



HAL
open science

Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans les leucémies aiguës myéloïdes pédiatriques : étude rétrospective et monocentrique

Camille Léglise

► **To cite this version:**

Camille Léglise. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans les leucémies aiguës myéloïdes pédiatriques : étude rétrospective et monocentrique. *Pédiatrie*. 2020. dumas-03116436

HAL Id: dumas-03116436

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03116436>

Submitted on 20 Jan 2021

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.



UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE
FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN
MEDECINE

Thèse n° 2020 - 179

**Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques
dans les leucémies aiguës myéloïdes pédiatriques :
étude rétrospective et monocentrique**

Présentée et soutenue publiquement le 29 octobre 2020

Par **Melle Camille LEGLISE**

JURY

Monsieur le Professeur Patrick Berquin

PRESIDENT

Monsieur le Professeur Jean-Hugues Dalle

DIRECTEUR

Monsieur le Professeur Jean-Pierre Marolleau

MEMBRE DU JURY

Monsieur le Docteur Thomas Boyer

MEMBRE DU JURY

A MON PRESIDENT DU JURY,

MONSIEUR LE PROFESSEUR PATRICK BERQUIN

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (Pédiatrie)

Responsable du centre d'activité « neurologie pédiatrique »

Président de la commission médicale d'établissement

Pôle « Femme-Couple-Enfant »

Amiens

De me faire l'honneur de présider ce jury,

De m'avoir accompagnée pendant mon internat et pour l'ensemble de vos conseils prodigués,

De m'avoir toujours soutenue dans mes choix,

Merci pour votre bienveillance,

Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon plus profond respect.

A MON JURY DE THESE,

MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN-PIERRE MAROLLEAU

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (hématologie, transfusion)

Chef de service d'hématologie clinique et de thérapie cellulaire

Chef du pôle « Oncopôle »

Amiens

D'avoir accepté avec beaucoup de gentillesse de juger cette thèse, j'en suis honorée.

Votre expertise en hématologie et sur le greffe est un atout important pour juger ce travail,

Bien que l'âge des patients inclus soit légèrement inférieur à ceux que vous avez l'habitude de traiter,

Je vous prie de trouver ici l'expression de mes remerciements et soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect

MONSIEUR LE DOCTEUR THOMAS BOYER

Maitre de Conférence des Universités – Praticien Hospitalier

Hématologie

Amiens

D'avoir accepté mon invitation à ce jury de thèse,

De faire perdurer la collaboration entre cliniciens et biologistes,

De faire vivre le projet « Génotoxicité »

Merci pour ta bonne humeur et ta disponibilité,

J'espère que l'avènement de cette thèse nous permettra de nous côtoyer à nouveau !

A MON DIRECTEUR DE THESE,

MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN-HUGUES DALLE

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (Pédiatrie)

Service d'Hématologie et Immunologie pédiatrique (hôpital Robert Debré)

Directeur du programme de Greffes et cellules souches hématopoïétiques

Paris

De m'avoir accueillie dans votre service,

De m'avoir proposé ce travail et d'avoir veillé à sa réalisation,

De l'avoir dirigé et rendu souple et agréable,

Pour votre disponibilité, votre encadrement tant sur ce travail que pour la prise en charge des patients dans le service.

Enfin, merci de votre bienveillance à mon égard.

C'était un véritable honneur de vous avoir comme directeur de thèse et comme professeur.

A Alexandre VALLEE :

Merci pour ton aide précieuse dans la réalisation de ce travail, ton extrême disponibilité et gentillesse, tes conseils. Sois assuré de ma profonde reconnaissance.

A toutes les personnes qui ont participé à ma formation

Vous m'avez fait aimer la médecine et adorer l'hématologie. Merci à tous pour votre patience, votre pédagogie et votre soutien. J'ai beaucoup appris de chacun de vous.

Dr Devoldère, Pr Djeddi, Valérie, Anne, Leslie, Charlotte, Antoine.

A toute la bande d'HEMATIM :

Merci d'avoir accepté une pédiatre au sein de votre équipe, de m'avoir initiée aux plaisirs et à la frustration de la recherche et de m'avoir fait aimer ça ! Certes cette unité est petite, mais elle est riche de savoir, de personnes hautement compétentes et désireuses de transmettre, de qualités humaines.

Loic, Yohann, Hakim, Jessica, Emilie, Aya, Louison, Pascal.

Nicolas et Alexis : Mes petits picards préférés, je sais qu'accepter une pédiatre parmi vous a été difficile et que vous avez pris sur vous ! Merci d'être mes amis, mes coaches, mes psychologues, mes relecteurs d'articles à 2h du matin, mais surtout merci pour tous ces apéros impromptus !! Votre soutien, à tous les deux, m'est indispensable.

A toutes les équipes d'oncologie et hématologie pédiatrique,

A toutes les infirmières, aux secrétaires, je vous suis reconnaissance pour votre confiance, vos conseils et votre gentillesse à mon égard mais aussi envers les patients. Merci pour ce travail que vous accomplissez chaque jour.

A mes collègues internes amiénois et parisiens

Merci d'avoir accueillie l'apatride que je suis ! De m'avoir fait découvrir les beautés de la Somme pour les uns et redécouvrir les joies de la vie parisienne pour les autres.

Merci à mon équipe de choc parisienne pour m'avoir soutenue, malgré la fatigue, pendant tout ce dernier semestre, de m'avoir encouragée à mener à bien mes (trop) nombreux projets.

Mention spéciale pour **Solène G** et **Sophie C.** : merci pour tous ces moments de confidences, d'amitié et de complicité ! Gardez toutes les deux les qualités humaines qui vous animent et qui vous assurent de devenir de grandes pédiatres.

A MA GRAND-MERE :

Qui nous a quitté il y a un mois et qui aurait tant voulu être présente. Ce jour tu l'attendais avec impatience, pour connaître ma vie « d'après » comme tu disais, une vie où je penserais un peu plus à moi et moins au travail ! Mais comme pour toi à l'époque, « quand le travail est un plaisir, la vie est belle ! » J'espère que tu es fière de moi d'où tu es.

A MES PARENTS ET A MA SOEUR :

Merci à vous d'être là, de toujours croire en moi et de m'apporter votre soutien à chaque étape de ma vie et à chaque décision difficile.

Malgré le tempérament méditerranéen qui anime nos réunions, je mesure la chance d'être votre fille, d'être aussi bien entourée et aimée depuis toujours. Je suis fière de votre réussite et épanouissement professionnel à tous les deux. Votre parcours a toujours été un modèle pour moi et je me souhaite d'avoir, ne serait-ce, qu'un dixième de votre succès !

AU GROUPE DES BIOTYS :

Mes amies, mon crew, mes piliers. 10 ans d'amitié commencée autour d'une association de solidarité (officiellement) mais surtout de festivités (en réalité) !! 10 ans de fou-rires à 8, de partage, de soutien, de voyages et maintenant de mariages. J'espère que nous continuerons à grandir ensemble. Aux années à venir et aux surprises qu'elles nous réservent !

A ma Clara : Difficile de définir ce lien indéfectible qui nous unie, dans la joie ou la mauvaise humeur !! Merci d'être constamment là, l'une pour l'autre. Que la distance ne nous sépare jamais.

TABLES DES MATIERES :

I.	INTRODUCTION	12
II.	METHODES	15
	1. Population de l'étude	15
	2. Traitement	16
	3. Régime de conditionnement	17
	4. Prophylaxie de la GVH et de la Maladie veino-occlusive	17
	5. Reconstitution hématopoïétique	17
	6. Méthodes statistiques	18
III.	RESULTATS	19
	1. Caractéristiques de la population	19
	2. Reconstitution hématopoïétique et chimérisme	22
	3. Devenir post-greffe	22
	a. GVH aigue et GVH chronique	22
	b. Maladie veino-occlusive et infections	24
	c. Rechute et mortalité non liée à la rechute	25
	4. Analyses de survie	28
	a. Survie globale et survie sans progression	28
	b. Survie combinée sans GVH et sans rechute	33
IV.	DISCUSSION	37
V.	CONCLUSION	42
VI.	BIBLIOGRAPHIE	43
VII.	ANNEXES	46

LISTE DES TABLEAUX :

- **Tableau 1** : Analyse descriptive de la population. **20**
- **Tableau 2** : Complications infectieuses post allogreffe de cellules souches hématopoïétiques **24**
- **Tableau 3** : Analyses univariées de la probabilité de survie globale et survie sans progression à 3 ans **30**
- **Tableau 4** : Analyse multivariée de la survie globale et survie sans progression à 3 ans **32**
- **Tableau 5** : Analyses univariées de la probabilité de survie combinée sans GVH et sans rechute à 3 ans **34**
- **Tableau 6** : Analyse multivariée de la survie combinée sans GVH et sans rechute à 3 ans **36**

LISTE DES FIGURES :

- **Figure 1 :** Incidences cumulatives à 3 ans de GVH aigue et de GVH chronique **23**
- **Figure 2 :** Incidences cumulatives à 3 ans de rechute **26**
- **Figure 3 :** Incidences cumulatives à 3 ans de mortalité non liée à la rechute **27**
- **Figure 4 :** Probabilités de Survie Globale et survie sans progression à 3 ans de suivi **29**
- **Figure 5 :** Probabilités de Survie Globale, de survie sans progression, de survie combinée sans GVH et sans rechute à 3 ans de suivi **33**

LISTES DES ANNEXES :

- **Annexe 1 :** Valeur pronostique des anomalies cytogénétiques d'après la classification ELN pédiatrique **46**

GLOSSAIRE DES ABREVIATIONS

AJA	Adolescents et jeunes adultes
BU	Busulfan
CBF	Core Binding Factor
CMV	Cytomégalovirus
CSH	Cellules souches hématopoïétiques
CSL	Cellule souche leucémique
CSP	Cellules souches périphériques
CY	Cyclophosphamide
DA	Donneur alternatif
DFS	Disease Free Survival – Survie sans progression
DLI	Donor lymphocyte infusion – Infusion de lymphocytes du donneur
DRI	Disease Risk index
DVA	Donneur vivant non apparenté
EFS	Event Free survival – Survie sans évènement
ELN	European Leukemia Net – Réseau européen leucémie
FAB	French American British
FLT3	Fms-related tyrosine kinase 3 gene
GCSH	Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques
GRFS	GVH Free Relapse Free survival - Survie combinée sans GVH et sans rechute
GVH	Graft versus host disease - Maladie du Greffon contre l'hôte
GVL	Graft versus leukemia – Effet du griffon contre la leucémie
HLA	Human leucocyte Antigen
ICT	Irradiation corporelle totale
ITD	Internal tandem duplication insertion
LAM	Leucémie aiguë myéloïde

MAC	MyeloAblative conditioning – conditionnement myéloablatif
MMF	Mycophénolate mofetil
MO	Moelle osseuse
MRD	Minimal residual disease – maladie résiduelle
MTX	Méthotrexate
MVO	Maladie veino-occlusive
NRM	Non Relapse Mortality – Mortalité non liée à la rechute
RC	Rémission complète
RIC	Reduced Intensity Conditioning – Conditionnement d'intensité réduite
SAL	Serum anti Lymphocytaire
SG	Survie globale
USP	Unité de sang placentaire

I. INTRODUCTION

Les Leucémies Aiguës Myéloblastiques (LAM) constituent un ensemble hétérogène de maladies caractérisées par une prolifération clonale et incontrôlée de cellules myéloïdes bloquées à un stade précoce de leur différenciation [1]. De cette prolifération blastique anormale, il résulte une insuffisance médullaire et une infiltration tumorale variables dans divers tissus de l'organisme. Le diagnostic repose sur des critères cytologiques et cytochimiques au sein des blastes de la moelle osseuse, définis dans la classification French American British (FAB) [2]. Une fois identifiées, la détermination du phénotype et la recherche d'anomalies récurrentes chromosomiques et moléculaires permettent une caractérisation précise du clone leucémique et apprécient le pronostic de la maladie [3]. La classification combinant les caractéristiques moléculaires et cytogénétiques a d'abord été élaborée chez l'adulte puis « adaptée » aux spécificités des maladies pédiatriques. Ainsi, la classification European Leukemia Net (ELN) pédiatrique permet de classer les LAM en trois groupes pronostiques : 1/ les leucémies de bas risque associées aux t (8 ; 21)(q22 ; q22), t (5 ; 17)(q22 ; q12) ou inv(16)(p13q22) / t (16 ; 16) ; 2/ les leucémies de haut risque avec monosomie 5 ou 7, inv(3) / t (3 ; 3)(q21 ; q26), t (6 ; 9)(p23 ; q34), remaniement du gène MLL en 11q23 avec t (6 ; 11)(q27 ; q23), t (10 ; 11)(p11.2 ; q23), t (4 ; 11)(q21 ; q23) ou anomalies complexes du caryotype (3 aberrations ou plus) ; 3/ les leucémies de risque intermédiaires avec les LAM à caryotype normal, les autres remaniements du gène MLL et toute autre anomalie ne répondant pas aux critères des deux autres groupes [3,4], (Annexe 1).

Chez l'enfant et l'adolescent, les LAM sont assez peu fréquentes avec une incidence mondiale de 7 cas par million d'enfants de moins de 15 ans [3]. En France, on dénombre environ 70 à 80 nouveaux cas par an, avec un pic d'incidence avant l'âge de 2 ans et après l'âge de 15 ans. Malgré sa faible incidence, cette hémopathie représente une cause de mortalité significative parmi les cancers de l'enfant. Pendant plusieurs décennies, le traitement des enfants atteints de LAM s'est considérablement amélioré notamment grâce à une poly chimiothérapie intensive, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et le développement des soins de support. La poly chimiothérapie intensive repose sur quatre cures associant des anthracyclines et des analogues de purines dont le but est d'éradiquer le clone leucémique [3]. La réponse au traitement est évaluée après chaque cure et la leucémie sera dite réfractaire en cas de persistance d'une blastose médullaire après deux cycles de chimiothérapie intensive.

Cependant, malgré des progrès constants dans la stratification du risque pronostic et dans l'ajustement des traitements administrés, certaines formes leucémiques ne peuvent être guéries par chimiothérapie seule et 35 à 45% des enfants rechutent. Ainsi tous patients confondus, la survie globale ne dépasse pas 70% à 5 ans, contre plus de 95% dans les LA lymphoblastiques [5]. Parmi les facteurs de rechute identifiés, les anomalies cytogénétiques et moléculaires au diagnostic et la réponse à la première ligne de traitement sont les deux facteurs les plus pertinents au diagnostic initial permettant de prédire la survie sans rechute [3, 6].

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) a considérablement amélioré le pronostic en diminuant le risque de rechute. Elle survient soit en première ligne en cas de facteur de mauvais pronostic identifié, soit en seconde ligne après rechute de la maladie (et remise en rémission). En effet, la GCSH est une immunothérapie active qui repose sur l'effet allo réactif du système immunitaire du donneur dirigé contre la leucémie du receveur, encore appelé Graft versus Leukemia (GVL). Au préalable, le receveur reçoit un « conditionnement » comportant une chimiothérapie, associée ou non à de la radiothérapie, dont l'action est à la fois anti-tumorale et immunosuppresseur, limitant le risque de rejet du greffon. Les CSH greffées du donneur vont ensuite donner naissance à une nouvelle hématopoïèse et un nouveau système immunitaire après un délai plus ou moins long. Ainsi, l'activité anti-tumorale de la greffe repose sur l'effet cytotoxique du conditionnement et sur l'effet GVL. Toutefois, cet effet bénéfique s'obtient parfois au prix d'une morbidité et d'une mortalité importantes liées à la toxicité du traitement [7]. Les cellules du système immunitaire du donneur peuvent notamment exercer une allo réactivité contre les tissus du receveur, c'est la réaction du greffon contre l'hôte ou « Graft Versus Host disease » (GVH). De plus, la période immédiate post-greffe est source d'une grande vulnérabilité infectieuse pour le receveur.

Ainsi le taux global de survie à 5 ans après GCSH varie de 40 à 55% selon les facteurs pronostics de la maladie et selon les pratiques de chaque centre greffeur. La survie sans événement est de 40% à 60%, avec 40% de mortalité toutes causes confondues [3, 8]. Les protocoles thérapeutiques évoluent ainsi constamment pour répondre à plusieurs impératifs : assurer une prise de greffe sur le long terme, délivrer une activité anti tumorale adéquate, en contrepartie d'une toxicité modérée [9].

Objectifs de l'étude :

Nous avons réalisé une étude rétrospective monocentrique, analysant l'expérience sur plus d'une décennie d'un centre greffeur français : le service d'hématologie de l'hôpital Robert Debré.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer le taux de survie globale (SG) et le taux de survie sans progression (Disease Free Survival DFS) chez des enfants de moins de 18 ans atteints de LAM et recevant une première GCSH en première ou énième ligne de traitement entre 2005 et 2019 à l'hôpital de Robert Debré, ainsi que de déterminer les facteurs pronostics sur les résultats du traitement.

Les objectifs secondaires étaient d'établir les incidences des complications survenant en post-allogreffe telles que la GVH aigue (GVHa), la GVH chronique (GVHc), la rechute. Nous avons également évalué la mortalité non liée à la rechute (non relapse mortality NRM) et la survie combinée sans rechute et sans GVH (GVH-free and Relapse Free Survival GRFS).

II. MATERIELS ET METHODES

1. Population de l'étude

Cette étude rétrospective et monocentrique a été réalisée au sein du service d'Hématologie et immunologie pédiatrique de l'hôpital universitaire parisien Robert Debré (GHU APHP Nord – Université de Paris).

Nous avons examiné les dossiers de tous les enfants ayant reçu une première GCSH entre le 1^{er} janvier 2005 et le 31 décembre 2019 dans cette unité en traitement d'une LAM, quels que soient l'indication de greffe ou le statut de rémission.

Le diagnostic de LAM était défini par une infiltration médullaire d'au moins 20% de blastes myéloïdes. Les 138 enfants inclus avaient tous moins de 18 ans au moment du diagnostic et présentaient soit une LAM *de novo*, soit une LAM secondaire à un traitement ou post-acutisation de syndrome myélodysplasique.

Les caractéristiques initiales de la leucémie ont été rapportées : atteinte neuro-méningée, forme sarcomateuse, hyperleucocytose. La classification FAB a été utilisée pour décrire l'aspect cytologique et cytochimique des blastes [2]. La classification ELN pédiatrique [3] (Annexe 1) stratifiait le risque cytogénétique en favorable, intermédiaire ou défavorable. Les caractéristiques moléculaires ont également été reportées.

Les critères d'exclusion étaient :

- Les patients recevant une 2nde ou 3^e GCSH après rejet ou rechute post-allogreffe
- Les patients atteints de leucémie aiguë bi phénotypique avec composante myéloïde
- Les patients avec un suivi post-greffe inférieur à 3 ans, sauf en cas de décès.

Les données ont été extraites de la base de données de l'hôpital Robert Debré, de courriers médicaux informatisés, de dossiers papiers d'hématologie (dossier médical) et des logiciels informatiques de biologie. Les données ont également été extraites de la base de données internationale ProMISe du groupe européen de greffe de moelle (EBMT) qui recense les données médicales et biologiques de tous les enfants greffés.

2. Traitement

Pour l'ensemble de nos patients, l'indication de GCSH était posée en cas de :

- Première rémission complète (RC1), en cas de facteurs cytogénétiques et/ou moléculaires de mauvais pronostic identifiés et selon la disponibilité d'un donneur géno ou phénoïdentique. La RC a été définie comme la présence <5% de blastes leucémiques avec des cellules hématopoïétiques normalement régénérées dans la moelle osseuse, visualisées en microscopie optique.
- Rémission partielle (< 20% de cellules leucémiques dans la moelle osseuse) ou de maladie réfractaire primaire (> 20% de cellules leucémiques dans la moelle osseuse) lors d'une mauvaise réponse au traitement de première ligne
- Deuxième rémission complète ou plus (RC >1) en cas de RC obtenue au décours d'une rechute de la maladie après une première ou une énième ligne de traitement. La rechute était définie comme « précoce » si la rechute survenait dans les 12 mois suivant le diagnostic, « tardive » si la rechute survenait 12 mois après.

La première ligne de chimiothérapie était composée essentiellement d'aracytine et anthracyclines. Les patients ayant rechuté étaient traités par une combinaison variable de fludarabine, aracytine, anthracyclines et gemtuzumab ozogamycine.

Les sources de cellules souches incluaient les CSH de la moelle osseuse (MO), du sang périphérique (CSP), d'unité de sang placentaire (USP). Le choix de la source était à la discrétion du médecin greffeur.

L'histocompatibilité entre toutes les paires donneur-receveur a été déterminée par typage moléculaire à haute résolution de HLA-A (Human Leucocyte Antigen), HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1 et HLA-DQB1 lorsque le patient était greffé en moelle ou en CSP et en biologie moléculaire de moyenne définition en classe I et haute résolution en classe II pour les patients greffés avec un sang placentaire.

Le donneur était défini comme apparié en cas de HLA identique avec le receveur :

- Soit génoidentique : quand il s'agissait d'un membre de la fratrie du patient
- Soit donneur vivant non apparenté (DVA) en cas de donneur vivant apparié (MO ou CSP HLA 10/10, USP 6/6 jusqu'à 2016, USP 8/8 à partir de 2017)

Le donneur était qualifié de donneur alternatif (DA) en cas de mismatch sur une ou plusieurs allèles (donneur vivant non apparenté de MO ou CSP < 10/10, USP < 6/6 jusqu'à 2016 et USP < 8/8 à partir de 2017, haplo identique).

3. Régime de conditionnement

Le régime de conditionnement de chaque patient dépendait du stade de la maladie, du type de donneur et des comorbidités. Les schémas thérapeutiques myéloablatifs (MAC) comprenaient du busulfan (équivalent 16 mg/kg dose total, adapté au poids corporel du patient conformément au RCP) et du cyclophosphamide 200 mg / kg, parfois associés à de la globuline anti-thymocyte de lapin 7,5 mg /kg. Des schémas thérapeutiques à toxicité réduite voire d'intensité réduite constitués de fludarabine (180 mg/m²), de busulfan à doses réduites (<8 mg/kg doses totales), parfois associés à de la globuline anti-thymocyte de lapin (9-12 mg/kg), ont été administrés à des patients présentant des comorbidités médicales (par exemple : Infection ou dysfonction d'organe).

4. Prophylaxie de la GVH et de la maladie veino-occlusive

La prophylaxie de la GVH était constituée de ciclosporine seule ou d'une combinaison de ciclosporine et de méthotrexate (MTX) +/- sérothérapie par sérum anti-lymphocytaire (SAL) de lapin pour les receveurs de MO et de CSP ; de ciclosporine et prednisolone ou mycophénolate mofetil (MMF) pour les receveurs d'USP. Le MTX était administré à la dose de 15 mg/m² aux jours 1, 3 et 5, associé d'acide folinique 10 mg/m² aux jours 2, 4 et 6. La ciclosporine intraveineuse a été initiée la veille de la greffe de cellules souches, avec des concentrations sériques cibles de 100 à 150 mg/mL. Chez les patients sans signe de GVH, la ciclosporine a été progressivement diminuée du jour 60 jusqu'au jour 100 pour les greffes géno-identiques et au maximum jusqu'au jour 180 pour les greffes non apparentées et/ou alternatives.

La prophylaxie de la maladie veino-occlusive (MVO) était assurée par de l'héparine 100 UI/kg jusqu'en 2012, puis par de l'acide urso-déoxycholique 150 mg/m²/j après cette date. En cas de facteur de risque majoré de MVO (en général pathologie hépatique, radiothérapie abdominale, traitement antérieur par gemtuzumab ozogamycine), le défibrotide était débuté dès la prophylaxie primaire à la dose de 25 mg/kg/j.

5. Reconstitution hématopoïétique :

La prise des polynucléaires neutrophiles est définie comme le premier des 3 jours consécutifs où le nombre absolu de neutrophiles dépassait $0,5 \times 10^9 / L$, et la prise de plaquettes est définie comme le premier des 7 jours consécutifs au cours desquels le nombre de plaquettes dépassait $50 \times 10^9 / L$ sans support transfusionnel. Le chimérisme a été évalué par la méthode de SSCP (single-strand conformation polymorphism), à un mois après la GCSH en général.

La GVH aiguë a été classée selon le système de Seattle [10] et la GVH chronique a été définie comme absente, limitée ou extensive [11]. Les patients ont été considérés comme évaluable pour la GVH aiguë s'ils ont survécu après la greffe et pour la GVH chronique s'ils ont survécu > 100 jours après la transplantation.

6. Méthodes statistiques

La survie globale (SG) a été calculée de la date de la greffe au moment du décès quelle qu'en soit la cause ou à la date du dernier contact. La survie sans progression (Disease Free survival DFS) a été calculée de la date de la greffe au premier événement de rechute ou décès par maladie, ou jusqu'au dernier suivi. La GRFS (GVHD-free Relapse-Free Survival) a été calculée de la date de la greffe au premier événement de GVH aiguë de grade III-IV, GVH chronique, de rechute ou de décès quelle que soit la cause. L'ensemble de ces variables a été estimé à 3 ans de suivi post GCSH.

La maladie aiguë du greffon contre l'hôte (GVHa), la GVH chronique (GVHc), la rechute et la mortalité non liée à la rechute (NRM) ont été calculées à l'aide d'estimations d'incidence cumulative, pour ajuster l'analyse des risques compétitifs [12].

Les variables catégorielles ont été présentées sous forme de nombres et de pourcentages, les variables continues ont été présentées sous forme de médianes et d'intervalles interquartiles (IQR). Les données ont été comparées à l'aide du test de Mann-Whitney pour les variables continues et le test exact de Fisher ou le test du Chi-deux de Pearson a été utilisé pour les variables catégorielles. Les probabilités de survie ont été analysées par la méthode des courbes de survie de Kaplan-Meier. Les variables avec une valeur $p < 0,20$ en analyse univariée ont été incluses dans les modèles de régression multivariée. Les facteurs affectant les résultats de survie, y compris l'âge au diagnostic et à la GCSH, le sexe, l'hyperleucocytose, l'atteinte neuroméningée, les anomalies cytogénétiques et moléculaires, le statut de la maladie avant la GCSH, la source des cellules souches, le type de donneur, la compatibilité HLA, la séroconvergence Cytomégalovirus (CMV), l'intensité du régime de conditionnement, le type de conditionnement, la prophylaxie de la GVH et les complications post allogreffe ont été analysés. Le modèle à risques proportionnels multivariés de Cox a été utilisé pour les rapports de risque (HR) avec des intervalles de confiance (IC) à 95%. La signification statistique était bilatérale et une valeur $p < 0,05$ était considérée comme significative. Les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (version 9.4; SAS Institute, Carry, NC).

III. RESULTATS

1. Caractéristiques des patients

Entre le 1^{er} janvier 2005 et le 31 décembre 2019, 138 patients ont reçu une première GCSH en traitement de LAM. Nous avons décidé d'arrêter une date limite d'inclusion au 31 septembre 2017 afin d'avoir un suivi suffisamment long pour répondre à nos principaux objectifs qui sont la survie globale et la survie sans maladie à 3 ans de la GCSH. Dès lors, 104 patients répondaient aux critères d'inclusion : soit en vie à 3 ans de suivi soit décédés avant cette date.

Les caractéristiques des patients et des greffes sont décrites dans le tableau 1. Le sexe ratio était d'environ 1 :1. L'âge médian au moment du diagnostic était de 7 ans (extrêmes : 1,6 à 12,5 ans), l'âge médian au moment de la GCSH était 7,9 ans (extrêmes de 2,5 à 13,2 ans) et la durée médiane du suivi était de 51 mois (extrêmes de 0,6 à 184 mois). La majorité des patients avaient une forme non sarcomateuse (80,8%), sans atteinte neuroméningée (70,2%) et le nombre initial de globules blancs était <50 000 / μ L chez 58,6% des patients. Tous les sous-types morphologiques selon la classification FAB étaient représentés, à l'exception de la forme M3 promyélocytaire (classiquement sans indication de greffe sauf en cas d'exceptionnelle rechute). Les sous-types M2, M4 et M5 étaient les plus fréquents. Une analyse cytogénétique a été réalisée chez tous les patients. 52 patients (50%) avaient une cytogénétique à risque intermédiaire, y compris t (9 ; 11), un caryotype normal et d'autres anomalies cytogénétiques non définies, tandis que 31 (29,8%) avaient une cytogénétique défavorable, dont - 7 / 7q, remaniement 11q23 à l'exception des t (9 ; 11), un caryotype complexe et t (6 ; 9). Les anomalies favorables les plus fréquemment retrouvées étaient les anomalies du CBF (t (8 ;21) et inv16). La duplication en tandem de FLT3 a été détectée chez 13,5% des patients en biologie moléculaire.

Toutes les GCSH ont été réalisées entre janvier 2005 et mai 2017. Sur les 104 patients finalement inclus, la majorité ont reçu une GCSH en situation de RC, dont 60 en RC1 et 40 en RC>1 en raison d'une rechute après une précédente ligne de traitement. Seulement 2 patients ont été greffés en situation de rémission partielle et 2 patients en situation réfractaire primaire. La première ligne de traitement consistait majoritairement en une association d'aracytine et anthracycline.

Les types de donneurs étaient les suivants : 40 (38,5%) patients ont été greffés à partir de donneurs génoidentiques, 23 (22,1%) de donneurs non apparentés HLA appariés et 38 (36,5%) de donneurs alternatifs. Aucun donneur alternatif n'était haploidentique. Les CSH de donneur étaient issues de MO pour 73 (70,2%) patients, de CSP pour 5 (4,8%) patients et d'USP pour 26 (25%) patients. La sélection des donneurs était prise par l'ensemble de l'équipe médicale de greffe. Un régime MAC basé sur le

busulfan et le cyclophosphamide a été administré chez 101 patients (97%), les 3 patients restants (<3%) ont reçu un schéma RIC en raison de leurs comorbidités.

Caractéristiques	Population N=104	
	N	%
Sexe		
Féminin	50	48,1%
Masculin	54	51,9%
Age au diagnostic		
<2 ans	29	27,9%
>10 ans	39	37,5%
2-10 ans	36	34,6%
Forme sarcomateuse initiale		
Non	84	80,8%
Oui	14	13,5%
ND	6	5,7%
Atteinte neuro-méningée initiale		
Non	73	70,2%
Oui	25	24,0%
ND	6	5,8%
Hyperleucocytose initiale		
Non	61	58,6%
Oui	37	35,6%
ND	6	5,8%
Classification FAB		
M0	6	5,8%
M1	15	14,4%
M2	22	21,2%
M4	17	16,4%
M5	30	28,8%
M6	1	0,9%
M7	7	6,7%
ND	6	5,8%
Cytogénétique		
CBF	15	14,4%
t(9 ;11)	8	7,7%
11q23 sauf t (9 ;11)	9	8,6%
-7/7q-	7	6,7%
Complexe	10	9,6%
Normal	30	28,9%
Autres	19	18,3%
ND	6	5,8%
Risque cytogénétique selon la classification ELN pédiatrique		
Favorable	15	14,4%
Intermédiaire	52	50,0%
Défavorable	31	29,8%
ND	6	5,8%
Biologie moléculaire : FLT3-ITD		
Positive	14	13,5%
Négative	86	82,7%
ND	4	3,8%
Statut de la maladie avant la GCSH		
RC 1	60	57,7%
Rémission partielle	2	1,9%
Réfractaire primaire	2	1,9%
>RC 1	40	38,5%

HLA match		
Génoïdétique	40	38,5%
Donneur vivant apparié non apparenté	23	22,1%
Donneur alternatif	38	36,5%
ND	3	2,9%
Source de CSH		
MO	73	70,2%
USP	26	25,0%
CSP	5	4,8%
Intensité de conditionnement		
RIC	3	2,9%
MAC	101	97,1%
Schéma de conditionnement		
BuCy	60	57,7%
BuCy-SAL	37	35,6%
Autres	7	6,7%
TBI (conditionnement)		
Non	95	91,3%
Oui	3	2,9%
ND	6	5,8%
Prévention GVH		
Ciclosporine	33	31,7%
Ciclosporine/Corticoïdes	14	13,5%
Ciclosporine/MMF	16	15,4%
Ciclosporine/MTX	38	36,5%
Autres	3	2,9%
Match ABO		
Match	66	63,5%
Mismatch	22	21,2%
ND	16	15,4%
Mismatch CMV		
Oui	41	39,4%
Non	61	58,7%
ND	2	1,9%
Mismatch EBV		
Oui	23	22,1%
Non	60	57,7%
ND	21	20,2%
Age médian au diagnostic	7.0	[1.6-12.5]
Age médian à la GCSH	7.9	[2.5 – 13.2]

Tableau 1 : Analyse descriptive de la population

Abréviations : FAB, French American British ; GCSH, allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ; RC1 : 1^{ère} rémission complète ; CSH, cellules souches hématopoïétiques ; MO : Moelle osseuse ; USP, Unité de sang placentaire ; CSP, cellules souches périphériques ; RIC : conditionnement d'intensité réduite (Reduced intensity conditioning) ; MAC, Conditionnement myéloablatif (Myeloablative conditioning) ; BuCy, busulfan-cyclophosphamide ; BuCy-SAL : Busulfan-Cyclophosphamide/SAL ; TBI, Irradiation corporelle totale (Total Body Irradiation) ; GVH : maladie du greffon contre l'hôte (Graft Versus Host) ; MMF, mycophénolate mofetil ; MTX, méthotrexate ; CMV, Cytomégalovirus ; EBV, Epstein-Barr Virus ; ND, Non déterminé.

2. Reconstitution hématopoïétique et chimérisme :

Chez les 100 patients évaluable, les délais médians de prise de greffe de neutrophiles et de plaquettes étaient respectivement de 20 jours (extrêmes de 11 à 47 jours) et de 32 jours (extrêmes de 13 à 99 jours). 4 patients ont connu un échec primaire de prise de greffe. Un patient est décédé au jour 15 d'une toxicité liée au régime de conditionnement, avant la prise ou reconstitution des neutrophiles et des plaquettes. Ce patient n'avait pas de comorbidité connue. Deux patients sont décédés à 2,5 mois post-greffe d'USP 4/6, d'infections non contrôlées (adénoviroses disséminées). Enfin, un patient a dû recevoir une greffe de sauvetage un mois après la première greffe, en raison d'une rechute précoce de la leucémie. Il est décédé d'une infection non contrôlée à EBV à 4 mois de la greffe. Ce dernier patient avait reçu un RIC en raison d'une défaillance pulmonaire.

Au jour 30 de la GCSH, une analyse du chimérisme a été réalisée chez les 100 patients ayant atteint une reconstitution hématopoïétique. 93 patients avaient un chimérisme complet du donneur (soit < 2,5% de cellules du receveur détectables) et 7 patients avaient un chimérisme mixte à M1 (entre 4 et 43% de cellules receveur). Sur les 7 patients, 5 ont finalement rechuté entre 1 mois et 6 mois post greffe et sont décédés de progression de la maladie. Un patient a gardé un chimérisme mixte avec au maximum 18% de cellules du receveur malgré la réalisation de perfusion de lymphocytes du donneur (DLI) et a finalement rechuté à 1 an ½ post greffe. 1 patient a corrigé spontanément son chimérisme avec 100% de cellules du donneur en l'absence de traitement complémentaire à J62 post-greffe.

3. Devenir post-greffe :

a. GVH aigue et GVH chronique

Sur les 100 patients évaluable, une GVH aigüe a été observée chez 60 enfants (60%), dont 13 avec des événements de grade I et 47 avec des événements de grade II-IV. Les incidences cumulatives de GVHa de grade II-IV et de GVHa de grade III- IV au jour 100 étaient respectivement de 54% ± 5,3% et 29,9% ± 5,2% (Figure 1a et 1b). Sur les 97 enfants ayant survécu à 100 jours après la GCSH, un total de 29 enfants (29,9%) ont développé une GVH chronique, dont 15 avec une maladie limitée et 14 avec une maladie extensive. L'incidence cumulative globale de GVH chronique à 3 ans était de 36,4 ± 5,5% (Figure 1c). L'incidence cumulative de GVH chronique limitée à 3 ans était de 53,6% contre 46,4% de GVH extensive.

Par ailleurs, la survenue de GVH était plus fréquente au sein des dons génoidentiques : 60% des patients développaient une GVH aigüe et 29% une GVH chronique, contre respectivement 29% et 18% après GCSH de donneurs alternatifs. Mais cette différence n'était pas statistiquement significative ($p > 0,05$).

La GVH aigüe de grade II-IV était également plus fréquente si les cellules étaient issues de MO (50% de GVH aigüe parmi les 73 receveurs de MO), comparativement aux cellules issues d'USP (23%, $p = 0,011$) et CSP (20%, $p = 0,731$).

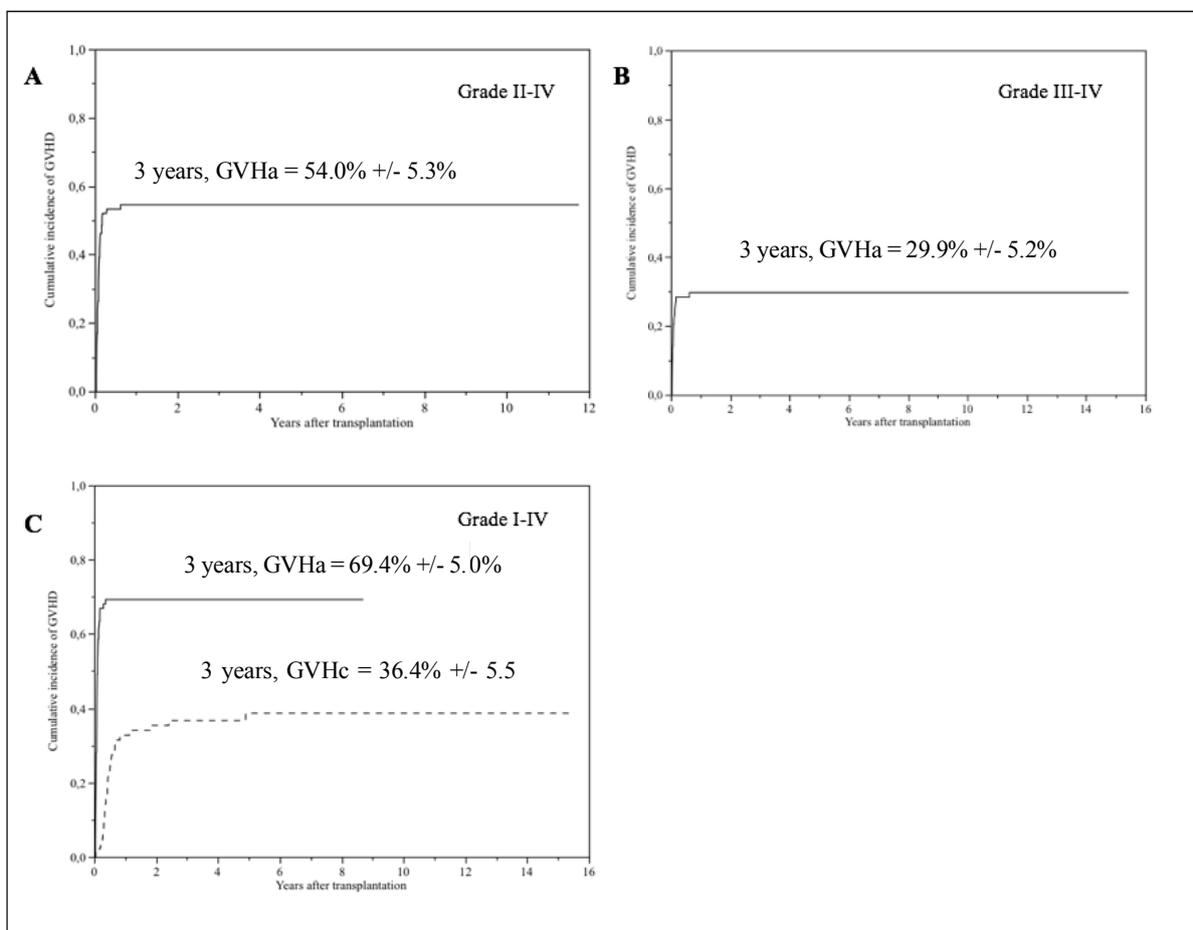


Figure 1 : (A) Incidences cumulatives à 3 ans de GVH aigüe de grade II-IV \pm erreur standard (ES), (B) de GVH aigüe de grade III-IV \pm ES (C) de GVH aigüe de grade I-IV et de GVH chronique \pm ES pour les 97 enfants évaluable à J100 ayant reçu une première greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) en traitement d'une LAM.

b. MVO et infections

18 patients ont reçu du défibrotide en prophylaxie primaire en raison de comorbidités hépatiques. Parmi ceux-là, 2 patients ont cependant développé une MVO sévère. Ils comptaient tous deux du gemtuzumab ozogamycine dans leur précédente ligne de traitement. 5 patients (4,8%) ont présenté une MVO sévère nécessitant l'administration de défibrotide. L'ensemble des patients étaient en rémission après traitement, sauf un qui est décédé à 1,5 mois post-greffe des suites de la toxicité du traitement et d'une infection non contrôlée.

66 patients ont présenté une ou plusieurs infections en post-greffe (tableau 2) : 24% des patients avaient une infection bactérienne majoritairement à Bacille Gram Négative, 7% ont eu une infection fongique et 60% ont présenté une répllication virale. A noter que 48 des patients greffés avaient un statut CMV positif au moment de la GCSH. De plus, un mismatch avec le statut du receveur existait pour 41 patients.

Caractéristiques	Population N=100	
Complications infectieuses		
Non	34	34,0%
Oui	66	66,0%
Bactérienne	24	24,0%
BGN	12	12%
CG+	3	3%
BG+	7	7%
Fongique	7	7,0%
Virale	60	60,0%
CMV	33	33%
EBV	11	11%
Adénovirus	8	8%
Autres	8	8%

Tableau 2 : Complications infectieuses post-allogreffe de CSH

Abréviations: BGN, Bacille Gram Négative ; CG+, Cocci Gram Positive ; BG+, Bacille Gram Positive ; CMV, Cytomégalovirus ; EBV, Epstein-Barr Virus ; ND, Non déterminé.

c. Rechute et mortalité non liée à la rechute (NRM)

31 patients (29%) ont présenté une rechute leucémique à une médiane de 3,3 mois (extrêmes de 0,7 à 89 mois) après la greffe. 6 de ces patients restent en vie en RC, dont deux rechutes moléculaires traitées par DLI et 4 progressions hématologiques et cliniques rattrapées par une combinaison de chimiothérapie et DLI. 2 patients sont décédés des suites des toxicités immédiates d'une seconde allogreffe. Les 23 autres patients sont décédés de la progression de la maladie, au décours d'une rechute dans l'année suivant la greffe pour la majorité. Environ 1/3 des patients rechutant avaient reçu une GCSH génoidentique, 1/3 avaient un donneur vivant non apparenté apparié ($p=0,65$) et 1/3 un donneur alternatif. La rechute n'était pas dépendante du type de donneur ($p>0,05$). L'incidence cumulative de rechute à 3 ans était de 34,1% +/- 5,1% (Figure 2a).

Par ailleurs, la rechute a tendance à être plus fréquente chez les patients sans GVH chronique par rapport aux patients avec GVH chronique (incidences cumulatives respectivement de 37,5% +/- 6,1% contre 14,3% +/- 7,3%, $p=0,056$). Une tendance à la réduction du taux de rechute en cas de présence de GVH chronique a été estimée par analyse de Kaplan Meier et test de Log Rank, mais n'était pas statistiquement significative ($p = 0.056$; Figure 2b).

Sur les 38 patients décédés au total, 12 patients ont succombé de causes liées au traitement alors qu'ils étaient toujours en RC. 3 de ces patients sont décédés des toxicités immédiates relatives à la greffe, 5 d'infections non contrôlées et 4 des suites d'une GVH chronique en échappement thérapeutique. Parmi eux, 3 avaient une LAM secondaire et 8 patients avaient reçu une GCSH de donneur alternatif. Par ailleurs, 8 de ces patients avaient une MRD toujours positive en pré-greffe. En conséquence, l'incidence cumulative du taux de NRM à 3 ans était de 20,7% +/- 4,5% (Figure 3a). D'autre part, la NRM était plus élevée chez les enfants âgés de plus de 12 ans (43,3% +/- 9,9%) comparativement aux enfants plus jeunes (10,8% +/- 4,2%, $p=0,001$) (Figure 3b).

Par ailleurs, aucun patient n'a développé à ce délai de 3 ans post-greffe de néoplasie secondaire à la procédure de GCSH.

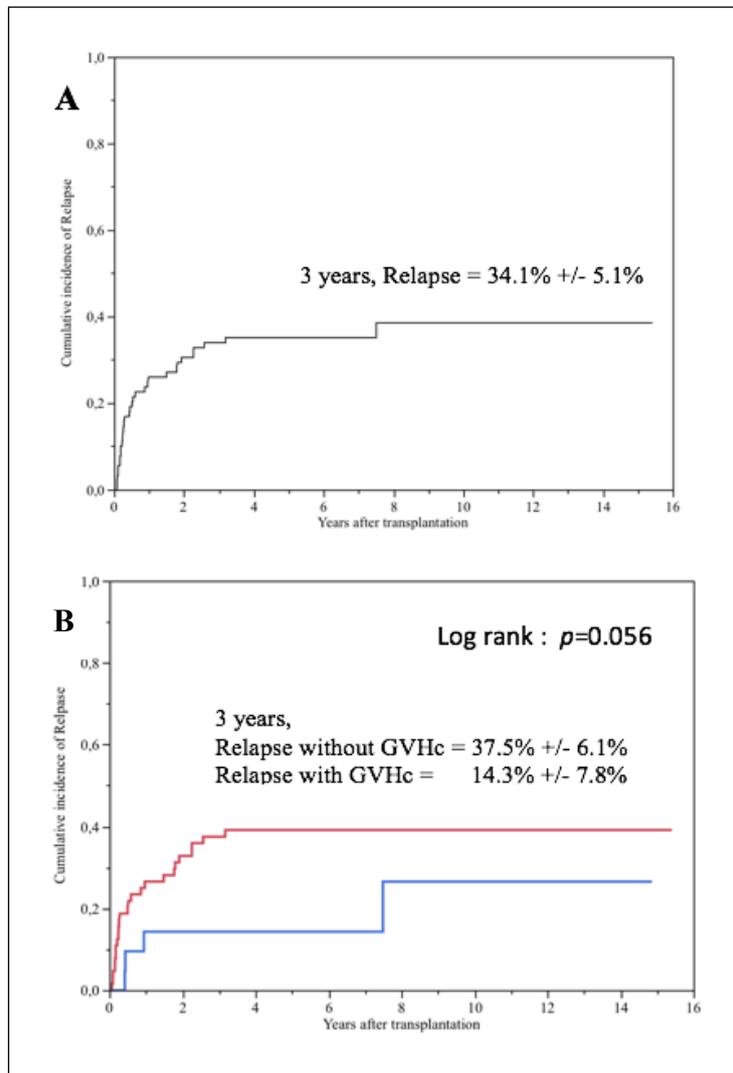


Figure 2 : (A) Incidences cumulatives (IC) à 3 ans de rechute \pm erreur standard (ES), (B) Réduction de l'incidence cumulative des rechutes dues à la présence de GVH chronique estimée par loi de Kaplan Meier et test de Log Rank. *En rouge* : IC de rechute sans GVHc. *En bleu* IC de rechute avec GVHc.

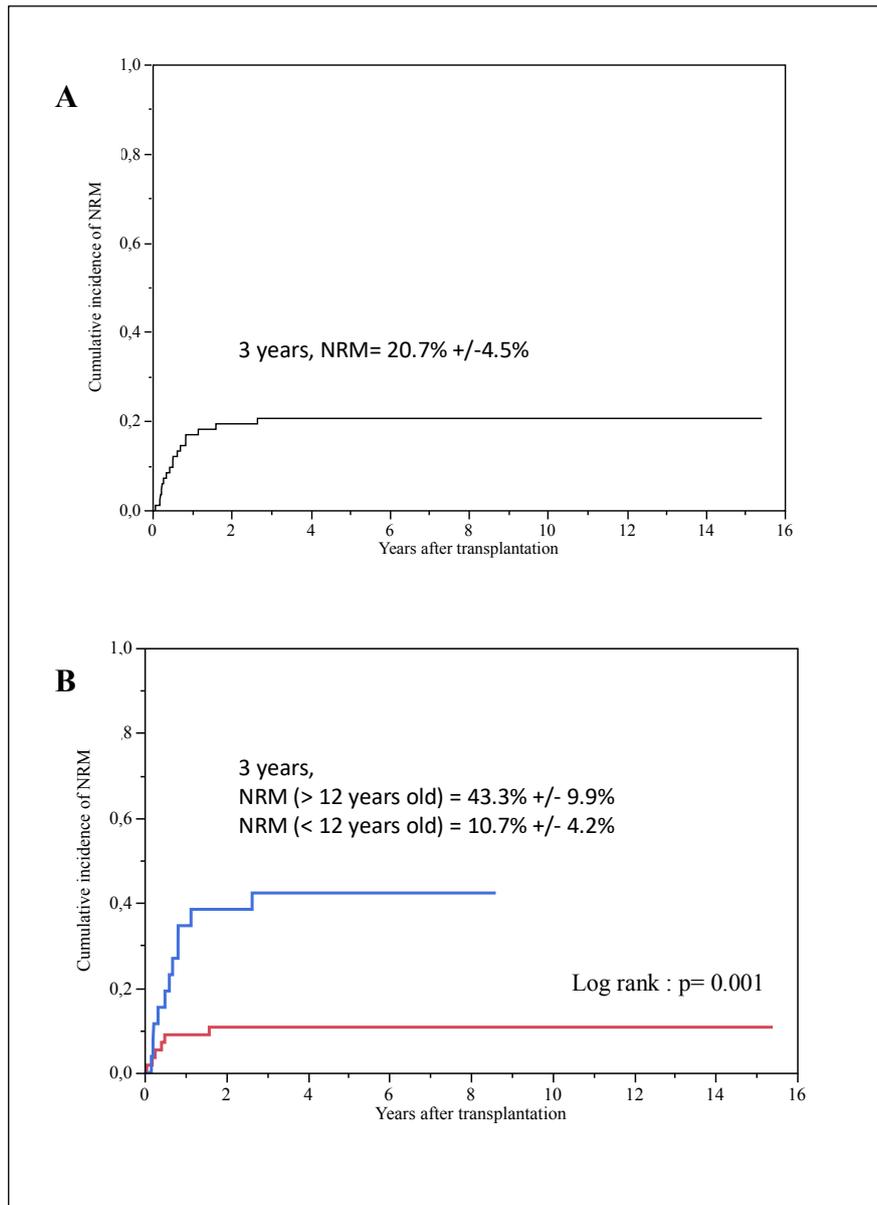


Figure 3 : (A) Incidences cumulatives à 3 ans de mortalité non liée à la rechute tout âge confondu (Non relapse mortality NRM) \pm ES (B) Incidences cumulatives à 3 ans de mortalité non liée à la rechute chez les patients de moins de 12 ans (rouge) et chez les patients de plus de 12 ans (bleu) \pm ES pour les 104 enfants ayant reçu une première greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) en traitement d'une LAM. Réduction de l'incidence cumulative de la NRM estimée par loi de Kaplan Meier et test de Log Rank.

4. Analyses de survie :

a. Survie globale (SG) et Survie sans progression (DFS)

A la date du 31 septembre 2020, 38 patients sont décédés. Les taux estimés de SG et de DFS à 3 ans étaient respectivement de $63,5 \pm 4,7\%$ et $57,7 \pm 4,9\%$ (Figure 4a). Lorsque la comparaison a été faite entre les patients transplantés en RC1 et ceux qui ont été transplantés en RC>1, la probabilité de SG n'était pas différente (Figure 4b).

Les résultats de l'analyse univariée de différentes variables sur la probabilité de SG et de DFS à 3 ans sont rapportés dans le tableau 3. L'âge au diagnostic (< 2 ans, 2-10 ans vs > 10 ans), le caractère *de novo* ou secondaire, le statut de la maladie à la greffe (RC vs non RC), le type de conditionnement (RIC vs MAC ; BuCy, BuCy-SAL vs autres), la présence d'infections post-greffe étaient associés à la fois à la SG et à la DFS (tableau 3). Le caryotype était associé à la SG seulement. En analyse multivariée (tableau 4), aucune variable n'a affecté de manière significative la DFS. Cependant, une cytogénétique favorable selon la classification ELN pédiatrique (rapport de risque si cytogénétique défavorable : 5.41, IC à 95% : 1,12 – 16,14, P = 0,035), la rémission cytologique au moment de la GCSH (rapport de risque si réfractaire primaire : 11,07, IC à 95% : 1,03-23,04, p = 0,048) et le type de conditionnement étaient indépendamment associés à la SG dans notre étude.

La SG et la DFS n'ont pas été affectées par les facteurs susceptibles d'influencer les résultats de la GCSH : mismatch de sexe, atteinte neuroméningée initiale (oui vs non), hyperleucocytose (présence vs non présence), source de CSH, compatibilité HLA, GVH aiguë (GVH aiguë 0-1 vs GVH aiguë II-IV), ou GVH chronique (GVH chronique vs pas de GVH chronique).

80% des patients avec une cytogénétique favorable (soit 12 patients) étaient en vie à 3 ans de suivi et 30% (soit 5 patients) avaient rechuté. Il n'y avait pas de différence entre les patients présentant une inv16 ou une t (8 ;21). Le pronostic des 52 patients à cytogénétique intermédiaire était très hétérogène. La plupart des patients décédés ou rechutant étaient ceux présentant une cytogénétique sans anomalie décelée. Tandis qu'aucun des 8 patients avec t (9 ;11) n'est décédé et seul un a rechuté. Parmi les 31 patients avec un risque cytogénétique défavorable, 52,6% ont rechuté et 48,4% sont décédés.

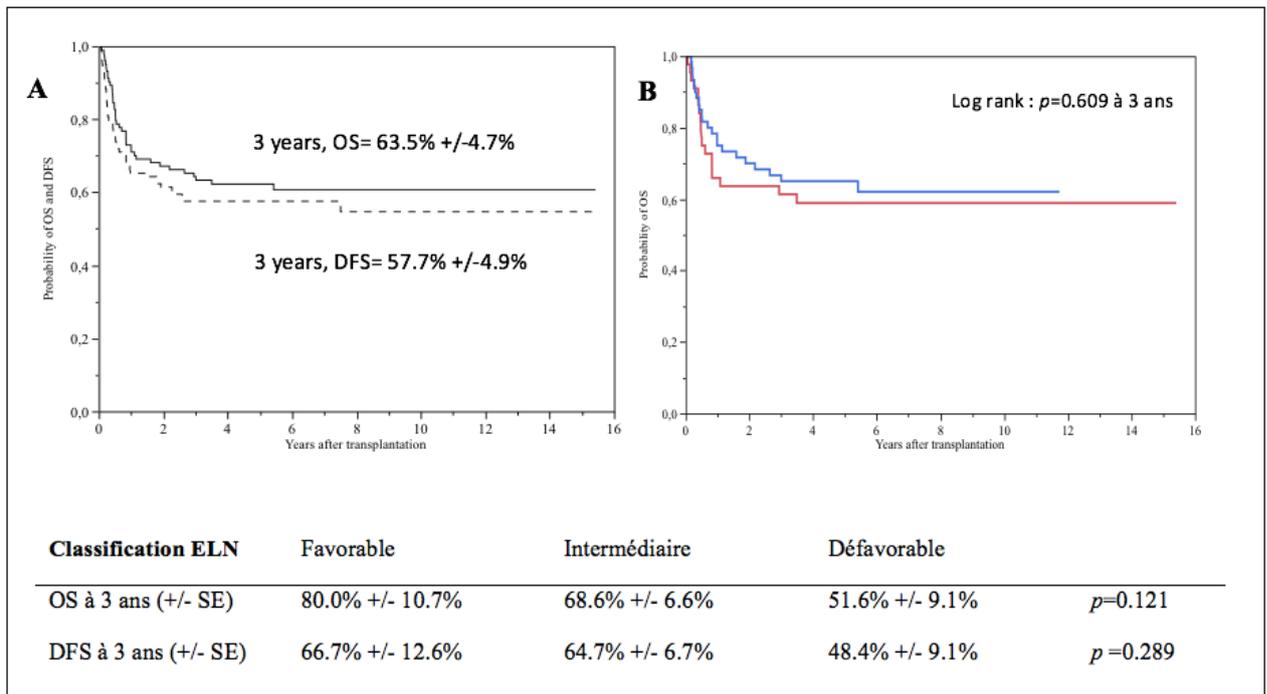


Figure 4 : (A) SG et DFS à 3 ans \pm erreur standard (ES), (B) SG à 3 ans selon le statut RC1 (bleu) ou RC > 1 (rouge) pour les 104 enfants ayant reçu une première greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) en traitement d'une LAM

Paramètres	SG (3 ans)			DFS (3 ans)		
	N=66	%	P value	N=60	%	P value
LAM de novo			0.113			0.007
Non	3	4,5%		1	1,7%	
Oui	63	95,5%		59	98,3%	
Age à la GCSH			0.254			0.387
<2 ans	12	18,2%		11	18,3%	
2-10 ans	30	45,4%		27	45,0%	
>10 ans	24	36,4%		22	36,7%	
Forme sarcomateuse			0.260			0.675
Non	53	82,8%		49	84,5%	
Oui	11	17,2%		9	15,5%	
Atteinte neuroméningée			0.257			0.397
Non	50	78,1%		45	77,6%	
Oui	14	21,9%		13	22,4%	
Hyperleucocytaire			0.943			0.640
Non	40	62,5%		35	60,3%	
Oui	24	37,5%		23	39,7%	
Classification ELN pédiatrique			0.121			0.289
Favorable	12	19,0%		10	17,2%	
Intermédiaire	35	55,6%		33	56,9%	
Défavorable	16	25,4%		15	25,9%	
Statut de la maladie à la greffe			0.121			0.191
RC	65	98,5%		59	60,0%	
1 ^e rémission partielle	1	1,5%		1	1,7%	
Réfractaire primaire	0	0,0%		0	0,00%	
Compatibilité HLA			0.722			0.532
Génoïdétique	27	40,9%		26	43,3%	
Donneur vivant apparié non apparenté	16	24,2%		14	23,3%	
Donneur alternatif	23	34,9%		20	33,4%	
Source de CSH			0.476			0.388
MO	49	74,2%		45	75,0%	
USP	14	21,2%		12	20,0%	
CSP	3	4,6%		3	5,0%	
Intensité du conditionnement			0.021			0.040
RIC	0	0,0%		0	0,0%	
MAC	66	100,0%		60	100,0%	
Conditionnement			0.002			0.003
BuCy	42	63,6%		40	66,7%	
BuCy-SAL	24	36,4%		20	33,3%	
Autres	0	0,0%		0	0,0%	
Prévention de la GVH			0.358			0.209
Ciclosporine	22	33,3%		21	35,0%	
Ciclosporine/Ctc	7	10,6%		6	10,0%	
Ciclosporine/MMF	8	12,1%		7	11,7%	
Ciclosporine/Mtx	28	42,4%		26	43,3%	
Endoxan/Ciclosporine	0	0,0%		0	0,0%	
Autres	1	1,6%		0	0,0%	
Compatibilité de sexe			0.706			0.670
Oui	35	53,8%		32	54,2%	
Non	30	46,2%		27	45,8%	
CMV patient			0.509			0.342
Négatif	32	48,5%		30	50,0%	
Positif	34	51,5%		30	50,0%	

CMV mismatch			0.636			0.769
Oui	25	38,5%		23	40,0%	
Non	40	61,5%		36	61,0%	
EBV mismatch			0.362			0.566
Oui	17	30,9%		15	30,0%	
Non	38	69,1%		35	70,0%	
GVH aigue			0.631			0.250
Grade 0 - 1	35	53,0%		30	50,0%	
Grade 2 - 4	31	47,0%		30	50,0%	
GVH chronique			0.522			0.369
Non	47	71,2%		42	70,0%	
Oui	19	28,8%		18	30,0%	
Complications infectieuses			0.120			0.114
Non	27	41,5%		25	42,4%	
Oui	38	58,5%		34	57,6%	

Tableau 3 : Analyses univariée de la probabilité de SG et DFS (n=104) à 3 ans de suivi post GCSH.

N signifie le nombre de patients vivants à 3 ans de suivi post GCSH (SG) ou vivants sans progression de la maladie (DFS). Pour chaque variable, les comparaisons ont été réalisées en analyse univariée entre les patients vivants versus décédés ou les patients vivants sans rechute versus patients décédés ou ayant rechuté. Une valeur de $p < 0,2$ a été définie comme statistiquement significative.

Abréviations: SG, Survie globale ; DFS, Survie sans rechute (Disease Free Survival) ; LAM, Leucémie aigue myéloïde ; GCSH, allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ; CBF, Core Binding Factor ; RC1 : 1^e rémission complète ; MO : Moelle osseuse ; USP, Unité de sang placentaire ; CSP, cellules souches périphériques ; RIC : conditionnement d'intensité réduite (Reduced intensity conditioning) ; MAC, Conditionnement myéloablatif (Myeloablative conditioning) ; BuCy, Busulfan-Cyclophosphamide ; BuCy-SAL : Busulfan-Cyclophosphamide/SAL ; TBI, Irradiation corporelle totale (Total Body Irradiation) ; Ctc, Corticoïdes ; MMF, mycophénolate mofetil ; MTX, Méthotrexate ; CMV, Cytomégalovirus ; EBV, Epstein-Barr Virus ; GVH : maladie du greffon contre l'hôte (Graft Versus Host).

Paramètres	SG (3 ans)		DFS (3 ans)	
	HR (IC 95%)	P value	HR (IC 95%)	P value
LAM de novo				
Oui vs Non	1.62 [0.51 – 5.15]	0.411	1.76 [0.78 – 3.99]	0.177
Age au diagnostic		0.360		0.627
<2 ans	Ref.		Ref.	
2 – 10 ans	1.37 [0.47 – 3.97]	0.561	0.91 [0.53 – 1.57]	0.739
>10 ans	2.07 [0.74 – 5.81]	0.166	1.17 [0.69 – 1.99]	0.557
Classification ELN		0.044		
Favorable	Ref.		–	
Intermédiaire	2.55 [0.53 – 12.14]	0.240		
Défavorable	5.41 [1.12 – 16.14]	0.035		
Statut de la maladie		0.139		0.451
CR1	Ref.		Ref.	
1 ^e Rémission partielle	2.25 [0.25 – 20.15]	0.469	1.17 [0.26 – 5.39]	0.836
Réfractaire primaire	11.07 [1.03 – 23.04]	0.048	3.92 [0.46 – 14.09]	0.209
Intensité du conditionnement				
MAC vs RIC	5.27 [0.55 – 15.49]	0.150	2.48 [0.20 – 11.52]	0.482
Conditionnement		0.001		0.226
BuCy	Ref.		Ref.	
Bucy_SAL	1.09 [0.47 – 2.57]	0.827	0.79 [0.43 – 1.48]	0.473
Autres	11.32 [3.92 – 35.76]	<0.001	2.01 [0.69 – 5.87]	0.199
Complications infectieuses				
Oui vs Non	1.62 [0.66 – 3.96]	0.285	1.17 [0.75 – 1.82]	0.488

Tableau 4 : Analyse multivariée de la SG et DFS à 3 ans de suivi post GCSH

Les variables avec une valeur $p < 0,20$ en analyse univariée ont été incluses dans les modèles de régression multivariée. Le modèle à risques proportionnels multivariés de Cox a été utilisé pour les rapports de risque (HR) avec des intervalles de confiance (IC) à 95%. La signification statistique était bilatérale et une valeur $p < 0,05$ était considérée comme significative.

Abréviations: SG, Survie globale ; DFS, Survie sans rechute (Disease Free Survival) ; HR, Hasard Ratio ; LAM, Leucémie aiguë myéloïde ; CBF, Core Binding Factor ; RC1 : 1^e rémission complète ; RIC : conditionnement d'intensité réduite (Reduced intensity conditioning) ; MAC, Conditionnement myéloablatif (Myeloablative conditioning) ; BuCy, Busulfan-Cyclophosphamide ; BuCy-SAL : Busulfan-Cyclophosphamide/SAL.

b. Survie combinée sans GVH et sans rechute (GRFS)

Au terme de 3 ans de suivi, 38 patients n'ont présenté ni GVH aigue de grade III-IV, ni GVH chronique, ni rechute ou décès quelle que soit la cause. L'incidence cumulative de GRFS à 3 ans était de $36,5\% \pm 4,7\%$ (Figure 5).

Les résultats de l'analyse univariée de différentes variables sur la probabilité de GRFS à 3 ans sont rapportés dans le tableau 5. L'âge au diagnostic (< 2 ans, 2-10 ans vs > 10 ans), l'âge à la GCSH, le caractère *de novo* ou secondaire, la cytogénétique, le type de conditionnement (RIC vs MAC ; BuCy, BuCy-SAL vs autres), le statut CMV receveur, les complications infectieuses étaient associées à la GRFS. En analyse multivariée (tableau 6), seule la cytogénétique selon la classification ELN pédiatrique était indépendamment associée à la GRFS.

Parmi les patients avec un risque cytogénétique favorable ou intermédiaire, 50 à 60% ont présenté un des évènements suscités contre plus de 77% en cas de cytogénétique défavorable.

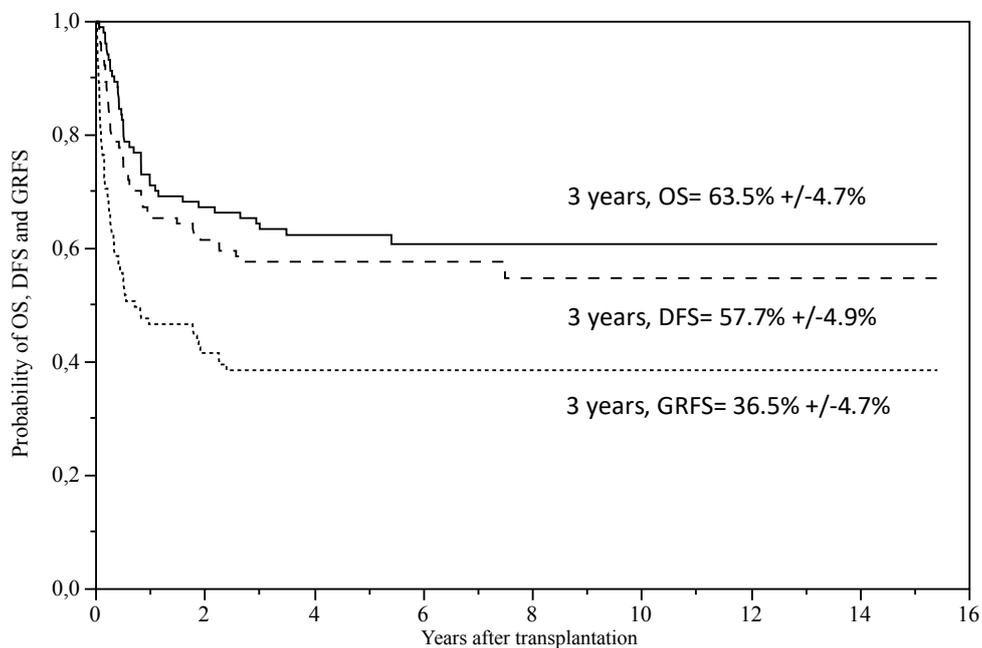


Figure 5 : Probabilité de survie globale à 3 ans (Overall survival OS) \pm erreur standard (ES), de survie sans maladie à 3 ans (Disease Free Survival DFS) \pm ES, de survie sans GVH et sans rechute à 3 ans (Survie combinée sans GVH et sans rechute GRFS) \pm ES, pour les 104 enfants ayant reçu une première greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) en traitement d'une LAM.

Paramètres	GRFS (3 ans)		
	N=38	%	P value
LAM de novo			0.026
Oui	38	100,0%	
Non	0	0,0%	
Age au diagnostic			0.030
<2 ans	14	36,8%	
2-10 ans	16	42,1%	
>10 ans	8	21,1%	
Age à la GCSH			0.106
<2 ans	10	26,3%	
2-10 ans	16	42,1%	
>10 ans	12	31,6%	
Forme sarcomateuse			0.307
Non	30	81,1%	
Oui	7	18,9%	
Atteinte neuroméningée			0.834
Non	28	75,7%	
Oui	9	24,3%	
Hyperleucocytaire			0.658
Non	22	59,5%	
Oui	15	40,5%	
Classification ELN pédiatrique			0.085
Favorable	6	16,2%	
Intermédiaire	24	64,9%	
Défavorable	7	18,9%	
Statut de la maladie à la greffe			0.517
RC	37	97,4%	
1 ^e rémission partielle	1	2,6%	
Réfractaire primaire	0	0,0%	
Compatibilité HLA			0.326
Génoïdétique	18	47,4%	
Donneur vivant apparié non apparenté	18	47,4%	
Donneur alternatif	14	36,84%	
Source de CSH			0.964
MO	27	71,1%	
USP	9	23,7%	
CSP	2	5,2%	
Intensité du conditionnement			0.182
RIC	0	0,0%	
MAC	38	100,0%	
Conditionnement			0.113
BuCy	24	63,2%	
BuCy-SAL	14	36,8%	
Autres	0	0,0%	
Prévention GVH			0.611
Ciclosporine	14	36,8%	
Ciclosporine/Ctc	5	13,2%	
Ciclosporine/MMF	4	10,5%	
Ciclosporine/Mtx	15	39,5%	
Endoxan/Ciclosporine	0	0,0%	
Autres	0	0,0%	
Compatibilité de sexe			0.432
Match	18	47,4%	
Mismatch	20	52,6%	
CMV patient			0.008

Négatif	24	63,2%	
Positif	14	36,8%	
CMV mismatch			0.594
Oui	14	36,8%	
Non	24	63,2%	
EBV mismatch			0.475
Oui	10	32,3%	
Non	21	67,7%	
GVH aigue			0.975
Grade 0	16	42,1%	
Grade 1	22	57,9%	
Complications infectieuses			0.007
Non	20	52,6%	
Oui	18	47,4%	

Tableau 5 : Analyses univariées de la probabilité de GRFS (n=104) à 3 ans de suivi post GCSH.

N signifie le nombre de patients vivants à 3 ans de suivi post GCSH (SG) sans GVH de grade III ou IV et sans progression de la maladie. Pour chaque variable, les comparaisons ont été réalisées en analyse univariée entre ces patients versus ceux présentant un des évènements cités. Une valeur de $p < 0,2$ a été définie comme statistiquement significative.

Abréviations: GRFS, Survie combinée sans GVH et sans rechute (GVHD Relapse Free Survival); LAM, Leucémie aigue myéloïde; GCSH, allogreffe de cellules souches hématopoïétiques; CBF, Core Binding Factor; RC1 : 1^e rémission complète; MO : Moelle osseuse; USP, Unité de sang placentaire; CSP, cellules souches périphériques; RIC : conditionnement d'intensité réduite (Reduced intensity conditioning); MAC, Conditionnement myéloablatif (Myeloablative conditioning); BuCy, Busulfan-Cyclophosphamide; BuCy-SAL : Busulfan-Cyclophosphamide/SAL; TBI, Irradiation corporelle totale (Total Body Irradiation); Ctc, Corticoïdes; MMF, mycophénolate mofetil; MTX, Méthotrexate; CMV, Cytomégalovirus; EBV, Epstein-Barr Virus; GVH : maladie du greffon contre l'hôte (Graft Versus Host).

Paramètres	GRFS (3 ans)	
	HR (IC 95%)	P value
LAM <i>de novo</i>		
Non vs Oui	1.41 [0.53 – 3.77]	0.489
Age au diagnostic		0.266
< 2 ans	Ref.	
2 – 10 ans	0.87 [0.31 – 2.41]	0.793
>10 ans	4.72 [0.51 – 13.88]	0.173
Age à la GCSH		0.264
< 2 ans	Ref.	
2 – 10 ans	1.98 [0.61 – 6.44]	0.254
>10 ans	0.56 [0.04 – 5.72]	0.627
Classification ELN		0.018
Favorable	Ref.	
Intermédiaire	1.09 [0.43 – 2.74]	0.850
Défavorable	2.45 [0.97 – 6.20]	0.048
Statut CMV Receveur		0.139
Positif vs Négatif	1.69 [0.92 – 3.06]	0.086
Intensité du conditionnement		
MAC vs RIC	2.42 [0.21 – 17.31]	0.474
Conditionnement		0.377
BuCY	Ref.	
Bucy_SAL	0.95 [0.52 – 1.75]	0.881
Autres	3.37 [0.56 – 20.13]	0.182
Complications infectieuses		
Oui vs Non	1.38 [0.70 – 2.69]	0.364

Tableau 6 : Analyse multivariée de la GRFS à 3 ans de suivi post GCSH

Les variables avec une valeur $p < 0,20$ en analyse univariée ont été incluses dans les modèles de régression multivariée. Le modèle à risques proportionnels multivariés de Cox a été utilisé pour les rapports de risque (HR) avec des intervalles de confiance (IC) à 95%. La signification statistique était bilatérale et une valeur $p < 0,05$ était considérée comme significative.

Abréviations: GRFS, Survie combinée sans GVH et sans rechute (Survie combinée sans GVH et sans rechute) ; HR, Hasard Ratio ; LAM, Leucémie aiguë myéloïde ; GCSH, Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ; CMV, Cytomégalovirus ; RIC : conditionnement d'intensité réduite (Reduced intensity conditioning) ; MAC, Conditionnement myéloablatif (Myeloablative conditioning) ; BuCy, Busulfan-Cyclophosphamide ; BuCy-SAL : Busulfan-Cyclophosphamide/SAL.

IV. DISCUSSION

Dans cette étude, nous présentons l'impact d'une première allogreffe de cellules souches hématopoïétiques en traitement d'une LAM chez des patients de moins de 18 ans. Nous montrons que l'allogreffe offre une survie globale (SG) à 3 ans de 63,5%, une survie sans progression (DFS) à 3 ans de 57,7% avec une incidence cumulative de rechute à 3 ans de 34,1%. L'ensemble de ces résultats est comparable à ceux rapportés dans des études similaires, la SG variant de 60 à 75% [13, 14, 15, 16, 17, 18, 19]. Par exemple dans une étude récente, Hyakuna et *al.* ont rapporté une SG à 3 ans de 67,9% et une DFS à 3 ans 56,4% soit exactement superposables à nos propres résultats [17].

Le statut de rémission au moment de la GCSH et les caractéristiques cytogénétiques constituent les facteurs pronostics les plus forts en termes de SG et de DFS dans notre étude. D'ailleurs chez l'adulte, ces variables composent le « Disease Risk Index », score qui prédit la SG et le risque de rechute post GCSH. La survie globale post GCSH varie alors de 66% en cas de DRI faible à 33% en cas de DRI très élevé avec une incidence cumulative de rechute respectivement de 15% et 48% [20]. La correspondance d'un tel score n'a pas été établie chez l'enfant.

En effet, **le caractère évolutif de la leucémie au moment de la GCSH** était associé à une survie plus faible dans notre étude. Bien que nous ne démontrions pas d'impact significatif sur la DFS, les 8 patients ayant une MRD toujours positive en pré-greffe ont tous rechuté. Or, il est bien décrit qu'un niveau élevé de MRD avant la GCSH augmente le risque de rechute post-greffe et le risque de décès [21]. De plus, la SG n'était pas différente selon que la GCSH survenait en RC1 ou en énième rémission, ce qui suggère que la toxicité cumulative d'une première ligne de chimiothérapie n'augmente pas la proportion de décès après GCSH. Toutefois, cela ne signifie pas que la SG après GCSH est équivalente si elle survient en première ligne ou après rechute de la maladie. En effet, le groupe RC>1 comprend les patients pour lesquels une deuxième ou énième rémission a pu être obtenue. Or, environ 40% des enfants rechutant n'atteignent pas de nouvelle rémission [22]. Nous présentons donc ici uniquement la survie des patients ayant le mieux répondu à une seconde ligne de traitement.

La cytogénétique au diagnostic constituait un facteur pronostic majeur de survie post GCSH. En effet, la SG était respectivement de 80%, 68,6% et 51,6% selon que la cytogénétique était stratifiée comme favorable, intermédiaire ou défavorable selon la classification ELN pédiatrique. Sa valeur pronostic a été démontrée dans les travaux de Alloin et *al.* : après induction par ELAM02 et réalisation d'une GCSH, les auteurs obtenaient des valeurs records de SG à 5 ans respectivement de 100%, 71,3% et 80,9%, selon que la cytogénétique était favorable, intermédiaire ou défavorable [23].

Les différences de SG obtenues par rapport à notre cohorte peuvent s'expliquer par deux motifs.

- D'une part, toutes les GCSH sont issues de greffes HLA appariées (génomiques ou appariées mais non apparentées) tandis que 40% de notre cohorte avaient des donneurs alternatifs.
- D'autre part, tous les patients ont été greffés en RC1, peu importe la réponse initiale au traitement d'induction, dès lors qu'ils avaient un donneur génomique. Or, les indications de greffe ont évolué au cours de la décennie. Initialement, tout patient ayant un donneur génomique était greffé en RC1, sauf en cas de leucémie Core Binding Factor (CBF), caractéristique cytogénétique associée à un pronostic favorable. Puis, les progrès notables des GCSH, à partir d'un donneur non apparenté HLA identique ou d'un greffon de sang placentaire, ont permis d'élargir leurs indications aux patients à haut risque de rechute sous chimiothérapie conventionnelle, puis à certains patients à risque intermédiaire [24]. Au cours des dix dernières années, les progrès du séquençage ont permis d'identifier de nombreux marqueurs cytogénétiques et moléculaires permettant de stratifier plus précisément les groupes à risque. Ainsi, plusieurs études concordantes ont démontré un meilleur pronostic lorsque les patients à cytogénétique favorable et certains patients du groupe intermédiaire (Annexe 1) étaient traités par chimiothérapie seule. Il n'est ainsi plus justifié de prendre le risque de mortalité et d'effets secondaires tardifs liés à une GCSH en première rémission. En cas de rechute, une GCSH en seconde rémission reste indiquée [25, 26].

Dans notre étude, tous nos patients avec une cytogénétique favorable se trouvent dans le second cas de figure et ont été greffés après rechute de la maladie, ce qui suggère la sélection puis la persistance de cellules souches leucémiques (CSL) non éradiquées par le traitement. Ces CSL représentent une sous-population de cellules leucémiques qui possèdent des propriétés de cellules souches telles que l'auto-renouvellement et la résistance aux chimiothérapies conventionnelles préalablement utilisées. Elles sont à l'origine de la rechute leucémique [27].

Par ailleurs, près de 80% des rechutes survenaient chez des patients avec une cytogénétique intermédiaire ou défavorable. Ces résultats sont cohérents avec les données de la littérature [14, 23]. Toutefois, l'impact de la cytogénétique sur la DFS n'a pas été confirmée en analyses multivariées dans notre étude. Il est intéressant de noter que 30% des patients de notre étude ayant rechuté avaient une cytogénétique dite « normale ». Par définition, les leucémies de risque intermédiaire comprennent les LAM à caryotype normal, les remaniements du gène MLL autres que les t(9,11) dont le pronostic n'a pas été clairement identifié comme favorable ou défavorable et toute autre anomalie ne répondant aux critères des deux autres groupes [4], (Annexe 1). Les LAM à caryotype normal représentent un groupe très hétérogène et le pronostic des patients dépend fortement de la présence d'anomalies moléculaires additionnelles et/ou de translocations cryptiques. Ainsi, il est fort possible qu'au sein de ce groupe, se

distinguent différentes entités aux pronostics de rechute très différents mais que notre étude ne permet pas d'identifier

Le régime de conditionnement reçu impactait également la SG dans notre étude. Ces résultats sont corroborés par une analyse du Groupe Européen sur la transplantation de cellules souches périphériques et de moelle osseuse (EBMT), où 3 conditionnements ont été comparés dans une étude rétrospective : Cy-ICT (Irradiation corporelle totale) ; BuCy et BuCy associé au Melphalan. L'association BuCyMel offrait un avantage de survie. Le type de conditionnement impactait non seulement la SG mais aussi la DFS dans cette étude, ce qui n'était pas notre cas [18]. Cependant, les modalités d'administration du schéma BuCy différait du nôtre : le busulfan était administré oralement pour une partie des patients et la dose de cyclophosphamide était souvent inférieure (120 mg/kg versus 200 mg/kg dans notre cohorte). Ces divergences de pratiques ont pu influencer la survenue de rechute post greffe.

Par ailleurs, nous ne mettons pas en évidence de désavantage de survie après un schéma RIC par rapport à un schéma MAC dans notre étude. Les schémas RIC ont initialement été conçus chez les patients plus âgés et avec comorbidités [28]. Chez les adultes, certaines études ont démontré un taux de rechute plus élevé avec le régime RIC mais une mortalité liée à la greffe plus faible, ce qui compense ce désavantage [29]. Chez les enfants, la NRM est généralement plus faible après une greffe allogénique par rapport aux adultes. Ainsi Bitan et al. sont arrivés à la conclusion que l'utilisation d'un régime RIC n'apportait aucun changement en termes de SG, de NRM et de rechute. Ce qui reflète peut-être déjà la mortalité faible observée avec les schémas MAC dans cette population [19]. Cependant, nos observations sont à pondérer étant donné le faible nombre d'enfants ayant reçu un schéma d'intensité réduite dans cette étude.

Enfin, **nous avons constaté que la source de cellules souches et la compatibilité HLA n'ont eu aucun effet significatif sur les SG et la DFS**, reflétant les améliorations récentes des techniques de GCSH et probablement la meilleure allocation de GCSH dans la LAM. Cela suggère que l'intensité des effets de GVL pourrait être comparable avec ces différentes approches thérapeutiques. De tels résultats avaient déjà été décrits dans les travaux de Keating et al., où l'usage de donneurs alternatifs, et notamment d'USP non appariée, permettaient une alternative excellente lorsqu'aucun donneur génoïdétique n'était identifié [30].

Les avantages de la GCSH sont souvent contrebalancés par la survenue de complications post-GCSH qui impactent plus ou moins fortement la qualité de vie du patient. Dans cette cohorte, les **incidences cumulatives de GVH** aigue (grade II-IV) et chronique à 3 ans étaient respectivement de $54\% \pm 5,3\%$ et $36,4 \pm 5,5\%$. Ces résultats sont légèrement supérieurs à ceux décrits dans la littérature [15, 19]. Par exemple, dans une étude récente japonaise, l'incidence cumulative de GVHa à J100 était de $37,9 \pm 4,8\%$ pour $28,8 \pm 2,6\%$ de GVH chronique [22]. Cependant, la source de CSH différait : leurs patients étaient plus nombreux à recevoir une GCSH issues d'USP (entre 35% à 50% de la population totale versus seulement 25% dans la nôtre). Or, les dons d'USP sont moins pourvoyeurs de GVH que la MO [31], ce que nous démontrons également dans cette étude.

Étonnamment, la survenue d'une GVHa de Grade II-IV était plus fréquente à partir de donneurs génoidentiques par rapport aux donneurs alternatifs dans notre étude, mais cette différence n'était pas statistiquement significative. De plus, la majorité des dons génoidentiques étaient issus de MO tandis que les dons alternatifs étaient essentiellement issus d'USP. Les receveurs de dons alternatifs ne présentaient pas plus de GVH aigue de grade II-IV ou de GVH chronique comparativement aux CSH issues de donneurs appariées non apparentés ($p < 0,05$). Ainsi, comme précédemment rapporté, le recours à un donneur alternatif ne représente pas une perte de chance pour les patients et offre une alternative de choix en l'absence de donneur génoidentique [30].

D'autre part, la rechute tendait à être plus fréquente en l'absence de GVH chronique dans notre population ($p = 0,056$). L'effet protecteur de la GVH chronique a déjà été démontré dans de nombreuses études. Par exemple, une étude japonaise a analysé rétrospectivement 1256 enfants ayant reçu une GCSH en traitement d'une leucémie. Dans la LAM, la GVH chronique réduisait le risque de rechute mais ne conférait aucun avantage de survie [32].

La GRFS à 3 ans, qui reflète plus précisément l'état de rémission et la qualité de vie post GCSH, était de $36,5\% \pm 4,7\%$ et principalement associée à la cytogénétique au diagnostic en analyse multivariée. Ces résultats sont conformes aux données publiées [30].

La mortalité non liée à la rechute (NRM) est principalement attribuée à des complications telles que l'infection, la GVH et la toxicité du traitement à long terme. Dans notre étude, l'incidence cumulative à 3 ans de NRM est de $20,7\% \pm 4,5\%$. Dans la littérature, la NRM varie entre 7 et 17% [27, 30]. L'incidence un peu plus élevée par rapport aux autres études peut s'expliquer par l'absence d'exclusion de formes à risque dans notre cohorte. Par exemple, 3 des 12 patients décédés avaient une LAM secondaire à une première néoplasie et sont décédés des toxicités précoces du conditionnement.

De plus, Sauer et al. ont avancé que la NRM était fortement dépendante de l'âge de l'enfant à la GCSH : après conditionnement MAC, la NRM globale était de 15% (+/- 4%). Elle atteignait jusqu'à 31% chez les enfants de > 12 ans et seulement 9% chez les enfants de < 9 ans [16]. De même, l'analyse de 2973 patients japonais a également révélé qu'un âge plus élevé est un facteur prédictif fort pour une SG inférieure, résultant d'une augmentation de la NRM [33]. Or, parmi les patients décédés de notre cohorte, l'âge médian était de 13,7 ans. Ainsi la NRM de notre étude variait entre 10,7% (pour les enfants âgés de moins de 12 ans) à 43,3% (si âgés de plus de 12 ans) (p=0,001). Cette haute mortalité peut s'expliquer par l'absence de prise en charge adaptée à cette tranche d'âge. En effet, peu de données de littératures concernent spécifiquement la prise en charge des adolescents, et celles-ci viennent majoritairement des analyses de sous-groupes d'études pédiatriques ou adultes. Au final, nos résultats soulignent une stratégie bien établie de soins de support, de prise en charge de la GVH et de prophylaxie des infections et des toxicités du conditionnement telles que la maladie veino-occlusive. Des améliorations restent cependant nécessaires dans la prise en charge de populations spécifiques telles que les adolescents et jeunes adultes.

Notre étude comporte toutefois plusieurs limites, notamment celles d'être monocentrique et rétrospective. La stratification des risques a été effectuée uniquement selon les anomalies cytogénétiques et non sur d'autres variables telles que l'âge ou l'hyperleucocytose initiale. De même, chaque groupe à risque cytogénétique comprend de nombreuses anomalies distinctes et certaines d'entre elles sont très rares chez l'enfant. Cela limite la possibilité d'aborder certaines questions essentielles au niveau national et souligne la nécessité fondamentale de collaborations internationales prospectives. De plus, les avancées technologiques en termes de biologie moléculaire et de Séquençage de nouvelle génération permettent une stratification plus fine que celle que nous proposons et qui n'a pu être réétudiée rétrospectivement. D'autre part, nous avons fait le choix d'inclure toutes les formes de LAM qu'elles soient *de novo* ou secondaire, à un traitement ou à un syndrome myélodysplasique. Il est certain que ces formes ont influencé d'une manière ou d'une autre nos données de survie. Enfin, ce travail étudie rétrospectivement la technique de GCSH de 2005 à 2017. Bien que le traitement d'induction par ELAM02 ait été assez homogène dans notre cohorte, les régimes de conditionnement, les prophylaxies de GVH et les stratégies de choix de donneur ont quant à eux beaucoup évolué. Par exemple, les donneurs alternatifs ont une place de plus en plus importante. L'évaluation de l'ensemble de ces variables rend plus difficile l'analyse de survie au sein de populations aussi hétérogènes.

V. CONCLUSION :

En conclusion, la présente étude expose les données de survie d'une cohorte monocentrique ayant reçu une première GCSH en traitement d'une LAM. Elle montre le résultat favorable de la GCSH en termes de survie globale, tout en étant associée à une morbidité et une mortalité liées à la transplantation conformes aux résultats publiés, mais au demeurant considérables et sources de progrès à venir. Cette étude souligne l'impact pronostique majeur de la cytogénétique au diagnostic et de l'état de rémission de la leucémie au moment de la greffe. La présence d'une GVH chronique pourrait avoir un effet protecteur dans la rechute de la maladie, indiquant le rôle de l'effet du greffon contre la leucémie. Enfin, nos données suggèrent que l'usage de donneurs non appariés offre une alternative acceptable lorsqu'aucun donneur génoidentique n'a pu être identifié.

De nouvelles stratégies pour diminuer le taux de rechute post-greffe devraient être développées afin d'améliorer encore le taux de guérison des enfants souffrant d'une LAM. Ces évaluations nécessiteraient une étude multicentrique et prospective, qui intègre la GCSH de donneurs alternatifs notamment de donneurs haploidentique, ainsi qu'une stratification précise des risques qui tient compte des facteurs de risque tels que les mutations moléculaires et les réponses au traitement d'induction examinées par une maladie résiduelle.

Bibliographie :

1. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009 Jul 30;114(5):937-51.
2. Bennett JM, Catovsky D, Daniel M, et al. Proposal for the recognition of minimally differentiated acute myeloid leukaemia (AML-M0)., *Br J Haematol*, 1991, vol. 78 (pg. 325 - 329)
3. Creutzig U, Zimmermann M, Bourquin J-P, et al. Favorable outcome in infants with AML after intensive first- and second-line treatment: an AML-BFM study group report. *Leukemia*, 2012, vol. 26 4(pg. 654-661)
4. Grimwade D, Walker H, Oliver F, et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. The Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. *Blood*. 1998 Oct 1;92(7):2322-33.
5. Zwaan CM, Kolb EA, Reinhardt D, et al. Collaborative efforts driving progress in pediatric acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2015;33:2949–62.
6. Abrahamsson J, Forestier E, Heldrup J, et al. Response-guided induction therapy in pediatric acute myeloid leukemia with excellent remission rate. *J Clin Oncol*, 2011, vol. 29 3(pg. 310-315)
7. Niewerth D, Creutzig U, Bierings MB, et al. A review on allogeneic stem cell transplantation for newly diagnosed pediatric acute myeloid leukemia. *Blood*. 2010; 116:2205–14.
8. Song TY, Lee SH, Kim G, et al. Improvement of treatment outcome over 2 decades in children with acute myeloid leukemia. *Blood Res*. 2018;53: 25–34
9. Gooley TA, Chien JW, Pergam SA, et al. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2010; 363:2091–101.
10. Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, et al ; *Grefte de moelle osseuse*. 1995 Jun; 15 (6): 825-8.
11. Flowers ME, Kansu E, Sullivan KM. Pathophysiology and treatment of graft-versus-host disease. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1999 Oct;13(5):1091-112, viii-ix
12. Gooley TA, Leisenring W, Crowley J, et al. Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: new representations of old estimators. *Stat Med*. 1999;18:695–706.
13. Rubnitz JE, Inaba H, Dahl G, et al. Minimal residual disease-directed therapy for childhood acute myeloid leukaemia: results of the AML02 multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:543–52.
14. Tsukimoto I, Tawa A, Horibe K, et al. Risk-stratified therapy and the intensive use of cytarabine improves the outcome in childhood acute myeloid leukemia: the AML99 trial from the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *J Clin Oncol*. 2009;27:4007–13.
15. Suh JK, Lee SW, Koh K-N, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients with acute myeloid leukemia without favorable cytogenetics. *Pediatr Transplant*. 2017;21:e13004

16. Sauer, M.G., Lang, P.J., Albert, M.H. et al. Hematopoietic stem cell transplantation for children with acute myeloid leukemia—results of the AML SCT-BFM 2007 trial. *Leukemia* 34, 613–624 (2020).
17. Hyakuna N, Hashii Y, Ishida H, et al. Retrospective analysis of children with high-risk acute myeloid leukemia who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation following complete remission with initial induction chemotherapy in the AML-05 clinical trial. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66:e27875
18. Lucchini G, Labopin M, Beohou E, et al. Impact of Conditioning Regimen on Outcomes for Children with Acute Myeloid Leukemia Undergoing Transplantation in First Complete Remission. An Analysis on Behalf of the Pediatric Disease Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017 Mar;23(3):467-474.
19. Menachem B, Wensheng H, et al. Transplantation for children with acute myeloid leukemia: a comparison of outcomes with reduced intensity and myeloablative regimens. *Blood*. 2014 Mar 6; 123(10): 1615–1620.
20. Armand P, Kim HT, Logan BR, et al. Validation and refinement of the Disease Risk Index for allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2014 Jun 5;123(23):3664-71.
21. Walter RB, Gooley TA, Wood BL, et al. Impact of pretransplantation minimal residual disease, as detected by multiparametric flow cytometry, on outcome of myeloablative hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1190–1197.
22. Kaspers GJ, Zimmermann M, Reinhardt D, et al. Improved outcome in pediatric relapsed acute myeloid leukemia: results of a randomized trial on liposomal daunorubicin by the International BFM Study Group. *J Clin Oncol*. 2013 Feb 10;31(5):599-607.
23. Alloin, A., Leverger, G., Dalle, J. et al. Cytogénétique et issue de la transplantation allogénique en première rémission de la leucémie myéloïde aiguë: l'expérience pédiatrique française. *Greffe de moelle osseuse* 52, 516-521 (2017).
24. Peters C, Cornish JM, Parikh SH, et al. Stem cell source and outcome after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in children and adolescents with acute leukemia. *Pediatr Clin North Am*. 2010 Feb;57(1):27-46.
25. Schlenk RF, Döhner K, Krauter J, et al. German-Austrian Acute Myeloid Leukemia Study Group. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2008 May 1;358(18):1909-18.
26. Harrison CJ, Hills RK, Moorman AV, et al. Cytogenetics of childhood acute myeloid leukemia: United Kingdom Medical Research Council Treatment trials AML 10 and 12. *J Clin Oncol*. 2010 Jun 1;28(16):2674-81.
27. Hanekamp D, Cloos J, Schuurhuis GJ. Leukemic stem cells: identification and clinical application. *Int J Hematol*. 2017 May;105(5):549-557.

28. Gyurkocza B, Storb R, Storer BE, et al. Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28(17):2859–2867.
29. Luger SM, Ringdén O, Zhang MJ, et al. Similar outcomes using myeloablative vs reduced-intensity allogeneic transplant preparative regimens for AML or MDS. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(2):203–211.
30. Keating AK, Langenhorst J, Wagner JE, et al. The influence of stem cell source on transplant outcomes for pediatric patients with acute myeloid leukemia. *Blood Adv*. 2019 Apr 9;3(7):1118–1128.
31. Rocha V, Wagner JE Jr, Sobocinski KA, et al. Graft-versus-host disease in children who have received a cord-blood or bone marrow transplant from an HLA-identical sibling. Eurocord and International Bone Marrow Transplant Registry Working Committee on Alternative Donor and Stem Cell Sources. *N Engl J Med*. 2000 Jun 22;342(25):1846-54.
32. Kato M, Kurata M, Kanda J, et al. Impact of graft-versus-host disease on relapse and survival after allogeneic stem cell transplantation for pediatric leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2019;54:68–75.
33. Tomizawa D, Tanaka S, Kondo T, et al. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Adolescents and Young Adults with Acute Myeloid Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017 Sep;23(9):1515-1522.

Annexe 1 : Valeur pronostique des anomalies cytogénétique d'après la classification ELN pédiatrique [3].

Groupe pronostique	Anomalies chromosomiques
Favorable*	t(15;17)(q24;q21); <i>PML-RARA</i> t(8;21)(q22;q22); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> inv(16)(p13q22) ou t(16;16)(p13q22); <i>CBFB-MYH11</i> t(1;11)(q21;q23); <i>KMT2A-MLLT11(MLL-AF1Q)</i>
Intermédiaire	Toutes les entités non classées comme favorable ou défavorable
Défavorable**	inv(3)(q21q26) ou t(3;3)(q21;q26) ; <i>RPN1-MECOM (EVI1)</i> del(5q), -5 -7 t(6;9)(p23;q34); <i>DEK-NUP214 (CAN)</i> t(4;11)(q21;q23); <i>KMT2A-MLLT2 (MLL-AF4)</i> t(6;11)(q27;q23); <i>KMT2A-MLLT4 (MLL-AF6)</i> t(10;11)(p12;q23); <i>KMT2A-MLLT10 (MLL-AF10)</i> t(5;11)(q35;p13); <i>NUP98-NSD1</i> t(7;12)(q36;p13); <i>ETV6(TEL)-HLXB9(MNX1)</i> t(9;22)(q34;q11); <i>BCR-ABL1</i> Caryotype complexe (≥ 3 anomalies indépendantes)

* Indépendamment de la présence d'anomalie cytogénétique additionnelle ;

** Excluant tous les cas avec translocations ou inversions récurrentes de la classification OMS.

Résumé

Objectif: La greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) représente la pierre angulaire du traitement de la leucémie myéloïde aiguë pédiatrique à haut risque et rechutant. Nous avons étudié des patients pédiatriques atteints de LAM après GCSH, afin d'identifier les facteurs pronostics de survie et de rechute.

Méthodes: Nous avons analysé rétrospectivement les données de 104 patients ayant reçu une première GCSH entre 2005 et 2017 dans une unité d'hématologie française. 40,9% ont reçu des cellules souches (CSH) d'un donneur génoidentique, 24,2% d'un donneur apparié non apparenté, 34,5% d'un donneur alternatif (DA). La source de CSH était: 74,2% de moelle osseuse, 21% d'unité de sang placentaire (USP), 4,6% de cellules souches du sang périphérique. L'âge médian à la GCSH était de 7,9 ans (extrêmes de 2,5 à 13,2 ans). La période médiane d'observation était de 51 mois. 101 patients ont reçu un conditionnement myéloablatif et 3 avaient un conditionnement d'intensité réduite.

Résultats: Le taux de survie globale (SG) à 3 ans était de 63,5% +/- ES 4,7% et le taux de survie sans maladie était de 57,7% +/- ES 4,9%. Le statut de la maladie avant la greffe et la cytogénétique étaient associés à de meilleurs résultats, alors que la source de CSH ou la compatibilité HLA ne l'étaient pas. L'incidence cumulative des rechutes était de 34,1% +/- ES 5,1%. Le délai médian de rechute était de 3,3 mois (extrêmes 1-89) après la GCSH. L'utilisation d'USP a été associée à un taux de réaction de greffon contre l'hôte plus faible. Un âge plus avancé à la GCSH a eu un impact négatif sur la mortalité non liée à la rechute (NRM).

Discussion: La GCSH est une option bénéfique pour la LAM pédiatrique en terme de SG, mais responsable de morbidité et de NRM encore trop importantes et source de progrès à venir. L'état de rémission avant la greffe et la cytogénétique sont les indicateurs pronostiques les plus significatifs de survie et de rechute. Enfin, nous suggérons que l'usage de donneurs alternatifs constituent un choix acceptable lorsqu'un donneur génoidentique n'a pu être identifié.

Mots clés : cancers pédiatriques, allogreffe, leucémie aiguë myéloïdes, survie globale

Abstract

Objective: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) represents the cornerstone of treatment in pediatric high risk and relapsed acute myeloid leukemia. To investigate outcomes and prognostic factors, we investigated pediatric AML patients after allo-HSCT.

Methods: We retrospectively analyzed data for 104 patients who had received a first Allo-HSCT between 2005 and 2017 from a French hematologic unit. 40,9% received stem cell (SC) from a matched sibling donor, 24,2% from a donor matched unrelated, 34,5% from alternative donor (AD). SC source was : 74,2% bone marrow, 21% umbilical cord blood (UCB), 4,6% peripheral blood stem cell. Median age at transplantation was 7,9 years (range, 2,5 – 13,2 years). Median observation period was 51 months. 101 patients received myeloablative conditioning based and 3 had reduced intensity conditioning.

Results: The 3-year overall survival (OS) rate was 63,5% +/- SE 4,7%, and disease-free survival rate was 57,7% +/- 4,9%. Pretransplant status and cytogenetic were associated with better outcomes, whereas SC source or HLA-match were not. Cumulative incidence of relapse was 34,1% +/- SE 5,1%. Median time to relapse was 3,3 months (range 1-89) after HSCT. The use of UCB was associated with lower graft-versus-host disease rate. Older age at HSCT had an adverse impact on Non-Relapsed-Mortality.

Discussion: HSCT is a benefic option for pediatric AML. Pretransplant status and cytogenetic were the most significant prognostic indicators for survival. AD provide an excellent donor choice for pediatric patients with AML when a matched sibling cannot be identified. Enhancing supportive therapy to reduce NRM will further improve treatment outcomes, especially in teenagers population.

Keywords : Childhood cancer, transplantation, acute myeloid leukemia, overall survival