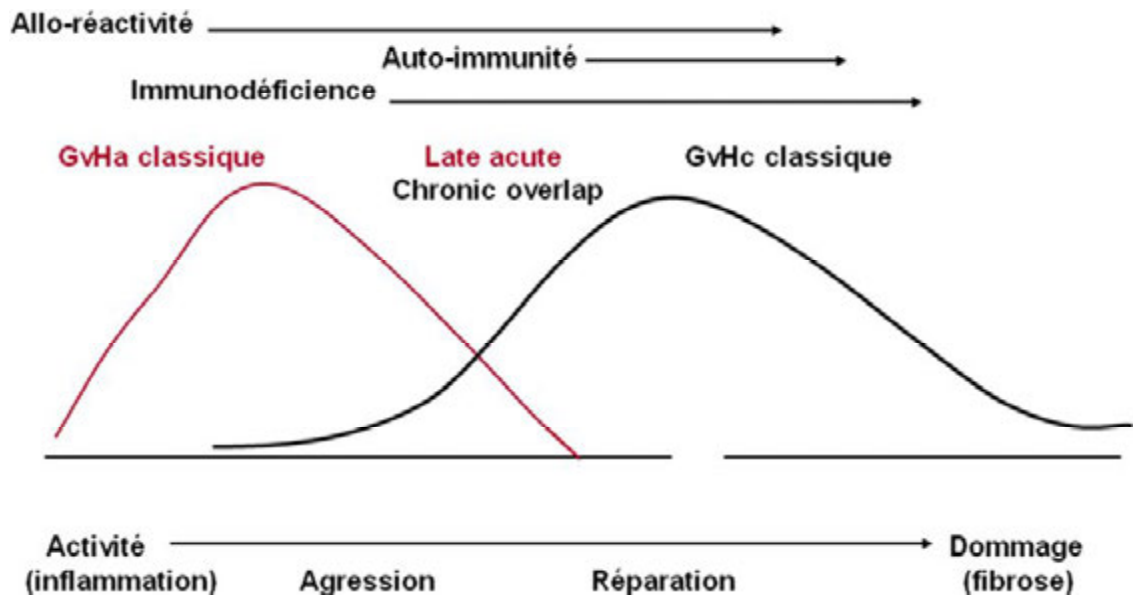


Figure 7 : Chronologie de la réaction de GvH : Changement des concepts de GvHa et GvHc

2.1.4.2.1 GvH aigue (GvHa)

Le modèle de Ferrara décrit la réaction de GvH comme une succession de 3 étapes impliquant l'immunité cellulaire, humorale ainsi qu'un phénomène d'inflammation (Figure 8) (31).

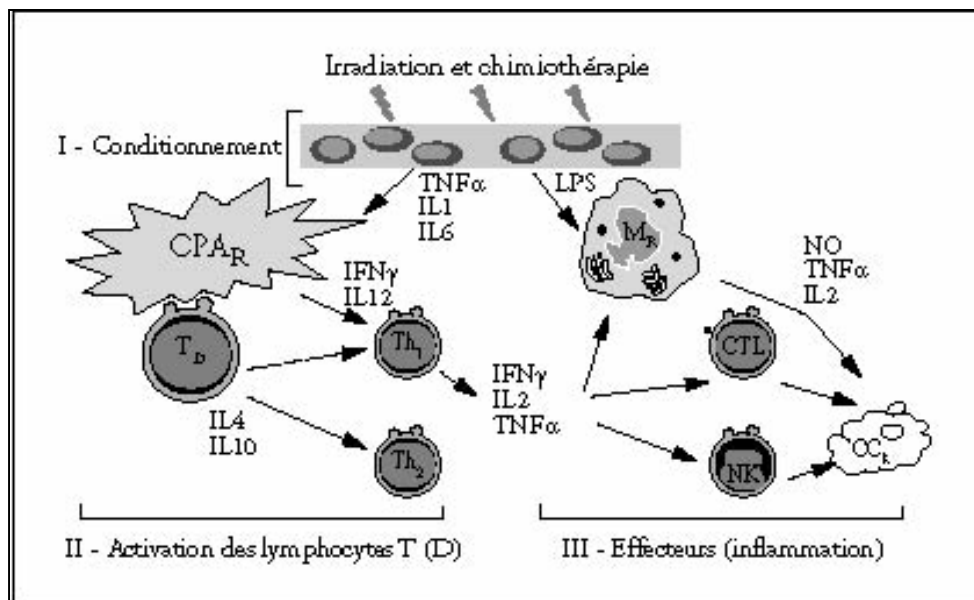


Figure 8 : Physiopathologie de la GvHa (modèle de Ferrara)

- Dans un premier temps, la chimiothérapie myéloablative (conditionnement) précédant la greffe est responsable de lésions tissulaires aboutissant à la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL1, GM-CSF, IFN γ ...). Ceci entraîne une surexpression des molécules d'adhésion et des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) responsables de la reconnaissance des antigènes mineurs ou majeurs de l'hôte par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) du greffon.
- La deuxième étape, dite « phase afférente », est l'activation des lymphocytes T du donneur par les CPA, leur prolifération et leur différenciation en cellules activées.
- La dernière étape, dite « phase effectrice » fait intervenir les lymphocytes T cytotoxiques et NK activés par les lymphocytes T et induisant l'apoptose des cellules cibles. D'autre part, les macrophages stimulés par les cytokines de type Th1 ou par des lipopolysaccharides (LPS) libérés par les muqueuses intestinales lésées par le conditionnement, sécrètent des cytokines de l'inflammation (IL1 et de TNF α). La destruction tissulaire qui en résulte auto-entretient le mécanisme par une libération accrue de cytokines (« tempête cytokinique »).

Les organes atteints de GvHa sont le plus souvent les barrières de l'organisme que sont la peau (éruption maculo-papuleuse), le tube digestif (diarrhée) et le foie (plus précisément le canalicule biliaire, ce qui donne lieu à une cholestase ictérique, d'abord sans cytolyse associée). Selon le nombre de localisation et leur sévérité, la classification de Glucksberg (32) modifiée par Przepiorka et *al.* en 1995 (33) distingue quatre grades de GvHa (Annexe 10).

2.1.4.2.2 GvH chronique (GvHc)

La physiopathologie de la GvHc est plus complexe que celle de la GvHa et reste encore méconnue. Il semble que la réponse immunitaire médiée par les lymphocytes de type Th2 aboutissant à la production d'auto-anticorps rapproche la GvHc des maladies auto-immunes (lupus, sclérodermie, connectivites...).

La symptomatologie est celle d'une maladie de type auto-immun et la multiplicité des organes cibles est à l'origine d'un tableau clinique polymorphe. En effet, l'atteinte peut être

cutanée (fibrose, sclérodermie, vitiligo...), buccale (lichen, sécheresse), oculaire, gynécologique (syndrome sec), hépatique, digestive (diarrhée), pulmonaire (bronchiolite oblitérante) ou plus rarement neuromusculaire.

Jusqu'en 2005, la GvHc était uniquement caractérisée par son étendue (limitée ou extensive)(34). Le NIH (*National Institute of Health*) a ensuite proposé un score global de GvHc en fonction du nombre de sites et de la sévérité de l'atteinte par organe (30), distinguant les GvHc minimales, modérées et sévères (Annexe 11).

2.1.4.2.3 Prévention

La fréquence et la gravité potentielles de la GvH imposent un traitement préventif systématique reposant sur les immunosuppresseurs. L'association de ciclosporine A (CsA) (2 à 4 mg/kg/j IV (Sandimmun®) puis relai *per os* (Néoral®)) et de méthotrexate (MTX) (15 mg/m² à J1, puis 10 mg/m² à J3, J6 +/- J11) représente la prophylaxie de référence. Le MTX peut être remplacé par du mycophénolate mofétil (MMF) (30 à 45 mg/kg/j jusqu'à J30 à J45), et la ciclosporine par du sirolimus en cas d'intolérance ou d'insuffisance rénale. Le SAL est également utilisé (5 à 7,5 mg/kg, de J-3 à J-1 + pré-dose) selon le type de greffe et la compatibilité HLA entre le donneur et le receveur.

La ciclosporine sera arrêtée entre le 3^{ème} et le 6^{ème} mois après la greffe en l'absence de GvH évolutive, en fonction des types de greffon, de conditionnement, du risque de rechute, des co-morbidités et de l'âge du patient. Dans certaines situations (rechute, perte de chimérisme...), un arrêt précoce est discuté.

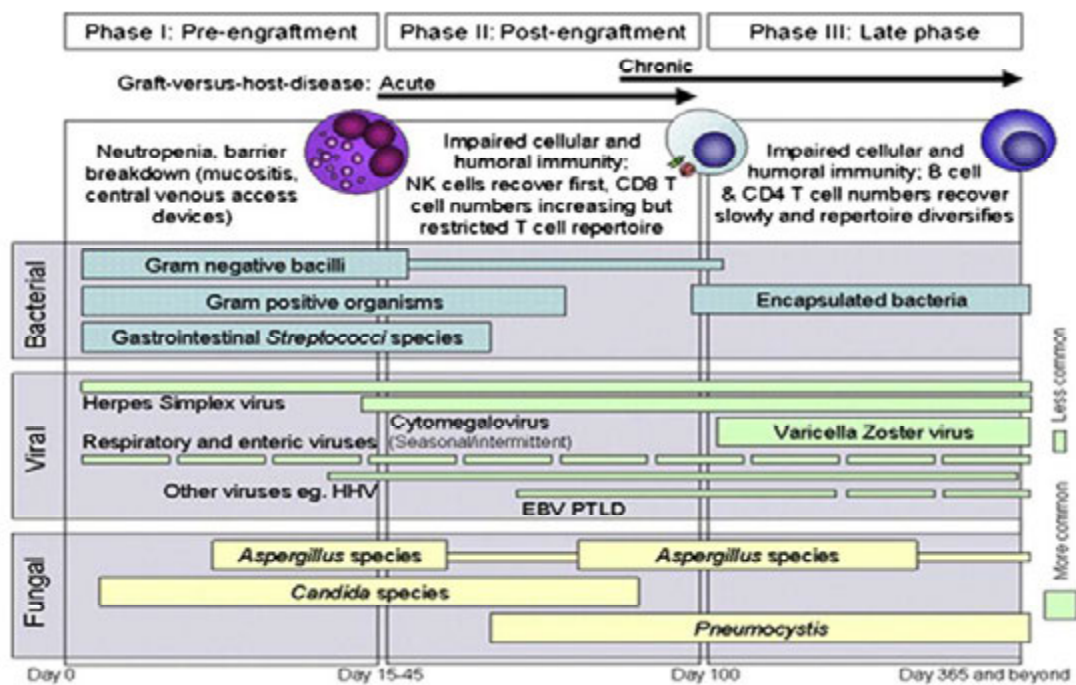
2.1.4.2.4 Traitement

Une GvHa de grade I n'affectant que la peau, elle sera traitée par des corticoïdes locaux. Un traitement systémique sera instauré devant une GvH de grade supérieur ou égal à II. Il repose sur les corticoïdes (méthylprednisolone IV ou prednisone *per os*, 1 à 2 mg/kg/j), associés à une réintroduction de la ciclosporine pour les GvHc.

En cas de corticorésistance :

- GvHa : ajout de MMF, ou SAL, sirolimus (Rapamune[®]), basiliximab (Simulect[®]), imolimumab (Leukotac[®]) (anticorps monoclonaux anti-récepteur de l'IL2) ou etanercept (anticorps anti-TNF α) (Enbrel[®])
- GvHc : Ajout de MMF (Cellcept[®]), rituximab (anticorps anti-CD20, Mabthera[®]) ou photophérèse extra-corporelle dans le cas des GvHc cutanées.

2.1.5 Infections



PTLD : post-transplant lymphoproliferative disease

Figure 9 : Chronologie des agents infectieux après l'allogreffe de CSH (35)

- **Période d'aplasie (jusqu'à J30 après la greffe)**

L'aplasie induite par la chimiothérapie de conditionnement précédant la greffe ainsi que le traitement par les immunosuppresseurs exposent à un risque infectieux important. L'altération de la barrière digestive secondaire à la chimiothérapie et l'utilisation de cathéters centraux sont autant de facteurs qui augmentent ce risque.

Une prophylaxie anti-infectieuse est donc indispensable. Elle est basée sur les agents infectieux les plus fréquemment rencontrés en phase de neutropénie (Figure 9) : bactéries Gram négatif (translocation de la flore endogène gastro-intestinale) et positif (flore exogène cutanée provenant d'un cathéter central), levures de type *Candida* spp. et *Herpes simplex virus* (HSV). Elle comprend donc un antiviral (aciclovir IV, Zovirax[®] ou valaciclovir *per os*, Zelitrex[®]), des antibiotiques systémiques (levofloxacine, Tavanic[®]) et locaux (gentamycine-colimycine) à visée de décontamination digestive, et un antifongique (fluconazole, Triflucan[®]) (35).

À cette prophylaxie médicamenteuse s'ajoutent des mesures d'asepsie draconiennes, l'isolement protecteur du patient en chambre avec contrôle de l'air et la décontamination de l'alimentation pendant toute la durée d'aplasie.

En cas d'infection, la neutropénie est à l'origine d'une symptomatologie pauvre qui se résume en général à de la fièvre, du fait de l'absence de signe inflammatoire. Un traitement empirique sera donc instauré sans délai devant une fièvre, qui restera non documentée le plus souvent (65-70 % des cas). Une escalade thérapeutique guidée par la persistance de la fièvre permettra d'élargir au fur et à mesure le spectre anti-infectieux. Ainsi, on commencera par élargir le spectre anti-bactérien de façon à couvrir le *Pseudomonas aeruginosa* avec une β -lactamine anti-pyocyanique (piperacilline-tazobactam ou céfépime), puis les cocci gram positif comme le *Staphylococcus aureus* avec la vancomycine si la fièvre persiste (36). En cas d'échec, le fluconazole sera remplacé par la capsosfungine (Cancidas[®]) ou l'amphotéricine B (Fungizone[®]) de manière à traiter une éventuelle aspergillose (traitement empirique).

La stratégie anti-infectieuse de la neutropénie fébrile sera différente en cas de présence de points d'appels infectieux, et pourra également être adaptée à l'écologie du patient.

Parallèlement, le suivi hebdomadaire des antigénémies de l'Epstein-Barr virus (EBV) et du CMV par PCR (*Polymerase Chain Reaction*) permettent de détecter les réactivations virales et de les traiter respectivement par du rituximab (Mabthera[®]) et du ganciclovir (Cymevan[®] IV, ou foscarnet (Foscavir[®]), ou valganciclovir (Rovalcyte[®]) *per os*). En effet, il a été démontré que le traitement pré-emptif de la réactivation virale prévient la maladie virale. On surveillera aussi les réactivations de l'Human herpes virus 6 (HHV-6) et le virus JC BK responsable de cystites hématuriques. Dans le même temps, une antigénémie aspergillaire sera

réalisée 2 fois par semaine, et toute aspergillose sera traitée par voriconazole (Vfend®)(37). On effectuera également des PCR toxoplasmose une fois par semaine.

- **Après la sortie d'aplasie**

Le risque de pneumocystose et de toxoplasmose commence environ 30 jours après la greffe (Figure 9). Une prévention antiparasitaire par le cotrimoxazole (triméthoprime-sulfaméthoxazole) (Bactrim®) ou l'atovaquone (Wellvone®) est donc instaurée. Le cotrimoxazole étant myélotoxique, on attend la sortie d'aplasie avant de le débiter.

Les infections virales et fongiques sont également fréquentes entre J30 à J100 après la greffe. Après cette période (phase tardive), les infections sont liées à la GvHc, à la récupération de lymphocytes T CD4 et à l'hypogammaglobulinémie. Les agents microbiens les plus retrouvés sont les bactéries encapsulées (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*), *Aspergillus spp.*, *Pneumocystis jiroveci* et virus varicelle zona (VZV) (Figure 9).

Ceci explique l'arrêt de la prophylaxie antifongique à partir du 3^{ème} mois après la greffe (sauf en cas de GvH traitée par corticoïdes et immunosuppresseurs), et la poursuite des autres prophylaxies (antibiotique, antivirale et antiparasitaire) jusqu'au 6^{ème} mois minimum (généralement 1 an). La levofloxacin (Tavanic®) est remplacée à la sortie d'aplasie par la phénoxyéthylpénicilline (Oraciline®). La prophylaxie sera complétée par un programme vaccinal débuté entre le 3^{ème} et le 12^{ème} mois suivant la greffe (pneumocoque, méningocoque, diphtérie, tétanos, polio, coqueluche, *Haemophilus*, hépatite B, rougeole, rubéole, oreillons, grippe)(35).

2.1.6 Prise de greffe

La prise de greffe est définie par un taux de PNN supérieur à $0,5 \cdot 10^9/l$, 3 jours consécutifs. Si l'aplasie persiste au-delà de J30 après une greffe de moelle ou de CSP ou au-delà de J45 après une greffe de cordon, on parle de non prise de greffe, ou rejet primaire. Ceci est le signe de l'absence de récupération d'une hématopoïèse efficace.

Le rejet de greffe secondaire est caractérisé par une insuffisance médullaire après une période de prise de greffe. Toute autre cause de pancytopenie doit alors être éliminée : toxicité

médicamenteuse, infection virale (CMV, parvovirus, HHV-6), GvH, hypersplénisme, envahissement médullaire (pouvant être un signe de rechute de la maladie).

Pour l'une et l'autre de ces situations, l'instauration d'un traitement par facteur de croissance hématopoïétique (G-CSF) sera discutée en fonction du risque infectieux du patient et du risque évolutif sous G-CSF de ces pathologies myéloïdes. En l'absence de réponse au G-CSF, une seconde greffe sera envisagée.

L'analyse systématique du chimérisme permet également d'évaluer la prise de greffe après la sortie d'aplasie en mesurant la proportion des cellules qui dérivent du receveur, issues d'une hématopoïèse résiduelle. Avant l'allogreffe, des marqueurs génétiques différenciant les cellules du receveur de celles du donneur auront été identifiés. Le chimérisme est réalisé par PCR sur sang total, sur les lymphocytes T totaux ou sur des sous-populations cellulaires (lymphocytes T CD3). Il est dit total, ou complet, lorsque les cellules du receveur sont indétectables dans le prélèvement, c'est-à-dire inférieur à 1 ou 5 % (selon le seuil de détection de la méthode analytique utilisée). Dans le cas contraire, un chimérisme partiel (ou mixte) expose le patient à un risque accru de rechute, conséquence d'une réponse allogénique anti-tumorale insuffisante.

Une injection des lymphocytes du donneur (DLI) est indiquée devant la persistance d'un chimérisme mixte, ou lors d'une perte de chimérisme total après sevrage de l'immunosuppression initiale. Elle est possible uniquement en l'absence de GvH, qu'elle pourrait amplifier. La quantité de lymphocytes injectée varie de 10^7 à 2.10^8 CD3 par kilo du poids du receveur. L'effet des DLI est souvent retardé et peut n'apparaître que plusieurs mois après l'injection.

2.1.7 Rechute

La rechute hématologique est définie par la réapparition de blastes dans le sang. Elle est confirmée par une ponction de moelle osseuse dans laquelle on retrouve un envahissement (≥ 5 % de blastes avec blocage de la maturation).

Il est cependant possible de diagnostiquer la rechute de la maladie de manière plus précoce, par une analyse régulière du caryotype (rechute caryotypique) et le suivi de la maladie résiduelle (ou *Minimal Residual Disease*, MRD).

La MRD représente la persistance dans l'organisme de cellules leucémiques qui ne sont pas détectées par les techniques conventionnelles. Il existe des techniques de biologie moléculaire (PCR) qui permettent de suivre et de quantifier la MRD dans le sang ou la moelle osseuse grâce à un marqueur génique spécifique des cellules tumorales (fusion de gènes, mutation, gènes surexprimés...) et ainsi révéler une rechute moléculaire précoce. La MRD peut également être appréciée grâce à l'étude de l'évolution de phénotypes aberrants par cytométrie en flux.

La prise en charge thérapeutique de la rechute sera différente en fonction du moment de survenue par rapport à la greffe (précoce ou tardive) et de son importance (moléculaire, caryotypique, hématologique ou clinique). Les DLI sont notamment plus efficaces lorsque la rechute est peu importante (rechute caryotypique ou moléculaire). Devant une rechute hématologique ou clinique, une chimiothérapie de rattrapage, voire une seconde allogreffe seront discutées par concertation multidisciplinaire.

3 Les conditionnements d'allogreffe

Le conditionnement précède l'injection des CSH et comporte une chimiothérapie et/ou une irradiation corporelle totale (ICT).

- Il contribue à l'immunodépression du receveur, nécessaire à la prise de la greffe,
- Il exerce un effet myéloablatif avec destruction des cellules souches hématopoïétiques du receveur, permettant d'assurer la vacuité médullaire favorisant la prise du greffon. Il en résulte une aplasie sévère,
- Il contribue au contrôle de la maladie résiduelle en détruisant des cellules tumorales (effet anti-tumoral).

3.1 Les molécules utilisées dans les conditionnements d'allogreffe

3.1.1 Busulfan

- Mécanisme d'action

Le busulfan est le diméthyl sulfonoxy 1,4 diméthane. C'est un agent cytotoxique alkylant, qui fait partie de la classe des alkylsulfonates. Il induit des lésions de l'ADN

(pontages inter-brins et ADN-protéines) qui inhibent sa transcription et sa réplication, aboutissant à la destruction cellulaire.

- Toxicité

- Toxicité hématologique

Le busulfan peut provoquer une aplasie médullaire.

- Toxicité hépatique

Cette toxicité était majoritairement liée à la variabilité intra et interindividuelle de biodisponibilité du busulfan administré par voie orale. En effet, la faible solubilité du busulfan et les vomissements induits par l'irritation gastrique étaient à l'origine d'une absorption intestinale imprévisible. Il en résultait des ASC (Aires Sous la Courbe) variables (38–42). Or, des études ont démontré que la toxicité du busulfan dépend de la dose, une ASC élevée étant liée à un risque de maladie veino-occlusive (MVO) hépatique (38,43,44).

La MVO (ou syndrome d'obstruction sinusoidale, SOS) est la conséquence d'une altération de l'épithélium des sinusoides hépatiques par les métabolites toxiques de l'agent alkylant, insuffisamment métabolisés par les GSH hépatiques. D'autre part, le conditionnement et la période post-greffe précoce sont à l'origine d'une hypercoagulabilité (déficit en protéine C, protéine S et anti-thrombine ainsi qu'un taux élevé de PAI-1 et de t-PA). L'activation de la coagulation entraîne également des lésions des cellules endothéliales sinusoidales et des hépatocytes de la région centro-lobulaire. Ceci conduit à la thrombose des sinusoides et veinules hépatiques, aboutissant à leur oblitération, et donc à la réduction du flux sanguin hépatique et à une hypertension portale. On retrouve alors cliniquement une ascite, un ictère, une hépatomégalie douloureuse et une rétention hydrosodée. Les formes sévères de MVO peuvent se compliquer d'une défaillance multiviscérale, allant jusqu'au décès du patient.

L'augmentation de la solubilité du busulfan a permis son administration par voie intraveineuse (Busilvex[®]) (45,46), évitant ainsi l'effet de premier passage hépatique qui contribue à la MVO (47). On obtient un profil pharmacocinétique reproductible, avec une variabilité inter et intra individuelle de l'exposition systémique au busulfan considérablement inférieure à celle obtenue avec la forme orale (48–50).

Une héparinothérapie continue et l'administration d'acide ursodésoxycholique (Ursolan[®]) permettent de prévenir la MVO. Il n'est actuellement plus possible d'utiliser le défibrotide en prophylaxie, l'AMM limitant son utilisation au traitement curatif de la MVO.

➤ Toxicité neurologique :

Le busulfan peut provoquer des convulsions, qui doivent être prévenues par l'administration de phénytoïne (Dilantin[®]) ou clonazepam (Rivotril[®]) jusqu'au lendemain de la dernière injection.

3.1.2 Cyclophosphamide

- Mécanisme d'action

Le cyclophosphamide (Endoxan[®]) est un agent alkylant de type oxazaphosphorine, appartenant à la famille des moutardes azotées.

C'est une prodrogue inactive qui subit une hydroxylation essentiellement hépatique par le cytochrome P450-2B6. Ceci aboutit à la formation du 4-OH-cyclophosphamide et de son tautomère l'aldo-cyclophosphamide, puis à la production de la moutarde phosphoramide, qui est le métabolite actif. La moutarde phosphoramide forme des pontages sur l'ADN en éliminant une molécule d'acroléine, métabolite urotoxique métabolisé par la GSH hépatique.

Le cyclophosphamide est un immunodépresseur puissant. Il a également un effet myélosupresseur.

- Toxicité

À fortes doses (800 à 1600 mg/m²) :

- Digestive : nausées, vomissements, diarrhées, mucite, stomatite (retardés)
- Toxicité hématologique : leucopénie, lymphopénie, thrombopénie
- Toxicité vésicale : cystite hémorragique

Elle est liée au contact et à l'accumulation du métabolite toxique (acroléine) avec la muqueuse vésicale (65).

La toxicité vésicale est prévenue par une hyperhydratation, une alcalinisation des urines, et l'administration d'un protecteur vésical (mesna, Uromitexan[®])

- Toxicité hépatique : MVO

Rare en cas de monothérapie à forte dose, elle se retrouve surtout quand le cyclophosphamide est associé au busulfan ou à l'ICT. Un délai de 24h entre la dernière injection de busulfan et la première de cyclophosphamide permet de limiter le chevauchement des toxicités hépatiques.

- Toxicité pulmonaire : pneumopathie interstitielle, fibrose pulmonaire

À très fortes doses (> 1600 mg/m²) :

- Toxicité cardiaque : cardiomyopathie aiguë, ischémie myocardique

3.1.3 Fludarabine

- Mécanisme d'action

La fludarabine (Fludara[®]) est une prodrogue de la 2-F-ara-ATP. Analogue de l'adénosine monophosphate (base purique), empêche la prolifération des lymphocytes en inhibant la réplication et la réparation de l'ADN. Ceci est à l'origine d'une immunosuppression importante.

- Toxicité

- Toxicité hématologique : aplasie médullaire (dose-dépendante, cumulative)
- Toxicité pulmonaire : pneumonie, dyspnée, toux (réversible, précoce)
- Toxicité Cardio-vasculaire : œdème, voire insuffisance cardiaque, arythmie

À fortes doses (96 mg/m²/j pendant 5-7 j) :

- Toxicité neurologique : neuropathies périphériques, confusion, troubles visuels, agitation (rare), coma (rare)

3.1.4 Sérum anti-lymphocytaire (SAL)

- Mécanisme d'action

Le SAL (Thymoglobulin[®]) contient des immunoglobulines polyclonales de lapin dirigées contre les lymphocytes T humains (anti-thymoglobulines, ou ATG). La déplétion

lymphocytaire qui en résulte constitue probablement le principal mécanisme de l'immunosuppression, favorisant prise de greffe. Les lymphocytes B, NK, les macrophages et les cellules dendritiques sont aussi des cibles du SAL. D'autre part, les anticorps anti-lymphocytes T persistants chez le receveur après l'injection des CSH pourraient cibler les lymphocytes du donneur présents dans le greffon et ainsi réduire le risque de GvH.

- Toxicité

- Toxicité hématologique : lymphopénie, neutropénie, thrombopénie
- Réactions associées à la perfusion : (légère, transitoire) fièvre, frissons, dyspnée, nausées/vomissements, diarrhées, hypotension ou hypertension, malaise, éruptions cutanées, urticaire et/ou céphalées

3.2 Les conditionnements d'allogreffe

Dans un premier temps, les conditionnements utilisés étaient myéloablatifs. Cependant, la toxicité importante qui en résultait était à l'origine d'une mortalité élevée. L'équipe de Seattle a progressivement diminué la myélosuppression des conditionnements pour réduire leur toxicité et ainsi permettre la réalisation d'allogreffes chez des patients plus âgés et/ou présentant des co-morbidités (51). Parallèlement, les travaux de Kolb et *al.* en 1990 ont alors démontré la possibilité d'obtenir une rémission complète chez des patients atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC) en rechute grâce aux DLI (52). La démonstration concomitante de la possibilité d'obtenir une prise de greffe sans myéloablation complète, et de l'efficacité des DLI, a conduit à envisager la stratégie allogénique comme une plateforme en vue d'une immunomodulation post-greffe. En d'autres mots, la mise en place du greffon permet sa manipulation ultérieure en vue d'un contrôle anti-tumoral optimal, au prix d'une GvH minimale.

Selon le degré de myéloablation, on distingue donc :

- Les conditionnements myéloablatifs, provoquant une aplasie irréversible,
- Les conditionnements à intensité réduite (RIC), ou atténués, provoquant une aplasie réversible,
- Les conditionnements non myéloablatifs, n'entraînant plus d'aplasie.

En effet, on peut alors privilégier l'effet immunosuppresseur du conditionnement, en diminuant son effet myéloblatif qui est à l'origine de sa toxicité. En fonction des caractéristiques de la maladie et du greffon, le conditionnement associera des molécules qui exercent plus ou moins l'une ou l'autre de ces activités (Tableau 2), à des doses myéloblatives ou non (Tableau 3).

	Effet myélotoxique	Effet immunosuppresseur
Radiothérapie (ICT)	+++	+++
Busulfan	+++	+/-
Thiotepa	+++	+
Cyclophosphamide	+ à ++ (selon la dose)	+++
Melphalan	+++	+
Cytarabine	+++	+/-
Etoposide	+++	+
SAL	0	+++
Fludarabine	+	+++

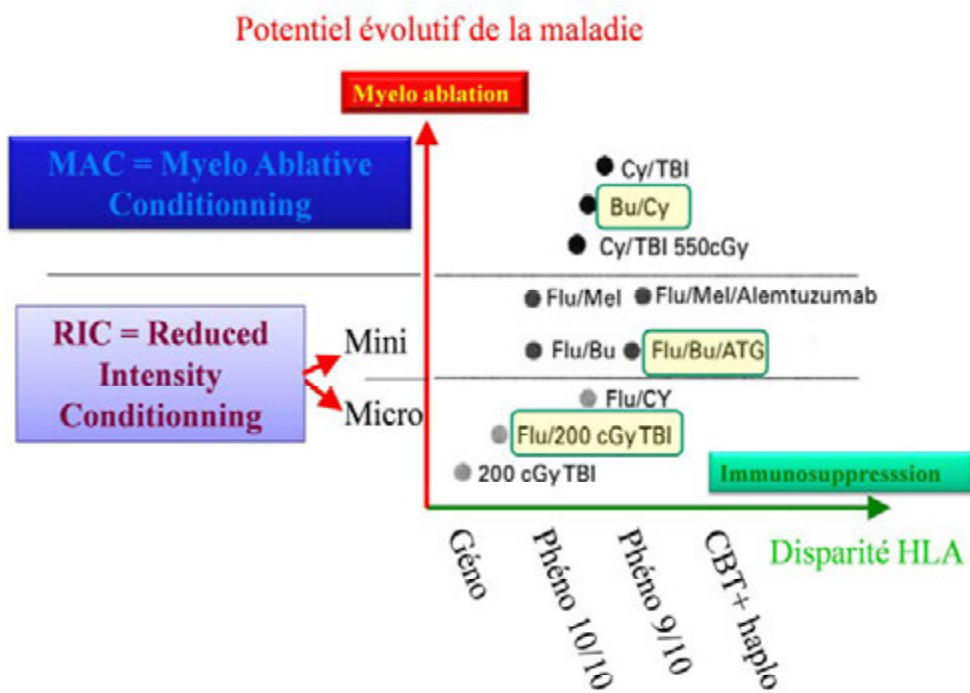
Tableau 2 : Effet myélotoxique et/ou immunosuppresseur des différentes molécules utilisées dans les conditionnements d'allogreffe de CSH

	Chimiothérapie seule	Chimiothérapie + ICT
Busulfan	> 8 mg/kg	Idem
Melphalan	80 mg/m ²	Idem
Cyclophosphamide	> 100 mg/kg	> 60 mg/kg
Thiotepa	> 200 mg/m ²	> 100 mg/m ²

D'après EBMT Survey 2003

Tableau 3 : Définition d'un conditionnement myéloblatif en fonction des doses totales par cure des molécules

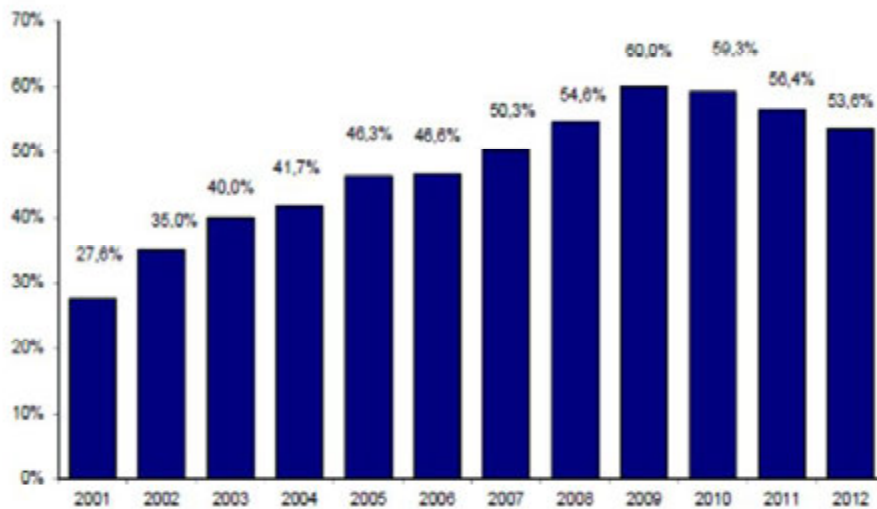
Si le risque de rechute de la maladie est élevé, et si le patient peut le supporter (âge < 50 ans, absence de comorbidités...), on tentera d'augmenter l'effet myéloablatif du conditionnement. Par ailleurs, devant un risque important de GvH qu'implique une incompatibilité HLA entre le donneur et le receveur ou une greffe phéno-identique, on renforcera l'immunosuppression (Figure 10).



D'après Kassim et al. BBMT

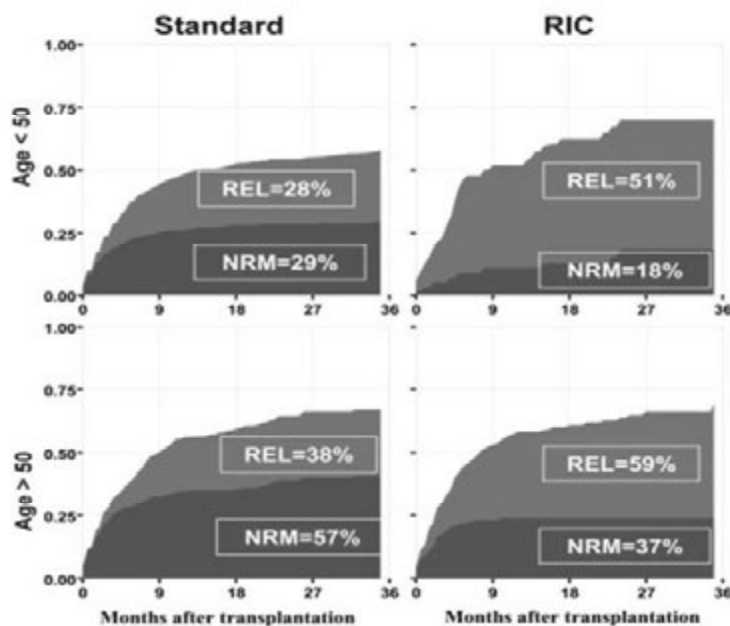
Figure 10 : Les différents types de conditionnement en fonction de l'effet recherché

Ces dernières années, le développement exponentiel des RIC (Figure 11) s'est accompagné d'une augmentation du taux de rechute (Figure 12) (53).



Source: Déclarations d'activité des centres de greffe

Figure 11 : Evolution du pourcentage d'allogreffes après RIC par rapport au nombre total d'allogreffes en France, de 2001 à 2012



D'après Martino et al. Blood, 2006

Figure 12 : Estimation des incidences cumulatives (36 mois) de la mortalité non liée à la rechute (NRM) et de la rechute (REL) pour les conditionnement myéloablatif standard et RIC

Un certain degré de myéloablation permet donc un meilleur contrôle antitumoral. De ce fait, de nombreuses équipes ont réinventé les conditionnements myéloablatifs en utilisant des drogues moins toxiques (thiotépa, fludarabine, modulation des doses de busulfan...). Ces conditionnements myéloablatifs dits « à toxicité réduite » (MA-RTC) visent donc à diminuer la toxicité par rapport aux conditionnements myéloablatifs classiques tout en gardant un effet myéloablatif.

En résumé, le conditionnement d'allogreffe idéal permettrait d'éradiquer les cellules tumorales résiduelles avec une toxicité acceptable et une mortalité nulle, et d'assurer la prise de greffe en évitant tout rejet grâce à un effet immunosuppresseur suffisant.

3.2.1 Conditionnement myéloablatif standard

L'association d'ICT (10 Grays) et de cyclophosphamide (120 mg/kg sur 2 jours) a longtemps été le conditionnement de référence. Cependant, la lourdeur, les contraintes et les complications de l'ICT (pneumonie interstitielle) ont motivé la recherche d'une alternative, d'autant plus que l'ICT est contre-indiquée chez les patients ayant déjà été traités par radiothérapie.

C'est ainsi qu'en 1983, Santos et *al.*(54) substituèrent l'ICT par du busulfan administré par voie orale (1 mg/kg, 4 fois/j pendant 4j soit un total de 16 mg/kg), en association au cyclophosphamide (200 mg/kg sur 2 jours) (BuCy) (55,56). La tolérance fut ensuite améliorée par la diminution de la posologie de cyclophosphamide (120 mg/kg: 60 mg/kg/j sur 2 h pendant 2j) (BuCy2), sans compromettre l'activité antileucémique (57).

En 1996, BuCy2 évolue avec l'apparition de la forme intraveineuse du busulfan (Busilvex®) (58). La biodisponibilité du busulfan administré par voie orale étant de 70 à 80 % dans les études (41,46), la dose de busulfan IV est fixée à 0,8 mg/kg. Elle est d'abord administrée toutes les 6h, puis en une injection par jour (58). Le protocole est alors le suivant :

- 3,2 mg/kg/j de busulfan en une perfusion IV de 3 h pendant 4 jours consécutifs, soit un total de 12,8 mg/kg,
- suivi, au moins 24 h après la 4^{ème} injection de busulfan, de cyclophosphamide, 60 mg/kg/j en 1 injection par jour sur 2 h pendant 2 jours.

Bien que l'administration IV du busulfan dans le conditionnement BuCy2 et le respect d'un intervalle de 24h entre l'injection de busulfan et de cyclophosphamide aient permis la diminution du taux de MVO par rapport à la voie orale (8 % versus 33 % avec la forme orale)(49,50,59), le risque que représente l'association de ces 2 molécules hépatotoxiques demeure important. En effet, le busulfan et le cyclophosphamide ayant recours au même système de détoxification hépatique qui fait appel au GSH, la surconsommation de glutathion aboutit à une accumulation de leurs métabolites toxiques (60–64).

Cette toxicité limite l'utilisation du conditionnement myéloablatif standard aux patients de moins de 50-55 ans n'ayant pas de comorbidités, ce qui contraste avec l'âge moyen de survenue des LAM (71 ans) et des SMD (80 ans). Les comorbidités - dont la fréquence augmente avec l'âge - constituent également un frein notable à la réalisation d'un tel conditionnement.

3.2.2 Conditionnements myéloablatifs à intensité/toxicité réduite

La preuve de l'intérêt de l'immunothérapie par Kolb et *al* (52), et la toxicité importante du conditionnement myéloablatif standard ont conduit à privilégier l'effet immunosuppresseur tout en réduisant l'effet myéloablatif des conditionnements d'allogreffe. Dans cet objectif, le cyclophosphamide est remplacé par la fludarabine, molécule ayant un effet immunosuppresseur puissant (65) et une faible myélotoxicité. L'intensité de l'effet myéloablatif est également minimisée grâce à la réduction des doses de l'agent alkylant (busulfan)(66–68). Le SAL ajouté augmente l'effet immunosuppresseur du conditionnement. De plus, la déplétion transitoire des lymphocytes T qu'il entraîne participe à la prophylaxie de la GvH.

Ces conditionnements à intensité réduite (RIC), ou atténués, également appelés « mini-allogreffes » entraînent donc peu, voire pas d'aplasie (« non myéloablatifs »), ce qui implique la cohabitation transitoire des cellules du receveur et du donneur (chimérisme mixte). L'effet thérapeutique repose alors uniquement sur l'effet GvL.

La fludarabine étant mieux tolérée (69), son introduction a permis de réduire la toxicité des conditionnements. En effet, la fludarabine a un potentiel hépatotoxique très limité et sa détoxification ne dépend pas du glutathion. Il n'existe donc pas de chevauchement de toxicité avec le busulfan, contrairement au cyclophosphamide du conditionnement standard.

De plus, la fludarabine favorise de façon synergique la cytotoxicité induite par le busulfan en inhibant la réparation des dommages de l'ADN induits par l'alkylant (70).

Martino *et al.* (53) ayant démontré l'augmentation des rechutes lors des allogreffes conditionnées par RIC (Figure 12), les conditionnements myéloablatifs « à toxicité réduite » (MA-RTC) sont alors développés afin de réduire la toxicité du conditionnement myéloablatif tout en tentant de préserver un contrôle tumoral, en comparaison aux RIC. Pour cela, la fludarabine est utilisée en combinaison avec des doses de busulfan myéloablatives (3 ou 4 jours de Bu à 3,2 mg/kg/j, au lieu de 2 dans les RIC) (Tableau 4)(71–77).

	FB2 Flu + 2 j Bu	FB3 Flu + 3 j Bu	FB4 Flu + 4 j Bu
Dose totale Bu (mg/kg)	6,4	9,6	12,8
RIC = intensité réduite → peu/ non myéloablatif	X		
MA- RTC = myéloablatif à toxicité réduite		X	X

Tableau 4 : Caractère myéloablatif des conditionnements en fonction de la dose de busulfan (78)

Bien que ces études aient montré une sécurité et une efficacité prometteuses des MA-RTC, certaines font craindre une efficacité anti-leucémique inférieure à celle du conditionnement myéloablatif standard, en particulier chez les patients jeunes ou ayant une maladie active au moment de la greffe (79).

4 Etude

4.1 Objectif

L'objectif de l'étude est de comparer la toxicité du conditionnement myéloablatif standard (busulfan et cyclophosphamide) avec le conditionnement myéloablatif à toxicité réduite, dans lequel la fludarabine remplace le cyclophosphamide. L'efficacité post-greffe de ces 2 types de conditionnement sera également comparée.

4.2 Matériel et méthode

Afin de pouvoir répondre à ces objectifs, une étude rétrospective observationnelle monocentrique a été menée dans le secteur d'allogreffe de moelle osseuse (Soins Intensifs) du service d'Hématologie Clinique du centre hospitalier régionale universitaire (CHRU) de Montpellier.

4.2.1 Population de l'étude

Ont été inclus dans l'étude les patients :

- Âgés de plus de 18 ans,
- Atteints de LAM ou SMD,
- Ayant reçu une allogreffe de CSH entre le 13/02/2008 et le 25/10/2013 dans le service d'Hématologie-Oncologie Hospitalisation Conventiionnelle et d'Hématologie-Oncologie Soins Intensifs du CHRU de Montpellier,
- Ayant eu comme chimiothérapie de conditionnement d'allogreffe l'association de busulfan et cyclophosphamide (myéloablatif standard, BuCy) ou de fludarabine avec 3 ou 4 jours de busulfan (myéloablatif à toxicité réduite, FB3 ou FB4).

Les patients ayant subit plusieurs allogreffes ont été exclus de l'étude.

4.2.2 Traitements médicamenteux

- Les différents protocoles de conditionnement d'allogreffe :

- BuCy :

- Busulfan (Busilvex[®]) : 3,2 mg/kg/j en 4 injections IV de 0,8 mg/kg sur 2 h (ou 1 injection sur 3 h) pendant 4 jours (soit 12,8 mg/kg au total)
- Cyclophosphamide (Endoxan[®]) 60 mg/kg/j en une injection intraveineuse sur 2 h par jour pendant 2 jours (soit 120 mg/kg au total)

La première injection de cyclophosphamide débute après la dernière injection de busulfan.

- FB :

- Busulfan (Busilvex[®]) : (3,2 mg/kg/j pendant 3 jours (FB3, dose totale 9,6 mg/kg) ou 4 jours (FB4, dose totale 12,8 mg/kg))
- Fludarabine (Fludara[®]) : (30 mg/m²/j en une injection intraveineuse de 30 minutes) pendant 5 jours (soit 150 mg/m² au total)

Les injections de busulfan et de fludarabine débutent le même jour.

- Prophylaxie de la GvH :

CsA + MTX ± SAL, ou CsA seule dans le cas des greffes géno-identiques HLA 10/10 si il existe un risque de rechute important

- CsA : 3 mg/kg/jour IVSE sur 24h (Sandimmun[®]) à partir de J-2 et relais *per os* (Néoral[®]) entre J21 et J30 (adaptation des doses selon les dosages plasmatiques pour obtenir une concentration plasmatique entre 200 et 300 ng/ml).

En cas d'insuffisance rénale ou d'effets indésirables, la CsA sera remplacée par du sirolimus (Rapamune[®]) (dose de charge de 6 mg, puis 2 à 3 mg/j, à adapter en fonction des dosages plasmatiques pour obtenir une concentration plasmatique entre 4 et 12 ng/ml).

- MTX : 15 mg/m² en IVD à J1 puis 10 mg/m² à J3, J6, J11.

Le J11 peut être supprimé en cas de mucite sévère ou d'anomalies du bilan hépatique.

En cas de complication hépatique, le MTX est remplacé par du mycophénolate mofétil (MMF) (Cellcept[®]) : 30 à 45 mg/kg/jour *per os* en 2 ou 3 prises de à partir de J0, ou acide mycophénolique (MPA) (Myfortic[®]) : 720 mg (soit 2 comprimés à 360 mg), 2 fois/jour à partir de J-3. Ceci fut généralisé avec l'apparition des RIC puis des MA-RTC, le MTX étant myélotoxique.

- SAL (Thymoglobulin[®]) : dose test de 0,5 mg/kg à J-4 (car risque de réactions associées à la perfusion) puis 2 mg/kg à J-3 puis 2,5 mg/kg/j pendant 1 ou 2 jours (5 à 7,5 mg/kg dose totale).

Le SAL est ajouté systématiquement (sauf exception) avec le conditionnement FB. Dans le groupe BuCy, seuls les patients dont le donneur est phéno-identique reçoivent du SAL. Le nombre de jours de SAL dépend de l'origine du donneur et de la compatibilité HLA entre le donneur et le receveur : 3 jours pour les greffes phéno-identiques qui ont un risque plus important de GvH, 2 jours pour les géno-identiques.

La prophylaxie de la GvH des greffes d'USP ou après RIC n'est pas la même. Nous ne la décrivons pas car aucun patient de l'étude n'est concerné par l'un ou l'autre de ces cas.

- Prophylaxie anti-infectieuse :

Elle est débutée à l'entrée dans le service d'Hématologie Soins Intensifs, et poursuivie au moins 3 mois (arrêt en fonction du déficit immunitaire).

- Antiviral : aciclovir (Zovirax[®]) (1500 mg/j en 3 injections intraveineuses) ou valaciclovir (Zelitrex[®]) (500 mg, 2 fois/j *per os*)
- Antibiotique systémique : levofloxacin (Tavanic[®]) (500 mg, 2 fois /j *per os* ou IV), remplacé par la phénoxyméthylpénicilline (Oracilline[®]) (3 comprimés à 1 MUI /jour) dès la sortie d'aplasie.

Il existe une interaction entre la levofloxacin et le cyclophosphamide. L'induction du métabolisme du cyclophosphamide par la levofloxacin serait à l'origine d'une incidence anormalement élevée de rechutes post-allogreffe. Il est donc conseillé de débuter la levofloxacin 24 à 48h après l'administration de cyclophosphamide (grade de recommandation AIII) (80).

- Antibiotiques locaux à visée de décontamination digestive : Association de Gentamycine (100 mg) - colimycine (2 MUI) *per os*, 1 gélule 3 fois/j jusqu'à la sortie d'aplasie
- Antifongique : fluconazole (Triflucan[®]) (200 à 400 mg/j *per os*) ou micafungine (Mycamine[®]) 50 mg/j IV ou posaconazole (Noxafil[®]) 200 mg, 3 fois/j. Il est arrêté à la fin du 3^{ème} mois, sauf en cas de GvH traitée par corticoïdes et immunosuppresseurs.

L'inhibition enzymatique des cytochromes P450 hépatiques par les azolés entraîne une diminution du métabolisme des immunosuppresseurs (CsA, sirolimus). Cependant, l'adaptation des posologies des immunosuppresseurs en fonction des taux sériques permet de maintenir l'utilisation des azolés malgré cette interaction.

- Antiparasitaire (toxoplasmose, pneumocystose) : sulfaméthoxazole-Triméthoprime (Bactrim[®]), début en pré-greffe (1 comprimé de 800/160 mg/j), arrêt à J-2 (toxicité hématologique), puis reprise dès la récupération hématologique à partir de J30 à 1 comprimé, 3 fois/semaine
- Revaccination : entre le 3^{ème} et le 6^{ème} mois, avec des rappels à 1 an. Le vaccin anti-grippal est systématique.

4.2.3 Données recueillies

4.2.3.1 Grille de recueil

Une grille de recueil a été élaborée afin de récolter les différentes données.

Seront renseignées dans cette grille, pour chaque patient, des informations sur :

- Le patient : sexe, date de naissance, score de comorbidité Sorror (81)(Annexe 12), sérologie CMV, groupage ABO
- La maladie : LAM ou SMD, date de diagnostic, pronostic cytogénétique (favorable, intermédiaire ou défavorable) (Annexe 4), score IPSS pour les SMD (Annexe 8), score pronostic de réussite de la greffe EBMT (82) (Annexe 13), nombre de chimiothérapies d'induction, état de la maladie à la greffe (RC1, RC2, rémission partielle (RP), progression)
- Le donneur : âge, sexe, apparenté (familial) ou non (fichier), sérologie CMV, groupage ABO, compatibilité HLA avec le donneur (match (10/10) ou mis-match (9/10 ou 9,5/10))
- Le greffon : source (MO, CSP ou USP) et composition cellulaire (CSH CD34+ (10^6 /kg), lymphocytes CD3 (10^7 /kg), Cellules nucléées totales (CNT)(10^8 /kg))
- Le conditionnement : BuCy120, FB3 ou FB4
- La prophylaxie GvH :
 - CsA seule, CsA + MTX ou CsA + MMF
 - SAL : oui ou non (+ nombre de jours)
 - Date d'arrêt de la ciclosporine ou du sirolimus (exprimée en J-post-greffe)

En cas d'arrêt puis de reprise des immunosupresseurs pour cause de GvH, la date retenue est celle du dernier arrêt (tolérance immunologique).
- La greffe : âge du patient à la greffe, délai entre le diagnostic et la greffe, date d'injection du greffon (J0)
- Prise de la greffe (exprimée en J-post-greffe)
 - Reconstitution hématologique :

- 1^{er} de 3 jours consécutifs avec PNN > 0,5 G/l
- 1^{er} de 3 jours consécutifs avec plaquettes > 20 et 50 G/l (hors transfusion)
- Chimérisme total donneur : date à laquelle on retrouve moins de 5 % de cellules du receveur (seuil de détection) dans le sang total ou parmi les cellules triées (lymphocytes T) (PCR Gene scan[®]).
- Évènements post-greffe (avec la date de début, exprimée en J-post greffe) :
 - Toxicités précoces du conditionnement, RRT (*Regimen-Related mortality*) (< J30) : localisation (vessie, rein, poumon, foie, tractus gastro-intestinal) et grade OMS
 - Évènements infectieux :
 - Les réactivations CMV traitées par valganciclovir (Cymevan[®] IV ou Rovalcyte[®] *per os*) ont été relevées. Le traitement est débuté lorsque la charge virale (détection / quantification de l'ADN viral par PCR) est supérieure à 2 log (copies/ml) 2 fois consécutives, ou 1 fois supérieure à 3 log.
 - Ces seuils assez stricts n'ont de sens qu'au décours immédiat de l'allogreffe (les 3 premiers mois). Par la suite, les indications thérapeutiques ne reposent pas sur des seuils, mais tiennent compte du contexte clinique global (date de survenue par rapport à la greffe, greffon géno- ou phéno-identique, état de la MRD, existence d'une GvH, etc.).
 - Les réactivations EBV qui ont été traitées par rituximab ont été relevées. Le seuil de charge virale (détection / quantification de l'ADN viral par PCR) pour l'instauration du traitement est identique à celui du CMV.
 - Toxoplasmose : La détection de l'ADN du parasite dans le sang par PCR est considérée comme une toxoplasmose. En effet, la PCR est sensible et spécifique dans ce contexte. De plus, le pronostic péjoratif

que représente une toxoplasmose chez l'immunodéprimé motive souvent un traitement dès positivation de la PCR.

- Les aspergilloses possibles, probables et prouvées, définies dans le tableau 5 (37)(83), ont été relevées.

	Prophylaxie	Traitement Empirique	Traitement Pré-emptif	Traitement Documenté	
		Aspergillose ne peut être exclue	Aspergillose <u>possible</u>	Aspergillose <u>probable</u>	Aspergillose <u>prouvée</u>
Signes cliniques (critères d'hôte EORTC)	-	Neutropénie fébrile persistante	+	+	+
Signes radiologiques (critères cliniques EORTC) (lésions denses, délimitées +/- signe du halo, signe du croissant gazeux ou cavité)	-	-	+	+	+/-
Critères Mycologiques (critères microbiologiques EORTC)	-	-	-	+*	+**

* culture (ou examen direct) d'une expectoration ou du liquide broncho-alvéolaire

ou 2 antigénémies positives consécutivement (Ag (galactomannane) > 0,5; technique immunoenzymatique)

** culture d'un site stérile,

ou histo/cytopathologie d'une biopsie et culture

Tableau 5 : Définition des différents types d'aspergillose invasive

- Les autres infections de type sepsis, bactériémie, pneumopathie et zona ont été également relevées.

Les bilans infectieux sont contrôlés chaque semaine jusqu'au 3^{ème} mois, puis tous les mois la 1^{ère} année en l'absence de complications (tous les 15 jours si GVH évolutive, traitement immunosuppresseur ou déficit immunitaire sévère).

Les PCR CMV ou EBV, et les antigénémies parasitaires positives dont la négativation spontanée a eu lieu en l'absence de traitement ne sont pas relevées.

- GvH :

- Type de GvHa (cutanée, digestive ou hépatique) et grade

L'apparition d'une GvH à l'arrêt des immunosuppresseurs (« *late acute* ») est comptée comme une GvHa.

- Type de GvHc (limitée ou extensive)

La GvHc a été évaluée chez les patients vivants à J100 après la greffe.

Le chevauchement d'une GvHa et d'une GvHc (« *overlap* ») est compté à la fois comme une GvHa et une GvHc.

- Injection de DLI

- Rechute

- Date des dernières nouvelles si le patient est vivant. Dans le cas contraire, date et cause du décès.

4.2.3.2 Modalités de recueil

Les informations ont été recueillies de novembre 2013 à juillet 2014, à partir :

- Des compte-rendus d'hospitalisation et de consultation des patients disponibles sur la base de données Dx Care, utilisée au CHRU de Montpellier
- Des résultats biologiques disponibles sur cette même base de données
- Du logiciel Greffe/Hémato[®], développé par le Dr Tarik KANOUNI du service d'Aphérese Thérapeutique et Hémovigilance et utilisé pour le suivi des patients hospitalisés et pour la prescription dans les différents services d'Hématologie Adulte.

4.2.3.3 Critères d'évaluation

L'efficacité et la toxicité des conditionnements seront évaluées d'après les résultats post-greffe:

- Survie à 1 an :
 - Survie globale, OS (*Overall Survival*) : durée entre la greffe et le décès, quelle qu'en soit la cause
 - Survie sans récurrence, RFS (*Relapse-Free Survival*) : durée entre la greffe et la rechute ou la progression de la maladie
- La mortalité liée à la greffe : TRM (*Transplant Related Mortality*), ou NRM (*Non Relapse Mortality*) à 1 an

C'est la probabilité de mourir d'une cause non liée à la maladie, c'est-à-dire en dehors de toute rechute (GvH, infections, insuffisance d'organe, MVO, pneumopathie...).

La TRM est le reflet de la toxicité de la greffe.

- Autres critères de comparaison: reconstitution hématologique, chimérisme, RRT, réactivations virales, infections et GvH.

4.2.3.4 Analyse statistique

Une description globale de l'ensemble de l'échantillon a été réalisée en donnant les fréquences des différentes catégories pour les variables qualitatives. Les distributions des variables quantitatives n'étant pas toujours gaussiennes, la description de ces variables a été faite à l'aide de la moyenne et de la déviation standard mais aussi de la médiane, des valeurs minimales et maximales et des interquartiles (75^{ème} et 25^{ème} centiles).

Pour les analyses de survie, la date d'origine correspond à la date de greffe, et la date de point à la date d'arrêt du suivi. Tous les sujets vivants à la date de point représentent des données censurées à droite pour la courbe de survie. La date des dernières nouvelles dans l'analyse de la survie globale (OS) est la date du décès ou la date de point si le sujet est vivant à cette date. Pour l'analyse de survie sans évènement (EFS), la date des dernières nouvelles correspondait au décès sans récurrence, à la rechute ou à la date de point si le sujet n'avait pas eu d'évènement à cette date. Concernant l'analyse de la survie sans rechute (RFS), la date des dernières nouvelles correspond au décès sans rechute, à la rechute ou à la date de point si le sujet n'a pas rechuté à cette date. En cas de décès sans récurrence, le patient est considéré comme censuré. Le temps de participation a ainsi été calculé pour chaque sujet.

La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour estimer les probabilités de survie en fonction du temps (84). Le choix de cette méthode non paramétrique se justifie par la taille de l'échantillon considéré. La comparaison des courbes de survie en fonction des facteurs pronostiques potentiels a été réalisée à l'aide du test du Log Rank (85).

L'analyse de survie multivariée a été réalisée à l'aide du modèle non paramétrique à risques proportionnels de Cox. Les facteurs modifiant la probabilité de survie de manière statistiquement significative lors de l'analyse univariée ont été introduits dans ce modèle. L'absence de colinéarité des facteurs influents candidats a été auparavant vérifiée à l'aide du test du Chi². Le modèle a été construit par une procédure stepwise basée sur la vraisemblance (seuils d'entrée et de sortie = 0.05). Les hazard ratios (rapports de risques instantanés) ajustés et leur intervalle de confiance à 95 % ont été calculés.

Le seuil de signification a été fixé à 5 % pour tous les tests utilisés. L'analyse statistique a été réalisée au Département de l'Information Médicale du CHU de Montpellier avec le logiciel SAS version 9 (SAS Institute, Cary, N.C.).

4.2.4 Résultats

4.2.4.1 Caractéristiques des patients

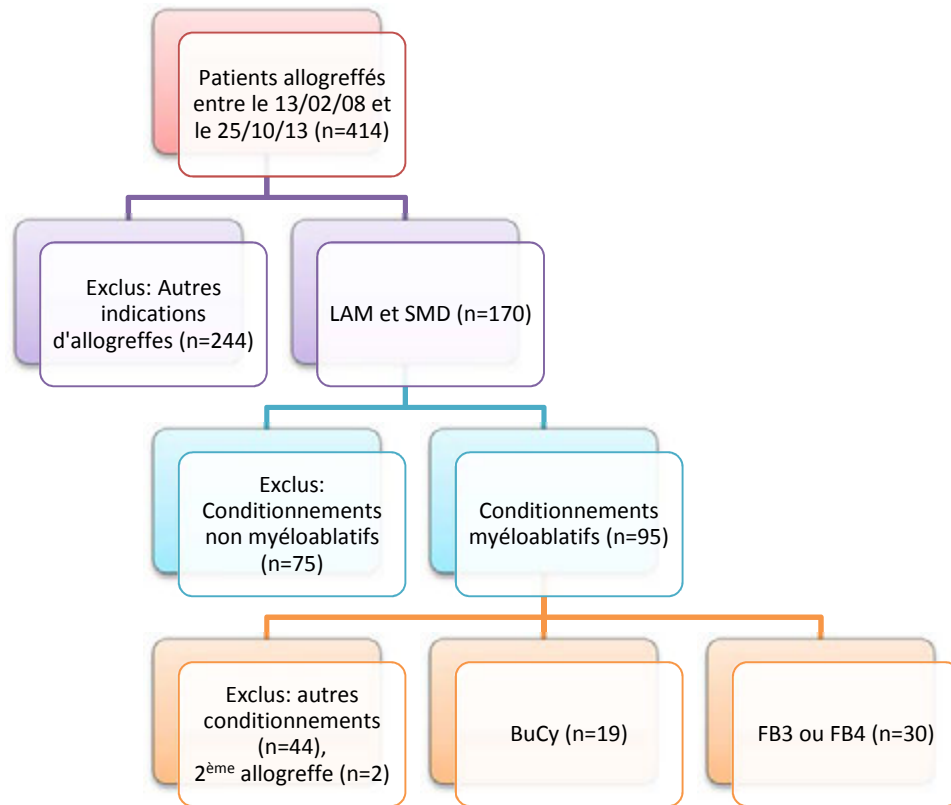


Figure 13 : Flowchart de la population d'allogreffés étudiée

49 patients ayant un âge médian de 46 ans (19-61 ans) ont été inclus dans cette étude (BuCy, n=19; FB, n=30), dont 39 LAM et 10 SMD. Dans le groupe FB, 18 patients (60 %) ont reçu 3 jours de busulfan (FB3), et 12 patients (40 %) en ont reçu 4 jours. 15,8 % des patients du groupe BuCy ont un âge supérieur ou égal à 50 ans, 40 % dans le groupe FB ($p=0.073188$). Les caractéristiques des patients, des donneurs et des greffes sont résumées dans les tableaux 6 et 7.

Le score Sorror, le statut de la maladie à la greffe, et le groupe de risque cytogénétique des patients ne sont significativement pas différents dans les 2 groupes. Dans le groupe BuCy, on retrouve une compatibilité HLA 10/10 entre le donneur et le receveur dans 78,9 % des cas,

86,7 % dans le groupe FB (p=0.693803). Cependant, le pourcentage de patients recevant du SAL est significativement plus élevé dans le groupe FB (96,7 %) que dans le groupe BuCy (42,1 %) (p=0.000015).

Caractéristiques	Total (n= 49)		BuCy (n = 19)		FB (n = 30)		Test	p-value
	n	%	n	%	n	%		
Patients								
Sexe								
Hommes	24	49,0	10	52,6	14	46,7		
Femmes	25	51,0	9	47,4	16	53,3		
Age à la greffe (années)								
Médiane	46		44		48			
Min-max / écart-type	19-61 (10)		21-53 (8,7)		19-61(10,5)			
Âge < 50 ans	34	69,4	16	84,2	18	60,0	Chi 2	0,073188
Age ≥ 50 ans	15	30,6	3	15,8	12	40,0		
Score Sorror								
< 3	23	46,9	10	52,6	13	43,3	Chi 2	0,525131
≥ 3	26	53,1	9	47,4	17	56,7		
Score EBMT								
< 3	24	49,0	10	52,6	14	46,7		
≥ 3	25	51,0	9	47,4	16	53,3		
Maladie								
LAM	39	79,6	13	68,4	26	86,7		
SMD	10	20,4	6	31,6	4	13,3		
Etat de la maladie à la greffe								
RC1	38	77,6	13	68,4	25	83,3	Fisher	0,551906
RC2	9	18,4	4	21,1	5	16,7		
RP	1	2,0	1	5,3	0	0,0		
Progression	1	2,0	1	5,3	0	0,0		
Groupe de risque cytogénétique								
Favorable	11	22,0	3	16,0	8	27,0	Fisher	0,703931
Intermédiaire	19	39,0	8	42,0	11	37,0		
Défavorable	19	39,0	8	42,0	11	37,0		
Caryotype monosomal	6	39,0	3	42,0	3	37,0		

Tableau 6 : Caractéristiques des patients de l'étude

Caractéristiques	Total (n = 49)		BuCy (n = 19)		FB (n = 30)		Test	p-value
	n	%	n	%	n	%		
Donneur								
Âge (années)								
Médiane	41,3		41,8		40,4			
Min-max / écart-type	22-59,5 (9,97)		25,8-55,6 (9,1)		22-59,5 (10,5)			
Sexe								
Donneur / Receveur =F/H	8	16,3	4	21,1	4	13,3	Fisher	0,693803
Origine								
Apparenté	27	55,1	12	63,2	15	50,0		
Non apparenté	22	44,9	7	36,8	15	50,0		
Match HLA								
Match (10/10)	41	83,7	15	78,9	26	86,7	Fisher	0,693803
Mismatch	8	16,3	4	21,1	4	13,3		
Grefe								
Délai diagnostic / greffe (mois)								
Médiane	5,5		4,3		5,8			
Min-max / écart-type	2,3-81,8 (17)		2,3-70,6 (17,3)		3,4-81,8 (17)			
Source cellulaire								
CSM	1	2,0	0	0	1	3,3		
CSP	48	98,0	19	100,0	29	96,7		
USP	0	0	0	0	0	0		
Composition cellulaire greffon								
CSH (CD34+)(10 ⁶ /kg)	5,0		5,0		5,0			
Ly CD3 (10 ⁷ /kg)	19,80		19,4		19,9			
CNT (10 ⁸ /kg)	6,00		5,8		5,4			
Prophylaxie GvH								
CsA	5	10,2	0	0,0	5	16,7		
CsA + MTX	14	28,6	13	68,4	1	3,3		
CsA + MMF	30	61,2	6	31,6	24	80,0		
SAL	37	75,5	8	42,1	29	96,7	Chi 2	0,000015

Tableau 7 : Caractéristiques des donneurs et des greffes réalisées

4.2.5 Résultats post-greffe

4.2.5.1 Survie

- Survie globale à 1 an (OS)

Avec une médiane de suivi de 55 et 25,3 mois pour les patients vivants des groupes BuCy et FB, les survies globales à 1 an ne sont pas significativement différentes entre les 2 groupes (63,2 % des patients BuCy ; 66,7 % des patients FB ; $p=0,428207$).

Les courbes de Kaplan-Meier (Figure 14) montrent une survie globale précoce en faveur de BuCy, puis en faveur de FB à plus long terme. Néanmoins, les conditions d'application du test du Log Rank ne sont pas remplies, il n'est donc pas possible de mettre en évidence une différence de survie statistiquement significative entre les deux groupes.

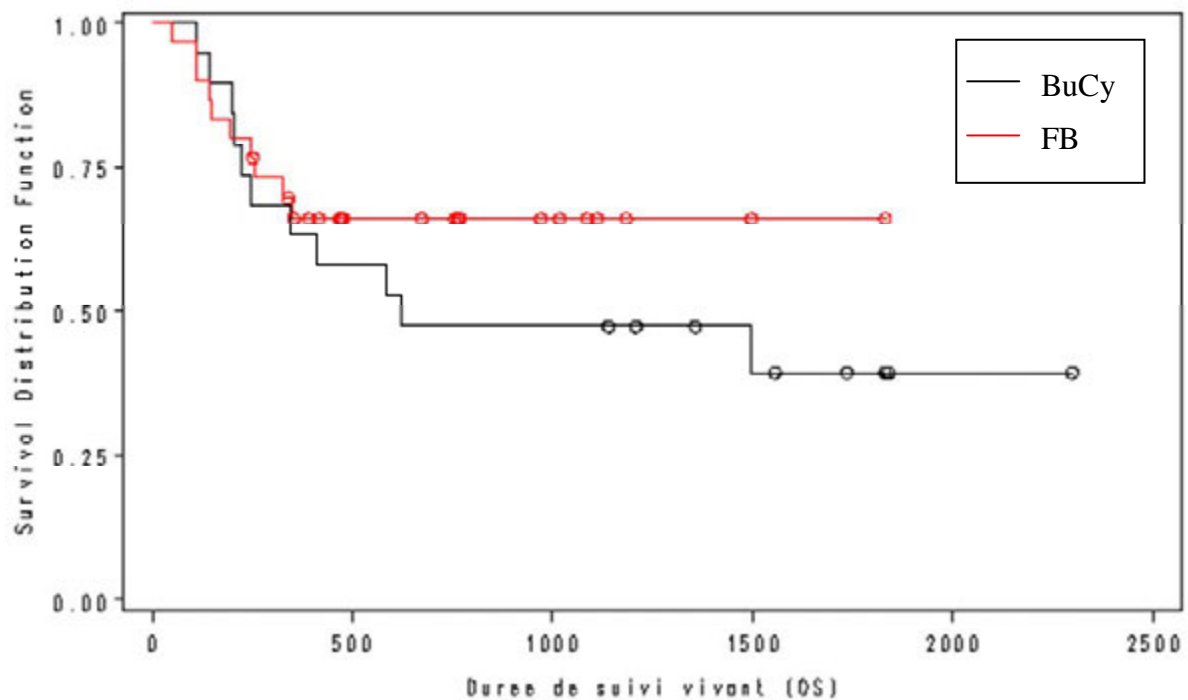


Figure 14: Survie globale des groupes BuCy et FB

Afin d'analyser les autres facteurs influents sur la survie globale, les patients ont été répartis selon leur exposition à différents facteurs. La survie globale de chaque groupe a été comparée à l'aide du test du Log Rank lorsque les conditions d'applications étaient respectées. Ainsi, les patients ayant une compatibilité HLA 10/10 avec le donneur ($p=0,0073$), une GvHa de grade inférieur à 2 ($p=0,0009$) ont une meilleure survie globale, sous réserve d'éventuels facteurs de confusion.

Une analyse multivariée introduisant l'âge, la GvHa, la GvHc et la compatibilité HLA dans un modèle de Cox a également été réalisée à l'aide d'une procédure Stepwise sélectionnant les facteurs statistiquement influents avec un p -value $< 0,05$. Seule la GvHa de grade ≥ 2 restait influente sur la survie globale dans ce modèle (Hazard Ratio=4,883, $p=0,0025$).

- Survie sans rechute (RFS)

31,6 % des patients du groupe BuCy ont rechuté, 30 % du groupe FB (médiane: J135 et J91, respectivement). Le pourcentage de patients vivants n'ayant pas rechuté à un an de la greffe n'est pas significativement différent dans les 2 groupes (63,16 % chez BuCy, 63,33% chez FB, $p=0,990097$).

De la même façon que pour la survie globale, il n'est pas possible de mettre en évidence une différence de RFS statistiquement significative entre les deux groupes, même si les courbes de Kaplan-Meier (Figure 15) donnent l'impression d'une RFS d'abord en faveur de BuCy, puis en faveur de FB.

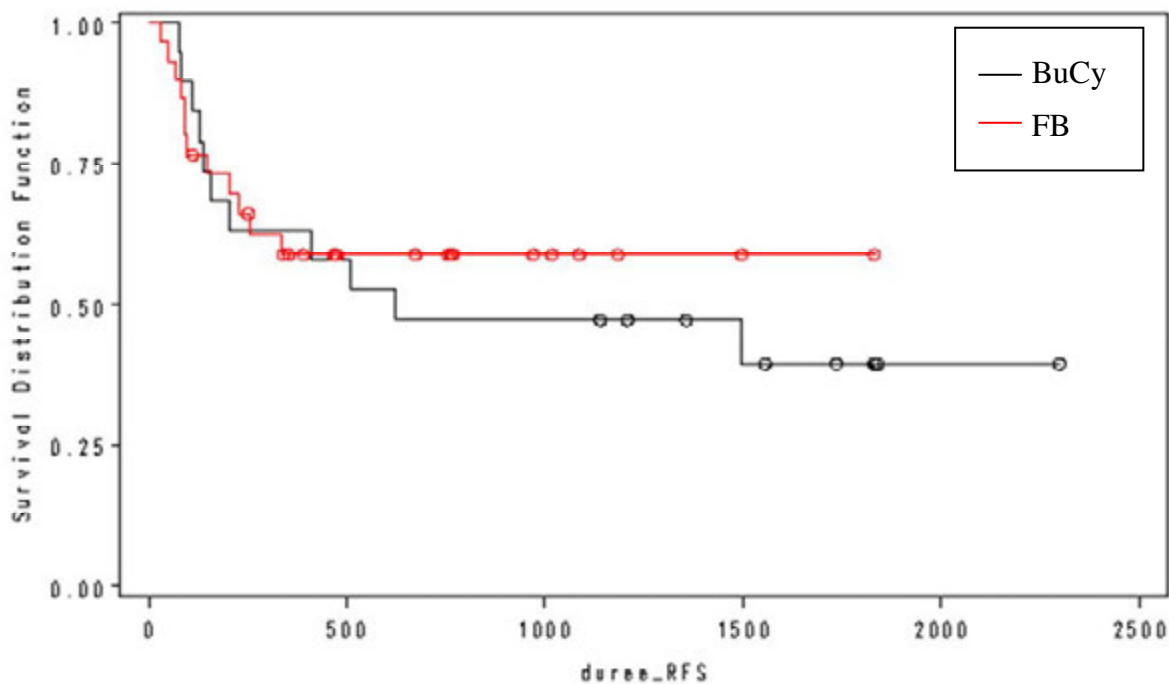


Figure 15 : Survie sans rechute (RFS) des groupes BuCy et FB

L'analyse univariée des autres facteurs influents sur la RFS montre qu'une compatibilité HLA 10/10 entre le donneur et le receveur ($p=0,0408$), et une GvHa de grade inférieur à 2 ($p=0,0002$) sont liées de manière significative à une meilleure survie sans rechute, sous réserve d'éventuels facteurs de confusion.

Une maladie de pronostic cytogénétique favorable ($p=0,1245$), une GvHc limitée ($p=0,1243$), et l'administration de SAL ($p=0,1743$) sont également corrélés à une meilleure RFS, mais de manière non significative.

4.2.5.2 Mortalité liée à la greffe (TRM)

Dans le groupe BuCy, 5 patients (26,3 %) sont décédés d'une cause non liée à la rechute (4 d'une cause infectieuse, cause inconnue dans 1 cas), 3 dans le groupe FB (10 %) (1 décès de MVO, 2 de GvH) ($p=0,32055$), ce qui correspond à une TRM à un 1 an de 21,1 % et 10 %, respectivement.

4.2.5.3 Prise de greffe

Il n'y a pas de différence significative entre les 2 bras en ce qui concerne la durée d'aplasie (BuCy et FB, 16 jours ; p=0,690). La non prise de la greffe a été observée chez 1 patient de l'étude appartenant au bras FB, avec une durée d'aplasie de 48 jours. La médiane de durée pendant laquelle le taux de plaquettes est inférieur à 20 G/l est significativement supérieure dans le bras BuCy (BuCy, 11 jours; FB, 9 jours; p=0,015).

Le chimérisme total est atteint dans le premier mois après la greffe chez 3 patients (15,8 %) ayant reçu BuCy, et 13 patients (43,3 %) ayant reçu FB. Le nombre de patients ayant atteint un chimérisme total n'est pas significativement différent dans les 2 groupes (BuCy: 84,2 % ; FB: 90,0 % ; p=0,664880). La médiane pour l'obtention d'un chimérisme total est de 59 jours dans le bras BuCy, 31 jours dans le bras FB.

	Total (n = 49)		BuCy (n = 19)		FB (n = 30)		Test	p value
	n	%	n	%	n	%		
Reconstitution hématologique								
PNN > 0,5 G/l								
Médiane	16		16		16		Wilcoxon	0,690
Min-max / écart-type	10-48 (5,4)		12-23 (3,1)		10-48 (6,5)			
Plaquettes > 20 G/l								
Médiane	10		11		9		Wilcoxon	0,015
Min-max / écart-type	0-87 (15,1)		7-87 (21,9)		0-19 (4)			
Chimérisme total donneur								
Nombre patients à J30	16	32,7	3	15,8	13	43,3	Fisher	0,664880
Nombre patients	43	87,8	16	84,2	27	90,0		
Médiane J	33		59		31			
Min-max / écart-type	21-584 (93)		27-584 (145)		21-124 (29)			
DLI	4	8,2	3	15,8	1	3,3	Fisher	0,284841

Tableau 8 : Comparaison de la reconstitution hématologique, du chimérisme et des DLI entre les groupes BuCy et FB

4.2.5.4 Évènements post-greffe

Les évènements post-greffe sont résumés dans le tableau 9.

Évènements post-greffe	Total (n = 49)		BuCy (n = 19)		FB (n = 30)		Test	p value
	n	%	n	%	n	%		
RRT								
Vessie	4	8,2	3	15,8	1	3,3		
Rein	5	10,2	3	15,8	2	6,7	Fisher	0,362858
Poumon	0	0	0	0	0	0		
Foie ≥ grade 3	4	8,2	0	0	4	13,3	Fisher	0,147638
MVO	2	4,1	0	0	2	6,7		
Estomac	8	16,3	1	5,3	7	23,3	Fisher	0,128438
Tractus GI: mucite ≥ grade 3	15	30,6	5	26,3	10	33,3	Chi 2	0,687673
Évènements infectieux								
Réactivation CMV	15	30,6	6	31,6	9	30,0	Chi 2	0,906981
Médiane J	25		85		21			
Min-max / écart-type	10-234 (69)		20-234 (80,6)		10-176 (53,2)			
Réactivation EBV	18	36,7	4	21,1	14	46,7	Chi 2	0,069962
Médiane J	48		77		42			
Min-max / écart-type	13-287 (73,9)		59-220 (76)		13-287 (73,5)			
Aspergillose	6	12,2	4	21,1	2	6,7	Fisher	0,189920
Médiane J	106		267,5		80			
Min-max / écart-type	20-556 (235,3)		30-556 (268,5)		20-140 (84,8)			
Toxoplasmose	0	0	0	0	0	0		
Infections bactériennes								
Bactériémie/sepsis	15	30,6	9	47,4	6	20		
Pneumopathie	8	16,3	6	31,6	4	13,3		
Médiane J	109		98		156			
Min-max / écart-type	3-686 (209,8)		8-634 (214,1)		40-686 (213,7)			
GvH								
GvHa								
Total GvHa grade 2-4	24	49,0	10	52,6	14	46,7	Chi 2	0,684029
GvHc								
GvHc limitée	7	15,6	4	22,2	3	11,1		
GvHc extensive	13	28,9	5	27,8	8	29,6	Fisher	0,638815

Tableau 9 : Comparaison des évènements post-greffe des groupes BuCy et FB

- Toxicité précoce, RRT (< J30)

La toxicité digestive est la plus fréquente. En effet, 15 patients ont présenté une mucite de grade ≥ 3 , soit 30,6 % des patients. 13,3 % des patients ayant reçu FB ont présenté une toxicité hépatique de grade supérieur à 3, et 6,7 % une MVO (2 patients, dont 1 décès). Dans le groupe BuCy, aucun patient n'a présenté de toxicité hépatique. Il n'y a pas de différence significative entre la fréquence d'apparition des toxicités rénale, hépatique, et gastro-intestinale entre les 2 groupes ($p=0,362858$; $0,147638$ et $0,687673$, respectivement).

- Évènements infectieux

Le pourcentage de patients ayant réactivé le CMV n'est pas significativement différent entre les 2 groupes (31,6 % chez BuCy, 30,0 % chez FB, $p=0,906981$). En ce qui concerne les réactivations EBV, elles ont tendance à être plus fréquentes dans le bras FB (46,7 % des patients, versus 21,1 % chez BuCy ; $p=0,069962$).

Il faut noter qu'un patient de l'étude ayant présenté 3 PCR CMV > 3 log consécutives mais n'ayant pas été traité a été considéré comme ayant eu une réactivation virale. De la même façon, 2 patients n'ayant pas été traités par rituximab ont été considérés comme ayant eu une réactivation virale, le premier ayant présenté 6 PCR EBV > 3 log (< 4 log) consécutives, le 2^{ème} étant décédé avant l'instauration du traitement.

Il n'existe pas de différence significative entre les 2 groupes concernant les aspergilloses invasives, qui ont concerné 21,1 % des patients du groupe BuCy, et 6,7 % des patients du groupe FB ($p=0,189920$). Quant aux infections bactériennes de type bactériémie et pneumopathie, elles semblent moins fréquentes chez les patients ayant reçu FB (20,0 et 13,3 %, contre 47,4 et 31,6 % des patients BuCy).

- GvH

Une GvHa de grade 2 à 4 a été observée chez 52,6 % des patients du groupe BuCy, 46,7 % du groupe FB ($p=0,684029$). Dans le groupe BuCy, 27,8 % des patients vivant à J100 après la greffe ont eut une GvHc extensive, 39,6 % dans le groupe FB ($p=0,638815$). La médiane d'apparition de la GvHc est de 227 jours chez BuCy, 256 jours chez FB.

Discussion

La toxicité du conditionnement myéloablatif standard (BuCy) a limité pendant de nombreuses années l'accès à l'allogreffe de CSH aux patients jeunes en bon état général. Dans un premier temps, l'apparition de la forme IV du busulfan a permis de réduire sensiblement la variabilité inter-individuelle de la biodisponibilité associée à la forme orale et donc de diminuer la toxicité, notamment hépatique, de BuCy (48,49). Cependant, le risque hépatique demeure important, du fait de l'association de ces molécules ayant des métabolites hépatotoxiques et qui ont recours au même système de détoxification (60–64).

La fludarabine est un puissant immunosuppresseur qui inhibe les systèmes de réparation de l'ADN et possède ainsi une action synergique avec le busulfan (70,86). Contrairement au cyclophosphamide, la fludarabine n'augmente pas la toxicité du busulfan, puisque sa détoxification ne dépend pas du glutathion hépatique. Le remplacement du cyclophosphamide par la fludarabine dans les conditionnements myéloablatifs à toxicité réduite a donc pour objectif de diminuer la toxicité par rapport à BuCy en privilégiant l'effet immunosuppresseur du conditionnement, pour permettre une allogreffe chez les patients âgés ou présentant des comorbidités, tout en gardant un effet myéloablatif. En effet, l'augmentation des rechutes à la suite des allogreffes avec conditionnements à intensité réduite non myéloablatifs a montré qu'un certain degré de myéloablation permet un meilleur contrôle antitumoral (53).

L'objectif de cette étude était de comparer les résultats des allogreffes de CSH chez les patients atteints de LAM et SMD ayant reçu un conditionnement myéloablatif standard (BuCy) ou à toxicité réduite (FB3 ou FB4).

Dans notre étude, la différence entre la moyenne d'âge des patient des groupes FB (48 ans) et BuCy (44 ans) n'est pas significative. Cependant, le nombre de patients de 50 ans ou plus est supérieur dans le groupe FB (40 % vs 15,8 % dans le groupe BuCy, $p=0,073188$). Cette constatation confirme donc le fait que, dans la pratique, les patients plus âgés sont orientés préférentiellement vers un MA-RTC.

La survie globale (OS) à 1 an de ces patients est statistiquement identique à celle des patients ayant reçu le conditionnement myéloablatif standard (63,2 vs 66,7 %, respectivement,

$p=0,428207$), malgré la différence d'âge des patients abordée précédemment. Ces résultats peuvent être comparés à ceux des études rétrospectives (79,87–91), et plus récemment prospectives (92,93) déjà réalisées. Les caractéristiques des allogreffes étudiées, et les résultats de ces études sont résumées dans les tableaux 10 et 11 (ci-après). Nos résultats rejoignent ceux de Shimoni et *al.* (79), Lee et *al.* (91), et Liu et *al.* (92) qui ne montrent également pas de différence significative entre les 2 groupes en terme de survie globale (de 50 à 60 %, jusqu'à 72,3 % chez BuCy et 81,9 % chez FB dans l'étude de Liu et *al.* sur des patients jeunes atteints de LAM en RC1).

Dans les études où les patients ayant reçu FB sont également plus âgés que ceux du groupe BuCy (mais de façon significative, contrairement à notre étude), la survie globale est en faveur du conditionnement FB (87–90). Cependant, les 2 populations diffèrent aussi dans les hémopathies traitées, la source de CSH, l'origine du donneur, la compatibilité HLA qui peuvent influencer sur la survie globale. En effet, nous avons notamment confirmé ici que la compatibilité HLA entre le donneur et le receveur est liée à une meilleure survie globale ($p=0,0073$).

L'intensité du conditionnement a un impact sur le taux de rechute en post-allogreffe (53). De nombreuses études à un seul bras ont également suggéré la balance favorable entre la réduction des toxicités et l'efficacité anti-tumorale de l'association de la fludarabine avec des doses myéloablatives de busulfan dans le MA-RTC (68,71,73–77). Leurs résultats sont résumés dans le tableau 12. La majorité des équipes ayant ensuite comparé les résultats des allogreffes après MA-RTC avec ceux obtenus après conditionnement BuCy a également montré des taux de rechute et de survie sans rechute semblables (RFS entre 40 et 60 % dans les 2 groupes) (79,87,88,92), à l'instar de nos résultats (RFS à 1 an: 63,16 % vs 63,33%, $p=0,990097$). Cependant, certaines études ont conclu à un taux de rechute inférieur dans le groupe BuCy (90,93), particulièrement en cas de maladie active au moment de la greffe (29 %, vs 60 % chez FB) (79). Contrairement à notre étude, ces études incluaient diverses hémopathies, autres que myéloïdes.

Dans notre étude, bien que le taux de rechute soit statistiquement identique dans les 2 groupes, les rechutes semblent plus précoces dans le groupe FB (91 jours, vs 135 jours pour

BuCy). Ceci peut s'expliquer par le fait que, parmi les patients âgés, ceux qui reçoivent un conditionnement MA-RTC plutôt qu'un RIC sont ceux qui ont plus de risque de rechute.

L'objectif des conditionnements myéloablatifs à toxicité réduite était de limiter la mortalité liée à la greffe (TRM). Dans un premier temps, les résultats des allogreffes après FB4 furent prometteurs (TRM à 1 an de 3 à 15 %, 21 % dans l'étude d'Alatrash et *al.* chez les sujets âgés (76)). Les études comparatives ont ensuite confirmé l'atteinte de l'objectif (environ 20 à 30 % chez BuCy vs 10 à 15 % chez FB) (79,87–90). Ceci est vérifié dans notre étude, avec des valeurs de TRM à 1 an similaires à celles des études précédentes (21,1 %, vs 10,0 % dans le groupe FB). Cependant, la différence entre les 2 groupes n'est pas significative ($p=0,32055$), probablement du fait de l'effectif restreint.

Alors que la diminution attendue de la TRM lors des greffes avec MA-RTC était en partie liée au fait que ces conditionnements exposent à une toxicité précoce (RRT) (notamment hépatique) inférieure au conditionnement standard, ceci n'est pas le cas dans cette étude. En effet, on ne retrouve aucune différence statistiquement significative entre les 2 conditionnements. Paradoxalement, on constate que les toxicités hépatique (grade ≥ 3 : 13 % dans FB vs 0 % dans BuCy, $p=0,147638$; MVO: 2 patients vs 0, respectivement) et gastrique (23,3 % dans FB, vs 5,3 % dans BuCy, $p=0,128438$) ont tendance à être supérieures dans le groupe FB. Ceci peut s'expliquer par le fait que la proportion de patients âgés de plus de 50 ans est supérieure dans le groupe FB, ces patients étant plus fragiles face à la toxicité du traitement. Les toxicités vésicales et rénales semblent quant à elles plus fréquentes chez les patients ayant reçu BuCy (15,8 % et 15,8 % des patients, vs 3,3 % et 6,7 % des patients chez FB, pour ces toxicités respectives). Ces résultats sont en accord avec la toxicité attendue du cyclophosphamide.

Les autres études ont retrouvé des résultats similaires en ce qui concerne les toxicités rénales et vésicales. Cependant, ces études confirment la moindre toxicité hépatique et gastro-intestinale qui était attendue avec le MA-RTC (79,87,89,91,93). Ces résultats sont malgré tout à nuancer, puisque certaines d'entre elles ont recours au busulfan par voie orale (87,89,91), qui présente une toxicité hépatique supérieure à la voie parentérale (38,43,44). En effet, dans l'étude prospective de Lee et *al.* (93) utilisant le busulfan IV dans le conditionnement BuCy et FB, il n'existe pas de différence significative entre les 2 groupes.

La différence (non significative) de TRM entre les 2 groupes de notre étude est liée aux décès de causes infectieuses qui prédominent dans le groupe BuCy (4 décès sur 5). Parallèlement, le pourcentage de patients présentant des infections bactériennes graves semble être plus important dans le groupe BuCy (bactériémies/sepsis: 47,4 % vs 20 %, pneumopathies: 31,6 % vs 13,3 %, p value non calculé). De la même façon, l'étude prospective de Lee *et al.* (93) retrouve des infections significativement plus fréquentes dans le groupe BuCy (68,8 %, vs 50 % chez FB), alors que celle réalisée par Liu *et al.* (92) ne montre aucune différence entre les 2 conditionnements. Quant aux réactivations du CMV, la majorité des études, y compris la notre (31,6 % des patients BuCy, vs 30 % des patients FB, $p=0,906981$) ne montre aucune différence significative entre les 2 groupes. Pourtant, l'effet immunosuppresseur de la fludarabine étant potentiellement plus important que celui du cyclophosphamide, on aurait pu s'attendre à un taux plus important de réactivations CMV dans le groupe FB. C'est d'ailleurs ce que l'on remarque avec l'EBV, qui a concerné 46,7 % des patients du groupe FB, et seulement 21,1 % des patients du groupe BuCy ($p=0,069962$).

Contrairement à ce qui est suggéré dans la littérature (94,95), dans cette étude la différence dans la fréquence des infections entre les 2 groupes n'est pas expliquée par la durée d'aplasie, puisqu'elle est identique (16 jours, $p=0,690$). Les études menées par Chae *et al.* (89), Pidala *et al.* (87) et Liu *et al.* (92) ont de leur côté montré une durée d'aplasie significativement inférieure dans le groupe FB. Cependant, la durée d'aplasie ayant été considérablement raccourcie depuis le recours aux CSP, la démonstration d'une diminution du risque infectieux paraît de plus en plus illusoire, particulièrement pour des études concernant des effectifs restreints.

Par ailleurs, nous avons mis en évidence une durée de thrombopénie profonde (plaquettes < 20 G/l) significativement supérieure dans le bras BuCy (11 jours; vs 9 jours dans le bras FB; $p=0,015$). Ce constat est retrouvé dans la totalité des études, de façon significative (87,89), ou non, notamment dans les études prospectives (91–93). Ceci peut être attribué à la fludarabine, qui a moins d'effet cytotoxique, ce qui favorise l'incorporation des CSH du donneur dans la moelle osseuse du receveur. Les médianes varient cependant d'une étude à l'autre, de 12 à 18 jours pour le MA-RTC, et de 13 à 21 jours pour le conditionnement myéloablatif standard.

Dans les études ayant observé une TRM inférieure dans le MA-RTC par rapport à BuCy (79,88–90), celle-ci est majoritairement due à la diminution de la GvHa. La GvH est liée en partie au relargage de cytokines des tissus endommagés, qui amplifient la réponse allogénique. Ainsi, la diminution de la toxicité du conditionnement décrite précédemment, notamment au niveau des muqueuses, a semblé réduire la GvH, et donc la TRM. Cependant, l'équipe de Seattle a montré que la GvH après les RIC n'est pas réduite mais simplement décalée dans le temps après la greffe (96). Dans notre étude, les résultats de GvHa (52,6 % et 52,7 % et GvHc ne sont pas significativement différents dans les 2 groupes. Le délai d'apparition médian semble plus court chez BuCy (227 jours, vs 256 jours chez FB, p value non calculé). L'incidence de la GvH est difficilement interprétable, puisque dans le groupe BuCy, les patients bénéficiant d'une greffe géno-identique ne recevaient pas de SAL. Dans le groupe FB, l'immunomodulation par SAL était systématique. La fludarabine (dont la dose et le schéma optimal n'ont pas encore été établit), l'âge du donneur et du receveur, la compatibilité HLA, la source et la teneur en CSH du greffon sont autant de facteurs qui influent également sur l'incidence de la GvH.

	Type étude	N	Age / etat général receveur	Pathologies	Donneur / Compatibilité HLA	Source CSH: CSP	Bu IV/ <i>per os</i>	dose Flu (mg/m ²)	SAL
Liu, 2013 (93)	Prospective, randomisée, multicentrique	54 vs 54	30,5 vs 30,5	LAM en RC1	familial: 87 vs 83,3 % (NS) match: 88,9 vs 85,2 % (NS)	88,9 vs 92,6% (NS)	IV	150	Non
Lee, 2011 (92)	Prospective, randomisée	64 vs 62	41 vs 40,5	LAM, LAL, LMC, SMD	familial: 76,6 vs 75,8% (NS) match: 95,3 vs 88,7% (NS)	56,3 vs 51,6 %	IV	150	Non
Pidala, 2010 (87)	Rétrospective, 2 périodes différentes	51 vs 100	39 vs 48 (S)	LAM	familial: 100 vs 39 % (S) match: 100 vs 39 % (S)	30 vs 100 % (S)	<i>Per os</i>	160	0 vs 20,2 % (S)
Lee, 2010 (91)	Rétrospective	25 vs 17	33 vs 35 (NS)	LAM, LAL, SMD	familial: 100 vs 64,7% (S) match: 100%	100 vs 82,3 % (S)	15 <i>po</i> , 10 IV	160	si fichier
Bredeson, 2008 (90)	Rétrospective, "matched pair" BuCy: multicentrique FB4: monocentrique	215 vs 120	44 vs 46 (S) karnofsky <90: 17 vs 70 %	LAM, LAL, SMD, LLC, LMC, MM, LNH, LH	HLA 10/10 familial: 100 %	60 vs 83 % (S)	<i>Po</i>	250	0 vs 100 %
Andersson, 2008 (88)	Rétrospective, périodes différentes, comparaison avec méthode Bayésienne	67 vs 148	39 vs 46 (S)	LAM, SMD IPSS>2	HLA 10/10 familial : 80 vs 53 %		IV	160	Si fichier ou familial mis-match
Chae, 2007 (89)	Rétrospective, 2 périodes différentes	55 vs 40	36 vs 38,5 % (S)	LAM (65 vs 65 %), LAL, LMC, SMD, LNH	HLA 10/10: 89 vs 77,5 % (NS)	69,1 vs 87,5 % (NS)	41 <i>po</i> , 14 IV	180	Non
Shimoni, 2006 (79)	Rétrospective	45 (eligibles) vs 26	42 vs 51 (S)	LAM, SMD à haut risque de rechute maladie active: 62 vs 62 % (NS)	HLA 10/10 familial: 67 vs 58 % (NS) HLA 10/10 fichier: 24 vs 27 %	96,4 %	IV	150-160	que pour fichier ou familial mis-match

S: Significatif ; NS: Non significatif ; LH: Lymphome de Hodgkin ; LNH: Lymphome non Hodgkienien ; MM: Myélome multiple

Tableau 10 : Études de comparaison BuCy versus FB (type d'étude, caractéristiques des patients, des donneurs, et des conditionnements)

	PNN > 0,5 G/L (J)	Pq > 20 (J)	RRT (%)	Évènements infectieux	GvHa	GvHc	chimerisme total J30	OS	TRM	Rechute	RFS	EFS
Liu, 2013 (93)	12 vs 11 (S)	13 vs 12 (NS)	totale: 94,4 vs 81,5% III-IV : 16,7 vs 0 % (S)	infections bactériennes et fongiques <J100 (NS), réactivation EBV/CMV : (NS)	III-IV: 44,4 vs 0 % (S)	47,1 vs 44,4 % (NS) ext : 19,6 vs 14,8 % (NS)	100 %	5 ans: 72,3 vs 81,9 % (NS)	5 ans: 18,8 vs 9,9 % (NS)	5 ans: 16,5 vs 16,2 % (NS)	67,4 vs 75,3% (NS)	
Lee, 201. (92)	12 (NS)	19 vs 17 (NS)	RRT grade>3, <J100 GI haut : 31,3 vs 16,1 % (S) GI bas: 20,3 vs 8,1% hép : 32,8 vs 32,3 % (NS) infections: 68,8 vs 50 % (S)	CMV: (NS)	III-IV: 14,1 vs 8,1% (NS)	ext: 23 vs 17 % (NS)	97,2 vs 44,4% (S)	2 ans: 67,4 % vs 41,4 % (S)	2 ans: 18,7 vs 34,4 % (NS) (patients jeunes)		2 ans: 74,7 vs 54,9% (S)	2 ans: 60,7 vs 36 % (S)
Pidala, 2010 (87)	18 vs 16 (S)	21 vs 12 (S)	PNP: 9,8 vs 1 % MVO: 12 vs 0 %		48 vs 82 % (S)	7 vs 40% (S)		4 ans: 29,9 vs 42,3% (S)	1 an: 25 vs 15% (S)		2 ans: 40 vs 37 % (NS)	
Lee, 2010 (91)	15 vs 14 (NS)	17 vs 13 (NS)	MVO: 16 vs 5,9 % (NS) mucite gr II-IV: 68 vs 24% (S) GI haut gr. II-IV: 80 (dont 100% Bu po) vs 59% cystite hémo: 12 vs 18% (NS)	Ag CMV: 20 vs 24 % (NS)	II-IV: 16 vs 5,8 % (NS)	20 vs 41% (NS)		3 ans: 64 vs 58% (NS)	0 vs 7%	2 ans: 21 vs 30 % (NS)		3 ans: 64 vs 55% (NS)
Bredeson, 2008 (90)					II-IV: 34 vs 15 % (S)	32 vs 39% (NS)		1 an: 66 vs 76 % (tendance)	1 an: 24 vs 9% (S)	1 an: 12 vs 29% (S)		
Andersson, 2008 (88)					II-IV: 33,3 vs 26,1 %	ext: 36 vs 34 %		2 ans: 30 vs 51% (S)	2 ans: 27 vs 12% (S)		2 ans: 57 vs 63 % (NS)	25 vs 44 % (S)
Chae, 2007 (89)	14 vs 11 (S)	16 vs 11 (S)	MVO: 18,2 (dont 80 % Bu po) vs 0 %	Ag CMV: 54,5 vs 30% (S)	II-IV: 71 vs 13 % (S)	85 vs 44 % (S) ext: 56,3 vs 28,7 % (S)		2 ans: 38 vs 83% (S)	1 an: 31 vs 10,4%(S)	2 ans: 40 vs 23% (NS)		2 ans: 37 vs 77%(S)
Shimoni, 2006 (79)	13	14 (NS)	III-IV: 67 vs 27 % MVO: 2 vs 0 % hép IV-V: 6 vs 0 % reïn gr. III: 3 vs 1 % cystite hémo: 4 vs 1% thrombose: 4 vs 0 % IC: 1 vs 0 %		II-IV: 36 % (NS) III-IV: 22 vs 8 % (S)	56 %	90 vs 69 % (NS)	2 ans: 50 vs 49 % (NS) maladie active: 45 vs 39 (S)	22 vs 8% (S)	33 vs 43% (NS)	45 vs 49 % (NS)	

GI: gastro-intestinal ; gr. : grade ; hép: hépatique ; Hémo : hémorragique ; IC: Insuffisance cardiaque ; vs : versus

Tableau 11 : Études de comparaison BuCy versus FB (résultats post-greffe)

	Type étude	n	Age	Pathologies	donneur	Bu	dose Fib	SAL	PNN>0 %	PP>20	RRT (%)	GvHDs	GvHc	chémoréponse tot FS	OS	TRM	Recherche	RFS	EFS
Oudin, 2014 (77)	prospective, 2 centres	59	47,6	LAM, SMD CRI: 61%	familial 10/10 : 52,5% fichier 10/10 : 30,5%	IV	150	100%							2 ans: 66,5% 2 ans: 64,4%	1 an: 3,4% 2 ans: 32,2%	2 ans: 32,2% 2 ans: 64,4%	2 ans: 64,4%	
Alatrash, 2011 (76)	retrospective	79	58	80 % LAM, 20 % SMD	familial : 52 % fichier : 48 %	IV	160	si mismatch				II-IV: 41 % III-IV: 7 %	43%	73%	2 ans: 46 %	1 an: 21 %			2 ans: 44 %
Chaudhari, 2008 (75)	retrospective	36	44	LAM 61%, SMD, LMC, LNH	familial 10/10 : 47 % fichier 10/10 : 53 %	IV	120 ou 160	si fichier	CSP:15 MO: 23	13 MO: 24		II-IV: 19 % III-IV: 13,9%	37%	100%	47% HR vs standard: 80 vs 35 (5)	7100: 5 %	58,9% HR vs standard: 46 vs 20 %		
Iranani, 2007 (74)	retrospective	70	24	LAM, LAL, LMC	HLA 10/10: 100 %	po	200	non		10		II-IV: 15,7 % dont est: 7,6 %	60,0%	89%	71%	LAM: 19% LAM: 20,6%	64%		
De Lima, 2004 (73)	retrospective	96	45	LAM, SMD haut risque	familial 10/10 : 55 % fichier 10/10 : 38 % fichier mis-match: 6 %	IV	160	si fichier ou familial mismatch		12		II-IV: 25 % III-IV: 5%	55%	100% HLA 10/10 fam: 54% autres: 83%	1 an: 65% CR: 81	1 an: 3 %	34% CR: 26% maladie active: 43%	1 an: 52% CR: 75%	
Bornhauser, 2003 (72)	prospective, 2 centres	42	52	LAM, LMC, SMD	HLA 10/10: 38%	po	120	non		13		54%	49%		18 mois: 42,4% 18 mois: 34,9%	3100: 7%		18 mois: 34,9%	
Russel, 2002 (71)	étude PK retrospective avec Bu IV 1 fois)	70	41	LAM, SMD, LMC, LLC, LNH		IV	250	oui		18		II-IV: 9 % III-IV: 3 %	à 2 ans: 38 %	1 et 2 ans: Risque far: LAM risque défibr: 37 % Autres risque défibr: 11 %	1 an: 65% CR: 81	1 an: 3 %	2 ans: Risque far: 21 % LAM risque défibr: 66 % Autres risque défibr: 18 %		

Tableau 12: Études évaluant les résultats des allogreffes de CSH après conditionnement FB4

L'interprétation de nos données est limitée par le nombre restreint de patients, le caractère rétrospectif et non randomisé de l'étude. En effet, les patients du groupe FB sont en général ceux qui ne sont pas éligibles pour recevoir le conditionnement myéloablatif standard du fait de leur âge et/ou de leurs comorbidités, et chez qui le risque de rechute de la maladie nécessite une myéloablation qui exclut donc le recours à un RIC (FB2, par exemple). Un biais de notre étude réside donc dans la sélection d'une population plus âgée dans le groupe FB, comme le montre la différence d'âge des patients des 2 groupes (âgé médian de 44 vs 48 ans, et âge ≥ 50 ans chez 15,8 % vs 40 % des patients dans les groupe BuCy et FB, respectivement $p=0,073188$). La survie globale, la survie sans rechute, mais aussi la toxicité du conditionnement ont ainsi pu être sur-estimés dans le bras FB.

Il faut également prendre en compte le fait que le bras FB regroupe une majorité de patients ayant reçu 3 jours de busulfan (FB3, dose totale de 9,6 mg/kg) (18 patients, soit 60 %). La myéloablation subie par ces patients étant moins importante qu'après un conditionnement comptant 4 jours de busulfan (FB4, soit 12,8 mg/kg), on peut s'attendre qu'ils soient plus à risque de rechuter. Dans notre étude, on observe notamment une rechute chez 33,3 % des patients ayant reçu FB3 et 25 % chez FB4 (p value non calculé). Dans toutes les études comparatives publiées, le groupe FB comprend uniquement des patients ayant reçu 4 jours de busulfan, rendant la comparaison avec nos données impossible.

Le fait que les allogreffes des 2 groupes étudiés s'étalent sur des périodes différentes (2008-2011 pour BuCy, 2009-2013 pour FB) constitue également un biais dans l'interprétation des résultats. En effet, l'apparition du MA-RTC a permis l'accès à la greffe de patients plus âgés, il a donc été progressivement privilégié par rapport à BuCy. On remarque d'ailleurs que la moyenne d'âge des patients entre 2008 et 2011 est de 40 ans alors qu'entre 2011 et 2013, elle est de 46 ans. On peut supposer qu'il existe un "effet période" qui a pu amener les patients allogreffés plus récemment (et recevant principalement FB) à bénéficier d'une amélioration des soins de supports, et donc à avoir de meilleurs résultats. Cependant, les études prospectives randomisées montrent les mêmes résultats après FB et BuCy (92,93). Ces données pourraient plaider pour une absence d'"effet période", et confirmer nos résultats.

Les premières allogreffes étudiées datant de 2008, tous les patients ont bénéficié de la forme intraveineuse du busulfan. Jusqu'en août 2008, le busulfan était administré en 4

injections quotidiennes dans le service d'Hématologie de l'hôpital de Saint-Eloi. Depuis, elle se fait en une injection unique (71,73,97). Cela concerne ainsi 17 patients (56,6 %) du groupe FB et seulement 3 patients (15,8 %) du groupe BuCy. En plus de l'avantage pratique, Russell et *al* ont rapporté une pharmacocinétique comparable par rapport à l'administration traditionnelle en 4 fois par jour. Toutes les études qui concluent à une TRM significativement inférieure de FB, le busulfan était administré par voie IV en 1 fois par jour dans le groupe FB, alors qu'il était utilisé soit par voie orale (87,89,90), soit par voie IV en 4 fois par jour (79,88) dans le groupe BuCy. Au contraire, les études montrant une TRM identique entre BuCy et FB administrent le busulfan selon le même schéma dans les 2 groupes, en 1 (93) ou 2 fois par jour (92). Le fait que dans notre étude le schéma d'administration du busulfan ne soit pas homogène constitue donc une limitation.

Conclusion

La diminution de l'effet myéloablatif des conditionnements au profit de l'effet immunosupresseur a conduit à envisager la stratégie allogénique comme une plateforme en vue d'une immunomodulation post-greffe. Nous avons ainsi pu voir apparaître les conditionnements myéloablatifs à toxicité réduite (MA-RTC), dans lesquels la fludarabine remplace le cyclophosphamide présent dans le conditionnement myéloablatif standard.

Cette étude avait pour objectif de comparer les résultats post-greffe des patients atteints de LAM ou SMD ayant reçu l'un ou l'autre de ces conditionnements. Le MA-RTC a bien atteint l'objectif qui était de permettre aux patients plus âgés de bénéficier d'une allogreffe de CSH, avec des résultats de survie globale et de survie sans rechute, et donc une efficacité, similaires à ceux du conditionnement myéloablatif standard. Cependant, notre faible effectif n'a pas permis d'atteindre la significativité statistique nécessaire pour conclure à une différence de toxicité (TRM, RRT, GvH) entre les deux conditionnements.

De nouvelles études prospectives randomisées, incluant un effectif plus large que celles déjà réalisées, devraient permettre de mesurer l'impact exact des différents conditionnements myéloablatifs (MAC vs MA-RTC) sur le devenir de la greffe.

Annexes

Annexe 1 : Classification Franco-Américano-Britannique des LAM (FAB) (98)

- LAM 0 (5 %) : Indifférenciée
- LAM 1 (15 %) : Myéloblastique sans différenciation
- LAM 2 (25 %) : Myéloblastique avec différenciation
- LAM 3 (10 %) : Promyélocytaire
- LAM 4 (20 %) : Myélomonocytaire
- LAM 4 Eo (5 %) : Myélomonocytaire avec éosinophilie
- LAM 5 (10 %) : Monoblastique (sans différenciation : M5a , avec différenciation : M5b)
- LAM 6 (5 %) : Erythroblastique ou érythroleucémie
- LAM 7 (5 %) : Mégacaryoblastique

Annexe 2 : Classification OMS des LAM (5)

1. Leucémie aiguë myéloïde (LAM) avec anomalies génétiques récurrentes

- LAM avec t(8;21) q22;q22), (AML1/ETO)
- LAM avec éosinophiles anormaux dans la moelle osseuse et inv (16) (p13q22) ou t(16;16) (p13;q22), (CBFβ/MYH11)
- Leucémie promyélocytaire aiguë avec t(15;17) q22;q12), (PML/RARα)
- LAM avec anomalies du 11q23 (gène MLL)

2. LAM avec dysplasie multilignée

- secondaire à un SMD ou à un SMP
- Sans antécédent de SMD ou de SMD / SMP, mais avec dysplasie d'au moins 50% de cellules dans au moins 2 lignées myéloïdes

3. LAM et SMD secondaires à une chimiothérapie

- Causés par des agents alkylants
- Causés par des inhibiteurs de la topoisomérase de type II

4. LAM, non classées ailleurs

- LAM minimalement différenciée
- LAM sans maturation
- LAM avec maturation
- Leucémie aiguë myélomonocytaire
- Leucémie aiguë monocytaire/monoblastique
- Leucémie érythroblastique aiguë
- Leucémie aiguë mégacaryoblastique
- Leucémie aiguë à basophiles
- Panmyélose aiguë avec myélofibrose
- Sarcome myéloïde/granulocytaire (chlorome)

Annexe 3 : Classification OMS 2008 des leucémies aiguës lymphoïdes et myéloïdes (6)

1. LAM avec anomalies cytogénétiques récurrentes

a. Translocations équilibrées / inversions

- LAM avec t(8;21)(q22;q22) ; RUNX1-RUNX1T1
- LAM avec t(15;17)(q22;q12) ; PML-RARA
- LAM avec inv(16)(p13.1q22) ou t(16;16)(p13.1;q22) ; CBFβ-MYH11
- LAM avec t(9;11)(p22;q23) ; MLLT3-MLL
- LAM avec t(6;9)(p23;q34) ; DEK-NUP214
- LAM avec inv(3)(q21q26.2) ou t(3;3)(q21;q26.2) ; RPN1-EVI1
- LAM (mégacaryoblastique) avec t(1;22)(p13;q13) ; RBM15-MKL1

b. Mutations génétiques

- Favorables : NPM1 muté isolé sans FLT3, CEBPá
- Défavorables : FLT3, KIT

2. LAM avec anomalies associées aux myélodysplasies

- Faisant suite à un syndrome myélodysplasique ou un syndrome myéloprolifératif / myélodysplasique
- Ou présentant des anomalies cytogénétiques identiques à celles des myélodysplasies
- Ou présentant une dysplasie sur > 50 % des cellules d'au moins 2 lignées myéloïdes
- Absence de radiothérapie ou chimiothérapie antérieure
- Pas d'anomalies cytogénétiques récurrentes

3. LAM post-chimio ou radiothérapie

4. LAM sans spécification particulière : Reprend la classification FAB (M0 à M7 hors M3), en l'absence d'anomalies cytogénétiques ou moléculaires pouvant les classer ailleurs.

5. Sarcome granulocyttaire
6. Proliférations myéloïdes associées à la trisomie 21 constitutionnelle
7. Tumeur blastique plasmocytoïde dendritique
8. Leucémies aiguës / lymphomes lymphoblastiques B
 - Sans autre spécification
 - Avec anomalies cytogénétiques récurrentes :
 - (t9;22)(q34;q11.2) ; BCR-ABL1
 - t(v;11q23) ; MLL réarrangé
 - t(12;21)(p13;q22) ; TEL-AML1 (ETV6-RUNX1)
 - Avec hyperdiploïdie
 - Avec hypodiploïdie
 - Avec t(5;14)(q31;q32) ; IL3-IGH
 - Avec t(1;19)(q23;p13.3) ;TCF3 - PBX1
9. Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique T
10. Leucémies aiguës de lignée ambiguë
 - LA indifférenciée
 - LA de phénotype mixte avec t(9;22)(q34;q11.2) ; BCR-ABL1
 - LA de phénotype mixte avec t(v;11q23) ; MLL réarrangé
 - LA de phénotype mixte B et myéloïde, sans autre spécification
 - LA de phénotype mixte T et myéloïde, sans autre spécification
 - Entité provisoire : leucémie aiguë lymphoblastique/lymphome à cellules NK

Annexe 4 : Classification cytogénétique des LAM

1. **Pronostic favorable** : groupe « CBF » (core-binding-factor) (20% des patients)
 - Translocations t(15 ;17), t(8 ;21) ou t(16 ;16)
 - Inv(16)
 - Caryotype normal avec mutation de NPM1 (gène codant pour la nucléophosmine) (sans mutation de FLT3 : gène codant pour la *FMS- Like Tyrosine Kinase 3*)
 - Caryotype normal avec mutation bi-allélique CEBP α

2. **Pronostic défavorable** (10-12%) (haut risque de rechute)
 - Caryotype complexe : > 3 anomalies, en l'absence de t(8 ;21), inv(16), t(16 ;16) ou t(15 ;17) (99)
 - Caryotype monosomal (100)
 - Anomalies du 7 (-7), du 5 (-5 ou del (5q)), du 3 (inv3, t(3 ;3), sauf t(3;5)) ou du 17
 - Trisomie 8
 - Translocations t(9;22), t(6 ;11) ou t(10 ;11)

3. **Pronostic intermédiaire** (50%)
 - Caryotype normal avec mutation de FLT3: FLT3-ITD (*Internal Tandem Duplication*) (même si NPM1 muté)
 - Caryotype normal avec NPM1 sauvage (avec ou sans FLT3-ITD)
 - Anormalités cytogénétiques non classées comme favorables ou défavorables

Annexe 5 : Score de performance OMS

0	Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie, sans aucune restriction
1	Activité physique diminuée mais ambulatoire et capable de mener un travail
2	Ambulatoire et capable de prendre soin de soi, incapable de travailler Alité moins de 50 % de son temps
3	Capable de seulement quelques soins personnels Alité ou en chaise plus de 50 % du temps
4	Incapable de prendre soin de lui-même Alité ou en chaise en permanence

Annexe 6 : Classification Franco-Américano-Britannique (FAB) des syndromes myélodysplasiques (17)

Sous-type FAB	Blastes circulants	Blastes médullaires
Anémie réfractaire	<1%	<5%
Anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne	<1%	<5% (et > 15% de sidéroblastes)
Anémie réfractaire avec excès de blastes (AREB)	<5% Corps d'Auer	5-20 %
Anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation (AREB-t)	>5%	20-30 %
Leucémie Myélomonocytaire chronique	<5% (et Monocytose > 1.G/L)	<20%

Annexe 7 : Classification OMS des SMD (2008) (6)

Pathologie	Sang	Moelle
Cytopénie réfractaire avec dysplasie unilignée <ul style="list-style-type: none"> Anémie réfractaire Neutropénie réfractaire Thrombopénie réfractaire 	<ul style="list-style-type: none"> Cytopénie isolée ou bicytopénie Blastes < 1%** 	<ul style="list-style-type: none"> Dysplasie* unilignée Blastes < 5% <15% de sidéroblastes en couronne
Anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronnes	<ul style="list-style-type: none"> Anémie Pas de blastes 	<ul style="list-style-type: none"> Dysplasie* érythroïde isolée ≥ 15% de sidéroblastes en couronne <5% de blastes
Cytopénie réfractaire avec dysplasie multilignée	<ul style="list-style-type: none"> Cytopénie(s) <1% de blastes** Pas de corps d'Auer*** <1 G/L de monocytes 	<ul style="list-style-type: none"> Dysplasie* multilignée Blastes < 5% pas de corps d'Auer*** +/- 15% de sidéroblastes en couronne
Anémie réfractaire avec excès de blastes de type 1 (AREB-1)	<ul style="list-style-type: none"> Cytopénie(s) Blastes < 5% Pas de corps d'Auer*** <1 G/L de monocytes 	<ul style="list-style-type: none"> Dysplasie uni ou multilignée 5-9 % de blastes Pas de corps d'Auer***
Anémie réfractaire avec excès de blastes de type 2 (AREB-2)	<ul style="list-style-type: none"> Cytopénie(s) 5-19 % blastes +/- Corps d'Auer*** <1 G/L de monocytes 	<ul style="list-style-type: none"> Dysplasie uni ou multilignée 10-19 % blastes +/- Corps d'Auer***
SMD inclassables	<ul style="list-style-type: none"> Cytopénie(s) Blastes < 1% 	<ul style="list-style-type: none"> Dysplasie uni ou multilignée, ou pas de dysplasie évidente (<10%) Blastes < 5 % +/- Anomalie(s) cytogénétique(s) évocatrices de SMD
SMD avec délétion 5q isolée	<ul style="list-style-type: none"> Anémie Plaquettes normales ou augmentées <1 % blastes 	<ul style="list-style-type: none"> Mégacaryocytes en nombre normal ou augmenté avec noyau hypolobé Blastes < 5 % Anomalie cytogénétique isolée del(5q) Pas de corps d'Auer

* Dysplasie sur une lignée : ≥ 10% des cellules de la lignée sont dysplasiques

** Si blastes médullaires < 5% et circulants et $\begin{cases} 2-4 \% : \text{diagnostic} \rightarrow \text{AREB-1} \\ <5 \% : \text{diagnostic} \rightarrow \text{SMD inclassable} \end{cases}$

*** Les cas avec corps d'Auer, < 5 % de blastes circulants et < 10 % de blastes médullaires : AREB-2

Annexe 8 : Score pronostique international IPSS (*International Prognosis Scoring System*)(18)

- Calcul du score IPSS :

	0	0,5	1	1,5	2
Blastes médullaires (%)	< 5	5 - 10	-	11 - 20	21 - 30
Caryotype	<u>Favorable :</u> Normal, Perte de l'Y, Délétion 5q ou 20q	<u>Intermédiaire :</u> Autres anomalies	<u>Défavorable :</u> Complexe (\geq 3 anomalies), Anomalies du chromosome 7		
Cytopénies	0 ou 1	2 ou 3			

- Groupes pronostiques IPSS :

Groupes de risque	Score total IPSS	Médiane de survie (années)	Risque de 25% de transformation en LAM (années)
Bas	0	5,7	9,4
Intermédiaire 1	0,5 - 1	3,5	3,3
Intermédiaire 2	1,5 - 2	1,2	1,1
Haut	\geq 2,5	0,4	0,2

Annexe 9 : Evolutions du score IPSS

- IPSSr (revised IPSS) (19)

Score Variable	0	0,5	1	1,5	2	2,5	3
Blastes médullaires (%)	≤ 2	-	> 2- < 5	-	5 - 10	> 10	-
Caryotype	Très Fav.	-	Fav.	-	Interm.	Défav.	Très défav.
Hémoglobine	≥ 10	-	8 - < 10	< 8	-	-	-
Plaquettes	≥ 100	50 - < 100	< 50	-	-	-	-
Globules Blancs	≥ 0,8	< 0,8	-	-	-	-	-

Groupes de risque IPSSr	Score total IPSSr	Médiane de survie (années)	Risque de 25% de transformation en LAM (années)
Très bas	≥ 1,5	8,8	-
Bas	> 1,5 - 3	5,3	10,8
Intermédiaire	> 3 - 4,5	3	3.2
Haut	> 4,5 - 6	1,6	1,4
Très haut	> 6	0,8	0,7

- WPSS (WHO classification-based Prognostic Scoring System) (20)

	0	1	2	3
Catégorie WHO	Cytopénie réfractaire avec dysplasie unilignée, anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronnes, SMD avec délétion 5q isolée	Anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronnes	AREB-1	AREB-2
Caryotype	Fav.	Interm.	Défav.	-
Anémie sévère H : Hb < 9 g/dl F : Hb < 8 g/dl	Non	Oui	-	-

Groupes de risque WPSSr	Somme des scores des variables individuelles
Très bas	0
Bas	1
Intermédiaire	2
Haut	3 - 4
Très haut	5 - 6

Annexe 10 : GvH aigue (GvHa)

- Stades de GvHa

Stade GvHa	Peau En % de la surface corporelle (SC)	Foie bilirubine totale, en $\mu\text{mol/l}$	Intestin Diarrhée, en ml/j
1 (+)	Rash maculo-papuleux < 25 %	34 - 50	500 - 1000
2 (++)	Rash maculo-papuleux 25-50 %	51 - 102	1000 - 1500
3 (+++)	Rash maculo-papuleux > 50 %	103 - 255	> 1500
4 (++++)	Erythrodermie généralisée + desquamation et bulles	> 255	> 1500 + douleurs abdominales + iléus

- Grades de GvHa selon Glucksberg (32), modifiés par Przepiorka (33)

Grade général	Stade peau	Stade foie	Stade intestin	Altération de l'état général
0	0	0	0	0
I	1 à 2	0	0	0
II	1 à 3	1	et/ou 1	Modérée
III	2 à 3	2 à 3	et/ou 2 à 3	Marquée
IV	2 à 4	2 à 4	et/ou 2 à 4	Majeure

Annexe 11 : GvH chronique (GvHc)

- Grade de GvHc en fonction du type d'atteinte

Grade GvHc	Type d'atteinte
Limitée	Atteinte cutanée localisée et/ou hépatique
Extensive	Atteinte cutanée généralisée ou localisée ou hépatique + l'une des atteintes suivantes: <ul style="list-style-type: none"> • histologie hépatique montrant une hépatite chronique agressive, une nécrose ou une cirrhose • atteinte oculaire • atteinte salivaire ou buccale (démontrée par biopsie) • atteinte de tout autre organe

- Sévérité de la GVHc

Nombre d'organes ou sites atteints et scores de gravité	GvHc minime	GvHc modérée	GvHc sévère
1	Score 1	2	3
2	1	2	3
3		1	3
Poumon		1	2

Annexe 12 : Score de co-morbidité Sorrow (81)

Comorbidités	Scores
Arythmie	1
Co-morbidité cardiovasculaire	1
Maladie inflammatoire chronique intestinale	1
Diabète	1
Maladie cérébrovasculaire	1
Désordre psychiatrique	1
Obésité	1
Infection	1
Co-morbidité hépatique légère	1
Co-morbidité rhumatologique	2
Ulcère	2
Co-morbidité rénale	2
Co-morbidité pulmonaire modérée	2
Cancer	3
Maladie des valves cardiaques	3
Co-morbidité hépatique modérée à sévère	3
Co-morbidité pulmonaire sévère	3
	Total

Annexe 13 : Score EBMT pronostic de la greffe (82)

	Facteurs de risque	Score
Age du patient	< 20 ans	0
	20 - 40	1
	> 40	2
Etat de la maladie	RC1	0
	RC2	1
	autres	2
Intervalle entre le diagnostic et la greffe	< 12 mois	0
	> 12 mois	1
Type de donneur	Familial, match HLA 10/10	0
	Non apparenté	1
Sexe Donneur / Receveur	Autre	0
	F/H	1

BIBLIOGRAPHIE

1. Monnereau A, Remontet L, Maynadié M, Binder-Foucard F, Belot A, Troussard X, et al. Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012. Partie 2 – Hémopathies malignes. Institut de veille sanitaire; 2013.
2. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood*. 2010;116(19):3724-34.
3. Institut National Du Cancer [Internet]. <http://www.e-cancer.fr/>
4. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol*. 1976;33(4):451-8.
5. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood*. 2002;100(7):2292-302.
6. Swerdlow S, Campo E, Harris NL. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press; 2008.
7. Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2010;115(3):453-74.
8. Sekeres MA, Elson P, Kalaycio ME, Advani AS, Copelan EA, Faderl S, et al. Time from diagnosis to treatment initiation predicts survival in younger, but not older, acute myeloid leukemia patients. *Blood*. 1 janv 2009;113(1):28-36.
9. Cheson BD, Cassileth PA, Head DR, Schiffer CA, Bennett JM, Bloomfield CD, et al. Report of the National Cancer Institute-sponsored workshop on definitions of diagnosis and response in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1990;8(5):813-9.
10. Coltman CA Jr, Freireich EJ, Pendleton O, Bickers JN, Bodey GP, Hewlett JS, et al. Adult acute leukemia studies utilizing cytarabine: early Southwest Oncology Group trials. *Med Pediatr Oncol*. 1982;10 Suppl 1:173-83.
11. Tallman MS, Gilliland DG, Rowe JM. Drug therapy for acute myeloid leukemia. *Blood*. 2005;106(4):1154-63.
12. Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, Lehmann S, Möllgård L, Stockelberg D, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood*. 2009;113(18):4179-87.
13. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, Slovak ML, Willman CL, Godwin JE, et al. Age and acute myeloid leukemia. *Blood*. 2006;107(9):3481-5.

14. Estey E. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in older patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007;25(14):1908-15.
15. Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, Lowenberg B, Fenaux P, Estey EH, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2009;113(9):1875-91.
16. Corey SJ, Minden MD, Barber DL, Kantarjian H, Wang JCY, Schimmer AD. Myelodysplastic syndromes: the complexity of stem-cell diseases. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(2):118-29.
17. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 1982;51(2):189-99.
18. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1997;89(6):2079-88.
19. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012;120(12):2454-65.
20. Malcovati L, Della Porta MG, Strupp C, Ambaglio I, Kuendgen A, Nachtkamp K, et al. Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplastic syndrome and its integration into the WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS). *Haematologica*. 2011;96(10):1433-40.
21. GFMgroup - Groupe Français des Myélodysplasies [Internet]. <http://www.gfmgroup.org/recommandations>
22. Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T. the EBMT-ESH Handbook on Haemopoietic Stem Cell Transplantation. 6^e éd. 2012.
23. Fenaux P, Dreyfus F. Les syndromes myélodysplasiques de l'adulte. Paris: John Libbey Eurotext; 2006. p. 122.
24. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [Internet]. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#mds
25. List A, Dewald G, Bennett J, Giagounidis A, Raza A, Feldman E, et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1456-65.
26. Gratwohl A, Baldomero H, Aljurf M, Pasquini MC, Bouzas LF, Yoshimi A, et al. Hematopoietic stem cell transplantation: a global perspective. *JAMA J Am Med Assoc*. 2010;303(16):1617-24.

27. Barker JN, Weisdorf DJ, DeFor TE, Blazar BR, McGlave PB, Miller JS, et al. Transplantation of 2 partially HLA-matched umbilical cord blood units to enhance engraftment in adults with hematologic malignancy. *Blood*. 2005;105(3):1343-7.
28. Agence de la biomédecine [Internet]. <http://www.agence-biomedecine.fr/>
29. Weiden PL, Sullivan KM, Flournoy N, Storb R, Thomas ED. 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.
30. Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2005;11(12):945-56.
31. Ferrara JL, Levy R, Chao NJ. Pathophysiologic mechanisms of acute graft-vs.-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 1999;5(6):347-56.
32. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE, Clift RA, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation*. 1974;18(4):295-304.
33. Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, Klingemann HG, Beatty P, Hows J, et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone Marrow Transplant* ;15(6):825-8.
34. Shulman HM, Sullivan KM, Weiden PL, McDonald GB, Striker GE, Sale GE, et al. Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. *Am J Med*. 1980;69(2):204-17.
35. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2009;15(10):1143-238.
36. Averbuch D, Orasch C, Cordonnier C, Livermore DM, Mikulska M, Viscoli C, et al. European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia. *Haematologica*. 2013;98(12):1826-35.
37. Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R, Cornely OA, Flückiger U, Frère P, et al. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3--2009 update. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46(5):709-18.
38. Grochow LB, Jones RJ, Brundrett RB, Braine HG, Chen TL, Saral R, et al. Pharmacokinetics of busulfan: correlation with veno-occlusive disease in patients undergoing bone marrow transplantation. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1989;25(1):55-61.

39. Grochow LB. Busulfan disposition: the role of therapeutic monitoring in bone marrow transplantation induction regimens. *Semin Oncol*. 1993;20(4 Suppl 4):18-25
40. Hassan M, Oberg G, Ehrsson H, Ehrnebo M, Wallin I, Smedmyr B, et al. Pharmacokinetic and metabolic studies of high-dose busulphan in adults. *Eur J Clin Pharmacol*. 1989;36(5):525-30.
41. Hassan M, Ljungman P, Bolme P, Ringdén O, Syrúcková Z, Békássy A, et al. Busulfan bioavailability. *Blood*. 1994;84(7):2144-50.
42. Vassal G. Pharmacologically-guided dose adjustment of busulfan in high-dose chemotherapy regimens: rationale and pitfalls (review). *Anticancer Res*. 1994;14(6A):2363-70.
43. Dix SP, Wingard JR, Mullins RE, Jerkunica I, Davidson TG, Gilmore CE, et al. Association of busulfan area under the curve with veno-occlusive disease following BMT. *Bone Marrow Transplant*. 1996;17(2):225-30.
44. Styler MJ, Crilley P, Biggs J, Moul J, Copelan E, Topolsky D, et al. Hepatic dysfunction following busulfan and cyclophosphamide myeloablation: a retrospective, multicenter analysis. *Bone Marrow Transplant*. 1996;18(1):171-6.
45. Bhagwatwar HP, Phadungpojna S, Chow DS, Andersson BS. Fludarabine-based myeloablative regimen as pretransplant conditioning therapy in adult acute leukemia/myelodysplastic syndrome: comparison with oral or intravenous busulfan with cyclophosphamid. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1996;37(5):401-8.
46. Andersson BS, Madden T, Tran HT, Hu WW, Blume KG, Chow DS, et al. Acute safety and pharmacokinetics of intravenous busulfan when used with oral busulfan and cyclophosphamide as pretransplantation conditioning therapy: a phase I study. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2000;6(5A):548-54.
47. Peters WP, Henner WD, Grochow LB, Olsen G, Edwards S, Stanbuck H, et al. Clinical and pharmacologic effects of high dose single agent busulfan with autologous bone marrow support in the treatment of solid tumors. *Cancer Res*. 1987;47(23):6402-6.
48. Andersson BS, Kashyap A, Gian V, Wingard JR, Fernandez H, Cagnoni PJ, et al. Conditioning therapy with intravenous busulfan and cyclophosphamide (IV BuCy2) for hematologic malignancies prior to allogeneic stem cell transplantation: a phase II study. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2002;8(3):145-54.
49. Kashyap A, Wingard J, Cagnoni P, Roy J, Tarantolo S, Hu W, et al. Intravenous versus oral busulfan as part of a busulfan/cyclophosphamide preparative regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: decreased incidence of hepatic venoocclusive disease (HVD), HVD-related mortality, and overall 100-day mortality. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2002;8(9):493-500.
50. Kim S-E, Lee J-H, Choi S-J, Lee J-H, Ryu S-G, Lee K-H. Morbidity and non-relapse mortality after allogeneic bone marrow transplantation in adult leukemia patients

conditioned with busulfan plus cyclophosphamide: a retrospective comparison of oral versus intravenous busulfan. *Haematologica*. 2005;90(2):285-96.

51. Storb R, Yu C, Wagner JL, Deeg HJ, Nash RA, Kiem HP, et al. Stable mixed hematopoietic chimerism in DLA-identical littermate dogs given sublethal total body irradiation before and pharmacological immunosuppression after marrow transplantation. *Blood*. 1997;89(8):3048-54.
52. Kolb HJ, Mittermüller J, Clemm C, Holler E, Ledderose G, Brehm G, et al. Donor leukocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients. *Blood*. 1990;76(12):2462-5.
53. Martino R, Iacobelli S, Brand R, Jansen T, van Biezen A, Finke J, et al. Retrospective 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.
54. Santos GW, Tutschka PJ, Brookmeyer R, Saral R, Beschorner WE, Bias WB, et al. Marrow transplantation for acute nonlymphocytic leukemia after treatment with busulfan and cyclophosphamide. *N Engl J Med*. 1983;309(22):1347-53.
55. Tutschka PJ, Copelan EA, Klein JP. Bone marrow transplantation for leukemia following a new busulfan and cyclophosphamide regimen. *Blood*. 1987;70(5):1382-8.
56. Lu C, Braine HG, Kaizer H, Saral R, Tutschka PJ, Santos GW. Preliminary results of high-dose busulfan and cyclophosphamide with syngeneic or autologous bone marrow rescue. *Cancer Treat Rep*. 1984;68(5):711-7.
57. Tutschka PJ, Copelan EA, Klein JP. Bone marrow transplantation for leukemia following a new busulfan and cyclophosphamide regimen. *Blood*. 1987;70(5):1382-8.
58. Mamlouk K, Saracino G, Berryman RB, Fay JW, Pineiro LA, Vance EA, et al. Modification of the Bu/Cy myeloablative regimen using daily parenteral busulfan: reduced toxicity without the need for pharmacokinetic monitoring. *Bone Marrow Transplant*. 2005;35(8):747-54.
59. Lee J-H, Choi S-J, Lee J-H, Kim S-E, Park C-J, Chi H-S, et al. Decreased incidence of hepatic veno-occlusive disease and fewer hemostatic derangements associated with intravenous busulfan vs oral busulfan in adults conditioned with busulfan + cyclophosphamide for allogeneic bone marrow transplantation. *Ann Hematol*. 2005;84(5):321-30.
60. Ciurea SO, Andersson BS. Busulfan in hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2009;15(5):523-36.
61. McDonald GB, Slattery JT, Bouvier ME, Ren S, Batchelder AL, Kalhorn TF, et al. Cyclophosphamide metabolism, liver toxicity, and mortality following hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2003;101(5):2043-8.

62. Slattery JT, Kalthorn TF, McDonald GB, Lambert K, Buckner CD, Bensinger WI, et al. Conditioning regimen-dependent disposition of cyclophosphamide and hydroxycyclophosphamide in human marrow transplantation patients. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1996;14(5):1484-94.
63. DeLeve LD. Cellular target of cyclophosphamide toxicity in the murine liver: role of glutathione and site of metabolic activation. *Hepatology*. 1996;24(4):830-7.
64. Shulman HM, Luk K, Deeg HJ, Shuman WB, Storb R. Induction of hepatic veno-occlusive disease in dogs. *Am J Pathol*. 1987;126(1):114-25.
65. Terenzi A, Aristei C, Aversa F, Perruccio K, Chionne F, Raymondi C, et al. Efficacy of fludarabine as an immunosuppressor for bone marrow transplantation conditioning: preliminary results. *Transplant Proc*. 1996;28(6):3101.
66. Slavin S, Nagler A, Naparstek E, Kapelushnik Y, Aker M, Cividalli G, et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood*. 1998;91(3):756-63.
67. Bornhäuser M, Thiede C, Platzbecker U, Jenke A, Helwig A, Plettig R, et al. Dose-reduced conditioning and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors in 42 patients. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2001;7(8):2254-62.
68. Kröger N, Bornhäuser M, Ehninger G, Schwerdtfeger R, Biersack H, Sayer HG, et al. Allogeneic stem cell transplantation after a fludarabine/busulfan-based reduced-intensity conditioning in patients with myelodysplastic syndrome or secondary acute myeloid leukemia. *Ann Hematol*. 2003;82(6):336-42.
69. Goodman ER, Fiedor PS, Fein S, Athan E, Hardy MA. Fludarabine phosphate: A DNA synthesis inhibitor with potent immunosuppressive activity and minimal clinical toxicity. *Am Surg*. 1996;62(6):435-42.
70. Gandhi V, Plunkett W. Cellular and clinical pharmacology of fludarabine. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(2):93-103.
71. Russell JA, Tran HT, Quinlan D, Chaudhry A, Duggan P, Brown C, et al. Once-daily intravenous busulfan given with fludarabine as conditioning for allogeneic stem cell transplantation: study of pharmacokinetics and early clinical outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2002;8(9):468-76.
72. Bornhauser M, Storer B, Slattery JT, Appelbaum FR, Deeg HJ, Hansen J, et al. Conditioning with fludarabine and targeted busulfan for transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells. *Blood*. 2003;102(3):820-6.
73. De Lima M, Couriel D, Thall PF, Wang X, Madden T, Jones R, et al. Once-daily intravenous busulfan and fludarabine: clinical and pharmacokinetic results of a myeloablative, reduced-toxicity conditioning regimen for allogeneic stem cell transplantation in AML and MDS. *Blood*. 2004;104(3):857-64.

74. Iravani M, Evazi MR, Mousavi SA, Shamshiri AR, Tavakoli M, Ashouri A, et al. Fludarabine and busulfan as a myeloablative conditioning regimen for allogeneic stem cell transplantation in high- and standard-risk leukemic patients. *Bone Marrow Transplant.* 2007;40(2):105-110.
75. Chunduri S, Dobogai LC, Peace D, Sauntharajah Y, Quigley J, Chen Y-H, et al. Fludarabine/i.v. BU conditioning regimen: myeloablative, reduced intensity or both? *Bone Marrow Transplant.* 2008;41(11):935-940.
76. Alatrash G, de Lima M, Hamerschlag N, Pelosini M, Wang X, Xiao L, et al. Myeloablative reduced-toxicity i.v. busulfan-fludarabine and allogeneic hematopoietic stem cell transplant for patients with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome in the sixth through eighth decades of life. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* 2011;17(10):1490-1496.
77. Oudin C, Chevallier P, Furst S, Guillaume T, El Cheikh J, Delaunay J, et al. Reduced-toxicity conditioning prior to allogeneic stem cell transplantation improves outcome in patients with myeloid malignancies. *Haematologica.* 2014;
78. Blaise D, Castagna L. Do different conditioning regimens really make a difference? *Hematol Educ Program Am Soc Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* 2012;2012:237-245.
79. Shimoni A, Hardan I, Shem-Tov N, Yeshurun M, Yerushalmi R, Avigdor A, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in AML and MDS using myeloablative versus reduced-intensity conditioning: the role of dose intensity. *Leukemia.* 2006;20(2):322-328.
80. Bucaneve G. Fluoroquinolone prophylaxis in neutropenic patients. *ECIL-1; 2005.*
81. Sorror ML. How I assess comorbidities before hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 2013;121(15):2854-2863.
82. Gratwohl A. The EBMT risk score. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47(6):749-756.
83. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2008;46(12):1813-1821.
84. Kaplan E, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American Statistical Association.* 1958;53:457-481.
85. Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep.* 1966;50(3):163-170.
86. Li L, Liu X, Glassman AB, Keating MJ, Stros M, Plunkett W, et al. Fludarabine triphosphate inhibits nucleotide excision repair of cisplatin-induced DNA adducts in vitro. *Cancer Res.* 1997;57(8):1487-1494.

87. Pidala J, Kim J, Anasetti C, Kharfan-Dabaja MA, Nishihori T, Field T, et al. Pharmacokinetic targeting of intravenous busulfan reduces conditioning regimen related toxicity following allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute myelogenous leukemia. *J Hematol Oncol* *J Hematol Oncol*. 2010;3:36.
88. Andersson BS, de Lima M, Thall PF, Wang X, Couriel D, Korbling M, et al. Once daily i.v. busulfan and fludarabine (i.v. Bu-Flu) compares favorably with i.v. busulfan and cyclophosphamide (i.v. BuCy2) as pretransplant conditioning therapy in AML/MDS. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2008;14(6):672-84.
89. Chae YS, Sohn SK, Kim JG, Cho YY, Moon JH, Shin HJ, et al. New myeloablative conditioning regimen with fludarabine and busulfan for allogeneic stem cell transplantation: comparison with BuCy2. *Bone Marrow Transplant*. 2007;40(6):541-7.
90. Bredeson CN, Zhang M-J, Agovi M-A, Bacigalupo A, Bahlis NJ, Ballen K, et al. Outcomes following HSCT using fludarabine, busulfan, and thymoglobulin: a matched comparison to allogeneic transplants conditioned with busulfan and cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2008;14(9):993-1003.
91. Lee H-L, Choi J, A Kwon K, Lee S. Fludarabine-based myeloablative regimen as pretransplant conditioning therapy in adult acute leukemia/myelodysplastic syndrome: comparison with oral or intravenous busulfan with cyclophosphamide. *Korean J Haematol*. 2010;45:102-8.
92. Liu H, Zhai X, Song Z, Sun J, Xiao Y, Nie D, et al. Busulfan plus fludarabine as a myeloablative conditioning regimen compared with busulfan plus cyclophosphamide for acute myeloid leukemia in first complete remission undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a prospective and multicenter study. *J Hematol Oncol* *J Hematol Oncol*. 2013;6:15.
93. Lee J-H, Joo Y-D, Kim H, Ryoo HM, Kim MK, Lee G-W, et al. Randomized trial of myeloablative conditioning regimens: busulfan plus cyclophosphamide versus busulfan plus fludarabine. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013;31(6):701-9.
94. Ozcan M, Ustün C, Akçağlayan E, Akan H, Arslan O, İlhan O, et al. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rh-G-CSF) may accelerate hematopoietic recovery after HLA-identical sibling allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2001;27(5):499-505.
95. Anderson D, DeFor T, Burns L, McGlave P, Miller J, Wagner J, et al. A comparison of related donor peripheral blood and bone marrow transplants: importance of late-onset chronic graft-versus-host disease and infections. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2003;9(1):52-9.
96. Mielcarek M, Martin PJ, Leisenring W, Flowers MED, Maloney DG, Sandmaier BM, et al. Graft-versus-host disease after nonmyeloablative versus conventional hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2003;102(2):756-62.

97. Madden T, de Lima M, Thapar N, Nguyen J, Roberson S, Couriel D, et al. Pharmacokinetics of once-daily IV busulfan as part of pretransplantation preparative regimens: a comparison with an every 6-hour dosing schedule. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2007;13(1):56-64.
98. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol*. 1976;33(4):451-8.
99. Mrózek K. Cytogenetic, molecular genetic, and clinical characteristics of acute myeloid leukemia with a complex karyotype. *Semin Oncol*. 2008;35(4):365-77.
100. Breems DA, Van Putten WLJ, De Greef GE, Van Zelder-Bhola SL, Gerssen-Schoorl KBJ, Mellink CHM, et al. Monosomal karyotype in acute myeloid leukemia: a better indicator of poor prognosis than a complex karyotype. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008;26(29):4791-7.

L'université n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses. Les opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

Vu et permis d'imprimer

Montpellier, le

Le Coordonnateur

P/Le Président de l'Université Montpellier I

La Directrice de l'U.F.

**MEMOIRE DE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Année 2014

Étude de comparaison des allogreffes de moelle osseuse après conditionnement myéloablatif standard ou conditionnement myéloablatif à toxicité réduite dans les leucémies aiguës myéloïdes et les syndromes myélodysplasiques

Outcome-based comparison of allogeneic stem cell transplantation in AML and MDS using cyclophosphamide and busulfan as myeloablative conditioning versus reduced-toxicity conditioning using fludarabine and busulfan

La greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques est indiquée dans les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) de pronostic défavorable ou intermédiaire, et dans les syndromes myélodysplasiques (SMD) à haut risque d'évolution en LAM. Elle est précédée d'une chimiothérapie de préparation appelée « conditionnement ».

Les conditionnements myéloablatifs « à toxicité réduite » (MAC-RTC) ont été développés afin de réduire la toxicité du conditionnement myéloablatif standard associant le busulfan et le cyclophosphamide (BuCy), et ainsi permettre la réalisation d'allogreffes chez des patients plus âgés ou ayant des co-morbidités. L'effet immunosuppresseur du conditionnement est privilégié, grâce au remplacement du cyclophosphamide par la fludarabine, combinée avec des doses de busulfan myéloablatives (FB4) pour préserver un contrôle tumoral, en comparaison au conditionnement « à intensité réduite » (RIC).

Les équipes ayant comparé BuCy et FB4 (MA-RTC) ont rapporté des résultats hétérogènes. L'étude rétrospective menée dans le service d'Hématologie Soins Intensifs du CHRU de Montpellier a pour objectif de comparer les résultats post-greffe des patients ayant reçu l'un ou l'autre de ces deux conditionnements.

Mots clefs : Allogreffe, conditionnement myéloablatif standard, conditionnement myéloablatif à toxicité réduite