



Auteurs

**Marie-Thérèse RUBIO**

Responsable de l'activité d'allogreffe de CSH et d'immunothérapie cellulaire dans le service d'hématologie adulte du CHRU de Nancy. Co-responsable d'une équipe de recherche dans le domaine de l'immunologie de l'allogreffe de CSH et de l'immunothérapie cellulaire, CNRS UMR 6573, au Biopôle de L'Université de Lorraine.

Expertise :

allogreffe de CSH et immunologie/immunothérapie. Membre et présidente du conseil scientifique de la SFGM-TC.

Liens d'intérêts :

participation à des réunions d'expert pour Neovii, Sanofi, Keocyt, Novartis, Incyte, Medac.

Correspondance :

service d'Hématologie, CHRU Nancy, Hôpital Brabois, Allée du Morvan, 54500 Vandœuvre les Nancy.
mt_rubio@hotmail.com

**Jacques Olivier BAY**

Chef du service de thérapie cellulaire et d'hématologie clinique adulte du CHU De Clermont-Ferrand, responsable de pôle, président de la SFGM-TC, rédacteur en chef du Bulletin du Cancer.

Expertise :

thérapie cellulaire, immunothérapie.

Liens d'intérêts :

l'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Correspondance :

service de thérapie cellulaire et d'hématologie clinique adulte, CHU Clermont-Ferrand, site Estaing, 1 place Lucie Aubrac, 63000 Clermont-Ferrand.

Avancées en allogreffe de cellules souches hématopoïétiques et perspectives

Advances in allogeneic stem cell transplantation and perspectives

La greffe de cellules souches hématopoïétiques allogénique représente l'immunothérapie cellulaire anti-tumorale de référence des hémopathies malignes, notamment myéloïdes, de mauvais pronostic. De nombreux progrès ont été réalisés ayant permis une réduction de la mortalité toxique de cette approche, une meilleure compréhension et contrôle de l'alloréactivité et la possibilité de pouvoir proposer ce traitement à tout patient ayant une indication grâce au développement des greffes haplo-identiques. La SFGM-TC poursuit le développement d'études cliniques prospectives afin d'optimiser les techniques de greffe et permettre que cette approche devienne une plateforme d'immunothérapie en combinaison d'autres thérapeutiques.

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation remains the most commonly used anti-tumor cellular immunotherapy for hematological malignancies with poor prognosis. Many advances have been made in the field leading to a reduction of the non-relapse mortality of the approach, a better understanding and control of alloreactivity and the possibility to offer this treatment to any patient with an indication thanks to the development of haplo-identical stem cell grafts. The SFGM-TC is pursuing the development of prospective clinical studies to further optimize transplantation techniques and favor that this approach become a platform of immunotherapy in combination with other therapeutic strategies.

Épidémiologie, indications et généralités

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) allogénique (allogreffe) demeure le traitement de référence de certaines hémopathies malignes de mauvais pronostic et de rares hémopathies non malignes telles que l'aplasie médullaire, les hémoglobinopathies et certains déficits immunitaires primitifs ou autres maladies constitutionnelles. Le nombre d'allogreffes réalisé en France est stable depuis 2014. Entre 1900 et 2000 allogreffes sont réalisées annuellement en France (88% chez des patients adultes). Les indications d'allogreffes sont également globalement stables avec, selon le rapport 2017 de l'Agence de biomédecine (ABM), 41% pour leucémie aiguë myéloblastique, 14,5% pour leucémie aiguë lymphoblastique, 21% pour autres hémopathies myéloïdes (syndromes myélodysplasiques et myéloprolifératifs), 13,5% pour hémopathies lymphoïdes, 7% pour aplasie médullaire et autres maladies constitutionnelles et 3% dans le cadre d'autres indications. L'allogreffe consiste à remplacer le système hématopoïétique et immunitaire du patient receveur par celui d'un donneur sain. Un conditionnement à base de radiothérapie ou chimiothérapie est nécessaire car il a pour but de détruire l'hématopoïèse du receveur ainsi que son immunité afin de permettre la prise de greffe. La reconstitution hématopoïétique et immunitaire après la greffe sera issue des cellules du greffon. Ces cellules immunocompétentes permettent le développement d'une réaction immunitaire anti-tumorale cellulaire ciblant potentiellement différents antigènes tumoraux et permettant l'instauration d'une mémoire immunologique et un contrôle à long terme de la maladie sous-jacente. Malheureusement, les antigènes reconnus par les

cellules du donneur ne sont pas spécifiques des cellules tumorales et la réaction allogénique de la greffe peut conduire à une réaction du greffon contre l'hôte (GVH), responsable d'une morbidité et mortalité limitant l'utilisation large de cette approche d'immunothérapie cellulaire anti-tumorale.

Historique et avancées en greffe de CSH allogénique au cours des dix dernières années

L'allogreffe de CSH a été introduite comme traitement des leucémies aiguës au début des années 70. À l'époque, les greffes étaient réalisées avec un conditionnement myéloablatif (MAC) à base d'irradiation corporelle totale et un greffon de moelle osseuse issu de donneur génodentique (HLA identique familial). Des progrès ont ensuite été constamment observés avec :

1. l'accès à des donneurs non apparentés phénotypique (HLA 10/10 ou 9/10) depuis les années 1980 ;
2. l'utilisation d'unités de sang placentaire et de cellules souches périphériques mobilisées par G-CSF à partir de la fin des années 1980 ;
3. le développement des conditionnements non myéloablatifs à intensité réduite (RIC) permettant de greffer des patients plus âgés et/ou avec plus de comorbidités depuis le début des années 2000.

Depuis, ces dix dernières années ont été marquées par d'autres progrès dans divers domaines.

Réduction de la mortalité non liée à la rechute (NRM) grâce :

- à l'amélioration des soins de support et des traitements anti-infectieux, notamment antifongiques ;



- une meilleure organisation des services de soin et l'accréditation JACIE ;
- l'utilisation de serum anti-lymphocytaire (SAL) qui permet de réduire l'incidence de la GVH aiguë et chronique et d'améliorer la qualité de vie des patients⁽¹⁾ ;
- au développement des conditionnements à toxicité réduite, tel que fludarabine-busulfan 12 mg/kg (FB4) en alternative à busulfan-cyclophosphamide 120 mg/kg (Bu-Cy2), qui permettent de réduire la NRM sans augmenter le risque de rechute⁽²⁾ ;
- un meilleur choix des donneurs grâce à l'amélioration des techniques de typage HLA.

Toutes ces approches ont permis de réduire la NRM et d'améliorer la survie post-greffe de 10% au cours des 10 dernières années.

Développement des greffes haplo-identiques : un donneur pour tous les patients ?

Différentes approches ont été testées pour permettre de contrôler le risque de GVH et de rejet accru des greffes avec donneurs familiaux ne partageant qu'un haplotype HLA (semi-compatible). Les résultats ont été mitigés jusqu'au développement de la plateforme utilisant un greffon de CSH non manipulé et une prophylaxie de la GVH par fortes doses de cyclophosphamide administrées à J3 et J4 post-greffe (PT-Cy). Cette plateforme permet de contrôler l'alloréactivité accrue dans ce contexte, permettant de rapporter de manière rétrospective des taux de survie comparables entre greffes haplo-identiques et greffes phéno-identiques⁽³⁾. Ces approches permettent de proposer l'allogreffe à la quasi-totalité des patients ayant une indication de greffe.

Inhibiteurs de JAK dans le traitement de la GVH

Les inhibiteurs de JAK (anti-JAK2 et/ou JAK1) ont une activité anti-inflammatoire en inhibant certaines cellules de l'immunité innée et inhibent l'activation et la prolifération des lymphocytes T alloréactifs expérimentalement⁽⁴⁾. En rétrospectif, le ruxolitinib a permis d'obtenir des taux de réponse de l'ordre de 80% dans les GVH aiguës ou chroniques cortico-résistantes et des taux de survie à un an de 65% (contre < 50% dans les études antérieures)⁽⁵⁾. Les résultats d'études industrielles prospectives de phase III cherchant à valider la place des inhibiteurs de JAK en première et deuxième lignes de traitement dans les GVH aiguës et chroniques sont en attente.

Rôle du microbiote intestinal

Le conditionnement de greffe et les antibiotiques utilisés pendant la phase de neutropénie fébrile post-greffe induisent une dysbiose importante du microbiote intestinal bactérien, viral et fongique. Des corrélations entre le degré de dysbiose intestinale et la survenue de GVH digestive ont été rapportées⁽⁶⁾. Même si les mécanismes sont encore imparfaitement connus, la GVH digestive est associée à une altération de l'intégrité de la muqueuse intestinale liée à une diminution de production de certains métabolites bactériens protecteurs de l'intégrité de la muqueuse intestinale tels que le butyrate⁽⁷⁾. Ces découvertes ouvrent de nouvelles stratégies thérapeutiques dans la prévention de la GVH.

Un concept d'outil thérapeutique

Grâce à tous ces progrès, l'allogreffe de CSH induit une mortalité plus faible qu'auparavant. Théoriquement, tout patient possède un donneur. C'est dans cette logique

d'amélioration du concept et des résultats que l'allogreffe de CSH doit s'intégrer dans un parcours de soin global, avec une réflexion le plus tôt possible sur la nécessité ou non de ce traitement. Si la réponse est positive, doivent être également réfléchies les associations de traitements avant et après greffe.

Études de la SFGM-TC en cours et à venir

Dans ce contexte d'évolution assez rapide des pratiques de greffe et de prise en charge des complications post-greffe, la SFGM-TC a mis en place différentes études prospectives pour répondre aux questions suivantes : Comment optimiser le conditionnement de greffe et la prévention de la GVH ?

Si le conditionnement FB4 est devenu le conditionnement myéloablatif de référence pour les hémopathies malignes myéloïdes chez l'adulte de moins de 55 ans⁽²⁾, le conditionnement d'intensité réduite de référence chez le patient > 55 ans demeure fludarabine-busulfan 6,4 mg/kg (FB2). Si la NRM du FB2 est faible (de l'ordre de 10% à 1 an), le risque de rechute post-greffe > 30% devient la cause principale de décès post-greffe. L'étude AAA compare chez les patients de plus de 55 ans le FB2 à fludarabine-busulfan 9,6 mg/kg (FB3) et fludarabine-busulfan 12 mg/Kg (FB4). Le bras FB4 a été fermé du fait d'un excès de toxicité. La randomisation se poursuit entre FB2 et FB3. Les autres conditionnements qui pourraient faire l'objet d'études futures de la SFGM-TC sont l'association clofarabine-busulfan et fludarabine-tréosulfan. En termes de prophylaxie de la GVH, deux études sont en cours. La première concerne les patients de plus de 45 ans inclus dans le protocole BIG1 pour une LAM de risque intermédiaire et recevant une allogreffe géno-identique ou phéno-identique réalisée avec conditionnement FB2-SAL, randomisant une prophylaxie de la GVH par ciclosporine + mycophénolate-mofétil (MMF) *versus* ciclosporine seule. La seconde concerne les allogreffes réalisées avec un donneur non apparenté phéno-identique HLA 10/10 et randomise une prophylaxie de la GVH classique par SAL à une prophylaxie par PT-Cy après FB2 (étude ATG-CY).

Reste-t-il une place pour les greffes de sang placentaire ?

L'étude APCORD dans les aplasies médullaires a montré la faisabilité d'une greffe de sang placentaire avec un conditionnement réduit en l'absence de donneur géno ou phéno-identique avec des taux de survie > 80%⁽⁸⁾. L'étude TBF-cord, développée dans les LAM et MDS de l'adulte, avait pour objectif de démontrer l'intérêt d'un conditionnement à toxicité réduite (Thiotepa-fludarabine-busulfan) dans les greffes de sang placentaire chez l'adulte pour réduire le risque de rechute sans augmenter la NRM. Les résultats seront disponibles fin 2019 et devraient permettre de montrer que la greffe de sang placentaire pourrait rester une option chez les patients n'ayant pas d'autre donneur.

Quel est le meilleur donneur alternatif : donneur HLA 9/10 *versus* haplo-identique ?

Pour répondre à cette question, l'étude ATERGREF randomise dans toutes les indications d'allogreffe chez l'adulte, en l'absence de donneur HLA compatible mais avec possibilité de donneurs HLA 9/10 et haplo-identique, la greffe haplo-identique à la greffe HLA 9/10 en réalisant le même conditionnement (TBF) et la même prophylaxie de la GVH (PT-Cy).

MOTS CLÉS

ALLOGREFFE,
CELLULES SOUCHES
HÉMATOPOÏÉTIQUES,
IMMUNOTHÉRAPIE ANTI-
TUMORALE, RÉACTION DU
GREFFON CONTRE L'HÔTE.

KEY WORDS

ALLOGENEIC STEM CELL
TRANSPLANTATION,
ANTI-TUMOR
IMMUNOTHERAPY, GRAFT-
VERSUS-HOST DISEASE.

La greffe haplo-identique va-t-elle remplacer la greffe avec donneur non apparenté phéno-identique HLA 10/10 ?

Deux études prospectives proposent de répondre à la question : d'une part chez les adultes > 55 ans (étude HAPLOMUDELDERLY) avec un RIC (TBF réduit haplo versus FB2SAL en HLA 10/10), et d'autre part chez l'adulte < 55 ans (étude MACHAPLOMUD) avec un MAC (TBF MAC haplo versus FB4SAL en HLA 10/10). Les résultats de l'étude chez les sujets âgés dont les inclusions sont closes devraient être disponibles d'ici la fin de l'année.

Quels traitements préventifs de la rechute peuvent être envisagés en maintenance post-greffe ?

La rechute est devenu le premier évènement post-greffe. Différentes études ont été mises en place pour réduire ce risque par des traitements d'entretien post-greffe. Un des exemples de ces approches a été montré avec l'intérêt d'une maintenance par ITK en post-greffe dans les LAL-Phi+ et cette approche a été introduite dans le protocole GRAAPH 2014 avec indication d'un traitement d'entretien par imatinib pendant deux ans après allogreffe. L'étude azacytidine-DLI (injection de lymphocytes du donneur) a montré la faisabilité de réaliser un traitement préventif par azacytidine-DLI en post-allogreffe dans 50% des LAM et MDS avec des taux de PFS à 2 ans de 70%⁽⁹⁾. Cette étude n'était cependant pas randomisée. L'étude ELIT-AML1 en cours de mise en place, va évaluer l'intérêt de réaliser des DLI préventives dans les LAM de haut risque en randomisant l'administration ou non de DLI à partir de J60 post-greffe. L'étude DLI-boost randomise une DLI standard à une DLI déplétée en lymphocytes T régulateurs en prévention de la rechute en post-allogreffe. L'étude PONALLO en cours cherche à déterminer la tolérance et l'efficacité du ponatinib en prévention de la rechute post-greffe dans les LAM FLT3 mutée. L'étude BV-postallo a pour objectif de montrer la faisabilité et l'intérêt d'un traitement d'entretien en post-allogreffe dans le lymphome

hodgkinien par brentuximab pendant un an. D'autres études sont à venir : decitabine orale en post-greffe dans les LAM/MDS de très haut risque, blinatumumab dans les LLC en cas de MRD + en post-greffe.

Intérêt de la transplantation de microbiote fécal (TMF) en post-allogreffe ?

Une étude est en cours pour évaluer la tolérance et l'efficacité de la TMF dans les GVH aiguës digestives cortico-résistantes (FMT-SR-GVHD). Une autre étude a pour objectif d'évaluer l'intérêt d'une TMF préventive précoce, dès la sortie d'aplasie et après arrêt des antibiotiques à large spectre, sur le devenir post-greffe (étude TMF-allo). Cette étude randomisée TMF versus pas de TMF permettra de déterminer si la TMF précoce peut permettre de corriger plus rapidement la dysbiose post-greffe et réduire le risque de GVH et rechute post-greffe.

Challenges à venir

L'allogreffe est challengée par les autres approches d'immunothérapie anti-tumorale et notamment par l'arrivée des cellules CAR-T. Contrairement à ces cellules, elle garde le bénéfice d'une activité anti-tumorale ciblant potentiellement de nombreuses cibles antigéniques. Les études en cours de la SFGM-TC ont pour objectif de réduire la toxicité de la procédure tout en favorisant son efficacité. L'avenir sera sans doute de combiner les différentes stratégies thérapeutiques en utilisant la greffe comme une plateforme d'immunothérapie cellulaire qui pourra être soit réalisée en consolidation des autres approches d'immunothérapies cellulaires, notamment dans les hémopathies myéloïdes, soit consolidée par des traitements d'entretien comportant des molécules ciblées (études en cours) ou d'autres approches d'immunothérapie.

Références

1. Socie G, Schmoor C, Bethge WA, et al. Chronic graft-versus-host disease: long-term results from a randomized trial on graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin ATG-Fresenius. *Blood* 2011;117:6375-82.
2. Rambaldi A, Grassi A, Masciulli A, et al. Busulfan plus cyclophosphamide versus busulfan plus fludarabine as a preparative regimen for allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2015;16:1525-36.
3. Bashey A, Zhang X, Jackson K, et al. Comparison of Outcomes of Hematopoietic Cell Transplants from T-Replete Haploidentical Donors Using Post-Transplantation Cyclophosphamide with 10 of 10 HLA-A, -B, -C, -DRB1, and -DQB1 Allele-Matched Unrelated Donors and HLA-Identical Sibling Donors: A Multivariable Analysis Including Disease Risk Index. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22:125-33.
4. Spoerl S, Mathew NR, Bscheider M, et al. Activity of therapeutic JAK 1/2 blockade in graft-versus-host disease. *Blood* 2014;123:3832-42.
5. Zeiser R, Burchert A, Lengerke C, et al. Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: a multicenter survey. *Leukemia* 2015;29:2062-8.
6. Jenq RR, Taur Y, Devlin SM, et al. Intestinal *Blautia* Is Associated with Reduced Death from Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:1373-83.
7. Mathewson ND, Jenq R, Mathew AV, et al. Gut microbiome-derived metabolites modulate intestinal epithelial cell damage and mitigate graft-versus-host disease. *Nat Immunol* 2016;17:505-13.
8. Peffault de Latour R, Chevret S, Jubert C, et al. Unrelated cord blood transplantation in patients with idiopathic refractory severe aplastic anemia: a nationwide phase 2 study. *Blood* 2018;132:750-4.
9. Guillaume T, Malard F, Magro L, et al. Prospective phase II study of prophylactic low-dose azacitidine and donor lymphocyte infusions following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2019.



24 juin : inauguration des "Chambres de l'extrême" (dans le cadre de la contribution au financement du projet de rénovation et d'humanisation du secteur protégé pédiatrique) - CHU Bordeaux.

16 septembre : journée Mondiale du don de Moelle Osseuse - France entière.

17 septembre : inauguration de la Maison des Parents (dans le cadre de la contribution au financement du projet) - Hôpital d'Enfants Margency (Ile-de-France).

www.laurettefugain.org