L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans la leucémie aiguë myéloblastique de l'adulte

Le taux de rechute reste élevé dans la leucémie aiguë myéloblastique (LAM) malgré l'obtention d'une rémission complète après traitement d'induction et de consolidation. Pour cela, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-CSH) reste un traitement de choix pour de nombreux patients. Les récents progrès ont permis d'affiner les indications d'allo-CSH grâce à la cytogénétique et à la biologie moléculaire, mais aussi de proposer cette stratégie à des patients qui n'ont pas de donneur familial grâce au recours aux donneurs alternatifs, mais aussi à des patients jusque-là non éligibles du fait de leur âge ou de leurs comorbidités grâce à l'introduction des conditionnements à intensité et à toxicité réduite (RIC).

Place de l'allo-CSH dans la LAM

Jusqu'à récemment, la stratification des LAM se faisait sur la cytogénétique seule, avec 3 groupes de LAM : bas risque, risque intermédiaire et haut risque. Chez les patients jeunes (moins de 60 ou 65 ans) avec une LAM de bas risque en première rémission complète (RC1), il n'y a pas d'indication d'allo-CSH contrairement aux patients de haut risque. Pour les patients de risque intermédiaire en RC1, les choses étaient moins claires. Afin de préciser le rôle de l'allo-CSH dans la LAM en RC1, plusieurs essais cliniques prospectifs ont été conduits dans les années 90 et au début des années 2000, basés sur une randomisation de type « donneur » *versus* « pas de donneur ». Dans la méta-analyse réalisée à partir de ces essais[1], le *hazard ratio* de rechute ou de décès après allo-CSH, en comparaison aux patients du groupe controle, était de 0,80. Il existait un avantage significatif en termes de survie sans leucémie (LFS) et de survie globale en faveur du groupe allo-CSH pour les LAM de risque intermédiaire et de haut risque, mais pas dans les LAM de bas risque. Depuis, une meilleure connaissance de la cytogénétique et des anomalies moléculaire de la LAM de l'adulte, a conduit à définir de nouveaux sous-groupes de patients, et donc une nouvelle stratification du risque pour les LAM de bas risque et de risque intermédiaires. Les plus récentes anomalies moléculaires décrites dans la LAM de l'adulte et leurs implications thérapeutiques sont résumées dans le **tableau 1**. Schlenk *et al.*[2] rapporte que pour les patients avec une LAM à caryotype normal (risque intermédiaire), la présence d'une duplication en tandem de FLT3 (FLT3-ITD), mais aussi l'absence de FLT3-ITD sans mutation de NPM1 et CEBPα associées sont de mauvais pronostic et l'allo-CSH bénéficie à ces patients. Par contre la présence d'une mutation de type NPM1 sans FLT3-ITD serait de bon pronostic et il n'y a pas d'avantage à l'allo-CSH. Dans un avenir proche, les nouvelles techniques de séquençage du génome entier à haut débits ou l'analyse des profils d'ARN et de micro-ARN vont permettre l'identification de nouvelles anomalies génétiques et d'affiner encore la stratification du risque. Aujourd'hui il semble indispensable de préciser la place de l'allo-CSH dans ces nouveaux sous-groupes de patients à travers les études prospectives qui sont pour la plupart en cours.

L'allo-CSH à partir d'un donneur HLA identique apparenté ou non apparenté…

Il est classique de privilégier l'utilisation d'un donneur familial HLA identique, permettant d'obtenir des LFS dans la LAM en RC1 de l'ordre de 55-60 % d'après le registre de l'EBMT. Ces résultats continuent à s'améliorer alors que des patients de plus en plus âgés sont greffés. Pour les LAM de risque intermédiaire en RC1, le taux de rechute, lui, reste autour de 20-25 %. Lorsqu'il n'y a pas de donneur familial HLA identique, les efforts réalisés par les registres de donneurs ont permis d'accroître les greffes à partir de donneurs non apparentés. Les registres comptent à présent plus de 19 millions de donneurs potentiels. Plusieurs études retrouvent des résultats comparables après allo-CSH à partir d'un donneur HLA identique apparenté ou non apparenté[3]. La LFS tourne autour de 45 % chez les patients transplantés en RC1 à partir d'un donneur non apparenté HLA identique (au moins 6/6[e]) dans le registre de l'EBMT.
Malheureusement la recherche d'un donneur sur les registres peut être longue et il n'est pas rare de voir un patient rechuter avant que l'on puisse réaliser l'allo-CSH. Ainsi la décision de rechercher un donneur doit être prise dès le diagnostic de LAM et lorsqu'un donneur non apparenté ne peut pas être trouvé dans un délai raisonnable, la recherche d'un donneur alternatif doit être envisagée précocement.

… et à partir d'un donneur alternatif.

Lorsqu'il existe une indication formelle d'allo-CSH pour une LAM et qu'il n'y a pas de donneur HLA identique, apparenté ou non apparenté, 2 types de greffons alternatifs peuvent être envisagés. Pour les patients recevant une allo-CSH pour une LAM en RC à partir d'un donneur familial dit « haplo-identique », la LFS était de l'ordre de 45 % dans les séries de l'équipe de Pérouse[4], pionnière en la matière. Dans le registre de l'EBMT[5], la LFS était de 48 % et 21 % pour les patients en RC1 et RC ≥ 2 respectivement. Malgré ces résultats encourageants, cette approche a été développée initialement avec des techniques de T déplétion du greffon, et est restée confinée à un nombre limité de centres. À présent, le recours à des greffons haplo-identiques non T déplétés avec injection de cyclophosphamide en post-infusion du greffon, est en plein essor et l'inclusion des patients dans des essais cliniques semble indispensable pour la validation définitive de cette approche.
L'autre alternative repose sur l'utilisation de greffon de sang placentaire (USP). Par rapport aux donneurs non

Auteurs

Florent MALARD
Interne en hématologie clinique.

Déclaration publique d'intérêt :
Aucun.

Correspondance :
CHU Hôtel-Dieu,
Place A. Ricordeau,
44093 Nantes Cedex
florent.malard@univ-nantes.fr

Coécrit avec :
Mohamad MOHTY
Hématologue, PU, PH.

Expertise :
Spécialisé dans l'allogreffe de cellules souches et le myélome, il est chef du service d'hématologie clinique et de thérapie cellulaire de l'hôpital Saint-Antoine.
Il est membre du CA de l'IFM et président du groupe leucémie de l'EBMT.

Correspondance :
Hôpital Saint-Antoine
mohamad.mohty@inserm.fr

Retrouvez cet article sur notre application *Horizons Hémato*

Mots clés

Leucémie aiguë myéloblastique, allogreffe de CSH, mutation, donneurs alternatifs, conditionnement réduit.

Anomalie	Impact pronostic	Classification ELN	Implications thérapeutiques potentielles
Mutation de KIT dans les LAM CBF	Défavorable	-	Allo-CSH ou essai clinique avec des ITK
FLT3-ITD	Défavorable (surtout ceux avec un ratio allélique élevé, une grande taille et une localisation C terminale)	Intermédiaire	Allo-CSH ou essai clinique avec des inhibiteurs de FLT3
MLL-PTD	Défavorable	-	Allo-CSH ou essai clinique avec des inhibiteurs de la DNA metyltransferase ou des histones desacetylase
EVI 1	Défavorable	-	Allo-CSH ou essai clinique avec des inhibiteurs de la DNA metyltransferase ou des histones desacetylase
Mutation IDH1 et IDH2	Défavorable	-	Non établies
NMP1 muté sans FLT3-ITD	Favorable	Favorable	Chimiothérapie de consolidation
Mutation biallélique de CEBPα	Favorable	Favorable	Chimiothérapie de consolidation
Expression de BAALC faible	Favorable, surtout ceux avec un faible ERG	-	Chimiothérapie de consolidation
Mutation WT1	Défavorable	-	Non établies
Faible méthylation de l'ADN	-	-	Non établies
Augmentation de la méthylation des promoteurs de l'ensemble du génome	-	-	Non établies ; essais cliniques avec des agents déméthylants

Tableau 1 : Anomalies moléculaires décrites dans le LAM de l'adulte et leurs implications thérapeutiques potentielles (adapté de [10])
Abréviations :
LAM : leucémie aiguë myéloblastique ;
ELN : *European Leukemia Net* ;
CBF : *core-binding factor* ;
allo-CSH : allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ;
ITK : inhibiteurs de tyrosine kinase ;
FLT3 : *FMD-like tyrosine kinase 3* ;
ITD : *internal tandem duplication* ;
MLL : *mixed lineage leukemia* ;
PTD : *partial tandem duplication* ;
EVI 1 : *ectropic virus integration site-1* ;
IDH : *isocitrate dehydogenase* ;
NPM1 : *nucleophosmin 1* ;
CEBPα : *CCAAT enhancer binding protein alpha* ;
ERG : *ets erythroblastosis virus E26 oncogene homolog* ;
WT1 : *Wilms Tumor* 1.

■ Ce qu'il faut retenir

- Les nouveaux marqueurs moléculaires permettent de mieux catégoriser les sous-groupes de patients atteints de LAM, avec un impact pronostique, notamment la redéfinition de la place de l'allogreffe.
- Le développement des donneurs alternatifs et des conditionnements à intensité réduite permet à présent d'envisager l'allogreffe chez un maximum de patients.

apparentés, les USP présentent plusieurs avantages : une exigence de compatibilité HLA moins restrictive, un délai plus rapide avant l'allo-CSH et l'absence de risque pour le donneur. Les premières études rétrospectives publiées en 2004 ont montré des résultats intéressants des USP dans la LAM de l'adulte. Cela a été confirmé dans une étude récente portant sur 880 LAM, la LFS était la même quel que soit le type de donneur (USP 4-6/6, CSP ou moelle osseuse 8/8 ou 7/8)[6]. Cependant le NRM était plus élevée avec les USP qu'avec un donneur 8/8 non apparenté malgré une incidence plus faible de la GVHD aiguë et chronique. La limitation majeure des USP est le faible nombre de cellules souches hématopoïétiques. Plusieurs stratégies se sont développées pour réduire la période d'aplasie et ainsi réduire la NRM et améliorer la LFS : l'utilisation de 2 USP, l'expansion *ex-vivo* des USP, la co-infusion de CSP haplo-identiques T déplétées pour couvrir la période de neutropénie ou encore l'injection des USP directement dans la moelle osseuse[7].

Le rôle des conditionnements à intensité réduite

Le développement des conditionnements à intensité réduite a permis de diminuer la toxicité de l'allo-CSH, et de proposer un traitement valide à des patients avec une LAM non éligibles à un conditionnement myéloablatif standard du fait de leur âge ou de leurs comorbidités[8]. Dans cette stratégie, où l'intensité du conditionnent (et donc la cytoréduction) est réduite, l'action antitumorale est surtout liée à l'effet GvL des lymphocytes du donneur sur les cellules leucémiques. Cependant la diminution de l'intensité du conditionnement conduit à une augmentation du risque de rechute, contrebalancé par une diminution de la mortalité toxique. Ainsi après RIC pour une LAM, la NRM est de 15 à 20 % et la rechute apparaît comme la principale cause de mortalité. Ce point est à nuancer, car il est important de distinguer le conditionnement non myéloablatif vrai (e.g. 2 Gy TBI) des autres RIC comportant des doses plus ou moins importantes d'agents alkylants (notamment le busulfan). Une approche individualisée semble possible où l'on adapte le degré de myéloablation du conditionnement selon les caractéristiques de la LAM, les antécédents et l'âge du patient.

Conclusion

Ces dernières années, il y a eu des avancées majeures dans la biologie de la LAM, conduisant à l'identification de marqueurs pronostiques permettant de catégoriser de nouveaux sous-groupes de patients et de redéfinir la place de l'allo-CSH dans ces sous-groupes. L'analyse de la maladie résiduelle est également un nouvel outil permettant d'affiner de plus en plus les indications d'allo-CSH[9]. Enfin, le développement des donneurs alternatifs et des conditionnements à intensité réduite ont permis d'envisager l'allo-CSH chez un maximum de patients. Le diagnostic de LAM doit donc nous conduire à définir au mieux ses caractéristiques cytogénétiques et moléculaire afin de définir son risque et la recherche d'un donneur doit être initiée dès le diagnostic.

■ Références

1. Koreth J, Schlenk R, Kopecky KJ, et al. *Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. JAMA 2009;301:2349-2361.*
2. Schlenk RF, Dohner K, Krauter J, et al. *Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. N Engl J Med 2008;358:1909-1918.*
3. Flomenberg N, Baxter-Lowe LA, Confer D, et al. *Impact of HLA class I and class II high-resolution matching on outcomes of unrelated donor bone marrow transplantation: HLA-C mismatching is associated with a strong adverse effect on transplantation outcome. Blood 2004;104:1923-1930.*
4. Stern M, Ruggeri L, Mancusi A, et al. *Survival after T cell-depleted haploidentical stem cell transplantation is improved using the mother as donor. Blood 2008;112:2990-2995.*
5. Ciceri F, Labopin M, Aversa F, et al. *A survey of fully haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in adults with high-risk acute leukemia: a risk factor analysis of outcomes for patients in remission at transplantation. Blood 2008;112:3574-3581.*
6. Eapen M, Klein JP, Sanz GF, et al. *Effect of donor-recipient HLA matching at HLA A, B, C, and DRB1 on outcomes after umbilical-cord blood transplantation for leukaemia and myelodysplastic syndrome: a retrospective analysis. Lancet Oncol 2011;12:1214-1221.*
7. Rocha V, Broxmeyer HE. *New approaches for improving engraftment after cord blood transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2010;16:S126-132.*
8. Mohty M, de Lavallade H, El-Cheikh J, et al. *Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for patients with acute myeloid leukemia: long term results of a 'donor' versus 'no donor' comparison. Leukemia 2009;23:194-196.*
9. Kronke J, Schlenk RF, Jensen KO, et al. *Monitoring of minimal residual disease in NPM1-mutated acute myeloid leukemia: a study from the German-Austrian acute myeloid leukemia study group. J Clin Oncol 2011;29:2709-2716.*
10. Burnett A, Wetzler M, Lowenberg B. *Therapeutic advances in acute myeloid leukemia. J Clin Oncol 2011;29:487-494.*