



Place de l'allogreffe dans le lymphome folliculaire

À l'ère du rituximab (R), la survie sans progression du lymphome folliculaire (LF) s'est allongée mais la maladie reste incurable avec les traitements conventionnels⁽¹⁾. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-CSH) reste une option potentiellement curative et doit être discutée chez les patients réfractaires primaires ou en rechute précoce après traitement d'induction ainsi que chez les patients en rechute après autogreffe^(2,3).

L'allogreffe, pour qui ?

Le traitement standard de première ligne du LF reste une association R + chimiothérapie. Dans le protocole PRIMA, l'association R+CHOP, suivi de R en maintenance, permet une survie sans progression de près de 60 % après 6 ans de suivi médian⁽¹⁾. Si l'autogreffe représente le traitement communément admis en situation de rechute⁽⁴⁾, l'allogreffe se discute généralement secondairement.

Le seul essai prospectif comparant allogreffe et autogreffe chez des patients en rechute après 2 lignes de traitements antérieures en médiane (1-3), a montré une meilleure survie globale (SG) et sans progression (SSP) dans le groupe allogreffe mais l'étude a été clôturée prématurément faute de recrutement suffisant⁽⁵⁾. L'étude du registre de l'EBMT comparant le devenir des patients avec un LF ayant reçu une autogreffe ou une allogreffe en première rechute ou au-delà, a confirmé l'avantage de l'allogreffe en termes de SSP à 5 ans (57 % *versus* 48 %), mais l'absence de bénéfice sur la survie globale (**figure 1**). Il faut noter que dans cette étude, 73/292 patients (25 %) en rechute post-autogreffe ont bénéficié, soit d'une deuxième autogreffe (6 %), soit d'une allogreffe (19 %), contre 1 patient (3 %) seulement en rechute post-allogreffe et ayant reçu une deuxième allogreffe à conditionnement standard⁽⁶⁾.

Il a été récemment montré que les patients qui rechutent dans les deux ans qui suivent le diagnostic ont une survie globale de 50 % contre 90 % pour les autres⁽²⁾. Les facteurs prédictifs d'une rechute précoce retrouvés dans cette étude sont le *performans status* (PS), l'âge, l'atteinte ganglionnaire et le stade. L'intégration de la biologie moléculaire comme le m7-FLIPI et l'identification de groupes à haut risque de rechute ou progression dans les 24 mois qui suivent le diagnostic ne sont pas, à ce jour, des critères suffisants pour poser l'indication d'allogreffe, mais ces patients doivent clairement être identifiés et faire l'objet d'une discussion d'allogreffe en 3^{ème} ligne du fait de leur mauvais pronostic^(7,8).

Les conditionnements à intensité réduite (RIC) ont permis de repousser l'âge de l'allogreffe. Il n'existe cependant aucun consensus sur l'âge limite au-delà duquel l'allogreffe ne doit pas être réalisée. En France, la plupart des équipes de greffe proposent l'allogreffe jusqu'à 65 - 70 ans sous réserve d'un état général satisfaisant (ECOG < 2). Il faut noter cependant que dans l'analyse rétrospective de l'EBMT, l'âge > 45 ans était associé à un risque de toxicité plus important ainsi qu'à une SSP et une SG plus courtes⁽¹¹⁾.

Les index pronostiques simples comme le FLIPI sont probablement insuffisants et une classification moléculaire est souhaitable à l'avenir pour identifier les patients à haut risque de progression ou de rechute

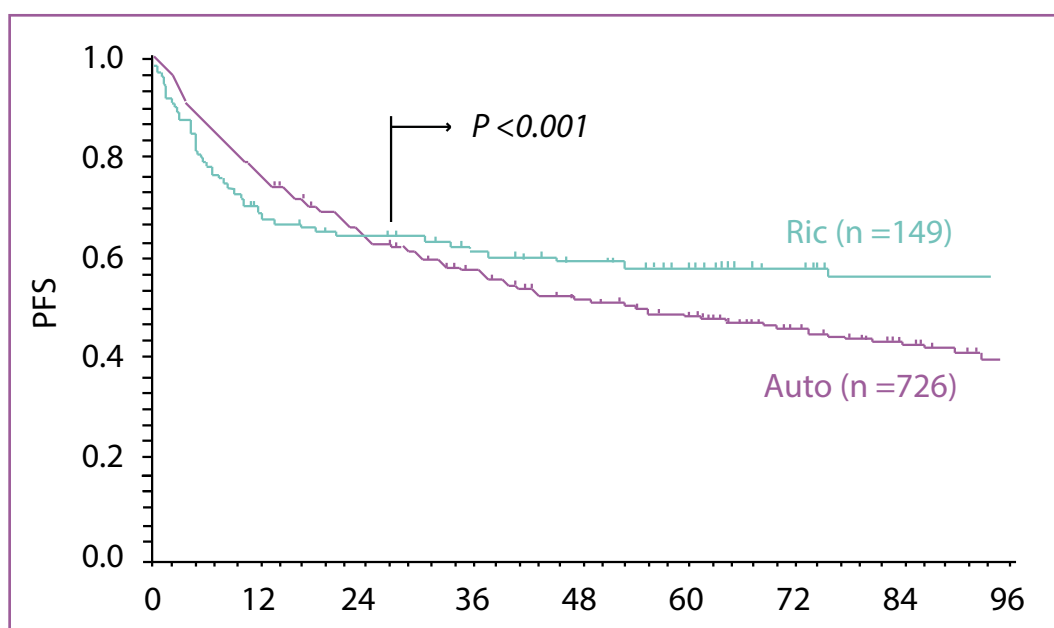


Figure 1 : autogreffe *versus* allogreffe. PFS : survie sans progression, RIC : allogreffe avec conditionnement à intensité réduite, Auto : autogreffe, SCT : greffe de cellules souches hématopoïétiques.

■ Auteur



Krime BOUABDALLAH
Praticien hospitalier
en hématologie.

Expertise :
lymphomes et greffe.

Correspondance :
service d'hématologie
clinique et thérapie
cellulaire, CHU Haut-
Lévêque, 33604 Pessac.
krime.bouabdallah@chu-bordeaux.fr

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

MOTS CLÉS

LYMPHOME FOLLICULAIRE,
ALLOGREFFE,
AUTOGREFFE.



pour lesquels une allogreffe doit être discutée tout comme pour les patients en rechute précoce après autogreffe.

L'allogreffe, à quel moment ?

Les meilleurs résultats de l'allogreffe sont obtenus si celle-ci est réalisée de manière assez précoce, ce qui évite l'acquisition d'une chimiorésistance ou la transformation histologique en lymphome de haut grade. Dans deux essais prospectifs rapportés par une équipe espagnole, la SG et la mortalité par toxicité à 4 ans (NRM) sont de 29 % et 71 %, respectivement pour les patients réfractaires (*versus* 71 % et 26 %, respectivement pour les patients en RC)⁽⁹⁾. À l'inverse, l'étude du MD Anderson rapporte des taux de survie sans événement et de SG à 11 ans de 72 % et 78 % respectivement⁽¹⁰⁾. Il faut cependant souligner que ces patients étaient chimiosensibles et avaient reçu seulement trois lignes de chimiothérapie antérieures.

Une étude rétrospective de l'EBMT (*European Group for Blood and Marrow Transplantation*) sur une large cohorte de patients avec LF, a rapporté les résultats de l'allo-CSH à conditionnement atténué après rechute post-autogreffe. Après un suivi médian de 59 mois, la NRM à 2 ans était de 27 % alors que les taux de rechute ou progression, de SSP et SG à 5 ans étaient de 16, 48 % et 51 % respectivement (**figure 2**). La durée médiane de rémission observée après autogreffe et allogreffe était de 14 et 43 mois respectivement⁽¹¹⁾. En dehors de l'âge (< ou > 45 ans) et du statut au moment de l'allo-CSH (chimiosensible ou chimioréfractaire), aucun autre facteur n'était prédictif pour la survie. Ces résultats montrent clairement que l'allogreffe en situation de rechute post-autogreffe permet d'améliorer le pronostic des patients avec un LF et d'obtenir des rémissions prolongées voire des guérisons.

En l'absence d'études prospectives randomisées (qui n'auront jamais lieu) il est difficile d'émettre des recommandations quant à la place de l'allogreffe dans la stratégie thérapeutique du LF. Cependant, la majorité des études rétrospectives permettent de dire que l'allo-CSH doit être proposée.

Concrètement, l'allogreffe doit être proposée aux patients chimio sensibles à un traitement de rattrapage et en rechute après au moins deux lignes de

chimiothérapie avec ou sans autogreffe. Les nouvelles drogues actuellement testées dans le LF doivent faire partie de l'arsenal thérapeutique mais leur place, éventuellement pour amener ces patients à la greffe en situation de meilleure réponse, est encore difficile à préciser et doit être évaluée de manière prospective idéalement dans des essais thérapeutiques.

L'allogreffe, comment ?

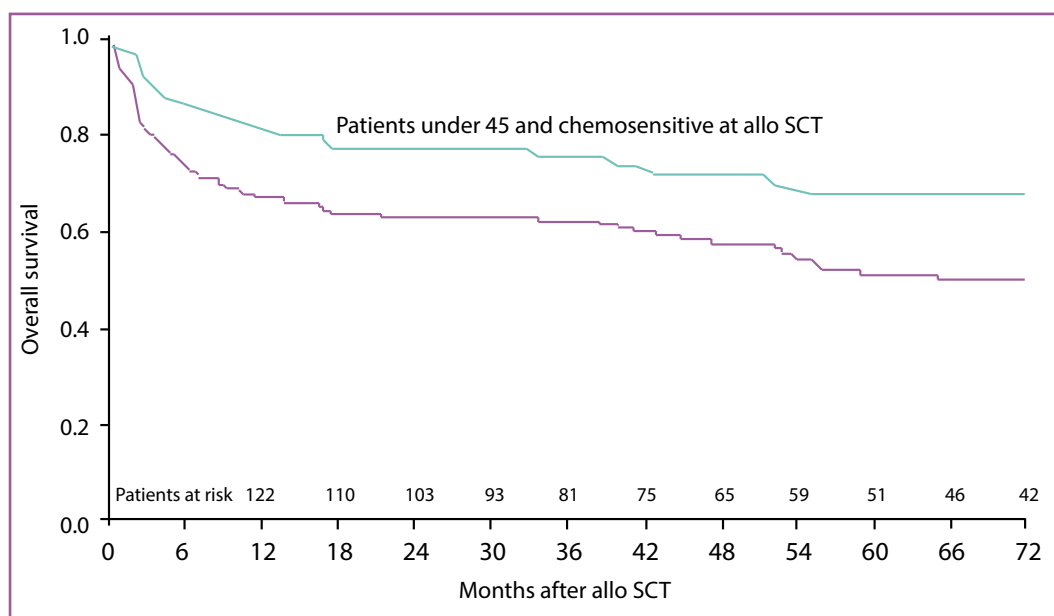
Il n'existe aucun essai prospectif ayant comparé un conditionnement myélo-ablatif (MAC) à un conditionnement de type RIC rapporté à ce jour. L'analyse rétrospective du CIBMTR (*Center for International Blood and Marrow Transplant Research*), comparant RIC et MAC chez 208 patients avec un LF, a montré des résultats similaires en termes de NRM (28 % *vs* 25 %, $p = 0.60$) de PFS (55 % *vs* 67 %, $p = 0.07$) ou de SG (62 % *vs* 71 %, $p = 0.15$) à 3 ans. S'il existe un taux de rechute plus important avec le RIC, celui-ci est généralement compensé par la toxicité plus importante après MAC⁽¹²⁾. De la même façon, dans l'analyse rétrospective de l'EBMT, il n'a été montré aucun impact sur la survie selon le type de conditionnement utilisé ou la nature du donneur⁽¹¹⁾.

Il n'y a pas non plus d'études comparatives entre les différents conditionnements, la plupart d'entre eux utilisant de la fludarabine associée à du busulfan, du cyclophosphamide ou à une irradiation corporelle totale à 2 Gy. Quelques études de phase II ont souligné l'intérêt de l'incorporation de rituximab ou de l'ibritumomab tiuxetan (Zevalin®) dans le conditionnement^(10,13,14) mais aucun essai prospectif n'a été réalisé pour le confirmer. Les greffes alternatives à partir d'un donneur haplo-identique semblent prometteuses avec une toxicité et des survies comparables aux greffes réalisées à partir d'un donneur non apparenté mais le recul est encore trop court⁽¹⁵⁾.

Les CAR-T Cells en remplacement de l'allogreffe ?

Le développement de cellules T exprimant un récepteur antigénique chimérique (CAR) anti-CD19 et leur utilisation thérapeutique dans les lymphomes B en rechute est actuellement en pleine expansion. Le but est de

Figure 2 : survie globale après allo-CSH chez les patients en rechute après autogreffe⁽¹¹⁾. Courbe bleue : patients d'âge < 45 ans. Overall survival : survie globale. Months after allo SCT : mois après allo-CSH.



faire exprimer sur les lymphocytes T (LT) du patient un anticorps dirigé contre l'antigène CD19 exprimé sur les lymphocytes B normaux et tumoraux, puis de réinjecter au même patient ces LT chimériques. Une étude publiée récemment montre que cette technique est faisable et que des RC peuvent être obtenus chez des patients lourdement prétraités⁽¹⁶⁾. Il faut cependant souligner que le recul est pour l'instant très court, que de nombreuses questions se posent encore (choix du vecteur pour optimiser l'efficacité anti-tumorale et réduire la toxicité, meilleur conditionnement d'immunosuppression pré-infusion, ...) sans compter la faible accessibilité à ces techniques dans de nombreux centres en France.

Conclusion

La place de l'allogreffe dans le LF reste encore à définir surtout à l'ère des thérapies modernes comme les thérapies ciblées ou les CAR-T cells. Malgré la toxicité qu'elle comporte, elle donne de bons résultats à long terme et reste une option curative. Les patients réfractaires à la chimiothérapie conventionnelle et ceux en rechute précoce après autogreffe, sous réserve d'une réponse au traitement de rattrapage, sont certainement des patients auxquels il faut proposer ce type d'approche.

■ Ce qu'il faut retenir

- Le LF est une pathologie toujours considérée comme incurable.
- L'allogreffe est la seule option curative actuelle.
- L'allogreffe est une option à considérer chez les patients en rechute précoce après autogreffe et les patients chimioréfractaires.

■ Références

1. Salles G, Seymour JF, Offner F, and al: Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): A phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 2011, 377:42-51.
2. Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, and al: Early relapse of follicular lymphoma after rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone defines patients at high risk for death: An analysis from the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol* 2015, 33: 2516-2522.
3. Montoto S, Corradini P, Dreyling M and al. Indications for hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma: a consensus project of the EBMT/Lymphoma Working Party. *Haematologica* 2013, 98(7): 1014-1021.
4. Schaaf M, Reiser M, Borchmann P, and al. High-dose therapy with autologous stem cell transplantation versus chemotherapy or immuno-chemotherapy for follicular lymphoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 1, CD007678 (2012).
5. Tomblyn MR, Ewell M, Bredeson C and al. Autologous versus reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with chemosensitive follicular non-Hodgkin lymphoma beyond first complete response or first partial response. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011, 17(7), 1051-1057.
6. Robinson SP, Canals C, Luang JJ, and al. The outcome of reduced intensity allogeneic stem cell transplantation and autologous stem cell transplantation when performed as a first transplant strategy in relapsed follicular lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant* 2013, 48 : 1409-1414
7. Pastore P, Jurinovic V, Kridel R, and al. Integration of gene mutations in risk prognostication for patients receiving first-line immunochemotherapy for follicular lymphoma: a retrospective analysis of a prospective clinical trial and validation in a population-based registry. *Lancet Oncol* 2016, 16 : 1111-1117
8. Jurinovic V, Kridel R, Staiger AM, and al. Clinicogenetic risk models predict early progression of follicular lymphoma after first-line immunochemotherapy. *Blood* 2016, 128(8) : 1112-1120.
9. Pinana JL, Martino R, Gayoso J and al. Reduced intensity conditioning HLA identical sibling donor allogeneic stem cell transplantation for patients with follicular lymphoma: long-term follow-up from two prospective multicenter trials. *Haematologica* 2010, 95(7), 1176-1182.
10. Khouri IF, Saliba RM, Erwin WD and al. Nonmyeloablative allogeneic transplantation with or without 90Yttrium ibritumomab tiuxetan is potentially curative for relapsed follicular lymphoma: 12-year results. *Blood* 2012, 119(26), 6373-6378.
11. Robinson SP, A. Boumendil A, H. Finel H, and al. Reduced intensity allogeneic stem cell transplantation for follicular lymphoma relapsing after an autologous transplant achieves durable long-term disease control: an analysis from the Lymphoma Working Party of the EBMT. *Ann Oncol* 2016, 27 : 1088-1094.
12. Hari P, Carreras J, Zhang MJ, and al. Allogeneic transplants in follicular lymphoma: higher risk of disease progression after reduced-intensity compared to myeloablative conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14(2):236-245
13. Sauter CS, Barker JN, Lechner L, and al. A phase II study of a nonmyeloablative allogeneic stem cell transplant with peritransplant rituximab in patients with B cell lymphoid malignancies: favorably durable event-free survival in chemosensitive patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(3):354-60.
14. Bouabdallah K, Furst S, Asselineau J, and al. 90Y-ibritumomab tiuxetan, fludarabine, busulfan and antithymocyte globulin reduced-intensity allogeneic transplant conditioning for patients with advanced and high-risk B-cell lymphomas. *Ann Oncol* 2015, 26(1): 193-198.
15. Kanate AS, Mussetti A, Kharfan-Dabaja MA and al. Reduced-intensity transplantation for lymphomas using haploidentical related donors vs HLA-matched unrelated donors. *Blood* 2016, 127(7), 938-947.
16. Kochenderfer JN, Dudley ME, Kassim SH, and al. Chemotherapy-Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Indolent B-Cell Malignancies Can Be Effectively Treated With Autologous T Cells Expressing an Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor. *J Clin Oncol* 2016, 33: 540-549.