



HAL
open science

Rechute cytologique de Leucémie Aiguë Myéloblastique en post allogreffe : une étude rétrospective monocentrique

Clémence Mediavilla

► **To cite this version:**

Clémence Mediavilla. Rechute cytologique de Leucémie Aiguë Myéloblastique en post allogreffe : une étude rétrospective monocentrique . Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01652003

HAL Id: dumas-01652003

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01652003v1>

Submitted on 29 Nov 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux

U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année 2017

N°3122

THESE

Pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Par

Clémence MEDIAVILLA

Née le 26/02/1987 à Tours

Présentée et soutenue publiquement le 25/09/2017

Rechute cytologique de Leucémie Aiguë
Myéloblastique en post allogreffe : une
étude rétrospective monocentrique

Directeur de thèse : Dr. Edouard FORCADE

JURY

Pr. N. MILPIED
Pr. R. PEFFAULT DE LATOUR
Pr. A. PIGNEUX
Dr. C. JUBERT
Dr. R. TABRIZI
Dr. E. FORCADE

Président
Rapporteur

Remerciements

Je tiens à remercier Mr le Pr Milpied d'avoir accepté de présider ma thèse. Je le remercie également pour l'enseignement reçu et toutes ses anecdotes et remarques, toujours pertinentes, qui m'ont permis de progresser tout au long de mon internat.

Mes sincères remerciements à Mr le Pr Peffault de Latour de me faire l'honneur d'être rapporteur et membre du jury de ma thèse. Je le remercie vivement pour la rapidité de ses retours.

Je tiens aussi à exprimer mes remerciements à Mr le Pr Pigneux pour sa bienveillance à mon égard.

Mes remerciements sont également destinés au Dr Jubert, pour avoir accepté de juger ce travail.

Je remercie aussi le Dr Tabrizi bien sûr pour avoir accepté de juger ce travail mais aussi pour le partage au quotidien de ses nombreuses compétences.

Un grand merci au Dr Forcade pour sa patience, sa disponibilité, ses relectures attentives et son soutien tout au long de ce travail.

Je remercie également le Dr Vigouroux pour sa relecture et ses précieux conseils.

Je remercie aussi toutes les personnes m'ayant aidé de près ou de loin dans mon recueil de données : les secrétaires, le Dr Banos, le Dr Mimoun, le Dr Blouin, le Dr Lafarge, le Dr Garrigue, le Dr Turlure et le Dr Augis.

Merci à tous les hématologues du service pour m'avoir aidé dans ma formation. Ce fut un réel plaisir de travailler avec chacun d'entre eux : K.Bouabdallah, L.Clément, C.Calmettes, MS.Dilhuydy, S.Dimicoli, P.Dumas, C.Hulin, G.Labouré, A.Lascaux, T.Leguay, G.Marit.

Je remercie également les médecins des services d'hématologie de Bayonne, de réanimation médicale de St André et du secteur de greffe de l'IPC à Marseille pour leur enseignement. Merci également à l'équipe de biologie du Pr Mohty pour leur aide durant mon master 2.

Merci à tous mes cointernes.

Un grand merci aux différentes secrétaires et à toutes les équipes paramédicales d'hématologie et de réanimation médicale de St André. Une spéciale dédicace aux IDE du G6 qui ont eu l'amabilité de me dire que je n'avais pas vieilli alors qu'ils m'ont connu tout bébé...

Un grand merci à tous mes amis : Céline, Marine, Nico (merci de ne pas m'en avoir voulu d'avoir loupé quelques soirées...) et aussi aux copines : Agnès, Claire (bon courage et merci car, grâce à toi, je ne serai pas la dernière à passer ma thèse) Léa, Maëlle, Pauline, Pauline et Sophie et aux copains qui ont, malgré eux, si souvent « parlé médecine » : Guillaume, Jerem, Nico, Simon, Xavier, David, Benoit et Cécile.

Merci à ma famille. Notamment à ma marraine pour son soutien inconditionnel, à ma grand-mère pour les après midi de révision chez elle en P1 (ma balance ne la remercie pas), à mon frère pour avoir toujours cru en moi et merci pour les pauses historiques (même si un petit rafraichissement sur la guerre de 100 cents ne me ferait pas de mal). Je ne saurais assez remercier mes parents pour leur patience, aide et encouragements tout au long de mes études. Merci également pour l'aide dans tous mes déménagements (et ce n'est pas terminé).

Enfin, merci à Antoine pour son aide (Merci pour la mise en page) mais surtout un grand merci pour son attention et sa patience inégalable! (contre 3 granules d'homéopathie tout de même). Merci de me supporter au quotidien (enfin bientôt « vraiment » au quotidien!)#?

Sommaire

Remerciements	3
Abréviations	7
Introduction	9
I) Facteurs de risques de rechute de LAM post allogreffe :	10
II) Survie des patients rechutant en post allogreffe.....	20
III) Traitements post rechute	21
IV) Traitements préventifs de la rechute	22
Patients et Méthodes	25
Résultats.....	27
I) Caractéristiques des patients	27
II) Caractéristiques des patients à la rechute.....	29
III) Caractéristiques des patients rechutant dans les 3 mois.....	30
IV) Caractéristiques des patients rechutant dans les 6 mois.....	31
V) Caractéristiques des 7 patients répondant à l'arrêt de l'IS.....	32
VI) Caractéristiques des 12 patients ayant une GVH à l'arrêt de l'immunosuppression	34
VII) Traitements des rechutes après l'arrêt de l'immunosuppression :	34
VIII) Caractéristiques des 19 patients répondant à la 1 ^e ligne de traitement.....	35
IX) Caractéristiques des patients recevant des DLI	36
X) Caractéristiques des patients recevant une 2 ^{ème} allogreffe	37
XI) Caractéristiques des 8 patients vivants	38
Discussion.....	41
Bibliographie	45
I) Liste des figures	54
II) Liste des tableaux	54
Serment d'Hippocrate	57

Abréviations

CSH : cellules souches hématopoiétiques

CSP : cellules souches hématopoiétiques périphériques

DLI : Donor Lymphocyte Infusion

DRI : Disease Risk Index

ITD : internal tandem duplication insertion

Fab : French-American-British

FLT3 : fms-related tyrosine kinase 3 gene

FdR : Facteurs de Risques

GVH : Graft Versus Host disease

GVL : Graft Versus Leukemia

HLA : Human Leucocyte Antigen

KIR : Killer cell Immunoglobulin like Receptors

MAC : MyeloAblative Conditioning

MO : Moelle osseuse

MRD : Minimal Residual Disease

NK : Natural Killer

NRM : Non Relapse Mortality

RC : Rémission complète

RIC : Reduced Intensity Conditioning

SAL : Sérum Anti Lymphocytaire

TBI : Total Body Irradiation

OS : Overall survival

WHO : World Health Organization

Introduction

Les Leucémies Aiguës Myéloblastiques (LAM) sont des hémopathies malignes caractérisées par une prolifération des Cellules Souches Hématopoïétiques (CSH) qui sont bloquées dans leur différenciation. Leur traitement repose sur une chimiothérapie d'induction afin d'obtenir une rémission complète puis une chimiothérapie de consolidation permettant de prévenir la récurrence en éradiquant les cellules leucémiques résiduelles. En cas de LAM à risque intermédiaire et défavorable, ou de LAM réfractaires, la chimiothérapie seule n'est souvent pas suffisante, d'où l'indication d'une allogreffe de CSH, réalisée après la séquence induction – consolidation.

L'allogreffe est une immunothérapie active reposant sur l'effet alloréactif du système immunitaire du donneur contre la leucémie, encore appelé Graft versus Leukemia ou effet GVL. La greffe nécessite la réalisation d'un « conditionnement » chez le patient, puis de l'administration de CSH du donneur donnant naissance à une nouvelle hématopoïèse et un nouveau système immunitaire chez le receveur. Le conditionnement comporte une chimiothérapie associée ou non à de la radiothérapie exerçant une activité anti-tumorale et un effet immunosuppresseur limitant ainsi le risque de rejet du greffon.

Ainsi, l'activité anti-tumorale de la greffe repose sur l'effet cytotoxique du conditionnement et sur l'effet GVL. Cet effet a été décrit pour la première fois par Weiden¹ qui a rapporté un taux de rechute plus important dans les greffes syngéniques (de jumeaux) par rapport aux greffes géno-identiques (fratrie) démontrant le rôle immunologique anti tumoral du greffon. En dehors de cet effet bénéfique, les cellules immunitaires du donneur peuvent exercer une alloréactivité contre les tissus sains du receveur, c'est la réaction du greffon contre l'hôte ou « Graft Versus Host disease » (GVH). Ainsi, l'allogreffe vise à obtenir un effet GVL en limitant l'effet GVH, bien qu'ils soient liés.

De nombreux progrès ont été réalisés ces dernières années dans les procédures de greffe permettant une diminution de la toxicité liée à la greffe notamment par l'avènement des conditionnements atténués. Cependant, 30 à 80% des patients recevant une allogreffe pour une LAM rechutent² et la rechute de LAM post allogreffe demeure une cause majeure de décès. Ce taux est variable selon les Facteurs de Risques (FdR) de LAM.

I) Facteurs de risques de rechute de LAM post allogreffe :

I-a) Facteurs de risques liés à la maladie

Il existe de nombreux facteurs associés à un mauvais pronostic dans la LAM.

Classification pronostique des LAM

Il existe différents critères pronostiques des LAM.

Les premiers critères décrits étaient des critères cliniques dont l'âge du patient. En effet, les patients âgés sont plus fréquemment chimiorésistants et ont un risque de rechute plus élevé³. Ensuite, les patients présentant une atteinte extra médullaire dont les atteintes neurologiques ou les sarcomes granulocytaires⁴ ont un moins bon pronostic. Des critères biologiques ont également été décrits comme l'hyperleucocytose au diagnostic, la CIVD et des LDH augmentés⁵.

D'autre part, Les LAM sont classées suivant 2 classifications : l'ancienne classification FAB (French-American-British) et la classification WHO (World Health Organization), ou OMS, plus récente. La classification FAB classe les LAM en fonction des caractéristiques morphologiques et cytochimiques des blastes médullaires. Selon cette classification les LAM 3 sont de bon pronostic.

La classification OMS répartit les LAM avec anomalies cytogénétiques récurrentes, les LAM secondaires aux myélodysplasies, les LAM secondaires aux chimiothérapies, les sarcomes granulocytaires, les LAM associées aux trisomies 21 et enfin les LAM sans classification (comportant la classification FAB). Dans cette nouvelle classification, les LAM secondaires constituent une entité à part de mauvais pronostic^{5,6}.

De plus, la cytogénétique a un rôle majeur dans le pronostic des LAM. Ainsi, les translocations t(15 ;17) entraînent la fusion des gènes PML et RARA provoquant un blocage de différenciation des promyélocytes. Le traitement spécifique par ATRA (Acide Tout Trans Rétinoïque) permet la maturation de ces cellules conférant un excellent pronostic à ce type de LAM. De plus, alors que les LAM avec, t(8 ;21) et inv16 sont de bon pronostic ; les translocations t(9 ;11) sont de risque intermédiaire ; et enfin les inversions du 3, les translocations t(3 ;3), les translocations t(6 ;9), les réarrangements MLL, (hors translocations t(9 ;11)) les monosomies 5, et 7, les délétions 5q, et les translocations t(6 ;9) et caryotypes monosomiques et complexes sont défavorables.

D'autre part, certaines mutations récurrentes sont corrélées au pronostic des LAM. La mutation du gène FLT3 (fms-related tyrosine kinase 3 gene) provoque une dérégulation du signal cellulaire en

activant de façon permanente le récepteur de tyrosine kinase FLT3 provoquant une augmentation de la prolifération et de la survie des CSH. Il existe plusieurs mutations de FLT3 : alors que le pronostic de la mutation TKD (mutation ponctuelle dans le domaine tyrosine kinase) n'est pas connu, la mutation ITD (insertion duplication en tandem dans le domaine juxta membranaire) confère un mauvais pronostic⁷ et constitue une indication d'allogreffe⁵. Dans l'étude de Labouré *et al*, les patients FLT3+ et triple négatif avaient une incidence cumulative de rechute à 3 ans de 25% en cas d'allogreffe et 61% en l'absence de greffe⁸. D'autre part, l'étude de Schlenk a montré une importance du ratio allélique de la mutation FLT3 ITD⁹ avec une incidence cumulée de rechute à 3 ans chez les patients non greffés était de 62% en cas de ratio allélique inférieur à 0.2 et 78% si le ratio allélique était supérieur à 0.8 (p=0.037).

Ensuite, d'autres mutations confèrent un bon pronostic en l'absence de mutation de FLT3 et en cas de caryotype normal. C'est le cas de la mutation NPM1¹⁰ (Nucleophosmin) et de la double mutation CEBPa¹¹ (CCAAT/enhancer-binding protein alpha). La mutation du gène NPM1 entraîne une délocalisation de la protéine NPM1 pouvant activer TP53 et donc une inhibition de l'apoptose alors que les mutations de CEBPa induisent un blocage de différenciation et une capacité d'auto-renouvellement.

D'autres mutations activatrices de récepteurs à activité tyrosine kinase ont été décrites comme KIT ou RAS conférant également un mauvais pronostic. Enfin, les mutations de T53, RUNX1, ASXL1, DNMT3A confèrent aussi un mauvais pronostic¹².

La classification European LeukemiaNet (ELN) comportant les données de cytogénétique et de biologie moléculaire permet de stratifier le risque des LAM¹³ (Tableau 1). Une réactualisation a été publiée en 2017 (Tableau 2) incluant le ratio FLT3 et les mutations RUNX1, ASXL1, TP53.

Tableau 1 : Risque cytogénétique adaptée selon Dohner⁵

	Anomalies Génétiques
Favorable	t(8;21), inv(16) ou t(16;16) Mutation NPM1 sans FLT3-ITD (caryotype normal) double mutation CEBPA (caryotype normal)
Intermediaire 1	FLT3 ITD muté (caryotype normal) FLT3 ITD non muté, NPM1 non muté (caryotype normal)
Intermediaire 2	t(9;11) autre cytogénétique non classée
Défavorable	t(6;9), MLL, t(9;22), inv(3), (t3;3) -5, del(5q); -7; caryotype complexe, monosomal

Tableau 2 : Risque cytogénétique adaptée selon Dohner¹³

	Anomalies Génétiques
Favorable	t(8;21), inv(16) ou t(16;16) Caryotype normal et Mutation NPM1 sans FLT3-ITD ou FLT3-ITD ^{faible} ou double mutation CEBPA
Intermediaire	Caryotype normal et NPM1 + et FLT3-ITD ^{élevé} ou Double neg (NPM1, FLT3) ou FLT3 faible t(9;11) autre cytogénétique
Défavorable	t(6;9), MLL, t(9;22), inv(3), (t3;3) -5, del(5q); -7; -17, anomalies 17p caryotype complexe, monosomal NPM1 – et FLT3-ITD ^{élevé} Mutation RUNX1, ASXL1, TP53

D'autre part, la réponse aux traitements est également un facteur majeur de sévérité des LAM. En effet, l'obtention d'une réponse à J15¹⁴, bien que controversé, semble être de bon pronostic et la réponse après l'induction confère un meilleur pronostic.

Nous avons donc vu précédemment les différents marqueurs pronostiques des LAM. Ceux-ci sont utilisés pour stratifier le pronostic des patients et justifier le recours à l'allogreffe. Certains de ces marqueurs ont aussi été utilisés pour prédire le risque de rechute post-allogreffe.

Impact des caractéristiques de la maladie sur le risque de rechute post-greffe

Il n'est pas clairement établi que toutes les caractéristiques péjoratives initiales de la maladie puissent majorer le risque de rechute post allogreffe. Cependant, les FdR liés à la cytogénétique sont bien démontrés. En effet, les caryotypes défavorables restent de mauvais pronostic. Par exemple, dans l'étude de Damiani¹⁵ l'incidence cumulée de rechute à 3 ans étaient de 41% pour les patients avec un caryotype défavorable et 16% pour les patients présentant un caryotype intermédiaire ou favorable (p=0.018).

Le rôle de la biologie moléculaire dans les rechutes post allogreffe est plus complexe à analyser. Dans la revue de Ossenkoppele¹² la classification ELN est corrélée au risque de rechute. Cependant, certains facteurs associés à la rechute en dehors de l'allogreffe peuvent être moins prédictifs en post greffe. Par exemple, certaines publications montrent une relation entre FLT3 au diagnostic et l'augmentation du risque de rechute en post allogreffe. Dans l'étude de Brunet, l'incidence cumulée de rechute à 2 ans en post allogreffe était de 30% pour les patients FLT3 mutés contre 16% pour les patients non mutés (p=0.006)¹⁶. A l'inverse, dans l'étude de Schlenk, les patients avaient le même risque de rechute en post greffe que le ratio soit faible ou élevé et que la mutation soit une mutation TKD ou ITD⁹. Au total, ces données suggèrent un impact complexe et encore imparfaitement compris des mutations de FTL3 sur le risque de rechute post-greffe.

De la même façon, Tang¹⁷ a montré un taux de rechute plus élevé chez les patients mutés FLT3+ et DNMT3A. Certains auteurs ont également décrits d'autres FdR moins souvent rapportés comme une localisation extra médullaire¹⁸ d'une LAM ou la sur-expression de ABCG2¹⁵.

D'autre part, il est établi que la réponse au traitement est un facteur pronostic dans les LAM. Ainsi, le statut pré greffe de la maladie est un FdR prédictif majeur de rechute en post allogreffe. En effet, un patient ayant une maladie active lors de l'allogreffe, a un risque de rechute post greffe de l'ordre de 50 à 90% selon les études^{19,20}. Dans l'étude de Todisco²¹, sur 227 patients greffés en situation d'échec, seulement 124 avaient obtenu une rémission à 1 mois et parmi ces patients seulement 30

patients avaient maintenu une RC. Dans cette étude, l'incidence cumulative de rechute chez les patients réfractaires étaient de 61% et la probabilité de survie à 3 ans de 14%. En fonction de l'âge du patient, du nombre de cycles de chimiothérapie préalables, de la blastose médullaire et de la cytogénétique, les patients avaient une probabilité de survie entre 3% à 2 ans et 32% à 3 ans. De la même façon, dans l'étude de Warlick²², l'incidence cumulée de rechute était de 26% en cas de RC1 versus 36% en cas de RC2 ou RC3 (p<0.04) indiquant un risque plus important en cas de maladie avancée même en rémission complète.

Enfin, ces deux FdR, que sont la cytogénétique et le statut à la greffe sont combinés dans un score afin de prédire le risque de rechute post greffe: le « Disease Risk Index »²³ (DRI), révisé en 2014²⁴. D'après ce score, à 2 ans, la survie globale des patients est de 66% si le DRI est faible, 51% si le DRI est intermédiaire, 33% si le DRI est élevé et de 23% si le DRI est très élevé (Tableau 3 et Figure 1). En 2015, une étude de validation de ce score montrait une incidence cumulée de rechute à 4 ans de 15% en cas de DRI faible, de 27% en cas de DRI intermédiaire et 48% en cas de DRI élevé²⁵.

Tableau 3 : Lignes extraites de la publication d'Armand²⁴

Maladie	Statut	DRI Original	Nouveau DRI	OS ans (%)
LAM cytogénétique favorable	CR	Faible	Faible	66
LAM cytogénétique intermédiaire	CR	Int	Int	51
LAM cytogénétique défavorable	CR	Elevé	Elevé	33
LAM cytogénétique favorable	Réfractaire	Int	Elevé	33
LAM cytogénétique intermédiaire	Réfractaire	Elevé	Elevé	33
LAM cytogénétique défavorable	Réfractaire	Très Elevé	Très Elevé	23

DRI :Disease Risk Index, Int : Intermédiaire

Figure 1 : OS selon DRI²⁴

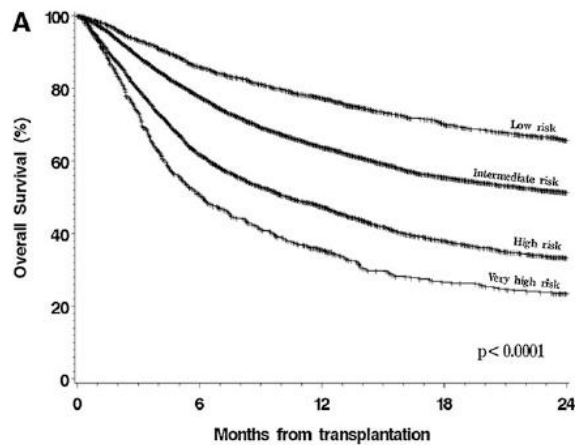


Figure 1 : OS selon DRI²⁴

I-b) Facteurs de risques liés au patient

La majorité des études ne met pas en évidence de FdR liés aux caractéristiques des patients. Cependant, certaines études suggèrent un lien entre la rechute et l'âge du patient ou de son état général. En effet, Majhail retrouve dans son étude une survie sans maladie plus longue en fonction de l'âge²⁰ mais l'influence de l'âge n'était pas statistiquement significative sur la rechute. Dans l'étude de Damiani¹⁵ les patients de plus de 50 ans avaient un risque de rechute plus élevé¹⁵. Ces résultats peuvent possiblement s'expliquer par la qualité de la reconstitution immunitaire en fonction de l'âge et du potentiel effet GVL (meilleure reconstitution thymique chez les patients les plus jeunes)²⁶. En effet, une meilleure activité thymique en pré allogreffe est corrélée avec une diminution de la rechute en post allogreffe²⁷. Enfin, l'état général du patient pourrait jouer un rôle sur la rechute. En effet, dans l'étude de Majhail un score de Karnofsky inférieur à 90 était associé à un risque accru de rechute et une diminution de la survie sans maladie²⁰. Il est possible que ces facteurs ne soient pas des facteurs indépendants. En effet, on peut imaginer que les patients les plus jeunes ont un meilleur état général et une meilleure reconstitution immunitaire. D'autre part, la procédure de greffe, et notamment les conditionnements, diffèrent en fonction de l'âge.

I-c) FdR liés à la procédure de greffe

FdR liés « au timing » de la greffe

Certains facteurs liés à la procédure de greffe peuvent jouer un rôle dans la survenue de la rechute. D'abord, le temps entre le diagnostic et la greffe pourrait jouer un rôle. Majhail a montré une augmentation du risque de rechute et une diminution de la survie sans maladie si l'allogreffe est réalisée plus de 6 mois après le diagnostic de LAM²⁰. Cependant, ceci peut être lié à un risque de rechute plus élevé en cas de RC2 par rapport à une RC1²². A l'inverse, dans l'étude de Ringden²⁸, le risque de rechute était diminué si le temps entre le diagnostic et la greffe était supérieur à 251 jours. Dans une étude rétrospective monocentrique plus récente, l'administration d'une consolidation était associée à une diminution du risque de rechute et une meilleure survie globale²⁹.

FdR liés au choix du donneur

Avec l'existence de l'effet GVL, on pourrait suggérer un rôle du donneur, et notamment, de la compatibilité HLA dans la survenue de rechute post allogreffe. Cependant, peu d'études ont montré une influence du type de donneur sur l'incidence de rechute.

Plusieurs études ont comparé les événements post greffe et notamment les risques de rechute entre les greffes phénoïdiques 10/10 et les greffes génoïdiques. Dans l'étude de Robin³⁰, l'incidence cumulée de rechute à 3 ans était de 45% en cas de donneur génoïdique et de 31% en cas de donneur phénoïdique, cependant cette différence n'était pas significative. Dans l'étude de Denz³¹, le risque de rechute était similaire en cas d'allogreffe génoïdique ou phénoïdique. Cependant, dans le sous groupe de patients non en RC à la greffe, les patients greffés avec un donneur phénoïdique avaient une survie sans maladie à 5 ans de 46% contre 22% en cas de donneur génoïdique (p=0.04).

D'autres études se sont intéressées au risque de rechute en fonction de la présence ou non de mismatch. Dans l'étude de Lee le taux de rechute était similaire entre une allogreffe non apparentée 6/8, 7/8 ou 8/8³². De la même façon, dans l'étude Laughlin, le taux de rechute était équivalent entre une greffe matchée, une greffe mismatchée ou de sang de cordon mismatchée³³. A l'inverse, dans l'étude de Malard³⁴, l'incidence cumulée de rechute à 2 ans était de 39.6% pour les greffes de sang de cordon, 27.3% pour les greffes non apparentées mismatchées et 29.6% pour les greffes phénoïdiques matchées. Après analyse multivariée, seule la différence entre les greffes de sang de cordon et les greffes phénoïdiques 9/10 était significative (p=0.02). De plus, Damiani met en

évidence un risque de rechute plus élevé en cas de mismatch¹⁵ avec une incidence cumulée de rechute à 3 ans de 34% en cas de mismatch versus 15%. L'ensemble de ces données indiquent que l'influence des mismatches entre donneurs et receveurs sur le risque de rechute reste à définir. La greffe haploidentique semble exposer aux mêmes risques de rechute que les greffes géno ou phénoïdique³⁵. Cependant, les risques peuvent varier en fonction du couple donneur/receveur. En effet, dans une publication de Geethakumari³⁶ les risques de rechute sont plus élevés en cas de receveur maternel.

Dans certains cas, l'effet GVL peut être anticipé via la prédiction du potentiel alloréactif des cellules NK. En effet, ces cellules sont capables de lyser les cellules cancéreuses. Leur activité est modulée par l'expression de plusieurs molécules de surface dont les KIR au potentiel activateur ou inhibiteur selon leur structure. Cette activité est sous la dépendance de l'expression ou non du ligand exprimé ou non par la cellule tumorale, selon la théorie du ligand manquant³⁷. Ainsi, en cas de greffe HLA mismatch ou haplo-identique, l'absence de ligand (représenté en grande partie par les molécules HLA-C) pour les KIR inhibiteurs permettra de préserver le potentiel de lyse de la cellule NK envers la cellule tumorale, expliquant alors un moindre risque de rechute³⁸. De plus, certains génotypes de KIR pourraient augmenter la survie sans maladie³⁹ et diminuer le risque de rechute⁴⁰ même en l'absence d'incompatibilité KIR.

D'autre part, certaines études suggèrent un impact du statut CMV du donneur sur la rechute. Cependant, les données publiées sur le sujet sont contradictoires et la majorité s'intéresse aux réactivations post greffe. Dans une étude de registre de l'EBMT de 16628 allogreffes pour leucémie aiguë, la survie globale et la survie sans maladie étaient moins longues en cas de séropositivité CMV du donneur et/ou du receveur. Il y avait également une tendance à l'augmentation des rechutes dans le groupe donneur ou receveur séropositif pour le CMV versus les autres groupes ($p=0.08$). De plus, chez les patients CMV négatifs, la survie sans maladie était meilleure si le donneur était séronégatif pour le CMV ($p=0.001$). Parmi les patients séropositifs, il n'y avait pas de différence sur la survie sans maladie ($p=0.24$) contrairement à la survie globale qui était meilleure en cas de donneur CMV positif⁴¹.

La source de CSH peut également avoir un impact sur la rechute. Dans l'étude de Russell⁴², il n'y avait pas de différence sur la rechute entre une greffe de cellules souches périphériques (CSP) et de moelle osseuse (MO) si les patients avaient un mauvais pronostic. Cependant, en cas de bon pronostic, les patients recevant des CSP rechutaient moins (7% versus 37% à 2 ans). D'autre part, dans l'étude de Ringden²⁸ l'utilisation de CSP en cas de donneur non apparentés augmentait la survie sans maladie en cas de maladie active à la greffe. A l'inverse, dans l'étude de Nagler⁴³ comparant les

évènements post greffe génoidentiques des patients allogreffés avec des CSP ou de la MO après conditionnement RIC pour une LAM, l'incidence de rechute était similaire dans les 2 groupes (32 et 38%).

Enfin, certaines études suggèrent une diminution du risque de rechute en cas d'utilisation d'un donneur féminin pour un receveur masculin^{44,45}. Cependant, ce facteur n'est pas toujours retrouvé alors que l'augmentation du risque de GVH est, quant à lui, bien démontré.

FdR liés au conditionnement

Le type de conditionnement peut influencer la survenue d'une rechute en post allogreffe. En effet, plusieurs études suggèrent une augmentation du risque de rechute en cas de conditionnement atténué (RIC : Reduced Intensity Conditioning)^{22,46,47} et notamment en cas de maladies réfractaires⁴⁸. Dans l'étude de Martino, incluant 836 patients présentant une LAM ou une myélodysplasie, le taux de rechute était de 26% en cas de conditionnement par MAC versus 40% en cas de RIC⁴⁹ ($p < 0.01$). En 2016, dans une des seules études prospectives et randomisées sur le sujet, Kroger n'a pas montré de différence d'incidence de rechute entre conditionnement RIC et MAC mais les patients étudiés présentaient une myélodysplasie⁵⁰. Dans une 2^{ème} étude randomisée, incluant LAM et myélodysplasie, le conditionnement RIC était associé à un plus grand risque de rechute⁵¹ (51% versus 13.5% à 18 mois). Quelques études ont suggéré une réduction du risque de rechute associée à la présence de certaines chimiothérapies dans le conditionnement. Par exemple, l'utilisation du busulfan a été associée à une moindre incidence de rechute en comparaison de la TBI⁵². D'autre part, plusieurs études ont suggéré des taux de rechutes réduits avec l'utilisation de conditionnements séquentiels dans les LAM réfractaires. Par exemple, l'utilisation de la clofarabine dans un conditionnement séquentiel permet d'obtenir une incidence cumulée de rechute à 2 ans de 22.8%⁵³ et 54.2%⁵⁴ selon les études. Dans l'étude de Paubelle⁵⁵, l'utilisation de mylotarg associée à une induction classique, suivi d'une allogreffe de CSH permettait l'obtention d'une survie à 1 an de 51%. Cependant, seulement 5 patients avaient reçu cette association en séquentiel. Dans l'étude de Ringden⁵⁶, sur 267 greffes séquentielles avec un traitement par FLAMSA (fludarabine, cytarabine et amsacrine) suivi d'un conditionnement RIC pour des patients en rechute ou réfractaires, la probabilité de rechute à 3 ans était relativement basse (48.5%). Cependant aucune étude randomisée n'a permis de standardiser ce type de conditionnement.

Enfin, certaines études suggèrent que les conditionnements T déplétés peuvent augmenter le risque de rechute. Dans les années 90, Horowitz⁵⁷ et Maraninchi⁵⁸ ont montré une augmentation du risque de rechute après T déplétion. Plus tard, Soiffer a montré une augmentation du risque de rechute en

cas de T déplétion in vivo (Sérum Anti Lymphocytaire (SAL) et campath) dans les conditionnements RIC pour allogreffe de LAM⁵⁹. A l'inverse, cette augmentation de rechute liée à la T déplétion n'était retrouvée ni dans l'étude de Baron (impact de la T déplétion en cas d'allogreffes génoïdiques avec un conditionnement RIC⁶⁰), ni dans l'étude de Socié, décrivant une incidence cumulée de rechute identique dans les greffes non apparentées avec un conditionnement MAC chez les patients recevant ou non du SAL (ATG -Fresenius). Par ailleurs, des études randomisées n'ont pas rapporté de différence de rechute après SAL pour des allogreffes non apparentées dans le cadre d'hémopathies malignes^{61,62}. De la même façon, Kroger, dans une étude prospective randomisée a confirmé l'absence d'augmentation du risque de rechute avec le SAL (fresenius) dans les greffes génoïdiques et un conditionnement MAC⁶³.

I-d) FdR post greffe

Plusieurs évènements post greffe ont été décrits comme favorisant la rechute.

D'abord, plusieurs études ont mis en évidence un lien entre l'absence de réactivation CMV et risque de rechute⁶⁴ et notamment dans les conditionnements T déplétés⁶⁵. Cependant, ces résultats sont discordants par rapport à l'étude de Schmidt-Hieber⁴¹.

Ensuite, la GVH est associée à un risque réduit de rechute^{57,66}. Dans l'étude de Thepot⁶⁷, sur 177 patients allogreffés avec un conditionnement RIC, 9.8% des patients présentant une GVH chronique selon les critères NIH rechutaient versus 17.7% chez les patients ne présentant pas de GVH chronique. Cependant, la corrélation entre GVH aiguë et diminution du risque de rechute est controversée. Si certaines études montrent une diminution de rechute en cas de GVH aiguë dans la LAM⁶⁸, d'autres études ne retrouvent pas ce lien⁶⁹. Certaines études relient l'impact de la GVH aiguë aux procédures de greffe, comme l'étude de Weisdorf établissant un lien entre GVH aiguë et diminution du risque de rechute seulement en cas de conditionnement RIC⁷⁰.

I-e) Facteurs prédictifs de rechute :

Certains marqueurs biologiques semblent prédictifs de la rechute cytologique. En effet, le suivi de la MRD (minimal residual disease) est préconisé dans certaines LAM (notamment en cas de mutation NPM1) pendant les différentes phases de traitement et de surveillance des patients. En cas de positivité de la MRD un traitement par allogreffe peut être discuté^{12,71,72}. La MRD utilisée en pré greffe peut également être suivie en post greffe afin de prévoir la survenue d'une rechute cytologique. Dans l'étude de Zhao⁷³ la positivité de l'antigène de tumeur WT1 était corrélée à une augmentation de la rechute. Dans l'étude de Zhou⁷⁴ les patients ayant une MRD positive en post greffe immédiat (J21-J35) avaient plus de risques de rechute et une moins bonne survie que les

patients avec une MRD négative. De la même façon, Bastos-Oreiro⁷⁵ a montré que les patients avec une MRD négative en post allogreffe avaient moins de risque de rechute. Dans cette étude, les patients positivisant leur MRD en post allogreffe étaient traités (arrêt de l'immunosuppression ou DLI) et presque la moitié de ses patients ont pu obtenir une MRD négative. D'autres études ont évalué l'intérêt de thérapies ciblées (comme les inhibiteurs de FLT3) en cas de positivité de la MRD⁷⁶.

Enfin, un chimérisme partiellement receveur est connu pour précéder la rechute⁷⁷. En cas de chimérisme mixte une intervention thérapeutique comme l'arrêt de l'immunosuppression plus ou mois associée à l'administration de DLI peut être proposée^{78,79}.

Tous ces FdR et facteurs prédictifs sont importants afin de cibler au mieux les patients à risques de rechute post allogreffe du fait du pronostic sombre en cas de rechute.

II) Surveillance des patients rechutant en post allogreffe

La survie des patients rechutant en post allogreffe est médiocre avec une survie à 13.9% à 2 ans et 9.8% à 5 ans⁸⁰. La médiane de rechute varie entre 4 mois⁸¹ et 5.5 mois⁸⁰.

En cas de rechute post-greffe, certains facteurs de plus mauvais pronostic ont été identifiés avec toutefois une variabilité selon les études. En effet, plusieurs études identifient le délai entre la greffe et la rechute^{82, 80,83,84} entre alors que ce facteur n'est pas retrouvé dans l'étude de Bejanyan⁸⁵. Par exemple, dans l'étude de Devillier⁸⁴, la survie globale à 1 an des patients rechutant avant 6 mois de l'allogreffe était de 9% versus 32% pour les patients rechutant après 6 mois. Dans l'étude de Schmid⁸⁰, le délai discriminant était de 5 mois avec une survie globale à 2 ans de 7.5% avant 5 mois contre 20.6% pour les patients rechutant après 5 mois. Les caractéristiques des patients peuvent également avoir une influence, notamment l'âge du patient^{82,84}, le score Sorrow⁸³ et l'état général du patient au moment de la rechute⁸⁴. Dans l'étude de Schmid, une blastose médullaire élevée à la rechute est également corrélée à une survie moindre⁸⁰. Enfin, l'apparition d'une GVH avant la rechute^{80,83} et la présence d'une immunosuppression à la rechute⁸³ ont également été rapportés comme des facteurs de mauvais pronostics.

Certains auteurs ont mis au point des scores permettant de prédire la survie des patients. En effet, Thanarajasingam⁸³ et Schmid⁸⁰ ont pu stratifier 3 groupes de patients ayant une survie de 3-4% dans le groupe défavorable, 14-19% dans le groupe intermédiaire et 36-32% dans le groupe favorable. Le score de Thanarajasingam⁸³ comprenait le DRI, le temps entre la greffe et la rechute, le conditionnement et la présence ou non d'une GVH alors que le score de Schmid⁸⁰ comportait

également le temps entre la greffe et la rechute, l'absence de GVH aiguë avant la rechute mais aussi une forte blastose médullaire.

Ces scores ne prennent pas en compte le traitement de la rechute post greffe. Ceci pourrait s'expliquer par l'hétérogénéité des traitements utilisés.

III) Traitements post rechute

Le traitement post allogreffe des patients non codifié donc très hétérogène.

Arrêt de l'immunosuppression

Le premier traitement de la rechute est l'arrêt de l'immunosuppression (anti-calcineurine et/ou corticothérapie). Certains patients répondent uniquement à cette mesure thérapeutique mais il existe peu de données sur ces patients dans la littérature. Dans l'étude de Kekre⁸⁶, sur 123 rechutes d'hémopathies post greffe, 34 patients ont répondu à l'arrêt de l'immunosuppression. Sur ces 34 patients, seulement 1 patient avait reçu un conditionnement MAC. Le temps médian de réponse était de 82 jours et 97% des patients ont développé une GVH. Cependant, les patients avec une LAM répondaient moins bien par rapport aux patients avec une hémopathie lymphoïde.

Chimiothérapies

Pour les patients ne répondant pas à l'arrêt de l'immunosuppression et conservant un bon état général, d'autres mesures thérapeutiques apparaissent nécessaires.

Environ 75% des patients reçoivent un traitement post allogreffe^{80,85} mais ce traitement est intensif seulement dans la moitié des cas. Dans l'étude de Schmid, 30% des patients recevant une chimiothérapie intensive obtenaient une RC⁸⁰ versus 71% des patients dans l'étude de Devillier⁸⁴. Cependant, dans cette dernière étude, tous les patients obtenant une RC post chimiothérapie intensive sans traitement de consolidation (par 2^e allogreffe ou DLI) sont décédés.

DLI

Dans l'étude de Thanarajasingam⁸³, la survie était supérieure en cas d'administration de DLI ou 2^e allogreffe, alors que dans l'étude de Bejanyan il n'y avait pas de différence de survie entre chimiothérapie versus chimiothérapie et DLI⁸⁵. L'amélioration de la survie avec les DLI n'est donc pas clairement établie.

Dans une autre étude de Schmid les meilleurs répondeurs aux DLI étaient les femmes, avec moins de 35% de blastes à la rechute et une cytogénétique favorable⁸⁷.

2^{ème} allogreffe

Dans l'étude de Schmid de 2012, les patients obtenant un meilleur taux de RC étaient les patients recevant une chimiothérapie intensive puis une 2^e allogreffe⁸⁰. Cependant, la toxicité liée à une 2^e greffe doit être prise en compte. Ruutu⁸⁸ a montré, dans un registre de l'EBMT, sur 2632 deuxième allogreffe pour rechute post allogreffe d'une hémopathie (dont 948 LAM) une survie à 1 an à 40% et à 5 ans de 20% avec une NRM acceptable de 33% à 1 an et 40% à 5 ans.

Dans la littérature, les patients bénéficiant d'une seconde allogreffe sont les patients ayant une maladie contrôlée ou en RC^{88,89}, ayant un intervalle de plus d'un an entre les 2 allogreffes⁸⁸, les patients ayant une rechute tardive^{89,90}, jeunes⁸⁸, et n'ayant pas eu de GVH aiguë ou chronique après la 1^{ère} allogreffe⁸⁸. Dans l'étude de Shaw, le rôle bénéfique d'une GVH chronique post 2^{ème} allogreffe est également retrouvé⁹⁰. Une 2^{ème} greffe avec un changement de donneur n'a pas montré de supériorité sur la survie⁸⁹ mais une meilleure survie est rapportée après la 2^{ème} allogreffe lorsque la 1^{ère} a été faite avec un donneur génoidentique⁸⁹. Plusieurs études sur des petites séries d'allogreffes haploidentiques pour des LAM en rechute après une 1^{ère} allogreffe ont montré des résultats équivalents^{91,92}.

IV) Traitements préventifs de la rechute

En raison de la survie médiocre des patients rechutant en post allogreffe malgré les traitements administrés, il est judicieux de s'interroger sur des traitements préventifs notamment pour les patients les plus à risque de rechute. L'étude de Kekre⁹³ rappelle les différentes stratégies préventives en post allogreffe et notamment l'importance du choix du conditionnement, la sélection du donneur et les thérapies associées possibles. Dans une revue de Tsigotis⁹⁴, il est préconisé de débiter un traitement préemptif par DLI en cas de MRD positive ou chimérisme mixte et il est également discuté un traitement préventif par DLI en cas de LAM de haut risque. De la même façon, des chimiothérapies immunomodulatrices, comme l'azacitidine, peuvent être administrées. En effet, dans une étude prospective sur 37 patients, Craddock a montré la faisabilité du VIDAZA sans apparition de GVH extensive.⁹⁵ Dans l'étude française rapportée par Guillaume à l'ASH 2016 un traitement par VIDAZA et DLI était administré en prévention de rechute de LAM ou myélodysplasie de haut risque. Dans cette étude, l'incidence cumulée de rechute à 3 ans était de 28.1% et la survie à 3 ans de 66%. Enfin, en cas de cibles moléculaires, des thérapies ciblées peuvent être utilisées. Dans

l'étude de Battipaglia⁹⁶ testant le sorafenib, inhibiteur de FLT3, sur 27 patients FLT3 muté 25 patients étaient vivants à 18 mois.

La rechute de LAM en post allogreffe est donc une problématique fréquente et gravissime. Les procédures de greffe différent en fonction des équipes et les traitements préventifs ou curatifs des rechutes sont très hétérogènes. Dans notre travail, nous avons voulu comparer la survie des patients suivis dans notre service ainsi que nos pratiques aux données de la littérature.

Le but de notre travail consiste donc à étudier la survie des patients rechutant d'une LAM en post allogreffe au CHU de Bordeaux, d'analyser les différents traitements de rattrapage utilisés et de rechercher des facteurs prédictifs d'une meilleure survie après rechute.

Patients et Méthodes

Le support de notre étude est le registre des greffes réalisées entre janvier 2005 et décembre 2014 dans notre service au CHU de Bordeaux (N= 312). Nous avons recueilli les données de tous les patients adultes allogreffés au CHU de Bordeaux, entre janvier 2005 et décembre 2014 pour une LAM et présentant une rechute cytologique en post greffe avant octobre 2016.

La rechute était définie par une blastose médullaire > 5% pour les rechutes médullaires et une biopsie comportant des blastes pour les rechutes extramédullaires. La définition de la RC (rémission complète) post rechute était caractérisée par la disparition de la cible initiale (disparition de la blastose médullaire ou périphérique, normalisation de la numération, disparition de la lésion extra médullaire.)

Nous avons recherché les caractéristiques de la leucémie, les modalités de greffes, le suivi post greffe, les caractéristiques de la rechute et la prise en charge.

Pour les caractéristiques de la maladie nous avons recueilli les dates de diagnostic, les modalités de traitement d'induction et d'évaluation. Concernant le pronostic, nous nous sommes basés sur la stratification de Dohner⁵ basée sur le caryotype et la biologie moléculaire, et avons défini le caractère secondaire ou de novo.

Les modalités de greffe ont été précisées en définissant: le type de donneur (familial ou non familial), la source (moelle osseuse, cellules souches périphériques ou unité de sang placentaire), la richesse du greffon (en cellules nucléées totales, CD34, CD3), la compatibilité de la greffe, l'âge et le sexe du donneur et du receveur, le groupe ABO et le statut CMV du donneur et du receveur, le conditionnement, la présence et la dose de SAL et la prophylaxie de la GVH. Nous avons défini le statut de la maladie et le score de risque de la maladie (Disease Risk Index – DRI) selon le score de Armand²⁴.

Au cours du suivi post greffe, nous avons recueilli les taux de ciclosporinémie et calculé les moyennes pour les 3 premiers mois post-greffe, les taux de plaquettes, leucocytes et lymphocytes et les chimérismes à 1 mois et 3 mois ; la présence ou non d'une réactivation CMV (accès aux données du laboratoire de Virologie du CHU de Bordeaux) ou d'une GVH avant la rechute. La GVH aiguë a été définie selon le score de Glucksberg⁹⁷ et la GVH chronique selon le score de Seattle⁹⁸. A la rechute, nous avons étudié, le score OMS, le site de la rechute, la blastose périphérique et médullaire, les taux de leucocytes et lymphocytes, le caryotype médullaire, la présence ou non de corticoïdes ou de

ciclosporine. Dans la prise en charge, nous avons identifié, les patients en rémission à l'arrêt des corticoïdes ou immunosuppression puis énuméré tous les traitements administrés. Enfin, nous avons évalué l'efficacité de ces traitements.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel GraphPad Prism 6 (GraphPad Software, San Diego, CA). Nous avons utilisé le test de Mann Whitney pour les comparaisons de variables quantitatives, et le test du Chi 2 pour les comparaisons des variables qualitatives. Pour les comparaisons de survie, le test du logrank a été utilisé. Des valeurs de $p \leq 0,05$ étaient considérées comme significatives.

Résultats

I) Caractéristiques des patients

Sur la période de janvier 2005 à décembre 2014 notre centre a effectué 312 allogreffes de CSH pour LAM, parmi lesquelles on dénombre cent rechutes post allogreffe, soit 32% des patients allogreffés pour LAM. Les caractéristiques des patients, de leur pathologie et des modalités de greffe sont décrites dans le Tableau 5.

Les patients avaient un âge médian de 55 ans (17-65 ans), 83% des patients avaient moins de 60 ans, 56 patients étaient des femmes et 44 des hommes (soit un sex ratio de 0.78). Soixante dix huit patients avaient des LAM de novo et 22 des LAM secondaires (10 secondaires aux radiothérapies ou chimiothérapies, 6 secondaires à une myélodysplasie, 6 secondaires à un syndrome myéloprolifératif). La classification pronostique des patients (selon Dohner⁵), basée sur le caryotype et la biologie moléculaire, était favorable chez 5% des patients, intermédiaire 1 chez 28% des patients, intermédiaire 2 chez 21% des patients et défavorables chez 39% des patients. (7 données étaient manquantes). Le DRI était faible pour 4 patients, intermédiaire pour 29 patients, élevé pour 43 patients et très élevé pour 11 patients (13 données manquantes). L'induction comportait une association par anthracycline et aracytine associant ou non un 3^e agent. (Tableau 4)

Tableau 4 : Chimiothérapie d'induction

Chimiothérapie D'induction	Nombre de patient
Daunorubicine Aracytine	54
Idarubicine Aracytine	20
Anthracycline Aracytine 3 ^e agent (bélustine cloretazine, revlimid)	20
Autre	6

Une réinduction à J15 a été réalisée chez 27 patients. Après l'induction, 69 patients étaient en rémission complète et 32 patients étaient en échec. A la greffe, 69 patients étaient en RC (54 en RC

1, 12 en RC 2 et 3 RC 3), dont 21 patients en RCi (4 données manquantes), 31 patients étaient réfractaires. Seulement 16 patients ont reçu un conditionnement comportant une chimiothérapie séquentielle.

Les greffes ont été réalisées après un conditionnement myéloablatif pour 30 patients (19 Bu-Cy, 7 FB4S, 1 FB3S, 1 TBI Cy, 2 TBI12G Fluda Cy) et atténué pour 70 patients (38 FB2S, 4 FTS, 1 FLU MEL, 2 SET RIC, 11 Fluda-TBI2g, 14 FCTBI2g). Les donneurs étaient génoidentiques pour 49 patients, et non apparentés pour 35 patients (dont 5 allogreffes 9/10 et 30 allogreffes 10/10) et 16 patients ont reçu un ou deux sang de cordon. La source était dans 66% des greffes de CSP et 18% de la moelle osseuse. La richesse médiane du greffon était de 5×10^6 CD34/kg, 6.4×10^8 CNT/kg et 220×10^6 CD3/kg. La prophylaxie comportait un traitement unique par anti calcineurine (ciclosporine) dans 28% des cas, une association ciclosporine et méthotrexate dans 39% des cas et une association par ciclosporine et Cellcept® dans 33% des cas. Cinquante deux patients ont reçu du SAL de type Thymoglobulines.

Avant la rechute, 12 patients étaient traités pour une réactivation CMV (3 données étaient manquantes) et 31 patients ont présenté des signes de GVHD aiguë grade 2-4 avec un délai médian de 29 jours post greffe (7-140 jours), dont 2 GVH corticorésistantes. Neuf patients ont présenté des signes de GVH chronique avant la rechute se développant en médiane à 199 jours (97-418 jours) de la greffe, dont 5 patients ayant un antécédent de GVH aiguë.

Tableau 5 : Caractéristiques des patients

Age	55 ans (17-65)
Sexe masculin	44%
Pronostic	
- Favorable	5%
- Intermédiaire 1	31%
- Intermédiaire 2	48%
- Défavorable	39%
Statut à la greffe	
- RC1	54%
- RC2	12%
- RC3	3%
- Réfractaires	31%
DRI	
- Bas	4%
- Intermédiaire	29%
- Elevé	43%
- Très élevé	11%

Donneur	
- Génoïdétique	49%
- Non apparenté	35%
- SDC	16%
Conditionnement	
- RIC	70%
- MAC	30%
Prophylaxie GVH	
- Ciclosporine	28%
- Ciclo MTX	39%
- Ciclo cellcept	33%
Prophylaxie GVH	
- SAL	52%
GVH aigue avant rechute	31%
GVH chronique avant rechute	9%
Réactivation CMV avant rechute	12%
Corticoïdes à la rechute	22%
Ciclosporine à la rechute	62%

RIC : conditionnement atténué, MAC : conditionnement myéloablatif. RC : réponse complète. DRI : disease risk index. SDC : sang de cordon. MTX : méthotrexate. SAL : sérum anti lymphocytaire.

II) Caractéristiques des patients à la rechute

Le délai médian entre la greffe et la rechute était de 123,5 jours (11-2726 jours). Le suivi médian des patients en rechute à partir de la greffe était de 300 jours (23-3883 jours) et le suivi médian à partir de la rechute de 106 jours (0-3619 jours). La survie des patients à partir de la rechute post allogreffe était de 24% à 1 an, 13% à 2 ans et 3% à 5 ans (Figure 2).

Cinquante sept patients étaient en bon état général à la rechute (Karnofski entre 80 et 100% ou OMS 0 ou 1) alors que 27 patients avaient un état général altéré. (16 données étaient manquantes). Quatre vingt quatre patients avaient une atteinte médullaire isolée, 11 patients une atteinte médullaire associée à une atteinte extra médullaire et 5 patients avaient une atteinte extra médullaire isolée (3 atteintes cutanées, une digestive, une thoracique). La médiane de la leucocytose

était de 3.6 G/L leucocytes (0.5-277G/L) avec seulement 5 patients ayant une leucocytose supérieure à 30G/L. La cytogénétique à la rechute a été réalisée chez seulement 29 patients et était différente du diagnostic chez 14 patients.

Figure 2 : Survie des patients à la rechute

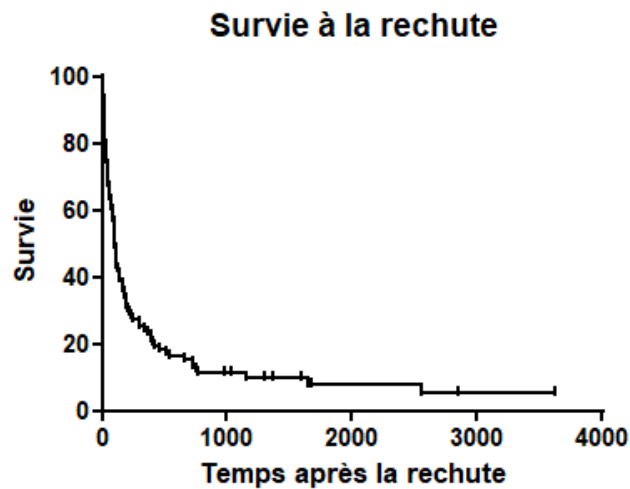


Figure 2 : Survie des patients à la rechute. Temps en jours

A la rechute, 22 patients étaient toujours sous corticoïdes (2 données étaient manquantes) avec une posologie médiane de 40mg (10-160mg). Onze patients ont stoppé leur corticothérapie (en moyenne 3.6 jours après la rechute, en médiane le jour même de la rechute (0-14jours) alors que 10 patients ont diminué la dose sans stopper le traitement. (1 donnée manquante)

A la rechute, 62 patients étaient toujours sous ciclosporine dont 6 patients avec de la ciclosporine IV (médiane 140mg (90-150)) et 53 patients avec de la ciclosporine per os dont la posologie médiane était 160mg/jr (20-440mg) (posologie non connue pour 3 patients). La date d'arrêt médiane était de 0 jour (0-11 jours). Neuf patients avaient un autre immunosuppresseur (cellcept ou rapamune).

Au total 65 patients étaient sous immunosuppresseurs (corticoïdes et/ou anticalcineurine) à la rechute.

Soixante patients ont rechuté dans les 6 premiers mois dont 42 dans les 3 premiers mois.

III) Caractéristiques des patients rechutant dans les 3 mois

Quarante deux patients ont rechuté avant 3 mois. Il n'y avait pas de différence sur l'âge ni le sexe. Les patients rechutant avant 3 mois étaient plus souvent réfractaires ($p=0.08$). Les patients rechutant avant 3 mois avaient plus souvent reçu une induction par idarubicine ($p=0.011$). Ces patients avaient

un DRI similaire aux patients rechutant après 3 mois mais étaient plus souvent FLT3 muté au diagnostic ($p=0.07$).

Les facteurs prédictifs d'une rechute avant trois mois en analyse univariée sont : un taux CD3 plus élevé dans le greffon ($p=0.057$), un taux de cellules nucléées plus élevé dans le greffon ($p=0.08$), une moyenne de ciclosporinémie plus élevée dans le 1^{er} mois ($p=0.041$) ainsi qu'un taux de leucocytes ($p=0.029$), et de lymphocytes ($p<0.0001$) moins élevé à la rechute.

Dans le groupe de patients rechutant dans les 3 premiers mois, plus de patients n'ont pas été traités ($p=0.0005$). Cependant, il n'y avait pas de différence de survie entre les 2 groupes de patients (survie médiane des patients rechutant avant 3 mois de 90 jours versus 166 jours après 3 mois, $p=0.14$) Figure 3.

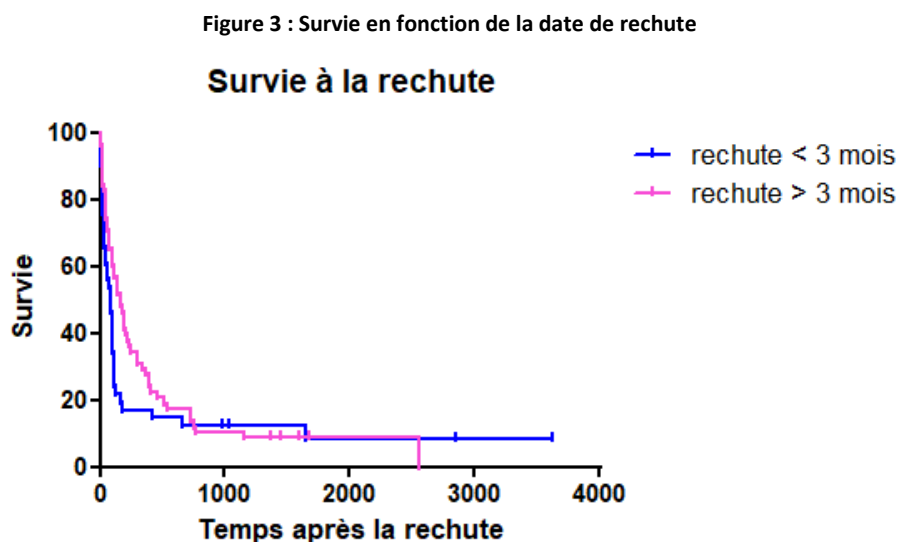


Figure 3 : Survie en fonction de la date de rechute : avant ou après 3 mois. (non significatif). Temps en jours

IV) Caractéristiques des patients rechutant dans les 6 mois

Soixante patients ont rechuté dans les 6 premiers mois. Les facteurs retrouvés en analyse univariée chez les patients rechutant avant 6 mois étaient un taux de leucocytes plus bas à 3 mois ($p=0.049$), une blastose médullaire moins élevée ($p=0.069$) et une leucocytose à la rechute moins élevée ($p=0.067$). Il y avait plus de patients FLT3 mutés dans le groupe de patients rechutant avant 6 mois ($p=0.0799$). Il n'y avait pas de différence sur la survie entre les 2 groupes de patients (survie médiane des patients rechutant avant 6 mois de 105 jours versus 141 jours après 6 mois, $p=0.2$) Figure 4.

Figure 4 : Survie en fonction de la date de rechute

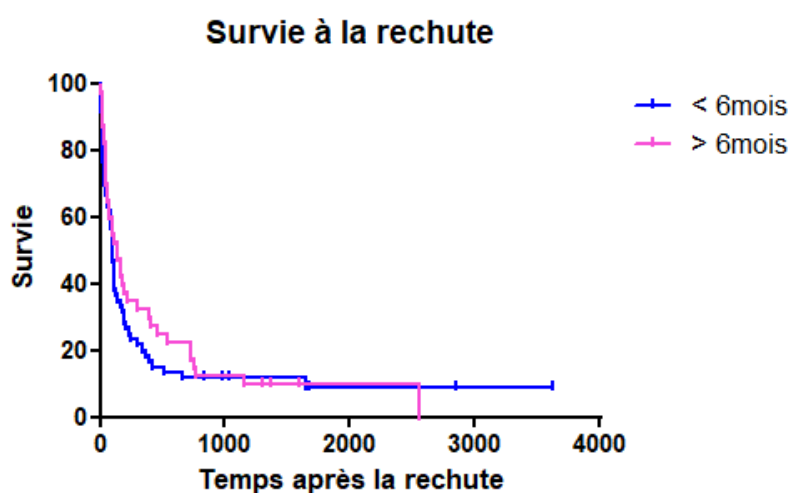


Figure 4 : Survie à la rechute en fonction de la date de rechute avant ou après 6 mois. Non significatif. Temps en jours

V) Caractéristiques des 7 patients répondant à l'arrêt de l'IS

A l'arrêt de l'immunosuppression 7 patients ont obtenu une rémission. Le temps médian entre l'allogreffe et la rechute était de 64 jours (11-103 jours) les patients répondant à l'arrêt de l'immunosuppression avaient une rechute plus précoce ($p=0.0168$). La médiane de réponse était de 48 jours (17-69 jours). L'âge médian était de 59 ans (19-65 ans) et sur ces 7 patients, 6 étaient des hommes. Le sexe masculin du patient était associé à une réponse à l'arrêt de l'immunosuppression ($p=0.056$). Dans le groupe de patients en RC, il y avait significativement plus de patients ayant un donneur masculin ($p=0.028$) puisque sur ces 7 patients tous les patients avaient un donneur de sexe masculin.

D'autre part, 3 patients avaient un pronostic défavorable, 3 un pronostic intermédiaire 2 et 1 à pronostic intermédiaire 1 ; trois patients étaient en échec après induction alors que 4 patients étaient réfractaires à la greffe. Le DRI était intermédiaire pour un patient, élevé pour 5 patients et très élevé pour 1 patient. Ni la cytogénétique, ni le statut, ni le DRI n'étaient associés à la réponse à l'arrêt de l'immunosuppression.

Deux patients ont présenté une réactivation CMV traitée. Cinq patients ont présenté une GVH avant la rechute. Dans le groupe de patients en RC il y avait significativement plus de patients ayant présenté une GVH pré rechute. ($p=0.048$). Cependant, cette différence n'était plus significative quand on excluait les patients n'ayant pas d'immunosuppression à la rechute ($p=0.1$). A la rechute 5 de ces 7 patients n'avaient pas de blastose périphérique, 1 avait 1% de blastes et 1 patient 26%. Quatre patients recevaient une association de ciclosporine et corticothérapie, 2 de ciclosporine uniquement et un patient recevait uniquement une corticothérapie. Quatre patients ont présenté

une GVH à l'arrêt des IS (dont une GVHD grade 1) et 3 de ces 4 patients avaient présenté une GVH avant la rechute (pour ces 3 patients les corticoïdes avaient été arrêtés brutalement. Dans le groupe de patients en RC il y avait significativement plus de patients présentant une GVH à l'arrêt de l'immunosuppression ($p=0.013$). Trois de ces 7 patients sont toujours vivants. Les patients obtenant une RC à l'arrêt de l'immunosuppression avait une meilleure survie que les autres patients ($p=0.0054$). (Figure 5). Les caractéristiques de ces patients sont résumées dans le Tableau 6.

Figure 5 : Survie en fonction de la réponse à l'arrêt de l'immunosuppression

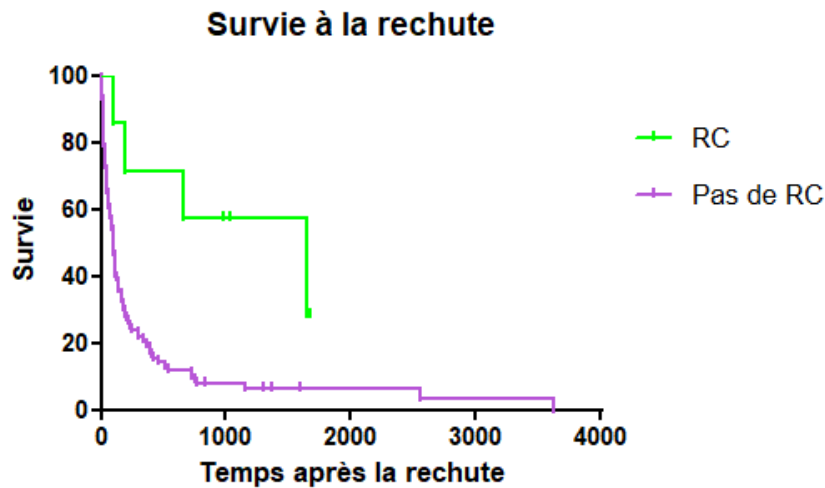


Figure 5 : survie à la rechute en fonction de la réponse à l'arrêt de l'immunosuppression ou non ($p=0.0054$). Temps en jours

Tableau 6 : Caractéristiques des patients répondant à l'arrêt de l'immunosuppression

Patients	Pronostic	Statut	DRI	CDT	Donneur	Prophylaxie GVH	GVH	Sexe Donneur	Sexe Receveur	GVH à l'arrêt IS	Statut
1	int 2	REF	High	RIC	GENO	Ciclo + SAL	oui	M	M	oui	DCD
2	defav	RC1	High	MAC	PHENO	CicloMetho	oui	M	M	non	VIV
3	int 2	REF	High	MAC	GENO	CicloMetho	non	M	M	oui	DCD
4	int 2	RC1	int	RIC	SDC	CicloMMF	oui	M	M	non	VIV
5	defav	REF	Very High	MAC	PHENO	CicloMetho	oui	M	M	oui	VIV
6	int 1	REF	High	RIC	SDC	CicloMMF	oui	M	M	oui	DCD
7	defav	RC1	High	RIC	PHENO	CicloMetho +SAL	non	M	F	non	DCD

Int : intermédiaire, Défav : défavorable. RC : rémission complète, REF :réfractaire, Geno : génoidentique, Phéno : phénoïdentique. Ciclo : ciclosporine, Metho : méthotrexate, M : masculin, F : féminin, VIV : vivants, DCD : décédés

VI) Caractéristiques des 12 patients ayant une GVH à l'arrêt de l'immunosuppression

A l'arrêt de l'immunosuppression 12 patients ont développé une GVH grade 1-4 dont 11 patients une GVHD grade 2-4 et 1 patient grade 4. La médiane de temps arrêt IS/GVH était de 19 jours (6-30). Le temps médian entre l'allogreffe et la rechute était de 112 jours (11-349). Un patient avait une maladie de pronostic favorable, un patient intermédiaire 1, 6 patients intermédiaire 2 et 3 patients défavorable. Cinq de ces 12 patients étaient réfractaires à la greffe. Le DRI était bas pour un patient, intermédiaire pour 2 patients, élevé pour 5 patients et très élevé pour 2 patients.

Aucun patient n'a présenté une réactivation CMV traitée préalable à la rechute. Sept patients ont présenté une GVH avant la rechute. Cinq patients recevaient une association de ciclosporine et corticothérapie, 5 de la ciclosporine uniquement et deux patients recevaient uniquement une corticothérapie. Six patients avaient reçu une prophylaxie de la GVH par ciclosporine et cellcept, 3 patients une prophylaxie par ciclosporine et méthotrexate et 3 patients une prophylaxie par ciclosporine uniquement. Trois patients avaient reçu une prophylaxie par SAL. Deux de ces 12 patients sont toujours vivants.

VII) Traitements des rechutes après l'arrêt de l'immunosuppression :

Après l'arrêt des immunosuppresseurs, 25 patients n'ont pas reçu de traitement supplémentaire. Au total, 38 patients ont reçu de la chimiothérapie seule (dont 10 chimiothérapies à titre palliatif), 23 patients ont reçu une chimiothérapie associée à des DLI, 2 patients des DLI, 3 patients une radiothérapie (Rttt), un patient a reçu chimiothérapie, Rttt et DLI et enfin un patient a reçu une 2^{ème} allogreffe sans rattrapage. Au total, 4 patients ont reçu une 2^{ème} allogreffe. Sur les 28 patients recevant une chimiothérapie non palliative, 5 patients ont obtenu une réponse alors que sur les 24 patients ayant reçu une association de chimiothérapie et de DLI, 15 patients ont obtenu une rémission. Cette différence était significative ($p=0.001$).

Les différentes lignes de traitements utilisées sont résumées dans la Figure 6 et les chimiothérapies utilisées en 1^{ère} ligne de traitement (seule ou en association avec des DLI) dans le Tableau 7.

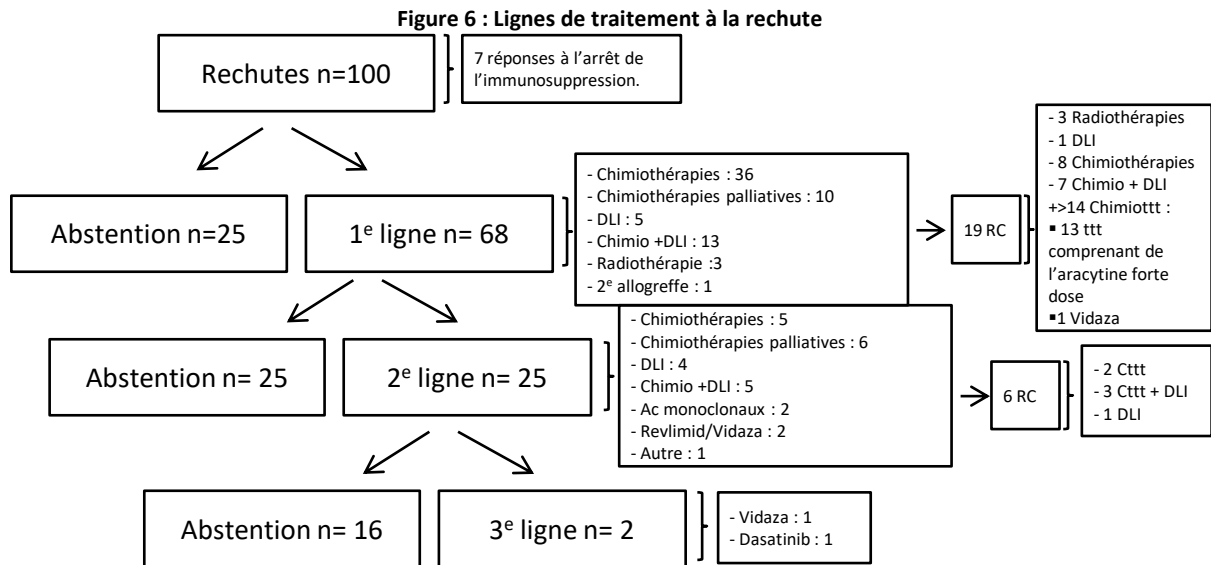


Figure 6 : lignes de traitement à la rechute.

Cttt : chimiothérapie, ttt : traitement, DLI : Donor Lymphocytes Infusion

Tableau 7 : Chimiothérapies utilisées en 1^e ligne

Chimiothérapie	N =
Palliative	
- Hydréa	5
- Aracytine SC	3
- Belustine	1
- Etoposide	1
Non palliative	
- Aracytine (MIDAM, aracytine et amsacrine, aracytine forte dose seul ou daunorubicine et amsacrine)	30
- Mylotarg	7
- Vidaza	4
- Revlimid	3
- Inhibiteur FLT3	3
- Autre	5

SC : sous cutanée

VIII) Caractéristiques des 19 patients répondant à la 1^e ligne de traitement

Sur les 68 patients traités, 19 patients étaient en rémission post traitement de 1^{ère} ligne.

Sur les 19 patients, 16 patients étaient en RC dès le post induction et 15 patients étaient en RC à la greffe. Dix patients avaient un DRI élevé et 4 patients un DRI intermédiaire (5 données manquantes).

Le délai médian greffe/rechute était de 263 jours (73-1442). Deux patients ont eu une réactivation CMV et 3 patients ont développé une GVH avant la rechute. Sur ces 19 patients, 2 avaient des corticoïdes à la rechute et 9 patients étaient encore traités par anticalcineurine. Les patients répondant à une 1^{ère} ligne de traitement avaient un taux de ciclosporinémie plus élevé durant la 2^{ème} semaine ($p=0.034$) et n'étaient pas mutés pour FLT3 ($p=0.008$). On retrouvait plus de patients avec une localisation extra médullaire isolée dans le groupe de patients répondeurs ($p=0.02$).

Les patients répondeurs à la 1^{ère} ligne de traitement avaient une survie augmentée par rapport aux non répondeurs ($p<0.0001$)(Figure 7).

Figure 7 : Survie en fonction de la réponse au traitement

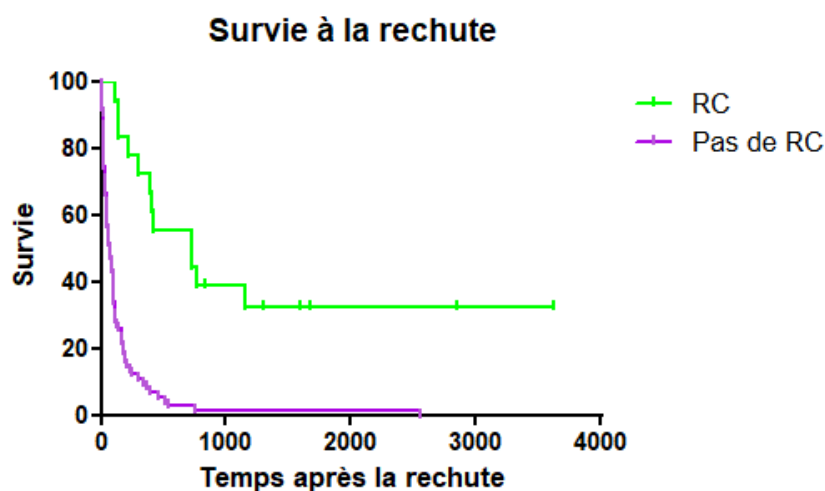


Figure 7 : Survie des patients à la rechute en fonction de la réponse ou non à un traitement de 1^{ère} ligne. ($p<0.0001$). Temps en jours

IX) Caractéristiques des patients recevant des DLI

Vingt six patients ont reçu des DLI. Douze patients ont reçu une DLI, 13 patients 2 DLI et 1 patient 3 DLI. La dose médiane était de 1.10^7 CD3/kg (1.10^7 - 1.10^8 CD3/kg) le délai médian entre la rechute et la 1^{ère} DLI était de 58 jours (12-238 jours). Huit patients ont développé des GVH post DLI (1 donnée manquante) dont 2 GVH stade 4. Douze patients étaient en RC post DLI dont 7 post GVH. Sur 26 patients, 8 patients avaient des immunosuppresseurs à la rechute et aucun de ces patients n'avaient répondu à leur arrêt. La survie des patients recevant des DLI était de 260 jours (101-2556 jours) versus 73 jours (0-3619) chez les patients ne recevant pas de DLI ($p=0.009$) (Figure 8). De plus, si l'on compare les patients ayant reçu des DLI aux patients ayant reçu uniquement de la chimiothérapie non palliative, la survie des patients bénéficiant des DLI était meilleure ($p=0.03$) Figure 9.

Les patients répondeurs aux DLI avaient moins de lymphocytes à 1 mois ($p=0.0488$) et un taux de ciclosporinémie plus bas à 3 semaine ($p=0.07$) et à 1 mois ($p=0.0559$). Les patients répondeurs faisaient plus de GVH post DLI ($p=0.057$). La survie des patients répondeurs était significativement plus longue (médiane de survie des répondeurs de 459 jours versus 165 jours chez les non répondeurs; $p=0.0024$).

Figure 8 : Survie en cas d'administration de DLI

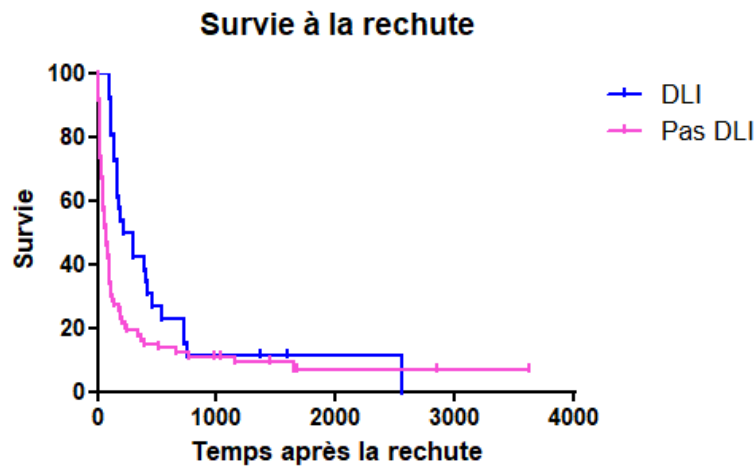


Figure 8 : Survie à la rechute en cas de traitement par DLI ou non. ($p=0.009$). Temps en jours

Figure 9 : Survie des patients recevant une chimiothérapie plus ou moins associée à des DLI

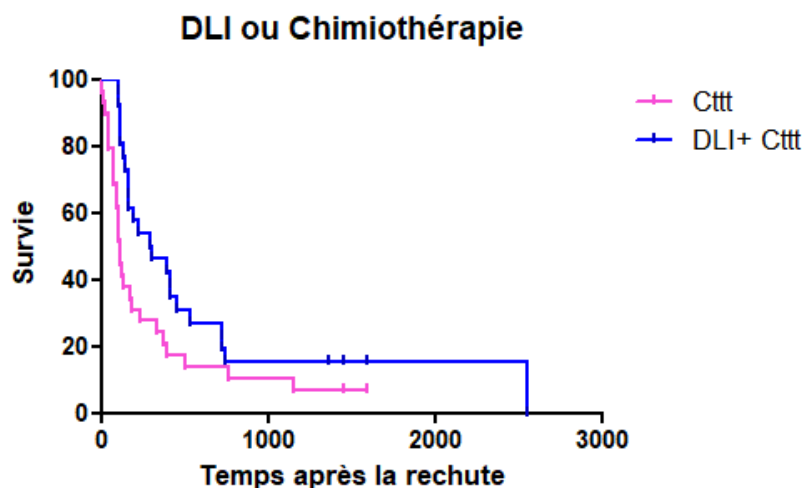


Figure 9 : Survie des patients recevant des DLI seuls ou de la chimiothérapie sans DLI. ($p=0.03$) Temps en jours

X) Caractéristiques des patients recevant une 2^{ème} allogreffe

Seulement 4 patients ont reçu une 2^{ème} allogreffe avec une médiane d'âge de 34 ans (20-58). Trois de ces 4 patients étaient réfractaires à la 1^{ère} greffe. La rechute survenait tardivement après la greffe avec une médiane de 633 jours (126-727) et seulement 2 de ces 4 patients étaient en RC à la 2^{ème}

allogreffe. Les deux patients en RC n'ont pas rechuté mais un patient est décédé de toxicité infectieuse. La médiane de jours entre la date de 2^{ème} allogreffe et la date des dernières nouvelles étaient de 297 jours (76-1302).

XI) Caractéristiques des 8 patients vivants

Huit patients étaient toujours vivants. La médiane de suivi des patients vivants à partir de la rechute était de 1524 jours (980-3619). La médiane d'âge était de 39 ans (20-57 ans). A la greffe 4 de ces 8 patients étaient en RC1 et 4 étaient réfractaires. Les DRI étaient intermédiaires pour 2 patients, élevés pour 5 patients et très élevés pour 1 patient, il n'y avait donc pas de différence de survie en fonction du DRI. Le délai médian de rechute était de 94.5 jours (11-1442). Sur les 8 patients vivants, 3 étaient en RC depuis l'arrêt de l'immunosuppression, les 5 autres étaient en RC après la 1^{ère} ligne (chimiothérapie pour 3 patients et radiothérapie pour 3 patients pour une atteinte cutanée). Les patients ayant une localisation extra médullaire isolée avaient un meilleur taux de survie que les patients avec une localisation médullaire ($p < 0.0001$). Cinq patients ont développé une GVH aiguë avant la rechute et aucun des patients vivants n'a développé de GVH chronique avant la rechute. Les patients vivants étaient des hommes ($p = 0.026$) et plus jeunes ($p = 0.0499$). La ciclosporinémie était plus basse à 2 mois chez les patients vivants ($p = 0.07$). Enfin, aucun des patients vivants avaient une mutation FLT3 au diagnostic, la mutation FLT3 semble donc être un facteur péjoratif sur la survie (Figure 10).

Figure 10 : Survie selon la mutation FLT3

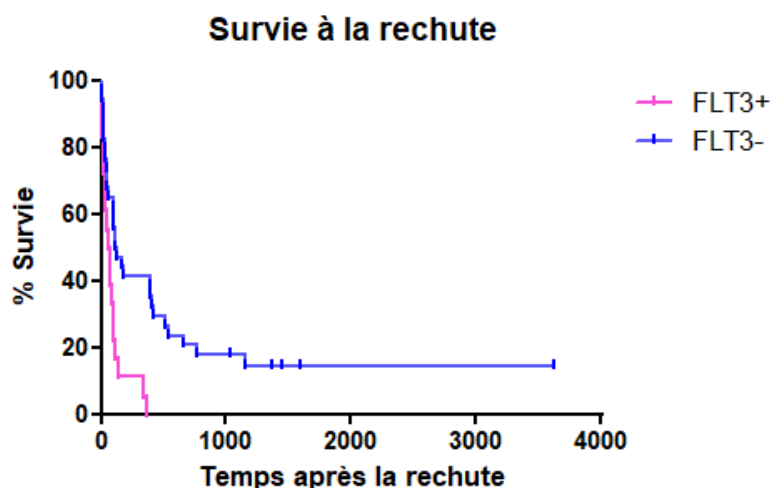


Figure 10 : Survie des patients à la rechute selon la mutation FLT3 au diagnostic ($p = 0.001$). Temps en jours

Les caractéristiques de ces patients sont résumées dans le Tableau 8.

Tableau 8 : Caractéristiques des patients vivants

Patients	Pronostic	Statut	DRI	CDT	Donneur	Prophylaxie GVH	GVH avant rechute	Temps greffe rechute (jours)	Réponse	GVH post rechute	Statut
1	int 2	R E F	High	RIC	GENO	CicloMetho	non	84	Rttt	oui	rémission
2	int 2	R C 1	Int	MAC	GENO	CicloMetho	non	1442	Cttt DLI	non	rechute
3	defav	R C 1	High	RIC	PHENO	CicloMetho+ SAL	non	76	Rttt	non	rémission
4	int 1	R E F	High	RIC	SDC	CicloMMF	oui	847	Cttt allo	non	rémission
5	defav	R C 1	High	MAC	PHENO	CicloMetho	oui	103	Arrêt IS+Rttt	non	rémission
6	int 1	R E F	High	RIC	GENO	Ciclo+SAL	oui	346	Cttt DLI	non	rechute
7	int 2	R C 1	Int	RIC	SDC	CicloMMF	oui	86	Arrêt IS	non	rémission
8	defav	R E F	Very High	MAC	PHENO	CicloMetho	oui	11	Arrêt IS	oui	rémission

Rttt : radiothérapie

Discussion

Notre étude s'est donc intéressée à la problématique des rechutes de LAM post-allogreffe qui demeure une des complications majeures des patients greffés puisqu'elle représente près de 30% des patients, grevant alors leur pronostic.

Dans notre étude, le temps médian entre la greffe et la rechute est de 123,5 jours, ce temps est comparable avec les données de la littérature. Dans l'étude de Pollyea⁸¹, sur 25 rechutes post allogreffe le temps médian à la rechute était de 120 jours, alors que dans l'étude de Schmid⁸⁰ sur 776 rechutes le temps médian était plus long (5,4 mois). Cependant, cette dernière étude ne prenait pas en compte les patients rechutant avant 30 jours.

Dans ce travail, la survie des patients à partir de la rechute post allogreffe pour une LAM est de 24% à 1 an, 13% à 2 ans et 3% à 5 ans. Ces résultats sont comparables aux résultats retrouvés dans la littérature. Ainsi, dans l'étude de Bejanyan⁸⁵, les taux de survie étaient de 22% à 1 an et dans l'étude de Schmid⁸⁰, les taux de survie étaient de 13.9% à 2 ans. Certaines études relatent des taux de survie légèrement supérieurs, comme dans l'étude de Thanarajasingam⁸³ (avec une survie de 19% à 2 ans) mais cette étude comprenait également d'autres hémopathies.

Dans notre étude, les facteurs associés à une augmentation de la survie sont l'âge, le sexe, la localisation de la rechute, le taux de cicloporinémie au 2^{ème} mois de greffe et la réponse au traitement.

Dans la revue de Barrett⁸², l'âge est également un facteur prédictif de la survie après la rechute. En effet, les patients de moins de 20 ans ont une survie plus longue, probablement favorisée par l'accès à une 2^{ème} allogreffe chez les patients jeunes. Dans l'étude de Devillier⁸⁴, les patients de moins de 50 ans survivaient plus longtemps après la rechute par rapport aux patients de plus de 50 ans. Dans notre étude, seulement 2 patients avaient moins de 20 ans. Les patients de moins de 50 ans avaient une survie de 32% à un an et 22% à 2 ans alors que les patients de 50 ans ou plus avaient une survie de 19% à 1 an et 9,5% à 2 ans.

Nous avons retrouvé le sexe masculin comme facteur associé à une meilleure survie. A notre connaissance, ce facteur n'était pas retrouvé dans les différentes études publiées. Ceci est peut être expliqué par le fait que les hommes répondent mieux à l'arrêt des traitements immunosuppresseurs. Cependant, contrairement à la réponse à l'arrêt de l'immunosuppression, chez tous les patients masculins, il n'y a pas de différence de survie en fonction des donneurs masculins ou féminins.

De plus, la localisation extra médullaire isolée à la rechute est également associée à une meilleure survie. Ce facteur a été récemment retrouvé dans la littérature⁹⁹. Dans cette étude, la survie à 3 ans après la rechute était de 8.5% en cas d'atteinte médullaire et 30% en cas d'atteinte extra médullaire isolée. Dans notre étude seulement 5 patients avaient une atteinte extra médullaire isolée et 3 patients étaient vivants à l'analyse (avec une survie de plus de 4 ans et demi).

D'autre part, dans notre travail, le taux de cyclosporinémie est associé à la survie. Dans la littérature, ce taux est corrélé à l'incidence de GVH mais est rarement associé à l'incidence de rechute ou de survie^{100,101}. Dans une étude de Olsson, une faible posologie de cyclosporine était associée à une augmentation du risque de GVH mais aussi à une diminution du risque de rechute et une augmentation de la survie¹⁰². Ces résultats vont dans le sens d'une diminution de l'immunosuppression rapide en cas de risque élevé de rechute.

Contrairement à certains résultats de la littérature, le temps entre la greffe et la rechute n'influence pas la survie dans notre travail. En effet, les patients rechutant après 6 mois répondent mieux au traitement mais n'ont pas de meilleure survie. Ceci peut être lié au fait que les patients rechutant précocement peuvent répondre à l'arrêt de l'immunosuppression.

Enfin, le dernier facteur associé à l'amélioration de la survie est la rémission post intervention (arrêt de l'immunosuppression, chimiothérapie en association ou non à des DLI ou radiothérapie).

La prise en charge des rechutes est hétérogène selon les études. Dans notre étude, 35% des patients n'ont pas reçu de traitement ou des traitements palliatifs cytoréducteurs, ce résultat est similaire à d'autres études (24% pour l'étude de Devillier⁸⁴, un tiers des cas dans l'étude de Bejanyan⁸⁵). Dans notre travail, 3 patients ont reçu une radiothérapie, 28 patients de la chimiothérapie et 24 patients ont reçu une association de chimiothérapie et DLI. Un traitement comportant une association de DLI et chimiothérapie était retrouvé dans 20% dans l'étude de Bejanyan⁸⁵, 18.3% dans l'étude de Schmid⁸⁰ et seulement 3% dans l'étude de Devillier⁸⁴. Cependant, dans notre étude seulement 4 patients ont bénéficié d'une seconde allogreffe contre 18% des patients dans l'étude de Bejanyan⁸⁵, 7.6% dans l'étude de Schmid⁸⁰ et 11% dans l'étude de Devillier⁸⁴.

Par ailleurs, nous avons recherché les facteurs de réponse aux traitements. Les patients répondant à l'arrêt de l'immunosuppression sont les hommes et les patients avec un antécédent de GVH avant la rechute. Parmi les hommes un donneur masculin est associé à une meilleure réponse que les donneurs de sexe féminin. Dans l'étude de Kekre⁸⁶, le seul facteur de réponse à l'arrêt de l'immunosuppression était le conditionnement RIC, ce facteur n'a pas été retrouvé dans notre étude.

Cependant nos résultats sont à interpréter avec prudence puisque nos analyses reposent sur un faible nombre de patients.

Les patients répondant aux traitements de 1^{ère} ligne sont les patients avec une localisation extra médullaire à la rechute, les patients traités par une association de DLI et chimiothérapie et les patients non FLT3 muté.

Dans l'étude de Devillier⁸⁴, les patients recevant une chimiothérapie intensive à base d'aracytine forte dose plus ou moins associée à du mylotarg avaient un taux de RC de 71%. Cependant, en l'absence d'immunointervention (DLI ou greffe les patients rechutaient). Dans notre travail, les patients ayant une association de DLI et chimiothérapie répondent plus que les patients recevant de la chimiothérapie seule avec un bénéfice sur la survie. Dans l'étude de Schmid⁸⁷, les patients traités par DLI avaient une survie de 21% à 2 ans versus 9% pour les patients traités par chimiothérapie seule. Les DLI pourraient donc apporter un bénéfice en cas de rechute puisque 50% des patients ont obtenu une réponse. Cependant, les patients recevant des DLI sont souvent des patients répondeurs à la chimiothérapie. D'autre part, ce bénéfice est à pondérer à l'apparition de GVH dans 30% des cas pouvant affecter la qualité de vie.

Dans notre étude les patients mutés pour FLT3 n'ont pas répondu aux traitements de rattrapages « classiques ». Seulement 3 patients ont reçu des inhibiteurs de FLT3 à la rechute dont 2 patients ayant une mutation au diagnostic et un patient non muté. Ces 3 patients n'ont pas répondu à ces traitements. Cependant, dans la littérature, il existe des résultats encourageants sur ces thérapies ciblées en post allogreffe. En effet, dans l'étude de de Freitas¹⁰³, sur 13 patients FLT3 muté rechutant en post allogreffe, 92% ont répondu au sorafenib et 38% ont obtenu une RC.

D'autre part, devant le risque connu de rechute et le faible taux de réponse aux traitements curatifs en post allogreffe, il est important d'envisager des traitements préventifs de la rechute et notamment chez les patients les plus à risque. Pour les patients FLT3 muté, les inhibiteurs de FLT3 pourraient être utilisés pour prévenir la rechute. Dans l'étude clinique testant le midostaurin dans le traitement de la LAM 40 patients ont reçu un traitement par midostaurin de maintenance en post allogreffe sans effets secondaires importants (4 patients ont présenté une toxicité de grade III/IV)¹⁰⁴. D'autre part, des études pré cliniques n'ont pas relevé de diminution de GVH après midostaurin ou quizartinib¹⁰⁵. Enfin, dans une étude de phase 1 sur 22 patients, un traitement de maintenance par sorafenib était administré permettant une survie sans progression de 95% chez les patients en RC à la greffe¹⁰⁶. D'autres études rétrospectives de petits effectifs montrent également des résultats intéressants^{96,107}.

De plus, en cas d'absence de cible thérapeutique dans les LAM à haut risque d'autres alternatives sont possibles. Dans une étude de Jedlickova¹⁰⁸, 46 patients à haut risque de LAM et myélodysplasies ont reçu un conditionnement séquentiel FLAMSA plus ou moins en association avec des DLI préventives. Seuls les patients en RC à 120 jours étaient inclus. Trois DLI étaient réalisées en l'absence de GVH. Les patients recevant les DLI avaient significativement moins de rechute (22% versus 53%) avec un bénéfice sur la survie sans toxicités majeures puisque seulement 3 patients avaient développé une GVH extensive. De plus, comme nous l'avons vu précédemment une association de DLI et VIDAZA peut être utilisée en prévention des rechutes en post allogreffe sans apparition de GVH extensive⁹⁵.

Ce travail confirme la sévérité de la rechute d'une LAM en post allogreffe et permet d'identifier des facteurs de réponse aux traitements ainsi que des facteurs associés à une meilleure survie permettant une aide à la meilleure prise en charge de ces patients. Ces résultats peuvent nous orienter vers l'utilisation de traitement préventif. Enfin, devant ces faibles taux de survie, il semble important de prendre en compte la qualité de vie de ces patients au moment du choix thérapeutique post rechute.

Bibliographie

1. Weiden PL, Flournoy N, Thomas ED, et al. Antileukemic effect of graft-versus-host disease in human recipients of allogeneic-marrow grafts. *N Engl J Med*. 1979;300(19):1068-1073.
2. Appelbaum FR. Optimising the conditioning regimen for acute myeloid leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2009;22(4):543-550.
3. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, et al. Age and acute myeloid leukemia. *Blood*. 2006;107(9):3481-3485.
4. Stove HK, Sandahl JD, Abrahamsson J, et al. Extramedullary leukemia in children with acute myeloid leukemia: A population-based cohort study from the Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO). *Pediatr Blood Cancer*. 2017.
5. Dohner H, Estey EH, Amadori S, 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):453-474.
6. Larson RA. Is secondary leukemia an independent poor prognostic factor in acute myeloid leukemia? *Best Pract Res Clin Haematol*. 2007;20(1):29-37.
7. Kottaridis PD, Gale RE, Frew ME, et al. The presence of a FLT3 internal tandem duplication in patients with acute myeloid leukemia (AML) adds important prognostic information to cytogenetic risk group and response to the first cycle of chemotherapy: analysis of 854 patients from the United Kingdom Medical Research Council AML 10 and 12 trials. *Blood*. 2001;98(6):1752-1759.
8. Laboure G, Dulucq S, Labopin M, et al. Potent graft-versus-leukemia effect after reduced-intensity allogeneic SCT for intermediate-risk AML with FLT3-ITD or wild-type NPM1 and CEBPA without FLT3-ITD. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18(12):1845-1850.
9. Schlenk RF, Kayser S, Bullinger L, et al. Differential impact of allelic ratio and insertion site in FLT3-ITD-positive AML with respect to allogeneic transplantation. *Blood*. 2014;124(23):3441-3449.
10. Dohner K, Schlenk RF, Habdank M, et al. Mutant nucleophosmin (NPM1) predicts favorable prognosis in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: interaction with other gene mutations. *Blood*. 2005;106(12):3740-3746.
11. Wouters BJ, Lowenberg B, Erpelinck-Verschueren CA, van Putten WL, Valk PJ, Delwel R. Double CEBPA mutations, but not single CEBPA mutations, define a subgroup of acute myeloid leukemia with a distinctive gene expression profile that is uniquely associated with a favorable outcome. *Blood*. 2009;113(13):3088-3091.
12. Ossenkoppele GJ, Janssen JJ, van de Loosdrecht AA. Risk factors for relapse after allogeneic transplantation in acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2016;101(1):20-25.

13. Dohner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129(4):424-447.
14. Bertoli S, Bories P, Bene MC, et al. Prognostic impact of day 15 blast clearance in risk-adapted remission induction chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: long-term results of the multicenter prospective LAM-2001 trial by the GOELAMS study group. *Haematologica*. 2014;99(1):46-53.
15. Damiani D, Tiribelli M, Geromin A, et al. ABCG2, Cytogenetics, and Age Predict Relapse after Allogeneic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia in Complete Remission. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(9):1621-1626.
16. Brunet S, Labopin M, Esteve J, et al. Impact of FLT3 internal tandem duplication on the outcome of related and unrelated hematopoietic transplantation for adult acute myeloid leukemia in first remission: a retrospective analysis. *J Clin Oncol*. 2012;30(7):735-741.
17. Tang S, Shen H, Mao X, et al. FLT3-ITD with DNMT3A R882 double mutation is a poor prognostic factor in Chinese patients with acute myeloid leukemia after chemotherapy or allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol*. 2017.
18. Zhao XL, Li WJ, Ding J, et al. [Analysis of prognosis in acute myeloid leukemia treated with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2015;23(1):173-177.
19. Pavletic SZ, Kumar S, Mohty M, et al. NCI First International Workshop on the Biology, Prevention, and Treatment of Relapse after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: report from the Committee on the Epidemiology and Natural History of Relapse following Allogeneic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16(7):871-890.
20. Majhail NS, Brazauskas R, Hasebroek A, et al. Outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation for adolescent and young adults compared with children and older adults with acute myeloid leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18(6):861-873.
21. Todisco E, Ciceri F, Boschini C, et al. Factors predicting outcome after allogeneic transplant in refractory acute myeloid leukemia: a retrospective analysis of Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). *Bone Marrow Transplant*. 2017;52(7):955-961.
22. Warlick ED, Peffault de Latour R, Shanley R, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation outcomes in acute myeloid leukemia: similar outcomes regardless of donor type. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(2):357-363.
23. Armand P, Gibson CJ, Cutler C, et al. A disease risk index for patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2012;120(4):905-913.
24. Armand P, Kim HT, Logan BR, et al. Validation and refinement of the Disease Risk Index for allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2014;123(23):3664-3671.

25. Lim AB, Roberts AW, Mason K, Bajel A, Szer J, Ritchie DS. Validating the allogeneic stem cell transplantation disease risk index: sample size, follow-up, and local data are important. *Transplantation*. 2015;99(1):128-132.
26. Castermans E, Hannon M, Dutrieux J, et al. Thymic recovery after allogeneic hematopoietic cell transplantation with non-myeloablative conditioning is limited to patients younger than 60 years of age. *Haematologica*. 2011;96(2):298-306.
27. Saglio F, Cena S, Berger M, et al. Association between thymic function and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation outcome: results of a pediatric study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(6):1099-1105.
28. Ringden O, Labopin M, Beelen DW, et al. Bone marrow or peripheral blood stem cell transplantation from unrelated donors in adult patients with acute myeloid leukaemia, an Acute Leukaemia Working Party analysis in 2262 patients. *J Intern Med*. 2012;272(5):472-483.
29. Rashidi A, Linden MA, DeFor TE, et al. History of consolidation is prognostic in AML patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation in minimal residual disease-negative first complete remission. *Am J Hematol*. 2017.
30. Robin M, Porcher R, Ades L, et al. Matched unrelated or matched sibling donors result in comparable outcomes after non-myeloablative HSCT in patients with AML or MDS. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48(10):1296-1301.
31. Denz U, Bertz H, Ihorst G, Wasch R, Finke J. Improved outcome in relapsed and refractory myeloid malignancies for unrelated vs related donor allogeneic peripheral blood-derived hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45(8):1309-1315.
32. Lee SJ, Klein J, Haagenson M, et al. High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood*. 2007;110(13):4576-4583.
33. Laughlin MJ, Eapen M, Rubinstein P, et al. Outcomes after transplantation of cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with leukemia. *N Engl J Med*. 2004;351(22):2265-2275.
34. Malard F, Milpied N, Blaise D, et al. Effect of graft source on unrelated donor hemopoietic stem cell transplantation in adults with acute myeloid leukemia after reduced-intensity or nonmyeloablative conditioning: a study from the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(6):1059-1067.
35. Bashey A, Zhang X, Sizemore CA, et al. T-cell-replete HLA-haploidentical hematopoietic transplantation for hematologic malignancies using post-transplantation cyclophosphamide results in outcomes equivalent to those of contemporaneous HLA-matched related and unrelated donor transplantation. *J Clin Oncol*. 2013;31(10):1310-1316.
36. Geethakumari PR, Leiby B, Nair R, et al. Higher rates of relapse in maternal recipients of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation from adult offspring donors for AML and myelodysplastic syndrome. *Bone Marrow Transplant*. 2017.

37. Farag SS, Fehniger TA, Ruggeri L, Velardi A, Caligiuri MA. Natural killer cell receptors: new biology and insights into the graft-versus-leukemia effect. *Blood*. 2002;100(6):1935-1947.
38. Ruggeri L, Capanni M, Casucci M, et al. Role of natural killer cell alloreactivity in HLA-mismatched hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 1999;94(1):333-339.
39. Cooley S, Trachtenberg E, Bergemann TL, et al. Donors with group B KIR haplotypes improve relapse-free survival after unrelated hematopoietic cell transplantation for acute myelogenous leukemia. *Blood*. 2009;113(3):726-732.
40. Shimoni A, Vago L, Bernardi M, et al. Missing HLA C group 1 ligand in patients with AML and MDS is associated with reduced risk of relapse and better survival after allogeneic stem cell transplantation with fludarabine and treosulfan reduced toxicity conditioning. *Am J Hematol*. 2017.
41. Schmidt-Hieber M, Labopin M, Beelen D, et al. CMV serostatus still has an important prognostic impact in de novo acute leukemia patients after allogeneic stem cell transplantation: a report from the Acute Leukemia Working Party of EBMT. *Blood*. 2013;122(19):3359-3364.
42. Russell JA, Larratt L, Brown C, et al. Allogeneic blood stem cell and bone marrow transplantation for acute myelogenous leukemia and myelodysplasia: influence of stem cell source on outcome. *Bone Marrow Transplant*. 1999;24(11):1177-1183.
43. Nagler A, Labopin M, Shimoni A, et al. Mobilized peripheral blood stem cells compared with bone marrow from HLA-identical siblings for reduced-intensity conditioning transplantation in acute myeloid leukemia in complete remission: a retrospective analysis from the Acute Leukemia Working Party of EBMT. *Eur J Haematol*. 2012;89(3):206-213.
44. Randolph SS, Gooley TA, Warren EH, Appelbaum FR, Riddell SR. Female donors contribute to a selective graft-versus-leukemia effect in male recipients of HLA-matched, related hematopoietic stem cell transplants. *Blood*. 2004;103(1):347-352.
45. Gupta V, Tallman MS, He W, et al. Comparable survival after HLA-well-matched unrelated or matched sibling donor transplantation for acute myeloid leukemia in first remission with unfavorable cytogenetics at diagnosis. *Blood*. 2010;116(11):1839-1848.
46. Aoudjhane M, Labopin M, Gorin NC, et al. Comparative outcome of reduced intensity and myeloablative conditioning regimen in HLA identical sibling allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for patients older than 50 years of age with acute myeloblastic leukaemia: a retrospective survey from the Acute Leukemia Working Party (ALWP) of the European group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Leukemia*. 2005;19(12):2304-2312.
47. Martino R, Iacobelli S, Brand R, 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):836-846.

48. Shimoni A, Hardan I, Shem-Tov N, 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.
49. Martino R, de Wreede L, Fiocco M, et al. Comparison of conditioning regimens of various intensities for allogeneic hematopoietic SCT using HLA-identical sibling donors in AML and MDS with <10% BM blasts: a report from EBMT. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48(6):761-770.
50. Kroger N, Iacobelli S, Franke GN, et al. Dose-Reduced Versus Standard Conditioning Followed by Allogeneic Stem-Cell Transplantation for Patients With Myelodysplastic Syndrome: A Prospective Randomized Phase III Study of the EBMT (RICMAC Trial). *J Clin Oncol*. 2017;35(19):2157-2164.
51. Scott BL, Pasquini MC, Logan BR, et al. Myeloablative Versus Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. *J Clin Oncol*. 2017;35(11):1154-1161.
52. Blaise D, Tabrizi R, Boher JM, et al. Randomized study of 2 reduced-intensity conditioning strategies for human leukocyte antigen-matched, related allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: prospective clinical and socioeconomic evaluation. *Cancer*. 2013;119(3):602-611.
53. Malard F, Labopin M, Stuhler G, et al. Sequential Intensified Conditioning Regimen Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Adult Patients with Intermediate- or High-Risk Acute Myeloid Leukemia in Complete Remission: A Study from the Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23(2):278-284.
54. Mohty M, Malard F, Blaise D, et al. Sequential regimen of clofarabine, cytosine arabinoside and reduced-intensity conditioned transplantation for primary refractory acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2017;102(1):184-191.
55. Paubelle E, Ducastelle-Lepretre S, Labussiere-Wallet H, et al. Fractionated gemtuzumab ozogamicin combined with intermediate-dose cytarabine and daunorubicin as salvage therapy in very high-risk AML patients: a bridge to reduced intensity conditioning transplant? *Ann Hematol*. 2017;96(3):363-371.
56. Ringden O, Labopin M, Schmid C, et al. Sequential chemotherapy followed by reduced-intensity conditioning and allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in adult patients with relapse or refractory acute myeloid leukaemia: a survey from the Acute Leukaemia Working Party of EBMT. *Br J Haematol*. 2017;176(3):431-439.
57. Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, et al. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood*. 1990;75(3):555-562.
58. Maraninchi D, Gluckman E, Blaise D, et al. Impact of T-cell depletion on outcome of allogeneic bone-marrow transplantation for standard-risk leukaemias. *Lancet*. 1987;2(8552):175-178.

59. Soiffer RJ, Lerademacher J, Ho V, et al. Impact of immune modulation with anti-T-cell antibodies on the outcome of reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies. *Blood*. 2011;117(25):6963-6970.
60. Baron F, Labopin M, Blaise D, et al. Impact of in vivo T-cell depletion on outcome of AML patients in first CR given peripheral blood stem cells and reduced-intensity conditioning allo-SCT from a HLA-identical sibling donor: a report from the Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49(3):389-396.
61. Bacigalupo A, Lamparelli T, Bruzzi P, et al. Antithymocyte globulin for graft-versus-host disease prophylaxis in transplants from unrelated donors: 2 randomized studies from Gruppo Italiano Trapianti Midollo Osseo (GITMO). *Blood*. 2001;98(10):2942-2947.
62. Walker I, Panzarella T, Couban S, et al. Pretreatment with anti-thymocyte globulin versus no anti-thymocyte globulin in patients with haematological malignancies undergoing haemopoietic cell transplantation from unrelated donors: a randomised, controlled, open-label, phase 3, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(2):164-173.
63. Kroger N, Solano C, Wolschke C, et al. Antilymphocyte Globulin for Prevention of Chronic Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med*. 2016;374(1):43-53.
64. Elmaagacli AH, Steckel NK, Koldehoff M, et al. Early human cytomegalovirus replication after transplantation is associated with a decreased relapse risk: evidence for a putative virus-versus-leukemia effect in acute myeloid leukemia patients. *Blood*. 2011;118(5):1402-1412.
65. Hilal T, Slone S, Peterson S, Bodine C, Gul Z. Cytomegalovirus reactivation is associated with a lower rate of early relapse in myeloid malignancies independent of in-vivo T cell depletion strategy. *Leuk Res*. 2017;57:37-44.
66. Weiden PL, Sullivan KM, Flournoy N, Storb R, Thomas ED, Seattle Marrow Transplant T. Antileukemic effect of chronic graft-versus-host disease: contribution to improved survival after allogeneic marrow transplantation. *N Engl J Med*. 1981;304(25):1529-1533.
67. Thepot S, Zhou J, Perrot A, et al. The graft-versus-leukemia effect is mainly restricted to NIH-defined chronic graft-versus-host disease after reduced intensity conditioning before allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia*. 2010;24(11):1852-1858.
68. Baron F, Labopin M, Niederwieser D, et al. Impact of graft-versus-host disease after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia: a report from the Acute Leukemia Working Party of the European group for blood and marrow transplantation. *Leukemia*. 2012;26(12):2462-2468.
69. Storb R, Gyurkocza B, Storer BE, et al. Graft-versus-host disease and graft-versus-tumor effects after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2013;31(12):1530-1538.
70. Weisdorf D, Zhang MJ, Arora M, Horowitz MM, Rizzo JD, Eapen M. Graft-versus-host disease induced graft-versus-leukemia effect: greater impact on relapse and disease-free survival after reduced intensity conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18(11):1727-1733.

71. Jourdan E, Boissel N, Chevret S, et al. Prospective evaluation of gene mutations and minimal residual disease in patients with core binding factor acute myeloid leukemia. *Blood*. 2013;121(12):2213-2223.
72. Gorello P, Cazzaniga G, Alberti F, et al. Quantitative assessment of minimal residual disease in acute myeloid leukemia carrying nucleophosmin (NPM1) gene mutations. *Leukemia*. 2006;20(6):1103-1108.
73. Zhao XS, Jin S, Zhu HH, et al. Wilms' tumor gene 1 expression: an independent acute leukemia prognostic indicator following allogeneic hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(4):499-507.
74. Zhou Y, Othus M, Araki D, et al. Pre- and post-transplant quantification of measurable ('minimal') residual disease via multiparameter flow cytometry in adult acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2016;30(7):1456-1464.
75. Bastos-Oreiro M, Perez-Corral A, Martinez-Laperche C, et al. Prognostic impact of minimal residual disease analysis by flow cytometry in patients with acute myeloid leukemia before and after allogeneic hemopoietic stem cell transplantation. *Eur J Haematol*. 2014;93(3):239-246.
76. Tarlock K, Chang B, Cooper T, et al. Sorafenib treatment following hematopoietic stem cell transplant in pediatric FLT3/ITD acute myeloid leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(6):1048-1054.
77. Barrios M, Jimenez-Velasco A, Roman-Gomez J, et al. Chimerism status is a useful predictor of relapse after allogeneic stem cell transplantation for acute leukemia. *Haematologica*. 2003;88(7):801-810.
78. Rettinger E, Willasch AM, Kreyenberg H, et al. Preemptive immunotherapy in childhood acute myeloid leukemia for patients showing evidence of mixed chimerism after allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2011;118(20):5681-5688.
79. Beck JF, Klingebiel T, Kreyenberg H, et al. [Relapse of childhood ALL, AML and MDS after allogeneic stem cell transplantation can be prevented by donor lymphocyte infusion in a critical stage of increasing mixed chimerism]. *Klin Padiatr*. 2002;214(4):201-205.
80. Schmid C, Labopin M, Nagler A, et al. Treatment, risk factors, and outcome of adults with relapsed AML after reduced intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2012;119(6):1599-1606.
81. Pollyea DA, Artz AS, Stock W, et al. Outcomes of patients with AML and MDS who relapse or progress after reduced intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2007;40(11):1027-1032.
82. Barrett AJ, Battiwalla M. Relapse after allogeneic stem cell transplantation. *Expert Rev Hematol*. 2010;3(4):429-441.

83. Thanarajasingam G, Kim HT, Cutler C, et al. Outcome and prognostic factors for patients who relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19(12):1713-1718.
84. Devillier R, Crocchiolo R, Etienne A, et al. Outcome of relapse after allogeneic stem cell transplant in patients with acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2013;54(6):1228-1234.
85. Bejanyan N, Oran B, Shanley R, et al. Clinical outcomes of AML patients relapsing after matched-related donor and umbilical cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49(8):1029-1035.
86. Kekre N, Kim HT, Thanarajasingam G, et al. Efficacy of immune suppression tapering in treating relapse after reduced intensity allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2015;100(9):1222-1227.
87. Schmid C, Labopin M, Nagler A, et al. Donor lymphocyte infusion in the treatment of first hematological relapse after allogeneic stem-cell transplantation in adults with acute myeloid leukemia: a retrospective risk factors analysis and comparison with other strategies by the EBMT Acute Leukemia Working Party. *J Clin Oncol*. 2007;25(31):4938-4945.
88. Ruutu T, de Wreede LC, van Biezen A, et al. Second allogeneic transplantation for relapse of malignant disease: retrospective analysis of outcome and predictive factors by the EBMT. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(12):1542-1550.
89. Christopheit M, Kuss O, Finke J, et al. Second allograft for hematologic relapse of acute leukemia after first allogeneic stem-cell transplantation from related and unrelated donors: the role of donor change. *J Clin Oncol*. 2013;31(26):3259-3271.
90. Shaw BE, Mufti GJ, Mackinnon S, et al. Outcome of second allogeneic transplants using reduced-intensity conditioning following relapse of haematological malignancy after an initial allogeneic transplant. *Bone Marrow Transplant*. 2008;42(12):783-789.
91. Shimizu H, Hatsumi N, Takada S, Sakura T. Haploidentical stem cell transplantation for acute leukemia patients who experienced early relapse within one year after the first transplantation. *Transplant Proc*. 2014;46(10):3611-3615.
92. Tischer J, Engel N, Fritsch S, et al. Second haematopoietic SCT using HLA-haploidentical donors in patients with relapse of acute leukaemia after a first allogeneic transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49(7):895-901.
93. Kekre N, Koreth J. Novel strategies to prevent relapse after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukaemia and myelodysplastic syndromes. *Curr Opin Hematol*. 2015;22(2):116-122.
94. Tsigotis P, Byrne M, Schmid C, et al. Relapse of AML after hematopoietic stem cell transplantation: methods of monitoring and preventive strategies. A review from the ALWP of the EBMT. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(11):1431-1438.

95. Craddock C, Jilani N, Siddique S, et al. Tolerability and Clinical Activity of Post-Transplantation Azacitidine in Patients Allografted for Acute Myeloid Leukemia Treated on the RICAZA Trial. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(2):385-390.
96. Battipaglia G, Ruggeri A, Massoud R, et al. Efficacy and feasibility of sorafenib as a maintenance agent after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for Fms-like tyrosine kinase 3-mutated acute myeloid leukemia. *Cancer*. 2017;123(15):2867-2874.
97. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, 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.
98. Shulman HM, Sullivan KM, Weiden PL, et al. Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. *Am J Med*. 1980;69(2):204-217.
99. Shem-Tov N, Saraceni F, Danylesko I, et al. Isolated Extramedullary Relapse of Acute Leukemia after Allogeneic Stem Cell Transplantation: Different Kinetics and Better Prognosis than Systemic Relapse. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23(7):1087-1094.
100. Malard F, Szydlo RM, Brissot E, et al. Impact of cyclosporine-A concentration on the incidence of severe acute graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16(1):28-34.
101. Zeighami S, Hadjibabaie M, Ashouri A, et al. Assessment of cyclosporine serum concentrations on the incidence of acute graft versus host disease post hematopoietic stem cell transplantation. *Iran J Pharm Res*. 2014;13(1):305-312.
102. Olsson R, Remberger M, Hassan Z, Omazic B, Mattsson J, Ringden O. GVHD prophylaxis using low-dose cyclosporine improves survival in leukaemic recipients of HLA-identical sibling transplants. *Eur J Haematol*. 2010;84(4):323-331.
103. De Freitas T, Markt S, Piemontese S, et al. High rate of hematological responses to sorafenib in FLT3-ITD acute myeloid leukemia relapsed after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Haematol*. 2016;96(6):629-636.
104. Schiller GJ, Tuttle P, Desai P. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in FLT3-ITD-Positive Acute Myelogenous Leukemia: The Role for FLT3 Tyrosine Kinase Inhibitors Post-Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(6):982-990.
105. Wolleschak D, Mack TS, Perner F, et al. Clinically relevant doses of FLT3-kinase inhibitors quizartinib and midostaurin do not impair T-cell reactivity and function. *Haematologica*. 2014;99(6):e90-93.
106. Chen YB, Li S, Lane AA, et al. Phase I trial of maintenance sorafenib after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for fms-like tyrosine kinase 3 internal tandem duplication acute myeloid leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(12):2042-2048.

107. Antar A, Kharfan-Dabaja MA, Mahfouz R, Bazarbachi A. Sorafenib Maintenance Appears Safe and Improves Clinical Outcomes in FLT3-ITD Acute Myeloid Leukemia After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015;15(5):298-302.

108. Jedlickova Z, Schmid C, Koenecke C, et al. Long-term results of adjuvant donor lymphocyte transfusion in AML after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(5):663-667.

I) Liste des figures

Figure 1 : OS selon DRI ²⁴	15
Figure 2 : Survie des patients à la rechute	30
Figure 3 : Survie en fonction de la date de rechute	31
Figure 4 : Survie en fonction de la date de rechute	32
Figure 5 : Survie en fonction de la réponse à l'arrêt de l'immunosuppression	33
Figure 6 : Lignes de traitement à la rechute	35
Figure 7 : Survie en fonction de la réponse au traitement	36
Figure 8 : Survie en cas d'administration de DLI	37
Figure 9 : Survie des patients recevant une chimiothérapie plus ou moins associée à des DLI	37
Figure 10 : Survie selon la mutation FLT3	38

II) Liste des tableaux

Tableau 1 : Risque cytogénétique adaptée selon Dohner ⁵	12
Tableau 2 : Risque cytogénétique adaptée selon Dohner ¹³	12
Tableau 3 : Lignes extraites de la publication d'Armand ²⁴	14
Tableau 4 : Chimiothérapie d'induction	27
Tableau 5 : Caractéristiques des patients	28
Tableau 6 : Caractéristiques des patients répondant à l'arrêt de l'immunosuppression	33
Tableau 7 : Chimiothérapies utilisées en 1 ^e ligne	35
Tableau 8 : Caractéristiques des patients vivants	39

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

Rechute cytologique de Leucémie Aiguë Myéloblastique en post allogreffe

L'allogreffe de Cellules Souches Hématopoïétiques (ACSH) est une immunothérapie utilisée dans le traitement des leucémies aiguë myéloblastiques (LAM). Malgré les progrès faits dans les procédures de greffe, la rechute demeure la principale cause de mortalité après la greffe. La survie des patients rechutant en post allogreffe est rarement décrite et les traitements utilisés à la rechute sont rarement comparés. Le but de notre travail est d'analyser le devenir des patients rechutant d'une LAM en post allogreffe et de rechercher des facteurs associés à une meilleure survie. Nous avons recueilli les données de 100 patients entre janvier 2005 et décembre 2014. Le délai médian entre la greffe et la rechute était de 123.5 jours (11-2726) et la survie de ces patients était de 24% à 1 an et 13% à 2 ans à partir de la rechute. Sept patients ont répondu à l'arrêt de l'immunosuppression et 19 patients ont répondu à un 1^{er} traitement comprenant une radiothérapie, une chimiothérapie ou une association entre chimiothérapie et DLI. Les patients recevant une association de chimiothérapie et DLI répondaient mieux que les patients qui recevaient uniquement une chimiothérapie avec un bénéfice sur la survie. Aucun des patients présentant une mutation de FLT3 n'a répondu au traitement. Les facteurs associés à une augmentation de la survie étaient l'âge, le sexe et la réponse aux traitements. Ce travail confirme la sévérité de la rechute en post greffe.

Acute Myeloblastic Leukemia relapse after allogeneic stem cell transplantation

Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is a curative option for acute myeloid leukaemia (AML). A major improvement of conditioning regimen has been realized in the last two decades. Unfortunately, relapse remains the main cause of death. Only few studies analyzed the survival of patients presenting with post-HSCT AML relapse and their treatment options. The purpose of this study was to analyze the survival of patients with post-HSCT AML relapse, to describe the treatment options and to search for factors associated with poor prognosis at relapse. In this study, we collected the data on all patients transplanted between January 2005 and December 2014 and showing AML relapse after HSCT. 100 patients relapsed with a median time from transplant of 123.5 days (11-2726 days). The 1 and 2 year overall survival rate was 24% and 13% respectively. Seven patients responded to immunosuppression tapering and 19 patients to first line treatment containing radiotherapy, chemotherapy and or DLI (Donor Lymphocyte Infusion). Patients receiving an association of chemotherapy and DLI showed a better response and a better survival compared to chemotherapy alone. Patients with FLT3 mutation did not respond to conventional treatment. Factors leading to better survival at relapse were age, gender and treatment response. This study confirmed the severity of AML relapsing after HSCT.

Mots-clés : Leucémie aiguë myéloblastique, rechute, allogreffe, survie