

Greffe de cellules souches hématopoïétiques haplo-identiques avec cyclophosphamide en post-greffe : comment choisir le meilleur donneur en 2019 ? Recommandations de la Société francophone de greffe de mœlle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC)

Valérie Dubois, Kahina Amokrane, Yves Beguin, Benedicte Bruno, Patrice Chevallier, Florent Delbos, Raynier Devillier, Catherine Giannoli, Gwendaline Guidicelli, Mhamed Harif, et al.

▶ **To cite this version:**

Valérie Dubois, Kahina Amokrane, Yves Beguin, Benedicte Bruno, Patrice Chevallier, et al.. Greffe de cellules souches hématopoïétiques haplo-identiques avec cyclophosphamide en post-greffe : comment choisir le meilleur donneur en 2019 ? Recommandations de la Société francophone de greffe de mœlle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). Bulletin du Cancer, 2020, 107 (1), pp.S72-S84. 10.1016/j.bulcan.2019.07.011 . hal-02887929

HAL Id: hal-02887929
https://hal.science/hal-02887929

Submitted on 7 Mar 2022

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Version of Record: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0007455119303029
Manuscript_4cd89977efa6ebda90a8103793c2c9c0

Greffe de cellules souches hématopoïétiques haplo-identiques avec cyclophosphamide en post-greffe : comment choisir le meilleur donneur en 2019 ? Recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC)

Haploidentical hematopoietic stem cell transplant: how to choose the best donor? Guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC)

V.Dubois[1], K.Amokrane[2], Y.Beguin[3], B.Bruno[4], P.Chevallier[5], F.Delbos[6], R.Devillier[7], C.Giannoli[1], G.Guidicelli[8], M.Harif[9], P.Loiseau[2], P.O.Rouzaire[10], P.Varlet[11], I.Yakoub-Agha[12], S.Nguyen[13]

1) EFS Auvergne Rhône Alpes, Laboratoire HLA, 111 Rue Elisée Reclus, 69150 Décines, France

2) Hôpital Saint Louis, Laboratoire d'Immunologie et Histocompatibilité, 01 avenue Claude Vellefaux, 75010 Paris, France

3) CHU de Liège, service d'hématologie, 1 Av de l'Hôpital, 4000 Liège, Belgique

4) CHU Lille, Hématologie pédiatrique, F-59000 Lille, France

5) Service d'Hématologie Clinique, CHU Hôtel-Dieu, Place A. Ricordeau, 44093 Nantes Cedex, France

6) EFS Centre Pays de la Loire, Laboratoire HLA, 34 rue Jean Monnet, 44000 Nantes, France

7) Institut Paoli-Calmettes, Aix-Marseille Univ, CNRS, INSERM, CRCM, Marseille, France.

8) CHU Pellegrin, Laboratoire Immunologie et Immunogénétique, Place Amélie Raba Leon, 33076 Bordeaux Cedex, France

9) CHU Ibn Rochd, Service d'hématologie et oncologie pédiatrique, 6 Rue Larjoun, Quartier des Hôpitaux, 20 360 Casablanca, Maroc

10) CHU de Clermont-Ferrand, Service d'Histocompatibilité, INSERM U1240, Université Clermont-Auvergne, 58 rue Montalembert, 63003 Clermont-Ferrand, France

11) Laboratoire Immunologie HLA, CHU de Lille, LIRIC, INSERM U995, Université de Lille, 59000, Lille, France

12) CHU de Lille, LIRIC, INSERM U995, Université de Lille, 59000, Lille, France,

© 2019 published by Elsevier. This manuscript is made available under the CC BY NC user license
https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

13) Service d'Hématologie clinique Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Université Paris 6 Pierre et Marie Curie, Centre d'Immunologie et des Maladies Infectieuses (CIMI-Paris), UPMC CR7, Inserm U1135, CNRS ERL8255

Auteur correspondant : NGUYEN Stephanie

Service d'Hématologie clinique, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Pavillon Georges Heuyer, 47, Bd de l'Hôpital, 75651 PARIS CEDEX 13

E-mail : stephanie.nguyen-quoc@aphp.fr

Résumé

Les greffes haplo-identiques de cellules souches hématopoïétiques sont en croissance continue depuis 2012. La SFGM-TC a publié à 2 reprises des recommandations concernant les greffes haplo-identiques avec administration de cyclophosphamide à fortes doses en post-transplantation. L'atelier de 2013 recommandait d'utiliser le protocole Baltimore non myéloablatif avec de la moelle osseuse et d'élaborer des protocoles prospectifs pour évaluer ces greffes en développement. L'atelier de 2015 rapportait les bons résultats des conditionnements réduits dans les lymphomes de Hodgkin et des conditionnements intensifs dans les hémopathies myéloïdes, ainsi qu'un devenir comparable aux greffes 10/10 à même score de risque, posant la question du qualificatif « d'alternatif » des greffes haplo-identiques. Ce troisième travail concerne les critères de choix du donneur. Le critère principal reste l'absence chez le receveur d'anticorps anti –HLA dirigés contre le donneur (DSA- Donor specific Antibodies). En cas de DSA et en l'absence d'alternative, des protocoles de désensibilisation existent. Les autres critères de choix sont impossibles à hiérarchiser : âge, sexe, CMV, groupe sanguin. Le degré de parenté et le nombre d'incompatibilités HLA ne semblent pas intervenir. Le donneur idéal serait un homme jeune, CMV matché, sans incompatibilité ABO majeure en cas de greffon de moelle. Il n'existe pas de données suffisantes concernant les incompatibilités KIR-ligand et NIMA/NIPA. Les greffons de cellules souches périphériques semblent donner plus de GVH aiguës que les greffons de moelle après conditionnement intensif mais avec une survie comparable. Une revue de la littérature comparant les greffes haplo-identiques aux donneurs non apparentés incite à inclure dans les protocoles nationaux existant randomisant ces donneurs.

Mots clés : greffe haplo-identique, choix du donneur, DSA

Abstract

Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation has been growing steadily since 2012.The SFGM-TC has twice published guidelines concerning T-cell repleted haploidentical grafts with high dose cyclophosphamide post-transplantation. The 2013 workshop recommended using the non-myeloablative Baltimore protocol with bone marrow and developed prospective protocols to evaluate these transplantations. The 2015 workshop reported improved results of reduced conditioning regimens in Hodgkin's lymphoma and intensive conditioning in myeloid hemopathies, and a similar outcome with 10/10 HLA matched donor with the same disease-risk score thus raising the question of the qualifier "alternative" for haploidentical transplants. The current work concerns the criteria for selecting the donor. The main criterion remains the absence of anti-HLA antibodies directed against the donor present in the recipient sera (DSA-Donor specific Antibodies). In case of DSA and in the absence of an alternative donor, desensitization protocols exist. The other criteria are impossible to prioritize:age, sex, CMV, and blood type. The degree of relatedness and the number of HLA incompatibilities do not seem to be a criterion of choice. The 'ideal' donor would be a young man, CMV-matched, without major ABO incompatibility with a marrow transplant. There is insufficient data for the KIR-ligand and NIMA / NIPA mismatch. Peripheral stem cell grafts appear to yield more acute GVHD than bone marrow grafts after intensive conditioning, but with comparable survival rates. Based on the literature review, the comparison of haploidentical with unrelated donors encourages inclusion in existing national protocols randomizing these different donors.

Key words: haploidentical transplantation, donor choice, DSA

Etat actuel de la question

Les greffes de cellules souches hématopoïétiques (CSH) haplo-identiques (HAPLO) sont en plein essor depuis 2012, au détriment, chez l'adulte, des greffes de sang placentaire et des donneurs 9/10 non apparentés,

qu’elles dépassent en nombre depuis 2015 (Figure 1). Les raisons d’un tel développement sont l’administration de fortes doses de cyclophosphamide post-transplant (Cy-PT) en association avec l’injection d’un greffon de CSH non-T déplété permettant une bonne prise de greffe et une prévention efficace de la GVH. En revanche, chez l’enfant, le sang placentaire reste la source principale de greffon HLA incompatible (Figure 1). De ce fait, de nombreux protocoles de greffes HAPLO de phase II / III en France et en Belgique sont actuellement ouverts, dont 3 protocoles SFGM-TC randomisant les donneurs HAPLO versus fichier en fonction de l’âge et de la compatibilité HLA (Table 1).

Questions posées

Au contraire des greffes non apparentées, il est possible d’avoir à disposition rapidement plusieurs donneurs familiaux HAPLO pour un même patient. Le choix du meilleur donneur se pose donc fréquemment, d’autant plus que les critères « classiques » de choix du donneur ne sont pas forcément superposables aux greffes HAPLO avec administration de Cy-PT qui représente une prévention « non classique » de la GVH. Les facteurs analysés pour le choix du donneur sont : les DSA (donor specific antibodies) et RSA (recipient specific antibodies), le sexe, l’âge, le poids du donneur, le statut CMV, le groupe sanguin ABO, le mismatch KIR ligand, les NIMA/ NIPA, le nombre de mismatch HLA avec le receveur, le degré de parenté, la source et la richesse du greffon. Les résultats des greffes à partir de donneurs HAPLO ont été comparés avec les autres types de donneurs (10/10 et mismatch).

Méthodologie suivie

Cet atelier a été conduit selon la méthodologie des ateliers d’harmonisation des pratiques de la SFGM-TC(1). Il se base sur une analyse bibliographique avec une actualisation des ateliers précédents (2–4), ainsi que sur l’expérience des équipes pour les protocoles de désensibilisation, en comparaison notamment avec les désensibilisations avant greffes d’organes solides.

Premier critère : recherche d’Anticorps (AC) anti HLA présents chez le receveur et dirigés contre le donneur (DSA= Donor specific Antibodies)

En l’absence de donneur familial géno-identique (MRD = matched related donor), la recherche des anticorps anti HLA chez le receveur doit être réalisée dès que l’indication de greffe est posée. La prévalence des DSA dans les greffes HAPLO est de 10-21%. Les données de la littérature ont clairement montré l’implication des DSA dans la non-prise de greffe HLA incompatible et notamment des greffes HAPLO (5–9). Les études ont également montré que le risque de non-prise était corrélé à l’intensité de la médiane d’intensité de la fluorescence (MFI) des DSA(10) . Pour une MFI < 5000 le risque de rejet est de l’ordre de 9% (hors désensibilisation), alors qu’il atteint les 54% si MFI > 5000 (hors désensibilisation). Basée sur ces données de la littérature, la conduite à tenir peut-être schématisée comme suit :

• Choisir le donneur avec DSA négatif (MFI < 1000)

• Si tous les donneurs présentent un DSA > 1000 : choisir le donneur avec MFI la plus basse(5,7,9)

• Pas de données de comparaison du risque de non prise avec un DSA classe I ou de classe II dans la littérature. Cependant, il est recommandé de tenir compte aussi des anti-DP surtout en cas de forte MFI(11)

• Cross match en LCT/CMF (microlymphocytotoxicité/cytométrie en flux) et C3d/C1q non décisionnel pour le choix du donneur

• En extrapolant sur les données de la greffe d'organe, il est recommandé de cumuler les MFI s'il existe plusieurs DSA. Mais il n'existe pas de donnée concernant les greffes de CSH.

• Reconsidérer l'indication de greffe HAPLO si au moins une MFI > 10000

• Désensibilisation : La désensibilisation est à proposer en fonction de la valeur des MFI et/ou du nombre de DSA et en l'absence de donneur alternatif. (i) MFI <1000 : la désensibilisation n'est pas recommandée. (ii) MFI entre 1000 et 5000 : une désensibilisation peut être discutée au cas par cas. (iii) MFI entre 5000 et 10000 : désensibilisation recommandée. (iiii) MFI > 10 000 : risque de non prise élevé, décision au cas par cas. Si une désensibilisation est réalisée, proposer des protocoles intensifiés sur le modèle des greffes d'organes (Immunoadsorption, durée prolongée).

De nombreux protocoles de désensibilisation sont actuellement proposés(6,10,12–14). Ils sont largement extrapolés sur ceux de la transplantation d'organes, mais il n'y a pas de standardisation établie. Les stratégies de désensibilisation de patients immunisés présentant des DSA sont classées en 4 catégories : (i) Elimination des anticorps par plasmaphérèse ou immunoadsorption. (ii) Inhibition de la production d'anticorps en utilisant soit des anticorps monoclonaux dirigés contre les lymphocytes B CD20+ (rituximab) en association avec une autre stratégie de désensibilisation(15), soit (ou en association) un inhibiteur du protéasome contre les cellules productrices d'allo-anticorps (bortézomib). L'idée est d'éviter l'effet rebond qui peut être dû à une production accrue d'anticorps par les lymphocytes/plasmocytes, mais également à un passage des tissus au plasma des anticorps en réaction au vide homéostatique en anticorps induit par les échanges plasmatiques. (iii) Neutralisation d'anticorps à l'aide d'immunoglobuline intraveineuse (IgIV) ou d'antigènes HLA du donneur (transfusions de plaquettes ou perfusion de globules blancs sous la forme d'un « buffy coat » irradié). Les transfusions de plaquettes spécifiques sont à envisager avec les plaquettes du donneur de moelle choisi ou celles d'un donneur volontaire portant la spécificité antigénique du DSA Classe I à des doses variant de 10-40 UI. Cette pratique est difficilement envisageable à partir d'un donneur unique, et il faut prévoir éventuellement plusieurs injections à plusieurs jours d'intervalle (1 jour sur 2) dans l'immédiat pré-greffe. Le Buffy Coat est un concentré de cellules sanguines du donneur irradiées à injecter dans la période immédiate avant la greffe, pour les DSA Classe II associé ou non à des DSA de Classe I. (iiii) Inhibition de la cascade du complément anti-C5a (eculizumab). La plupart de ces stratégies de désensibilisation sont basées sur des expériences de transplantation d'organes solides et souvent sur des cohortes réduites de patients. Une proposition de désensibilisation en cas de présence de DSA est résumée sur la Figure 2. La désensibilisation est à faire juste avant le conditionnement et il faut effectuer un contrôle des DSA après l'échange plasmatique (EP) et avant l'injection d'IVIg. On recommande de privilégier un greffon riche en CSH en cas de DSA. De ce fait, l'utilisation d'un greffon de CSP plutôt que de MO pourrait être considérée. L'immunoadsorption (colonne avec protéine A qui fixe les anticorps anti HLA) est à proposer en cas de DSA avec MFI très élevées car cette procédure est plus efficace que les EP en fixant plus d'AC anti HLA et parce qu'elle ne nécessite pas de compensation avec du plasma frais congelé. Mais il y a peu de données sur cette stratégie en greffe de CSH et le coût d'une colonne d'immunoadsorption est élevé (équivalent à 10 séances d'EP). Pour les autres stratégies sus-citées et non recommandées (bortézomib, eculizumab, transfusion de plaquettes et Buffy coat irradiées), les données de la littérature sont insuffisantes pour démontrer leur utilité.

Les questions résiduelles à explorer : (i) Faut-il tenir compte des RSA (Anticorps du donneur dirigés contre les antigènes incompatibles du receveur) ? Notamment, faut-il déplasmatiser le greffon en cas de RSA ? Il n'existe pas de données sur l'impact des RSA sur l'évolution des greffes. Une étude prospective dans ce contexte est envisagée afin de répondre à cette question. (ii) Quelle est la cinétique de disparition/apparition des anticorps anti-HLA en post-greffe particulièrement avec les conditionnements atténués qui n'ont pas complètement détruit le système immunitaire du receveur ?

Deuxième critère : sexe, âge, CMV, groupe ABO

Il n'existe pas d'études démontrant la supériorité d'un critère sur l'autre. Il n'y a donc pas de hiérarchisation possible.

• Influence du sexe du donneur

Contrairement aux allogreffes avec un donneur HLA identique où une donneuse femme pour un receveur homme augmente le risque de GVH, le sexe du donneur semble moins important avec l'utilisation du CY-PT HAPLO. Une seule étude rétrospective portant sur 185 patients greffés en HAPLO avec CY-PT et un conditionnement non myéloablatif a retrouvé un effet délétère d'une donneuse femme pour un receveur homme sur l'EFS, mais sans que cela soit lié à un excès de GVH(16).

• Influence de l'âge du donneur

L'influence de l'âge sur la morbidité et la mortalité liée à la greffe n'a pas été retrouvée dans toutes les études des séries de patients ayant une greffe HAPLO avec Cy-PT. Ainsi, l'étude de Solomon et al(17) portant sur 208 patients, n'a pas mis en évidence un impact de l'âge en étude multivariée. De même, dans l'étude de Mc Curdy et al(18), reprenant les données du registre du CIBMTR avec 928 patients adultes allogreffés entre 2008 et 2015, si la mortalité était plus élevée avec un donneur de plus de 30 ans en analyse univariée, l'âge n'était pas retrouvé comme facteur pronostique en analyse multivariée. A l'inverse, Ciurea et al(19), considérant des patients MDS/LAM de plus de 54 ans, retrouvait un impact favorable sur la survie globale à l'utilisation du plus jeune donneur, mais cette influence était limitée aux patients avec une cytogénétique de risque intermédiaire ou défavorable. Canaani J et al(20), dans une étude rétrospective de l'EBMT comportant 1019 patients avec une LAM et 251 avec une LAL, allogreffés entre 2005 et 2015, retrouve un impact négatif de l'utilisation de donneurs de plus de 40 ans aussi bien sur le taux de mortalité sans rechute (NRM), la survie globale (OS) que sur la survie sans leucémie (LFS), mais uniquement chez les patients également âgés de plus de 40 ans. Chez les patients de moins de 40 ans, l'âge du donneur ne semble pas avoir d'impact. Néanmoins cette dernière étude comportait des patients recevant soit du Cy-PT soit de du SAL (Serum Anti Lymphocytaire) comme prophylaxie de la GVH. Par comparaison, dans les études de l'équipe de Pékin avec SAL, l'impact de l'âge du donneur de moins de 30 ans est associé à une NRM plus faible et un taux de survie meilleur(21,22). D'autres arguments peuvent être en faveur de la sélection d'un jeune donneur pour une greffe HAPLO, comme une meilleure richesse du greffon attendue (23) et un risque plus élevé d'hématopoïèse monoclonale chez un donneur de plus de 40 ans(22).

Recommandation : au total même si l'impact de l'âge n'est pas retrouvé dans toutes les séries de greffes HAPLO avec Cy-PT, le choix d'un donneur jeune, de moins 40 ans est proposé, en particulier pour les sujets les plus âgés pour lesquels les enfants majeurs pourraient être privilégiés par rapport à la fratrie HAPLO. Cependant, l'incidence psychologique d'un don vertical (parents/enfants) par rapport à un don horizontal (fratrie, cousins voir donneurs non apparentés) est également à prendre en considération dans la sélection d'un donneur pour un patient porteur d'hémopathie maligne qui va recevoir une allogreffe de CSH dont on sait que les probabilités de survie sans rechute sont de l'ordre de 50 à 60% à 2 ans.

• Influence du CMV

Une large étude rétrospective de l'EBMT portant sur 983 patients CMV + allogreffés en HAPLO avec Cy-PT pour leucémie aigüe, n'a montré aucun impact du statut sérologique du donneur (CMV+ ou CMV-). A noter que les donneurs CMV + étaient plus âgés que les donneurs CMV-, et qu'à l'inverse les receveurs ayant un donneur CMV + étaient plus jeunes, recevaient plus de conditionnement myeloabaltif et étaient plus fréquemment en rémission complète à la greffe, que les receveurs avec donneur CMV-(24). Les auteurs de cette étude ont réalisé une analyse supplémentaire chez 237 patients CMV négatif et ne rapportent pas de différence de devenir avec un donneur CMV positif ou négatif. Cependant, l'absence d'information sur la population de patient CMV négatif ne permet pas de conclure. Une autre étude menée par l'équipe d'Atlanta chez 208 patients HAPLO avec

CY-PT a retrouvé au contraire une survie diminuée chez les patients CMV + avec un donneur CMV négatif(17).

Recommandations de l'atelier : au vu de la morbidité induite par les traitements antiviraux (notamment la toxicité hématologique), nous recommandons de privilégier si possible un donneur matché sérologiquement avec le receveur, surtout si le receveur est CMV négatif. Cependant, la possibilité de prévention du CMV par le LETERMOVIR rendra probablement ce critère moins important dans les années à venir.

• Influence de la disparité HLA

La comparaison du nombre d'incompatibilités (quel que soit le nombre d'incompatibilités : 1 vs ≥ 1, 1-2 vs ≥ 3 ; 1 à 3 vs ≥ 4) entre greffes familiales HLA incompatibles (dont les greffes HAPLO) ne montrent pas d'impact particulier après allogreffe, aussi bien avec l'utilisation de Cy-PT(16,17,21,25–27) qu'avec du SAL (26,28) en prophylaxie de la GVH. Un nombre d'incompatibilités plus important (1-2 VS ≥ 3) est même associé à une diminution de la rechute dans l'étude de Solomon et al(17) et une meilleure EFS dans l'étude de Kasamon et al(16). Dans l'étude de Lorentino et al(26) , on note cependant une augmentation de la GVH aiguë grade 2-4 en cas d'incompatibilité antigénique DRB1 (et non allélique) après greffe avec Cy-PT (mais pas avec SAL) alors que dans l'étude de Solomon et al(17) la présence d'une incompatibilité DR ou d'une incompatibilité DP non permissive augmente la survie, ce qui pose clairement la question de l'influence de certains loci spécifiques en greffe HAPLO. Enfin, l'équipe de Baltimore(29) a rapporté qu'une incompatibilité aux loci DRB1 ou DPB1 dans le sens GVH était associée à la survenue fréquente d'une fièvre entre J1 et J6 après HAPLO à conditionnement atténué sans que cela impacte la survie.

Recommandation : Toutes les études montrent que l'utilisation d'un donneur familial HAPLO par rapport à un donneur familial avec moins d'incompatibilités n'a aucune influence sur le devenir post greffe. D'autres critères doivent donc être pris en compte (âge, CMV, ABO) si le choix existe entre plusieurs donneurs familiaux incompatibles, dont HAPLO.

Critères non décisionnels à ce jour

- KIR (Killer cell Ig-like Receptor)

Il existe plusieurs modèles prédictifs de l'alloréactivité des cellules Natural killer NK(30). Deux d'entre eux ont été étudiés dans le cadre des greffes HAPLO avec Cy-PT: (i) Incompatibilités KIR-Ligand (typage HLA) dans le sens de la GVH définie par la présence d'un KIR-ligand (c'est-à-dire ligand HLA de classe I) présent chez le donneur et absent chez le receveur ; (ii) le modèle de l'haplotype KIR (génotypage KIR) basé sur le principe que, plus le donneur a de gènes KIR activateurs plus le potentiel alloréactif des cellules NK du donneur est important. L'haplotype B contient plus de gènes activateurs que l'haplotype A qui n'en contient qu'un seul (KIR2DS4). Contrairement aux greffes HAPLO avec déplétion T (TCD) et sélection CD34+ où l'alloréactivité NK du donneur peut jouer un rôle important(30,31), l'impact d'une incompatibilité KIR-Ligand sens GVH est plus controversé dans les greffes HAPLO non T déplétées et Cy-PT. Certaines études retrouvent un impact favorable sur la survie globale et la rechute (17,32,33), d'autre une absence d'effet(34,35) voire même une augmentation de la rechute et une survie globale diminuée(36). Cet effet controversé peut s'expliquer par un effet déplétant du Cy-PT également sur les cellules NK matures alloréactives(35). En revanche, la présence d'au moins un haplotype B chez le donneur (Bx) semble être un facteur favorable sur la survie (par rapport à un donneur AA)(37) et sur la mortalité liée à la greffe(22) et d'autant plus si le gène 2DS2 est exprimé chez le donneur(17).

- NIMA (noninherited maternal HLA antigens) / NIPA (noninherited paternal HLA antigens)

L'influence des incompatibilités NIMA et/ou NIPA n'a été rapportée que dans les greffes HAPLO non-T déplétées avec une prophylaxie de la GVH reposant sur des fortes doses de SAL mais pas de Cy-PT. En se basant sur ces résultats, il semblerait qu'il y ait moins de GVH aiguë si le donneur partage l'haplotype paternel

avec le receveur (NIMA mismatch). Une des hypothèses évoquée pour expliquer cette tolérance serait que le taux de lymphocytes T régulateurs naïfs est plus élevé à J+30 chez les patients HAPLO greffés en NIMA mismatch par rapport à ceux greffés en NIPA mismatch(38).

- Poids du donneur

Les questions restent en suspens : faut-il privilégier le donneur de poids le plus élevé en cas de greffon de moelle ? Ou au moins choisir un donneur dont le poids est plus proche de celui du receveur ?

Moelle vs CSP

Le greffon utilisé par l'équipe du John Hopkins à Baltimore est de la moelle osseuse (MO), raison pour laquelle le 1er atelier consacré aux greffes HAPLO(2) a recommandé l'utilisation d'un greffon de MO pour lequel il y avait plus de recul. Cependant, pour des raisons essentiellement pratiques d'accessibilité au bloc opératoire, les centres greffeurs choisissent de plus en plus d'utiliser un greffon de cellules souches périphériques (CSP). De nombreuses études rétrospectives avec conditionnement réduit (RIC = reduced intensity conditioning) ou mixte RIC/MAC (myeloablative conditioning) ont comparé l'impact du choix du greffon sur la prise de greffe, la survenue de GVH, la rechute et la survie globale (tableau 2). Dans tous les cas, il n'a pas été montré d'impact significatif de la source du greffon sur la reconstitution hématologique en polynucléaires neutrophiles (délai de sortie d'aplasie entre 17 et 18 jours), ou en plaquettes(39). L'utilisation de cyclophosphamide post greffe pourrait expliquer l'absence de bénéfice sur la reconstitution hématologique avec les CSP, contrairement à ce qui a été observé dans le cadre des greffe géno ou phénoidentiques, utilisant d'autres prophylaxie de la GVH.

Dans les premières études avec conditionnements RIC de type Baltimore et portant sur un petit nombre de patients, le taux de rechute semble plus élevé avec la MO que les CSP mais les taux de GVH aiguë ou chronique sont comparables(40). Dans les études plus récentes portant sur des populations beaucoup plus larges et comprenant des conditionnements MAC, il ressort une nette augmentation de l'incidence de GVH aiguë de grade II-IV (surtout II-III), l'impact sur la GVH chronique étant plus variable(41–43).

Cependant, il n'y a pas d'impact sur la survie globale, possiblement en rapport avec une tendance à une diminution des rechutes avec les CSP (potentialisation de l'effet GVL?). Malheureusement aucune étude prospective n'a comparé l'utilisation d'un greffon de MO vs CSP en HAPLO avec Cy-PT.

Recommandations : Le taux de GVH aiguë II-IV est de l'ordre de 40% avec les CSP vs 20-25% avec la MO avec des conditionnements MAC. Cependant l'effet GVL est possiblement plus important avec les CSP, surtout dans les conditionnements RIC où le contrôle de la rechute est basé sur l'effet GVL plutôt que la chimiothérapie du conditionnement (notamment pour les hémopathies myéloïdes ou les leucémies aiguës). Il n'y a donc pas de recommandation consensuelle pour l'utilisation d'un greffon de MO vs CSP. Cette décision doit être prise au cas par cas selon le type de conditionnement, le type d'hémopathie et le risque de rechute, les pratiques du centre greffeur, ainsi que les autres critères décrits dans l'atelier. Cependant, en cas d'incompatibilité ABO majeure nécessitant une désérythrocytation du greffon de MO, ou en cas de DSA ou d'écart de poids trop important entre donneur et receveur, il est préférable d'utiliser un greffon de CSP. Afin d'avoir des données plus homogènes et prospectives, nous recommandons d'inclure les patients dans des protocoles existants.

Place du donneur HAPLO par rapport aux autres types de donneur (10/10, 9/10, USP)

Greffon HAPLO vs greffon de sang placentaire (USP)

Cinq études ont comparé la greffe d'unités de sang placentaire à la greffe HAPLO et Cy-PT. En comparant les résultats de deux essais prospectifs parallèles de 50 patients allogreffés dans chaque bras avec un RIC (de type

Minneapolis pour le cordon, et Baltimore pour les HAPLO), Brunstein et al retrouvaient une NRM plus élevée à 24% dans le bras USP contre 7% dans le bras HAPLO et un taux de rechute plus bas à 31% dans le bras USP versus 45%, résultant en une survie globale identique(44). Dans une étude rétrospective brésilienne unicentrique de 92 patients, Esteves et al retrouvaient également plus de rechutes dans le groupe HAPLO et une survie identique(45). Ruggeri et al, à partir de 1500 patients du registre de l'EBMT, retrouvaient plus de non prises et moins de GVH chronique chez les patients greffés avec une USP(46). La méthode de T-déplétion chez les patients greffés en HAPLO n'était pas précisée. La quatrième étude de El Cheikh et al(47) concernait 150 patients greffés dans deux centres avec un conditionnement non myéloablatif comprenant une irradiation corporelle totale de 2 Gy. Il y avait plus de GVH dans le groupe USP et la survie sans progression à 1 an était meilleure dans le groupe HAPLO. Il y avait significativement plus de patients greffés pour des lymphomes et moins de leucémies aiguës dans le groupe HAPLO. Dans une revue de la littérature de Kekre et al du Dana Farber(48), il était conclu que le risque de non prise était plus élevé dans la greffe d'USP avec une NRM plus élevée. En revanche, le risque de rechute semblait plus élevé dans la greffe HAPLO avec Cy-PT. Il ressort de ces 5 études rétrospectives ou prospectives non randomisées, une augmentation du risque de rechute et une meilleure prise de greffe pour les greffes HAPLO par rapport aux greffes d'USP, mais une NRM plus élevée, notamment en rapport avec les infections, avec les greffes d'USP.

Donneurs HAPLO vs Donneurs HLA 10/10

La question de la place du donneur familial HAPLO vs donneur non apparenté est évidemment une question cruciale, au regard des 32 millions de donneurs inscrits dans les registres internationaux des donneurs de CSH. De nombreuses études ont comparé les greffes réalisées avec donneur familial HAPLO avec Cy-PT aux greffes avec donneur HLA identique apparenté (MRD) ou non apparenté (MUD). La difficulté d'interprétation de ces études rétrospectives est la grande hétérogénéité des patients, des hémopathies, des conditionnements, du type de greffon et de la prévention de la GVH (notamment en termes d'utilisation du SAL). Nous avons sélectionné les études de registre afin d'avoir un grand nombre de patients étudiés, ainsi que les expériences des équipes référentes dans le domaine afin d'avoir une idée globale de ce qui est rapporté au niveau international. Une étude du registre du CIBMTR (49) a comparé 192 greffes HAPLO avec 1982 greffes avec donneur HLA 8/8 identique réalisées pour LAM et ne retrouve pas de différence significative en termes de GVH aiguë ou chronique, de NRM ou de rechute à 3 ans lorsque le conditionnement est myéloablatif. Pour les conditionnements RIC, il n'existe pas non plus de différence en termes de GVH aiguë ou chronique. Cependant la NRM est plus faible et la rechute plus élevée avec les donneurs HAPLO, sans impact sur la survie quel que soit le donneur ou le conditionnement. Une étude du registre de l'EBMT(50) a comparé le devenir de 185 HAPLO (137 avec Cy-PT et 54 avec ATG) à 2469 MRD allogreffés de 2007-2015 pour une LAM en RC, avec un follow-up médian de 30 mois. Le devenir était meilleur pour les MRD chez les patients porteurs d'une LAM de pronostic intermédiaire (LFS, OS, GVH, TRM liée à la GVH). En revanche le devenir était identique pour les LAM de haut risque.

L'équipe d'Atlanta(51) a comparé le devenir de 30 patients greffés en HAPLO dans un protocole prospectif avec un conditionnement MAC TBI 12 Gy+ Fludarabine pour des hémopathies myéloïdes et LAL , avec 48 patients allogreffés de façon contemporaine avec un donneur MUD et un conditionnement MAC. La DFS à 2 ans était meilleure chez les patients HAPLO pour les hémopathies à bas risque de rechute, et était équivalente aux MUD pour les hémopathies à haut risque de rechute (39 vs 37%). En revanche il y avait un avantage en termes de GVHa et GVHc pour les HAPLO.

L'équipe de Gênes a rapporté que les seuls facteurs significatifs impactant sur le devenir des patients, en analyse multivariée, sont le stade de la maladie et le diagnostic de leucémie aigüe, alors que le type de donneur (HAPLO, MUD, MRD ou USP) n'a pas d'impact sur la survie globale à 4 ans (52) L'équipe de Marseille(53) s'est intéressée particulièrement au devenir des patients âgés greffés en HAPLO avec un conditionnement réduit. Dans une 1ere étude chez les patients âgés de plus de 55 ans, le devenir était

similaire entre HAPLO et donneurs familiaux HLA identiques (MRD). En revanche, il y avait une incidence plus faible de GVH aiguë, de NRM et une meilleure survie avec les donneurs HAPLO comparativement aux donneurs MUD. Ce même groupe a plus récemment comparé le devenir de patients âgés de plus de 60 ans et greffés à partir d'un donneur HAPLO, MRD ou non apparentés (UD) avec un conditionnement à intensité réduite pour une LAM. La NRM, la GVHc, la survie globale et la survie sans rechute étaient similaires. En revanche, il y avait significativement plus de GVHa grade 3-4 chez les UD que les HAPLO ou MRD (33% vs 6% et 3%)(54,55).Citons enfin l'étude de How et al(56) qui a comparé rétrospectivement le devenir de patients greffés pour une LAM active avec conditionnement majoritairement myéloablatif, à partir d'un donneur HAPLO, MRD ou MUD. Le devenir était comparable avec une EFS à 2 ans aux environs de 20% pour les 3 groupes. La greffe HAPLO est donc une option valide pour ces hémopathies à très haut risque de rechute pour lesquelles le délai à la greffe est un élément important. Ainsi, l'utilisation des donneurs HAPLO en l'absence de donneur MRD est actuellement une alternative possible aux MUD. Actuellement, 2 études randomisées françaises comparent prospectivement ces 2 approches, avec des conditionnements RIC (HAPLO-MUD-ELDERLY NCT02623309) et MAC (MACHAPLOMUD NCT03655145) utilisant le SAL comme prophylaxie de la GVH dans le bras MUD.

HAPLO vs 9/10

Drobyski et al(57) ont comparé le devenir de patients greffés à partir de donneurs non apparentés HLA identiques (MUD) (N=81), non apparentés HLA incompatibles (MMUD) (N=58) et HAPLO (N=48), après un conditionnement myéloablatif à base d'irradiation corporelle totale et une prévention de la GVH par T-déplétion *ex vivo*. La NRM était significativement plus élevée dans les greffes MMUD (45%) et HAPLO (42%) comparées aux greffes MUD (23%), expliquant un avantage de survie significatif pour les greffes MUD par rapport aux MMUD et HAPLO. Plus récemment, l'équipe du MD Anderson a rapporté une étude de phase 2 non randomisée évaluant des patients allogreffés soit à partir d'un donneur MMUD HLA 9/10 (N=43) soit d'un donneur HAPLO (N=60)(58). Les modalités de greffes étaient les mêmes dans les 2 groupes, avec un conditionnement myéloablatif associant du melphalan, du thiotépa et de la fludarabine et une prévention de la GVH basée sur l'administration de Cy-PT associée à du mycophenolate mofetil et du tacrolimus. La source des cellules souches était de la moelle dans la majorité des cas. L'incidence de la GVH aiguë grade II-IV et grade III-IV était de 28% et 3%, respectivement dans le bras HAPLO versus 33% et 13%, respectivement dans le bras HLA 9/10; l'incidence de GVH chronique extensive à 2 ans était de 13% et 14% dans les 2 groupes respectivement. La mortalité non liée à la rechute à un an, était de 21% dans le bras HAPLO et de 31% dans le bras HLA 9/10; le taux de rechute à 1 an était respectivement de 19% et 25% dans les 2 bras. Le taux de survie à 1 an était de 70% dans le bras HAPLO et de 60% dans le bras HLA 9/10. Cette étude non randomisée, montre la faisabilité d'une approche associant un conditionnement myéloablatif et une prévention de la GVH basée sur le Cy-PT dans les greffes mismatch, à la fois familiales HAPLO et non apparentées 9/10. Une étude prospective récente et intéressante a comparé l'utilisation du Cy-PT en prévention de la GVH dans les greffes matchées ou HLA incompatibles. Les patients n'étaient pas randomisés mais la prévention de la GVH était stratifiée selon le risque de GVH : le Cy-PT était utilisé seul (greffe matchée avec greffon de moelle, n=57) ou en combinaison (avec Tacro et MMF) à 30mg/Kg (greffe matchée avec CSP, n=88), ou en combinaison (Tacro et MMF) à 45mg/kg (greffes mismatch ; n=55). Aucune différence n'était retrouvée en termes de GVHa u GVHc, NRM, OS ou EFS. Il y avait plus de toxicité néphrologique dans le bras avec combinaison, et plus de rejet dans le bras mismatch(59).

Récapitulatif des recommandations de l'atelier

En cas d'identification d'un donneur familial HLA identique, celui-ci est prioritaire. A noter le cas particulier des patients allogreffés pour un lymphome de Hodgkin : l'étude de Martinez et al(60) a rapporté une GRFS

(GVH and relapse free survival) supérieure chez les HAPLO vs MRD ou MUD. L'étude de Mariotti et al(61) a quant à elle retrouvé une supériorité des HAPLO vs MRD en termes de GVH, PFS, GRFS, mais une OS identique. Cependant ces études portent sur un petit nombre de patients et sont insuffisantes pour recommander l'HAPLO avant les MRD.

En l'absence de donneur MRD, le donneur phéno-identique MUD 10/10 reste le 2ème choix en dehors de protocoles, au moins pour les sujets jeunes (cf. tableau 1). Chez les sujets âgés, les résultats des greffes à partir de MUD semblent moins bons, notamment du fait de la morbi-mortalité importante en rapport avec la GVH. Dans ce contexte, les études (bien que non randomisées) semblent monter de manière générale une tendance à moins de GVH avec les greffes HAPLO (notamment pour les NMAC et RIC), suggérant que cette stratégie pourrait devenir le premier choix en l'absence de MRD. Dans tous les cas, au vu de la littérature montrant des résultats au moins équivalents entre HAPLO et MUD, l'absence de MUD ne doit pas être une limite à l'allogreffe, l'utilisation des donneurs HAPLO représentant alors une alternative valide (en dehors des considérations de DSA à MFI très élevée).

Les donneurs HLA incompatibles (HAPLO, MMUD 9/10 ou USP) sont en 3ème choix en dehors des protocoles. L'atelier recommande cependant le donneur HAPLO en 3ème choix sur des critères logistiques (rapidité par rapport aux 9/10), économiques (par rapport aux USP) et d'efficacité du Cy-PT sur la prévention de la GVH en particulier chronique. Cependant, ce choix est à reconsidérer en fonction des critères qui viennent d'être listés (notamment présence de DSA ou comorbidités notamment cardiaques contre indiquant le cyclophosphamide) et l'existence de protocoles randomisant les donneurs (cf. tableau 1). Les greffes d'USP sont en dernier choix chez l'adulte de plus de 30 ans, la greffe d'USP avec conditionnement myéloablatif donnant de très bons résultats chez l'enfant et l'adulte jeune greffés pour une leucémie aigüe en réponse (62).

Questions résiduelles

Moelle ou CSP : en l'absence de protocole prospectif randomisé, il est difficile de recommander formellement une source de greffon. Nous recommandons d'inclure dans les protocoles prospectifs où les types de greffons recommandés sont indiqués (cf. tableau 1).

KIR et NIMA / NIPA : des études sont nécessaires pour investiguer le rôle de ces facteurs.

Impact des RSA, rôle des antécédents de DSA et place des DSA avec MFI faible (500-1500) : des études prospectives sont en cours d'élaboration par les équipes HLA de la SFGM-TC pour tenter de répondre à ces questions.

A noter l'existence de la biobanque nationale CRYOSTEM qui a permis de congeler des prélèvements sanguins et sériques issues de plus de 500 greffes haploidentiques (receveurs et donneurs) en fonction de l'apparition ou pas d'une GVH. Nous recommandons d'utiliser ce biobanking pour proposer des études biologiques qui permettraient d'investiguer ces questions.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs ne déclarent pas de conflit d'intérêt
La SFGM-TC remercie les partenaires industriels pour leur soutien financier qui ont permis la réussite de cette neuvième édition des ateliers d'harmonisation des pratiques : ABBVIE, BIOTEST, CELGENE, CHUGAI, GILEAD, JAZZ PHARMACEUTICALS, KEOCYT, MACOPHARMA, MALLINCKRODT THERAKOS, MSD FRANCE, NOVARTIS

Références

1. Tipton R, Yakoub-Agha I. [How we harmonize HSCT clinical practices among the SFGM-TC centers]. Bull Cancer (Paris). nov 2016;103(11S):S193-7.

2. Blaise D, Nguyen S, Bay J-O, Chevallier P, Contentin N, Dhédin N, et al. [Allogeneic stem cell transplantation from an HLA-haploidentical related donor: SFGM-TC recommendations (Part 1)]. Pathol Biol (Paris). août 2014;62(4):180-4.

3. Nguyen S, Blaise D, Bay J-O, Chevallier P, Contentin N, Dhédin N, et al. [Allogeneic stem cell transplantation from an HLA-haploidentical related donor: SFGM-TC recommendations (part 2)]. Pathol Biol (Paris). août 2014;62(4):185-9.

4. Nguyen S, Chalandon Y, Lemarie C, Simon S, Masson D, Dhedin N, et al. [Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation: Guidelines from the Francophone society of marrow transplantation and cellular therapy (SFGM-TC)]. Bull Cancer (Paris). nov 2016;103(11S):S229-42.

5. Ciurea SO, Thall PF, Milton DR, Barnes TH, Kongtim P, Carmazzi Y, et al. Complement-Binding Donor-Specific Anti-HLA Antibodies and Risk of Primary Graft Failure in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. août 2015;21(8):1392-8.

6. Kanter Berga J, Sancho Calabuig A, Gavela Martinez E, Puig Alcaraz N, Avila Bernabeu A, Crespo Albiach J, et al. Desensitization Protocol in Recipients of Deceased Kidney Donor With Donor-Specific Antibody-Low Titers. Transplant Proc. nov 2016;48(9):2880-3.

7. Chang Y-J, Zhao X-Y, Xu L-P, Zhang X-H, Wang Y, Han W, et al. Donor-specific anti-human leukocyte antigen antibodies were associated with primary graft failure after unmanipulated haploidentical blood and marrow transplantation: a prospective study with randomly assigned training and validation sets. J Hematol OncolJ Hematol Oncol. 10 juill 2015;8:84.

8. Ciurea SO, de Lima M, Cano P, Korbling M, Giralt S, Shpall EJ, et al. High risk of graft failure in patients with anti-HLA antibodies undergoing haploidentical stem-cell transplantation. Transplantation. 27 oct 2009;88(8):1019-24.

9. Yoshihara S, Maruya E, Taniguchi K, Kaida K, Kato R, Inoue T, et al. Risk and prevention of graft failure in patients with preexisting donor-specific HLA antibodies undergoing unmanipulated haploidentical SCT. Bone Marrow Transplant. avr 2012;47(4):508-15.

10. Ciurea SO, Cao K, Fernandez-Vina M, Kongtim P, Malki MA, Fuchs E, et al. The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Consensus Guidelines for the Detection and Treatment of Donor-specific Anti-HLA Antibodies (DSA) in Haploidentical Hematopoietic Cell Transplantation. Bone Marrow Transplant. 2018;53(5):521-34.

11. Yamamoto H, Uchida N, Matsuno N, Ota H, Kageyama K, Wada S, et al. Anti-HLA antibodies other than against HLA-A, -B, -DRB1 adversely affect engraftment and nonrelapse mortality in HLA-mismatched single cord blood transplantation: possible implications of unrecognized donor-specific antibodies. Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. oct 2014;20(10):1634-40.

12. Yamashita T, Ikegame K, Kojima H, Tanaka H, Kaida K, Inoue T, et al. Effective desensitization of donor-specific HLA antibodies using platelet transfusion bearing targeted HLA in a case of HLA-mismatched allogeneic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2017;52(5):794‑6.

13. Kongtim P, Cao K, Ciurea SO. Donor Specific Anti-HLA Antibody and Risk of Graft Failure in Haploidentical Stem Cell Transplantation. Adv Hematol. 2016;2016:4025073.

14. Jordan SC, Choi J, Kahwaji J, Vo A. Progress in Desensitization of the Highly HLA Sensitized Patient. Transplant Proc. avr 2016;48(3):802‑5.

15. Vo AA, Choi J, Cisneros K, Reinsmoen N, Haas M, Ge S, et al. Benefits of rituximab combined with intravenous immunoglobulin for desensitization in kidney transplant recipients. Transplantation. 15 août 2014;98(3):312‑9.

16. Kasamon YL, Luznik L, Leffell MS, Kowalski J, Tsai H-L, Bolaños-Meade J, et al. Nonmyeloablative HLA-haploidentical bone marrow transplantation with high-dose posttransplantation cyclophosphamide: effect of HLA disparity on outcome. Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. avr 2010;16(4):482‑9.

17. Solomon SR, Aubrey MT, Zhang X, Piluso A, Freed BM, Brown S, et al. Selecting the Best Donor for Haploidentical Transplant: Impact of HLA, Killer Cell Immunoglobulin-Like Receptor Genotyping, and Other Clinical Variables. Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. 2018;24(4):789‑98.

18. McCurdy SR, Zhang M-J, St Martin A, Al Malki MM, Bashey A, Gaballa S, et al. Effect of donor characteristics on haploidentical transplantation with posttransplantation cyclophosphamide. Blood Adv. 13 2018;2(3):299‑307.

19. Ciurea SO, Shah MV, Saliba RM, Gaballa S, Kongtim P, Rondon G, et al. Haploidentical Transplantation for Older Patients with Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome. Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. 2018;24(6):1232‑6.

20. Canaani J, Savani BN, Labopin M, Huang X-J, Ciceri F, Arcese W, et al. Donor age determines outcome in acute leukemia patients over 40 undergoing haploidentical hematopoietic cell transplantation. Am J Hematol. 2018;93(2):246‑53.

21. Wang Y, Chang Y-J, Xu L-P, Liu K-Y, Liu D-H, Zhang X-H, et al. Who is the best donor for a related HLA haplotype-mismatched transplant? Blood. 7 août 2014;124(6):843‑50.

22. Chang Y-J, Luznik L, Fuchs EJ, Huang X-J. How do we choose the best donor for T-cell-replete, HLA-haploidentical transplantation? J Hematol OncolJ Hematol Oncol. 12 avr 2016;9:35.

23. Jaiswal S, Fontanillas P, Flannick J, Manning A, Grauman PV, Mar BG, et al. Age-related clonal hematopoiesis associated with adverse outcomes. N Engl J Med. 25 déc 2014;371(26):2488‑98.

24. Cesaro S, Crocchiolo R, Tridello G, Knelange N, Van Lint MT, Koc Y, et al. Comparable survival using a CMV-matched or a mismatched donor for CMV+ patients undergoing T-replete haplo-HSCT with PT-Cy for acute leukemia: a study of behalf of the infectious diseases and acute leukemia working parties of the EBMT. Bone Marrow Transplant. 2018;53(4):422‑30.

25. Raiola AM, Risitano A, Sacchi N, Giannoni L, Signori A, Aquino S, et al. Impact of HLA Disparity in Haploidentical Bone Marrow Transplantation Followed by High-Dose Cyclophosphamide. Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. 2018;24(1):119‑26.

26. Lorentino F, Labopin M, Fleischhauer K, Ciceri F, Mueller CR, Ruggeri A, et al. The impact of HLA matching on outcomes of unmanipulated haploidentical HSCT is modulated by GVHD prophylaxis. Blood Adv. 25 avr 2017;1(11):669‑80.

27. Robinson TM, Fuchs EJ, Zhang M-J, St Martin A, Labopin M, Keesler DA, et al. Related donor transplants: has posttransplantation cyclophosphamide nullified the detrimental effect of HLA mismatch? Blood Adv. 12 2018;2(11):1180‑6.

28. Huo M-R, Pei X-Y, Li D, Chang Y-J, Xu L-P, Zhang X-H, et al. Impact of HLA allele mismatch at HLA-A, -B, -C, -DRB1, and -DQB1 on outcomes in haploidentical stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2018;53(5):600‑8.

29. McCurdy SR, Muth ST, Tsai H-L, Symons HJ, Huff CA, Matsui WH, et al. Early Fever after Haploidentical Bone Marrow Transplantation Correlates with Class II HLA-Mismatching and Myeloablation but Not Outcomes. Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. oct 2018;24(10):2056‑64.

30. Nguyen S, Béziat V, Roos-Weil D, Vieillard V. Role of natural killer cells in hematopoietic stem cell transplantation: myth or reality? J Innate Immun. 2011;3(4):383‑94.

31. Ciurea SO, Al Malki MM, Kongtim P, Fuchs EJ, Luznik L, Huang X-J, et al. The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) consensus recommendations for donor selection in haploidentical hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 4 mars 2019;

32. Wanquet A, Bramanti S, Harbi S, Fürst S, Legrand F, Faucher C, et al. Killer Cell Immunoglobulin-Like Receptor-Ligand Mismatch in Donor versus Recipient Direction Provides Better Graft-versus-Tumor Effect in Patients with Hematologic Malignancies Undergoing Allogeneic T Cell-Replete Haploidentical Transplantation Followed by Post-Transplant Cyclophosphamide. Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. 2018;24(3):549‑54.

33. Symons HJ, Leffell MS, Rossiter ND, Zahurak M, Jones RJ, Fuchs EJ. Improved survival with inhibitory killer immunoglobulin receptor (KIR) gene mismatches and KIR haplotype B donors after nonmyeloablative, HLA-haploidentical bone marrow transplantation. Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. avr 2010;16(4):533‑42.

34. Bastos-Oreiro M, Anguita J, Martínez-Laperche C, Fernández L, Buces E, Navarro A, et al. Inhibitory killer cell immunoglobulin-like receptor (iKIR) mismatches improve survival after T-cell-repleted haploidentical transplantation. Eur J Haematol. mai 2016;96(5):483‑91.

35. Russo A, Oliveira G, Berglund S, Greco R, Gambacorta V, Cieri N, et al. NK cell recovery after haploidentical HSCT with posttransplant cyclophosphamide: dynamics and clinical implications. Blood. 11 2018;131(2):247‑62.

36. Shimoni A, Labopin M, Lorentino F, Van Lint MT, Koc Y, Gülbas Z, et al. Killer cell immunoglobulin-like receptor ligand mismatching and outcome after haploidentical transplantation with post-transplant cyclophosphamide. Leukemia. janv 2019;33(1):230‑9.

37. Torío A, Pascual MJ, Vidales I, Ortiz M, Caballero A, Heiniger AI. Donor Selection Based on Killer Cell Immunoglobulin-Like Receptor (KIR) Genotype May Improve Outcome After T-Cell-Replete Haploidentical Transplantation. Transplant Proc. mars 2018;50(2):679‑82.

38. Wang Y, Zhao X-Y, Xu L-P, Zhang X-H, Han W, Chen H, et al. Lower incidence of acute GVHD is associated with the rapid recovery of CD4+CD25+CD45RA+ regulatory T cells in patients who received haploidentical allografts from NIMA-mismatched donors: A retrospective (development) and prospective (validation) cohort-based study. Oncoimmunology. 2016;5(12):e1242546.

39. Castagna L, Crocchiolo R, Furst S, Bramanti S, El Cheikh J, Sarina B, et al. Bone marrow compared with peripheral blood stem cells for haploidentical transplantation with a nonmyeloablative conditioning regimen and post-transplantation cyclophosphamide. Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. mai 2014;20(5):724‑9.

40. Devillier R, Granata A, Fürst S, Harbi S, Faucher C, Weiller P-J, et al. Low incidence of chronic GVHD after HLA-haploidentical peripheral blood stem cell transplantation with post-transplantation cyclophosphamide in older patients. Br J Haematol. 2017;176(1):132‑5.

41. Mussetti A, De Philippis C, Carniti C, Bastos-Oreiro M, Gayoso J, Cieri N, et al. CD3+ graft cell count influence on chronic GVHD in haploidentical allogeneic transplantation using post-transplant cyclophosphamide. Bone Marrow Transplant. déc 2018;53(12):1522‑31.

42. Bashey A, Zhang M-J, McCurdy SR, St Martin A, Argall T, Anasetti C, et al. Mobilized Peripheral Blood Stem Cells Versus Unstimulated Bone Marrow As a Graft Source for T-Cell-Replete Haploidentical Donor Transplantation Using Post-Transplant Cyclophosphamide. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 sept 2017;35(26):3002‑9.

43. Ruggeri A, Labopin M, Bacigalupo A, Gülbas Z, Koc Y, Blaise D, et al. Bone marrow versus mobilized peripheral blood stem cells in haploidentical transplants using posttransplantation cyclophosphamide. Cancer. 1 avr 2018;124(7):1428‑37.

44. Brunstein CG, Fuchs EJ, Carter SL, Karanes C, Costa LJ, Wu J, et al. Alternative donor transplantation after reduced intensity conditioning: results of parallel phase 2 trials using partially HLA-mismatched related bone marrow or unrelated double umbilical cord blood grafts. Blood. 14 juill 2011;118(2):282‑8.

45. Esteves I, Santos FPS, Ribeiro A a. F, Kondo AT, Fernandes JF, Kerbauy FR, et al. Survival, toxicity and length of stay after haploidentical or cord blood transplantation in a Latin American center: a cross-sectional, comparative study. Blood Cancer J. 26 2017;7(5):e563.

46. Ruggeri A, Labopin M, Sanz G, Piemontese S, Arcese W, Bacigalupo A, et al. Comparison of outcomes after unrelated cord blood and unmanipulated haploidentical stem cell transplantation in adults with acute leukemia. Leukemia. sept 2015;29(9):1891‑900.

47. El-Cheikh J, Crocchiolo R, Furst S, Bramanti S, Sarina B, Granata A, et al. Unrelated cord blood compared with haploidentical grafts in patients with hematological malignancies. Cancer. 1 juin 2015;121(11):1809‑16.

48. Kekre N, Antin JH. Cord blood versus haploidentical stem cell transplantation for hematological malignancies. Semin Hematol. avr 2016;53(2):98‑102.

49. Ciurea SO, Zhang M-J, Bacigalupo AA, Bashey A, Appelbaum FR, Aljitawi OS, et al. Haploidentical transplant with posttransplant cyclophosphamide vs matched unrelated donor transplant for acute myeloid leukemia. Blood. 20 août 2015;126(8):1033‑40.

50. Salvatore D, Labopin M, Ruggeri A, Battipaglia G, Ghavamzadeh A, Ciceri F, et al. Outcomes of hematopoietic stem cell transplantation from unmanipulated haploidentical versus matched sibling donor in patients with acute myeloid leukemia in first complete remission with intermediate or high-risk cytogenetics: a study from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Haematologica. 2018;103(8):1317‑28.

51. Solomon SR, Sizemore CA, Sanacore M, Zhang X, Brown S, Holland HK, et al. Total Body Irradiation-Based Myeloablative Haploidentical Stem Cell Transplantation Is a Safe and Effective Alternative to Unrelated Donor Transplantation in Patients Without Matched Sibling Donors. Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. juill 2015;21(7):1299‑307.

52. Raiola AM, Dominietto A, di Grazia C, Lamparelli T, Gualandi F, Ibatici A, et al. Unmanipulated haploidentical transplants compared with other alternative donors and matched sibling grafts. Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. oct 2014;20(10):1573‑9.

53. Blaise D, Fürst S, Crocchiolo R, El-Cheikh J, Granata A, Harbi S, et al. Haploidentical T Cell-Replete Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide for Patients in or above the Sixth Decade of Age Compared with Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation from an Human Leukocyte Antigen-Matched Related or Unrelated Donor. Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. janv 2016;22(1):119‑24.

54. Devillier R, Legrand F, Rey J, Castagna L, Fürst S, Granata A, et al. HLA-Matched Sibling versus Unrelated versus Haploidentical Related Donor Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients Aged Over 60 Years with Acute Myeloid Leukemia: A Single-Center Donor Comparison. Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. 2018;24(7):1449‑54.

55. Pagliardini T, Harbi S, Fürst S, Castagna L, Legrand F, Faucher C, et al. Post-transplantation cyclophosphamide-based haploidentical versus Atg-based unrelated donor allogeneic stem cell transplantation for patients younger than 60 years with hematological malignancies: a single-center experience of 209 patients. Bone Marrow Transplant. 6 nov 2018;

56. How J, Slade M, Vu K, DiPersio JF, Westervelt P, Uy GL, et al. T Cell-Replete Peripheral Blood Haploidentical Hematopoietic Cell Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide Results in Outcomes Similar to Transplantation from Traditionally Matched Donors in Active Disease Acute Myeloid Leukemia. Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. avr 2017;23(4):648‑53.

57. Drobyski WR, Klein J, Flomenberg N, Pietryga D, Vesole DH, Margolis DA, et al. Superior survival associated with transplantation of matched unrelated versus one-antigen-mismatched unrelated or highly human leukocyte antigen-disparate haploidentical family donor marrow grafts for the treatment of hematologic malignancies: establishing a treatment algorithm for recipients of alternative donor grafts. Blood. 1 févr 2002;99(3):806‑14.

58. Gaballa S, Ge I, El Fakih R, Brammer JE, Kongtim P, Tomuleasa C, et al. Results of a 2-arm, phase 2 clinical trial using post-transplantation cyclophosphamide for the prevention of graft-versus-host disease in haploidentical donor and mismatched unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. Cancer. 15 nov 2016;122(21):3316‑26.

59. Moiseev IS, Pirogova OV, Alyanski AL, Babenko EV, Gindina TL, Darskaya EI, et al. Risk-adapted GVHD prophylaxis with post-transplantation cyclophosphamide in adults after related, unrelated, and haploidentical transplantations. Eur J Haematol. mai 2018;100(5):395‑402.

60. Martínez C, Gayoso J, Canals C, Finel H, Peggs K, Dominietto A, et al. Post-Transplantation Cyclophosphamide-Based Haploidentical Transplantation as Alternative to Matched Sibling or Unrelated Donor Transplantation for Hodgkin Lymphoma: A Registry Study of the Lymphoma Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 20 oct 2017;35(30):3425‑32.

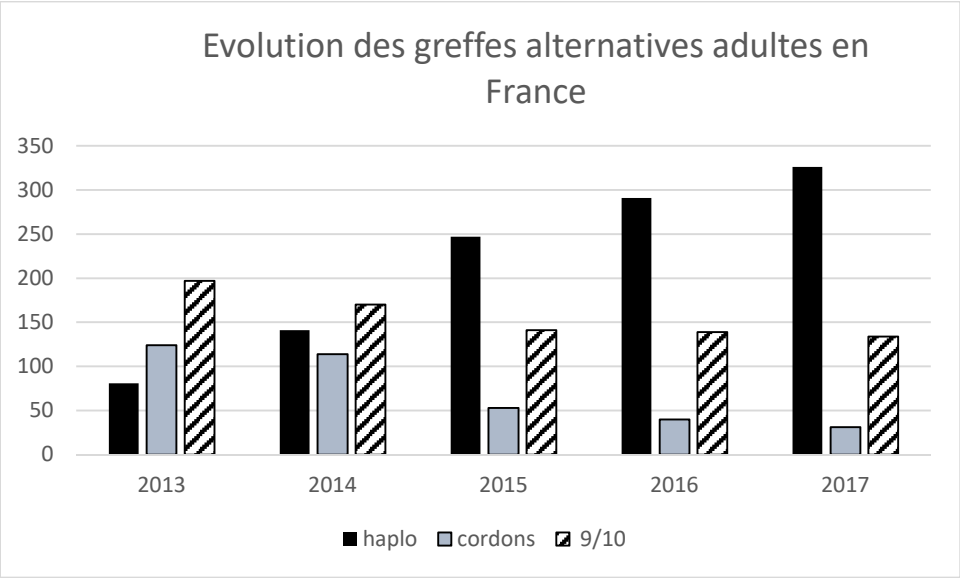
61. Mariotti J, Devillier R, Bramanti S, Sarina B, Furst S, Granata A, et al. T Cell-Replete Haploidentical Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide for Hodgkin Lymphoma Relapsed after Autologous Transplantation: Reduced Incidence of Relapse and of Chronic Graft-versus-Host Disease Compared with HLA-Identical Related Donors. Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. 2018;24(3):627‑32.

62. Michel G, Galambrun C, Sirvent A, Pochon C, Bruno B, Jubert C, et al. Single- vs double-unit cord blood transplantation for children and young adults with acute leukemia or myelodysplastic syndrome. Blood. 30 2016;127(26):3450‑7.

63. Bradstock KF, Bilmon I, Kwan J, Micklethwaite K, Blyth E, Deren S, et al. Single-Agent High-Dose Cyclophosphamide for Graft-versus-Host Disease Prophylaxis in Human Leukocyte Antigen-Matched Reduced-Intensity Peripheral Blood Stem Cell Transplantation Results in an Unacceptably High Rate of Severe Acute Graft-versus-Host Disease. Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant. mai 2015;21(5):941‑4.

64. O'Donnell PV, Eapen M, Horowitz MM, Logan BR, DiGilio A, Brunstein C, et al. Comparable outcomes with marrow or peripheral blood as stem cell sources for hematopoietic cell transplantation from haploidentical donors after non-ablative conditioning: a matched-pair analysis. Bone Marrow Transplant. 2016;51(12):1599‑601.

Figure 1. Evolution des greffes alternatives dans les centres francophones (données PROMISE. Les chiffres des MMUD 9/10 de 2015 et 2016 sont issus de l'ABM[2])



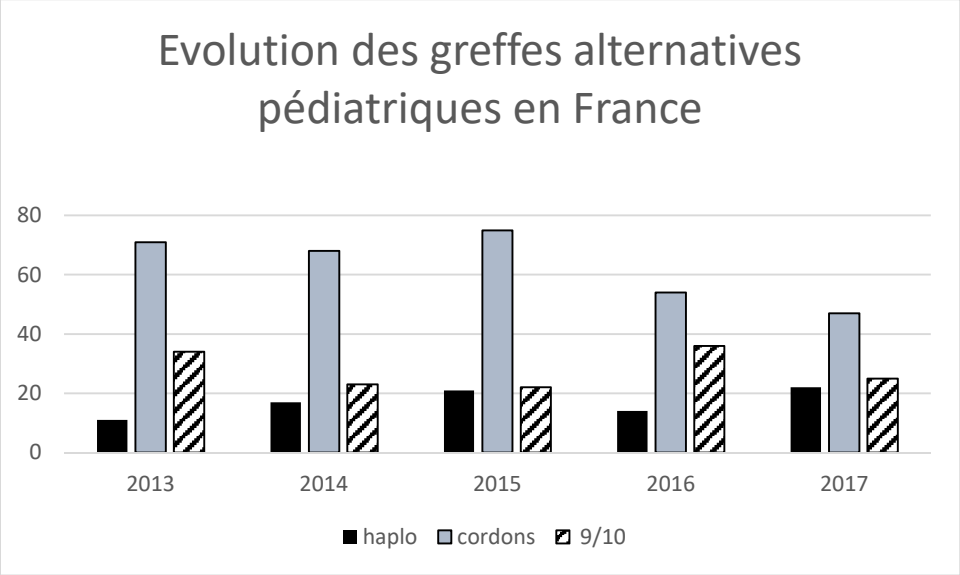
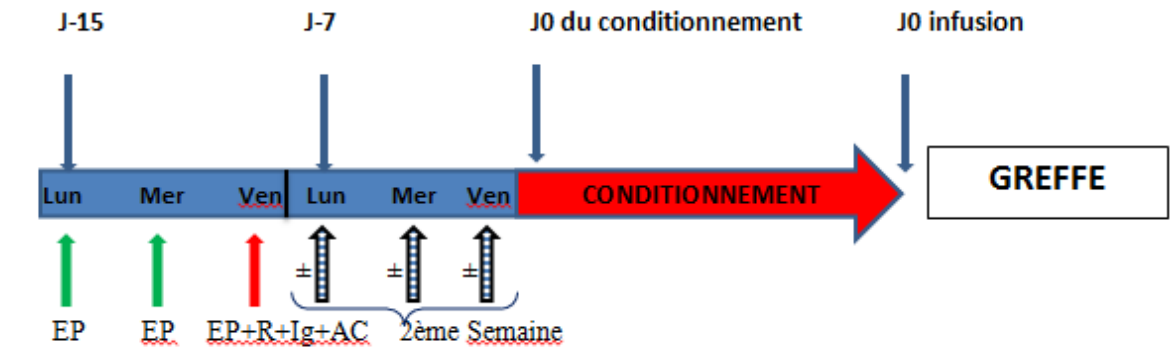


Figure 2. Proposition de protocole de désensibilisation en cas de DSA



EP: Echange Plasmatique
R: Rituximab
Ig: IVIg
AC: recherché AC

EP: Echanges plasmatiques, 5 à 6 séances étalées sur 1 à 2 semaines (ne pas dépasser l'intervalle de 2 jours entre 2 échanges plasmatiques). IVIg : 1 injection hebdomadaire d'immunoglobulines IV 1g/kg car risque d'un effet rebond des Ig dans les 72h après EP. R : Rituximab 375mg/m^2 hebdomadaires. A noter que le rituximab peut être débuté avant les EP et renouvelé à la fin des EP, avant de débuter le conditionnement. Le schéma hebdomadaire peut être reconduit en fonction du taux de DSA résiduel à la fin de la semaine de désensibilisation.

Tableau 1. Protocoles prospectifs portant sur les greffes HAPLO ou l'utilisation du CY-PT en France et en Belgique

HAPLO MUD elderly RIC : sujets âgés et sujets jeunes non éligibles à un MAC, randomisation HAPLO TBF réduit vs MUD FB2 (NCT02623309)
MAC HAPLO MUD : sujets jeunes 15-50 ans, MAC, randomisation HAPLO TBF vs MUD FB4 ou TBI Fluda (NCT03655145)
ALTER GREF : TBF et CY-PT, randomisation HAPLO vs MMUD 9/10 (NCT03250546)
DREP HAPLO : HAPLO drépanocytose > 12 ans, (NCT03240731)
SET-HAPLO : séquentiel HAPLO et CY-PT, LAM réfractaires, (NCT03035422)
LY-SET-HAPLO : séquentiel HAPLO et CY-PT, lymphomes réfractaires (NCT03079089)
HATCY : haplo avec sélection CD34+ DLI vs haplo avec CY-PT (NCT02999854)
TK008: HAPLO randomisation d'un addback de DLI-HSV Tk (NCT00914628)
ATG-CyGVHD: RIC FB2 greffes MUD10/10, randomization ATG vs CY-PTNCT02876679

Tableau 2. Récapitulatif des études comparant MO vs CSP HAPLO avec Cy-PT

Conditionnement	**Effectif**	**GVHa (II-IV)**	**GVHc**	**Rechute**	**OS**	**autres**
RIC						
Castagna, BBMT 2014(39)	CSP=23 MO=46	33% 25%	13% 13%	Pas de différence	Pas de différence	Richesse CD34⁺ et CNT CSP > MO sans impact sur la sortie d'aplasie
Bradstock, BBMT, 2015(63)	CSP=23 MO=13	48.5% 55.1%	32.3% 28.6%	23% 43%	**82%** 52%	Richesse CD34⁺ CSP > MO sans impact sur la sortie d'aplasie
O'Donnell, BMT, 2016(64)	CSP=43 MO=43	40% 33%	19% 23%	**24%** (à 3 ans) 58% (à 3 ans)	66% (à 3 ans) 58% (à 3 ans)	**Rechute MO> CSP**
RIC+MAC						
Bashey, JCO, 2017(42)	CSP= 190 dont 64% MAC MO=481 dont 82% RIC	**42%** 25%	**41%** 20%	Supérieur dans le groupe LA et MO	57% 54%	**GVHa CSP>MO** **Rechute MO>CSP si LA**
Ruggeri, Cancer, 2018(43)	CSP=191 dont 61% RIC MO=260 dont 61% MAC	**38%** 21%	32% 36%	22% 26%	56% 55%	**GVHa CSP>MO**
Mussetti, BMT, 2018(41)	CSP=121 dont 81% MAC MO=113 dont 52% MAC	**41%** (dont 4% III-IV) 26% (dont 17% III-IV)	**33%** 6%	33% à 18 mois 37% à 18 mois	58% à 18 mois 62% à 18 mois	**GVHa II-III: CSP>MO** **CD3+ dans les CSP associée à une augmentation de GVHc**

Tableau 3. Comparaison des donneurs alternatifs (avantages/inconvénients)

	Cordon	MMUD	HAPLO Cy-PT
Rapidité d'accès et probabilité d'identification d'un donneur	favorable	défavorable	favorable
Coût	défavorable	intermédiaire	favorable
Prise de greffe	défavorable	favorable	intermédiaire
nombre de mismatch HLA et risque de DSA	défavorable	intermédiaire	défavorable
Richesse cellulaire	défavorable	favorable	intermédiaire
possibilité de DLI	défavorable	favorable	favorable
Infections	défavorable	intermédiaire	défavorable
GVH	favorable	défavorable	favorable
GVL	favorable	favorable	intermédiaire