

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 2009

N° 136

THÈSE

Pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DES d'ONCO-HÉMATOLOGIE

Par

Aline CLAVERT

née le 4 janvier 1979 à STRASBOURG

Présentée et soutenue publiquement le 21 septembre 2009

**LYMPHOMES B AGRESSIFS EN RECHUTE,
RÉFRACTAIRES OU TRANSFORMÉS
ET
GREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES**

Président de thèse : Monsieur le Professeur Philippe MOREAU

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Mohamad MOHTY

Membres du jury : Monsieur le Professeur Jean-Luc HAROUSSEAU

Monsieur le Professeur Hervé AVET-LOISEAU

Monsieur le Docteur Bruno VILLEMAGNE

TABLE DES MATIÈRES

I. INTRODUCTION	1
1. <i>Physiopathologie des lymphomes B agressifs de l'adulte</i>	1
2. <i>Classifications et facteurs pronostiques.....</i>	3
3. <i>Prise en charge initiale des lymphomes B diffus à grandes cellules</i>	4
4. <i>Rechute, chimio-résistance et traitement de 2^{ème} ligne.....</i>	5
5. <i>Transformation des lymphomes de bas grade</i>	7
6. <i>Traitements intensifs</i>	8
i. <i>Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.....</i>	8
ii. <i>Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques à conditionnement myéloablatif.....</i>	9
iii. <i>Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques à conditionnement d'intensité réduite</i>	10
II. RÉSULTATS	13
A. PREMIÈRE PARTIE : AUTOGREFFE suivie d'une ALLOGREFFE de CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES	13
1. <i>Méthodologie de l'étude.....</i>	13
i. <i>Design de l'étude.....</i>	13
ii. <i>Greffe de cellules souches hématopoïétiques : procédures.....</i>	13
iii. <i>Critères de réponse et injection de lymphocytes du donneur</i>	14
iv. <i>Méthodes statistiques</i>	15
2. <i>Résultats</i>	15
i. <i>Caractéristiques des patients, de la maladie et de la greffe de cellules souches hématopoïétiques.....</i>	15
ii. <i>Maladie du greffon contre l'hôte et complications liées à la greffe.....</i>	16
iii. <i>Réponse et survie</i>	16
B. DEUXIÈME PARTIE : DOUBLE AUTOGREFFE de CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES	17
1. <i>Méthodologie de l'étude.....</i>	17
i. <i>Design de l'étude.....</i>	17
ii. <i>Greffe de cellules souches hématopoïétiques : procédures.....</i>	17
iii. <i>Critères de réponse.....</i>	17
iv. <i>Méthodes statistiques</i>	18
2. <i>Résultats</i>	18
i. <i>Caractéristiques des patients, de la maladie et de la greffe de cellules souches hématopoïétiques.....</i>	18
ii. <i>Complications liées à la greffe et évolution de la maladie</i>	19
iv. <i>Comparaison du tandem auto-CSH puis allo-CSH avec un CIR versus la séquence double auto-CSH</i>	19
III. DISCUSSION.....	20
IV. BIBLIOGRAPHIE.....	25
V. ANNEXES	32

I. INTRODUCTION

Parmi les hémopathies malignes, les lymphomes non-Hodgkiniens (LNH) B de haut grade prédominent en terme d'incidence, en particulier les lymphomes B diffus à grandes cellules (LBDGC) qui représentent un tiers de l'ensemble des LNH. L'incidence de cette pathologie est par ailleurs en constante augmentation avec un doublement de son incidence entre 1978 et 2000 selon les données françaises [1] où elle occupe la 6^{ème} place chez l'homme et la 8^{ème} chez la femme. La répartition géographique de ces LBDGC reste relativement homogène [2], toutefois ces LNH B sont fréquents dans les pays développés où ils sont responsables de 3% à 5% des décès par cancer et près de 1% du total des décès, quelle qu'en soit la cause [3]. Le taux de survie de ces LNH B de haut grade à 1 an est de 68,8% chez l'homme et de 72,6% chez la femme, et diminue respectivement à 47,7% et 53,7% à 5 ans [4].

En ce qui concerne les LNH B de bas grades dits "indolents", le LNH folliculaire est le second type de LNH le plus fréquemment rencontré. Toutefois, ces LNH ne sont pas curables avec une approche thérapeutique par chimiothérapie classique du fait de l'histoire naturelle de la maladie qui est caractérisée par des réponses brèves aux traitements avec une évolution inéluctable marquée par une maladie réfractaire, transformée ou des complications du traitement. Pour ces LNH B indolents, la survie médiane est de 7 à 9 ans, sans plateau [5].

Tout comme la proportion de personnes âgées est en augmentation, le nombre de ces LNH B chez les personnes âgées augmente. Or l'âge médian au diagnostic de ces LNH B de haut grade est de 60 ans. Ceci soulève la question du traitement de ces pathologies qui doit être le mieux ciblé possible afin de limiter les morbidités et mortalités liées aux traitements tout en ayant pour objectif la guérison.

1. Physiopathologie des lymphomes B agressifs de l'adulte

A chacun des stades de la lymphopoïèse, les lymphocytes B sont exposés à un risque de transformation oncogénique. Ainsi, les LNH sont des proliférations lymphoïdes malignes pouvant se développer au niveau de chacun de ces différents stades de maturation. Au cours des différentes étapes de l'ontogenèse lymphoïde, les lymphocytes B présentent une instabilité génomique intrinsèque, notamment en ce qui concerne les réarrangements des gènes des

immunoglobulines (14q32) et les étapes de maturation d'affinité et de commutation isotypique au cours de la réponse du centre germinatif. Les partenaires impliqués dans ces translocations sont souvent des oncogènes dont l'expression se trouve ainsi dérégulée, comme dans les LBDGC où Bcl2 est hyperexprimé du fait d'une mutation sur le chromosome 18, responsable de l'inhibition de l'apoptose. L'activation de voies de signalisations, telle la voie de NF-kappa B, est également impliquée dans les mécanismes de lymphomagenèse responsable de dérégulation de l'activation, de la prolifération et de la survie lymphocytaires. L'importante prolifération cellulaire qui accompagne les étapes initiales du développement lymphoïde dans la moelle osseuse et le thymus, ainsi que les étapes plus tardives de prolifération dépendante de l'antigène, constituent également un facteur de risque surajouté d'acquisition de mutations oncogéniques.

Les LNH résultent par conséquent de la dérégulation de plusieurs voies moléculaires, participant à l'activation, à la différenciation et à la survie cellulaires ainsi qu'au maintien du génome. Les altérations oncogéniques sont multiples et sont favorisées par l'instabilité génique intrinsèque au cours de l'ontogenèse lymphoïde (**Fig.1**).

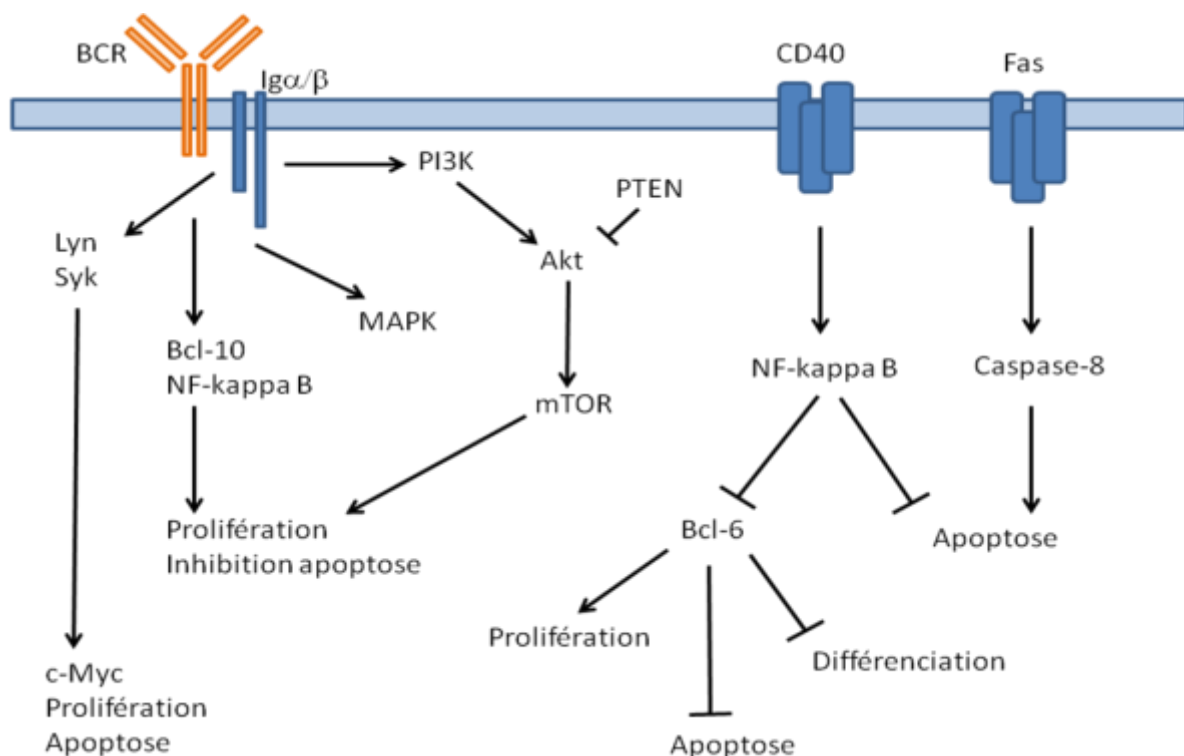


Figure 1. Les différents mécanismes de la lymphomagenèse. L'activation de la voie NF-kB mais également de la voie PI3K/Akt vont favoriser l'émergence de lymphome B diffus à grandes cellules en participant à l'activation, la différenciation et la survie cellulaire. (D'après Philipp J. et al. Blood 2007 109: 2700-7 et Rudelius M. et al. Blood 2006 108: 1668-76)

2. Classifications et facteurs pronostiques

L'essor des techniques immuno-histochimiques, le développement des anticorps monoclonaux et plus récemment de la biologie moléculaire, ont abouti à de profonds remaniements dans la nomenclature des LNH et à la mise en place de nouvelles classifications comme celle de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) pour les syndromes lymphoprolifératifs [6] (**Tableau 1**). Ces classifications ont fait naître de nouvelles entités telles le lymphome du manteau et le lymphome du MALT. En revanche, cliniquement la stadification du LNH se réfère toujours à la classification d'Ann Arbor modifiée Costwolds [7] (**Tableau 2**).

Afin de toujours cibler au mieux la thérapeutique, des facteurs pronostics ont été recherchés et ont mené à l'élaboration d'index pronostique pour les LNH B de haut grade, l'IPI (Index Pronostique International) [8] (**Tableau 3**). Les facteurs de mauvais pronostics retenus sont l'âge supérieur à 60 ans, les stades III et IV, un nombre de localisations extra-ganglionnaires supérieur ou égal à 2, un PS selon l'ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) supérieur ou égal à 2 et un taux de LDH élevé. On obtient des catégories dites de risque faible (0 ou 1 facteur), faible-intermédiaire (2 facteurs), élevé-intermédiaire (3 facteurs) ou élevé (4 ou 5 facteurs). Le taux de rémission complète et la survie à 5 ans sont clairement différents en fonction de ce score. Les LNH B de haut grade avec un faible risque ont une survie globale à 5 ans de 73%, les faibles-intermédiaires 51%, les élevés-intermédiaires 43% et les risques élevés 26% [9]. Il a alors pu être établi un score IPI adapté à l'âge (IPIaa). L'âge étant le facteur pronostique qui a le poids le plus important, par conséquent l'IPIaa ne tient plus compte que du stade, du PS et des LDH. Les nouvelles catégories sont alors faible risque (0 facteur), faible-intermédiaire (1 facteur), élevé-intermédiaire (2 facteurs) et élevé (3 facteurs). Depuis l'avènement du rituximab, le pronostic des LNH B a également été modifié. C'est pourquoi Sehn et al. [10] ont révisé l'IPI, nommé R-IPI, pour tous les patients porteurs d'un LBDGC traité par le rituximab en association avec la chimiothérapie standard. Il ne s'individualise plus que 3 groupes de risque : faible, intermédiaire et élevé avec une survie globale à 4 ans de 94%, 79% et 55% respectivement. Les facteurs pronostiques restent inchangés.

Il existe également un index pronostique pour les LNH folliculaires, nommé le FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) [11], qui tient compte de l'âge, du stade, de l'hémoglobine, des LDH et du nombre de sites ganglionnaires atteints (**Tableau 4**).

De ces index, les LDH élevées ressortent comme le facteur majeur de mauvais pronostic en plus de l'âge.

3. Prise en charge initiale des lymphomes B diffus à grandes cellules

En 1975, De Vita et al. rapportèrent les premiers succès dans le traitement des LNH B de haut grade par la poly-chimiothérapie de type C-MOPP (Cyclophosphamide, Vincristine, Procarbazine, Prednisone). Depuis, de nombreuses études ont confirmé la possibilité de guérison par chimiothérapie chez 40 à 60% de ces LNH B agressifs [12, 13]. De plus, les études multicentriques menées par les groupes coopérateurs nord américains South West Oncology Group (SWOG) et l'ECOG ont montré que le schéma CHOP (Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine, Prednisone) permet de façon reproductible et avec un suivi à très long terme (12 ans) d'obtenir un taux de réponse complète de 45 à 55% et un taux de guérison de l'ordre de 35% [14]. D'autres schémas de poly-chimiothérapie (m-BACOD, ProMACE-CytaBOM, MACOP-B) ont été comparés au CHOP sans mettre en évidence de différences significatives en termes d'efficacité. Sachant que ce dernier est le plus facile à administrer, le moins toxique et le moins onéreux, le CHOP est devenu la chimiothérapie standard de première ligne pour les LNH B agressifs de l'adulte [15, 16]. Toutefois ces résultats étaient insuffisants, puisqu'au mieux 40% des malades pouvaient être guéris [8]. S'est introduit alors la notion de la dose-intensité qui est devenu un élément essentiel du succès thérapeutique dans le traitement de ces LNH B agressifs. Le GELA (Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte) a développé dès 1980, une chimiothérapie, dite ACVBP (Doxorubicine, Cyclophosphamide, Vindesine, Bléomycine, Prednisone) dont la dose-intensité relative de doxorubicine et de cyclophosphamide est supérieure à celle du CHOP [17]. Cette étude a été réalisée chez des malades de 61 à 69 ans avec au minimum un facteur de mauvais pronostic, montrant la supériorité de l'ACVBP mais au prix d'une plus grande toxicité n'autorisant pas son administration sans risque au-delà de 65 ans. Une autre manière d'augmenter la dose-intensité est de raccourcir l'intervalle entre les cures. Le groupe allemand d'étude des lymphomes agressifs « Deutsche Studiengruppe Hochmaligne NHL » (DSHNHL) a testé sur une population de 61 à 75 ans une augmentation de la dose-intensité consistant à administrer les cycles de CHOP toutes les 2 semaines au lieu de 3, ce qui a été associé à une amélioration de la survie [18].

D'autre part, le rituximab, anticorps monoclonal humanisé anti-CD20, a nettement modifié le pronostic de ces LNH B agressifs. Des études précliniques avaient démontré que le rituximab *in vitro* avait un effet synergique avec certains agents cytotoxiques. Le GELA a réalisé une étude prospective randomisée où la population étudiée avait entre 60 et 80 ans et où les patients étaient porteurs de LBDGC avec au minimum un facteur de risque selon l'IPIaa. Ils ont reçu 8 cures de CHOP-21 seul ou avec du rituximab à chaque cycle. Cette étude a démontré la supériorité du R-CHOP sur le CHOP seul, tant en terme de réponse complète et de réponse objective, qu'en terme de taux d'échec et de rechute. Cette supériorité se traduit de surcroît par un taux de survie sans événement et une survie globale en faveur du R-CHOP [19]. Ce bénéfice net en faveur du rituximab a également été mis en évidence par d'autres groupes aussi bien pour les personnes âgées que chez les plus jeunes [9, 20, 21]. Le gain en terme de réponse et de survie est significatif, sauf peut être pour les patients les plus jeunes de mauvais pronostic pour lesquels le traitement idéal reste encore à définir. Il semblerait également que le rituximab gommerait l'effet négatif de la chimio-résistance liée à la molécule Bcl2 [22, 23].

Par ailleurs, plusieurs études avant l'ère du rituximab ont testé l'apport d'un traitement intensif avec autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (auto-CSH) dans le traitement des LBDGC. La majorité de ces études sont négatives et ne montrent pas d'avantage pour le traitement intensif par rapport à la poursuite de la chimiothérapie [24-26]. Toutefois, trois ont rapporté un bénéfice pour l'auto-CSH dans des situations particulières [16, 27-29] où les patients porteurs de LBDGC en première ligne avaient un IPI élevé. Vu les résultats obtenus par l'association rituximab-chimiothérapie, l'intérêt de l'intensification en première ligne doit être réévalué dans des études prospectives chez les patients de mauvais pronostics, question soulevée par le protocole GOELAMS 075.

Par conséquent, l'auto-CSH en première ligne ne doit être envisagée que dans le cadre d'un protocole. Le standard actuel reste le R-CHOP, si possible tous les 14 jours.

4. Rechute, chimio-résistance et traitement de 2^{ème} ligne

Le traitement de ces LNH B agressifs en rechute est difficile et dépend de différents facteurs notamment de sa chimio-sensibilité. En effet, les patients qui échouent à leur traitement de première ligne en n'obtenant aucune réponse ont peu de chance de répondre à une thérapeutique classique de rechute. Ceux en réponse partielle (RP) ont plus de chance de

répondre à un traitement de rechute mais sont à haut risque de progression ou de rechute précoce. Enfin, ceux en rémission complète (RC) dès la première ligne de traitement ont de bonnes chances de répondre à un traitement de rechute par chimiothérapie classique en particulier ceux dont la réponse a duré au minimum un an [30]. La chimio-sensibilité ou chimio-résistance, ainsi que les notions de rechute et de réfractaires ont récemment été revues et définies par l'international Working Group (IWG), regroupant un panel d'experts cliniciens, radiologistes et pathologistes, afin de déterminer au mieux ces LNH B agressifs de mauvais pronostic [31] (**Tableau 5**). Malgré l'avènement des traitements associant le rituximab à la chimiothérapie standard ainsi que l'amélioration des traitements dits "de support" qui ont significativement amélioré la survie et le devenir des patients atteints de LNH B agressifs, et bien que 40 à 60% de ces patients peuvent maintenant espérer être guéris grâce à ces nouvelles thérapeutiques [21, 22], un nombre significatif (30-50%) n'atteindra pas la rémission ou rechutera par la suite [32]. Les LNH réfractaires, en rechute précoce ou tardive sont globalement de très mauvais pronostic avec une survie à 4 ans de l'ordre de 14% [33]. Pour cette raison, il est utile de connaître le risque de rechute individuel de chaque patient au moment du traitement initial afin de pouvoir traiter de façon appropriée ces patients de mauvais pronostics avec un programme plus intensif ou les inclure dans un protocole. Les facteurs qui conditionnent le pronostic au moment de la rechute sont l'IPI au moment de la rechute mais également et surtout la chimio-sensibilité au traitement de rattrapage [34, 35].

Les traitements de rattrapage sont divers, incluant notamment l'association d'ifosfamide et d'étoposide ou des schémas à base de cytarabine et de sels de platine. Il n'y a pas de traitement standard pour les rechutes. Plus communément, on retrouve les poly-chimiothérapies de type DHAP (Dexaméthasone, Cytarabine, Cisplatine), ESHAP (Etoposide, Cytarabine, Cisplatine, Méthylprednisolone) et ICE (Ifosfamide, Carboplatine, Etoposide) qui donnent environ 60% de réponse dont 25-30% de RC, réponse majorée depuis l'ajout du rituximab [36]. D'autres études ont montré que l'association des chimiothérapies de seconde ligne avec le rituximab augmentait le taux de réponse s'il n'y avait pas eu d'exposition antérieure à l'anticorps monoclonal [36]. En effet, le protocole ICE proposé par l'équipe du Sloan-Kettering [37] a mis en évidence l'obtention d'une RC chez 28% des patients et d'une RP chez 44%. L'ajout du rituximab à cette poly-chimiothérapie de type ICE retrouve 55% de RC et 26% de RP [38].

L'impact du rituximab sur la prise en charge de ces LNH B agressifs soulève de nombreuses questions notamment leur survie avant les traitements intensifs et des rattrapages plus difficiles. Une étude sur l'efficacité du R-ESHAP comme traitement de rattrapage a été réalisée montrant que si les patients étaient répondeurs au rituximab antérieurement le taux de réponse est bon, cependant leur survie est plus mauvaise par rapport à ceux qui n'ont pas été exposés au rituximab avant le rattrapage par R-ESHAP [36]. La résistance au rituximab est soit adaptative de la cellule B, soit dépend d'un mécanisme immunitaire non déterminé. Par conséquent, il faut désormais penser à de nouvelles stratégies de rattrapage comme par exemple une nouvelle génération d'anticorps monoclonaux pour ces patients de mauvais pronostic réfractaires primaires ou avec un IPIaa de haut risque.

5. Transformation des lymphomes de bas grade

Les LNH folliculaires, dit indolents sont associés à une survie globale nettement supérieure en première ligne. Toutefois, très peu sont ceux qui peuvent être considérés comme guérissables après une rechute [39]. Plus de 70% des patients porteurs d'un LNH folliculaire se transforment en LNH B de haut grade et sont de très mauvais pronostic, mais ceci est difficilement évaluable du fait de l'absence systématique de biopsie. La transformation est d'autant plus précoce dans l'histoire du LNH folliculaire que sont présents des facteurs de mauvais pronostic, tel l'absence de RC après la première ligne de traitement [5]. Le LNH folliculaire a un taux annuel de transformation en haut grade de 5% à 10% [40]. La probabilité de transformation est de 22 % à 5 ans et de 28% à 31% à 10 ans, avec une tendance à un plateau à partir de 6 ans ou 15 ans selon les études [41, 42]. Ce risque est plus important si le stade est avancé et que le FLIPI au diagnostic est élevé. Ceux qui sont transformés ont une survie sans progression et une survie globale plus mauvaise avec une médiane de survie à partir de la transformation de l'ordre d'un an [43], soit une survie plus dramatique que pour le LBDGC [41].

La transformation des LNH lymphoplasmocytaires de Waldenström ainsi que le Richter de leucémie lymphoïde chronique se rapprochent fortement de la transformation du LNH folliculaire avec une médiane de survie également inférieure à 1 an [44, 45].

Ceci souligne bien l'importance d'un index pronostique performant comme le FLIPI afin de déterminer les groupes à plus ou moins hauts risques et de mieux cibler le traitement. Les

patients de mauvais pronostic ou ceux n'ayant pas obtenu une RC après la première ligne de traitement bénéficieraient alors d'un traitement plus intensif [5].

6. Traitements intensifs

i. Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Les lymphomes non Hodgkiniens B de haut grade transformés ont un pronostic sombre malgré les thérapeutiques classiques. Les patients n'ayant pas obtenu de rémission complète ou présentant des facteurs de mauvais pronostics devraient bénéficier de traitements plus intensifs. Cependant le rôle de l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (auto-CSH) dans les LNH transformés reste encore à définir.

Les intensifications thérapeutiques par auto-CSH ont été développées dans les années 80-90 et ce sont les LBDGC en rechute qui en ont surtout bénéficié avec 35% de 2^{ème} réponse prolongée à long terme [46]. Trois études rétrospectives ont comparé la chimiothérapie conventionnelle de rattrapage à l'auto-CSH avec une survie de 33% à 64% contre 10% à 35% en faveur du bras intensif [33, 47, 48]. Seule l'étude italienne PARMA [49] randomisée et prospective, confirme la supériorité du traitement intensif par auto-CSH par rapport au traitement conventionnel en cas de réponse au moins partielle au traitement de rattrapage par DHAP et retrouvait un taux de survie sans événement et une survie globale à 5 ans de 12% et de 32% respectivement contre 46% et 56% en cas d'auto-CSH. Le protocole CORAL a comparé quant à lui, 2 chimiothérapies de rattrapage par R-ICE et R-DHAP suivi d'une intensification par auto-CSH conditionnée par BEAM (Carmustine, Etoposide, Cytarabine, Melphalan) et posait la question d'un entretien par rituximab à raison d'une perfusion tous les 2 mois pendant 1 an. Les résultats de cette étude sont préliminaires mais laisseraient suggérer un taux de réponse encourageant pour le bras avec entretien par rituximab. Cependant ils indiquent aussi la difficulté de rattraper les patients exposés initialement au rituximab [50].

L'auto-CSH est ainsi devenu le standard de traitement des rechutes chimio-sensibles des LNH B agressifs et a un potentiel de curabilité chez 20 à 50% des patients [51, 52]. Par contre, cette thérapeutique a un succès limité, notamment si le patient est chimio-résistant ou a été lourdement prétraité [53]. En effet, il persiste des rechutes post-auto-CSH. Le facteur pronostique principal semble être la durée de la rémission [49]. Par ailleurs, l'auto-CSH lors des

LNH transformés est mal définie avec une survie sans progression à 3 ans de 40% et une survie globale de 52% [49, 54].

Cependant, l'auto-CSH reste un traitement lourd mais est néanmoins considéré comme un traitement tout à fait réalisable jusqu'à 70 ans avec une mortalité liée à la transplantation (TRM, Transplant-Related Mortality) un peu plus élevée mais relativement acceptable du fait du mauvais pronostic de ces patients [55].

Enfin, Buckstein et al. [56] ont testé l'intérêt d'une "purge *in vivo*" avec le rituximab au moment de la collecte du greffon autologue. Les résultats montrent que cette approche est réalisable sans toxicité surajoutée, mais ne confère pas d'avantage significatif en terme de survie.

L'efficacité de l'auto-CSH en plus du manque de donneur, du coût et des complications de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-CSH), amène les équipes à préférer l'auto-CSH à l'allo-CSH [57]. Toutefois, étant donné la gravité de ces hémopathies malignes, les limitations des thérapeutiques conventionnelles et de l'auto-CSH, de nouvelles options thérapeutiques sont nécessaires avec au premier plan l'allo-CSH.

ii. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques à conditionnement myéloablatif

Les LNH B réfractaires au traitement de rattrapage, rechutant moins d'un an après le traitement initial ou avec des facteurs de risques à la rechute tel un stade avancé, une chimio-résistance ou un envahissement médullaire, sont de mauvais pronostic et l'auto-CSH ne semble pas suffisante. Lors des rechutes post-auto-CSH, les traitements sont limités et le pronostic est sombre. La rechute reste la cause principale d'échec du traitement [58]. Pour ces raisons, les chimiothérapies intensives avec support de cellules souches allogéniques ont été explorées afin d'augmenter la survie de ces patients. L'intérêt de l'allo-CSH dans la prise en charge de ces LNH B agressifs de mauvais pronostics est certain avec une survie globale et une survie sans progression à 5 ans de 41% et 40% respectivement [59]. Par ailleurs l'attrait de l'allo-CSH est d'une part l'obtention d'un greffon sain de toute tumeur et d'autre part un effet du greffon contre la tumeur *via* la réponse immunitaire [60]. Depuis quelques années, l'importance des réactions immunitaires entre les lymphocytes T dérivés du donneur et les cellules tumorales du receveur, ont été reconnues comme ayant un rôle thérapeutique majeur avec un meilleur effet anti-tumoral pour les allo-CSH par rapport aux auto-CSH et aux allo-CSH de jumeaux

syngéniques [61]. Ceci est renforcé par l'augmentation des rechutes post-allo-CSH T déplétée. De plus l'amélioration après arrêt des immunosuppresseurs et l'efficacité des DLI (Donor Lymphocyte Injection) sont en faveur d'un effet du greffon contre le lymphome (GVL, Graft Versus Lymphoma) [59, 62]. C'est pourquoi la greffe allogénique à conditionnement standard est une option attractive pour une certaine catégorie de patients puisqu'elle est associée à un faible taux de rechutes et a été considérée comme pouvant être un traitement curatif [63]. Cependant le bénéfice des allo-CSH dites "standards" apporté, en terme de survie, tant par la dose-intensité délivrée par le conditionnement que par un probable effet GVL [57, 64], est habituellement réduit par le taux élevé de TRM [65] particulièrement chez les patients âgés de plus de 40 ans [66]. L'allo-CSH à conditionnement myéloablatif n'a pas permis de montrer un gain en terme de survie globale ou de survie sans progression comparée à l'auto-CSH avec purge du greffon. Ni la maladie du greffon contre l'hôte aiguë ni la GVHD chronique n'ont semblé réduire le taux de rechute [66], alors que la GVHD chronique extensive semblerait être associée à une diminution du risque de rechute et de progression [67].

La toxicité de l'allo-CSH à conditionnement myéloablatif est considérable et limite l'utilisation de cette thérapeutique aux patients de moins de 50-55 ans. Or la plupart des hémopathies malignes, dont les LNH, touchent des patients de plus de 60 ans au moment du diagnostic, rendant difficile leur éligibilité à l'allo-CSH et ce d'autant plus que la rechute peut survenir plusieurs années plus tard. Aussi l'allo-CSH myéloablative a été relativement peu utilisée malgré un taux de rechute à 40% et ceci du fait d'une forte toxicité avec une TRM de l'ordre de 44% et d'une survie globale restant modérée aux alentours de 44% [59, 68, 69].

L'allo-CSH à conditionnement myéloablatif doit donc être réservée aux patients jeunes en bon état général avec une maladie chimio-résistante [67].

iii. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques à conditionnement d'intensité réduite

Les patients atteints de LNH B de haut grade, ont un âge médian au diagnostic de 60 ans et ne sont le plus souvent proposés à l'allo-CSH qu'après plusieurs lignes de chimiothérapie. C'est pourquoi l'allo-CSH à conditionnement d'intensité réduite (CIR) ou non myéloablatif a été développée depuis la fin des années 90 pour permettre de diminuer la TRM tout en conservant l'effet GVL et être donc mieux adaptée à cette population [70, 71].

Les études publiées jusqu'à présent à ce sujet ont visé à démontrer 2 pré-requis essentiels à la généralisation de l'allo-CSH à CIR dans les LNH B agressifs : la confirmation de la faible toxicité de ce type de traitement pour la population de patients atteints de LNH B de haut grade et la mise en évidence d'un effet GVL.

Slavin et al. [61] ont montré dès 1998 que l'association fludarabine - busulfan - sérum anti-lymphocytaire (SAL) était bien tolérée. Ce CIR baisse la TRM à 17% sans perte d'efficacité. [72]. Ceci a été retrouvé par d'autres auteurs avec des TRM de 10 à 30% [65, 73, 74]. D'autre part ce conditionnement permet de conserver un effet GVL dans les hémopathies malignes, sans grande toxicité et pouvant être amélioré par les DLI en post-greffe, notamment en cas de chimérisme mixte. Le rôle des DLI a été montré dès 1987 comme pouvant fréquemment rattrapé les échecs de l'allo-CSH, confirmé depuis par de nombreux centres [61]. Les DLI sont plus efficaces si elles sont administrées précocement au moment de la rechute avec une maladie résiduelle faible. L'une des preuves de l'effet GVL est l'observation d'un plateau sur la courbe de survie sans progression à 1 an après allo-CSH suggérant que l'effet GVL est durable. Toutefois, les rechutes précoces, dans les 3 premiers mois, plutôt que tardives témoignent certes de l'agressivité du LNH mais également du laps de temps nécessaire à l'installation de cet effet GVL nécessitant quelques semaines à mois [75]. Par ailleurs, les décès tardifs, au-delà d'un an post-allo-CSH, sont dans la grande majorité des cas, secondaires à d'autres cancers ou bien à des problèmes cardio-vasculaires chez ces patients en rémission. Enfin, il semble peu probable que ce conditionnement par busulfan soit capable à lui seul d'expliquer le contrôle tumoral à long terme. En effet, la majorité des patients ont déjà bénéficié de hautes doses d'alkylant lors des différentes lignes thérapeutiques antérieures en particulier lors du conditionnement de l'auto-CSH. Concernant la fludarabine et le sérum anti-lymphocytaire (ATG, anti-thymoglobuline) faisant parti de ce CIR, leur rôle est essentiellement ciblé sur l'action immunosuppressive, spécialement en association [61].

Dans un 2^{ème} temps, la très grande hétérogénéité de cette entité a amené à évaluer l'impact de l'effet GVL en fonction de chaque sous-type histologique, afin de moduler le cas échéant les stratégies d'immunothérapie en fonction du type de LNH B agressif (DLI prophylactiques, baisse rapide l'immunosuppression, adaptation du conditionnement, immunomodulation...) [76-79]. Tout ceci indique que le principal composant thérapeutique des allo-CSH à CIR doit être l'effet GVL médié par le système immunitaire, plus que l'élimination des cellules tumorales par la cytotoxicité. Par conséquent le rôle principal de l'allo-CSH à CIR doit

être l'obtention d'un état de tolérance entre receveur et donneur donnant ainsi l'opportunité aux lymphocytes T du donneur de reconnaître et d'éradiquer les cellules tumorales du receveur ou les anomalies génétiques sans traitement immunosuppresseur comme la prophylaxie de la GVHD [61].

Une étude rétrospective sur la rechute et la survie entre l'allo-CSH myéloablative et celle à CIR retrouve respectivement pour l'allo-CSH à conditionnement plein et pour l'allo-CSH à CIR, un taux de rechute à 13% et à 28%, une TRM à 1 an de 33% et de 28%, une survie globale à 2 ans de 52% et de 53% et une survie sans progression de 46% et de 40% [80].

La greffe allogénique à CIR est donc apparue comme une option thérapeutique attrayante pour les LNH B de haut grade en rechute, réfractaires ou transformés, ayant permis un élargissement de la population susceptible d'en bénéficier puisque mieux tolérée chez les patients plus âgés avec comorbidités [81]. Toutefois, la littérature reste pauvre avec seulement de petites séries publiées concernant l'allo-CSH à CIR dans cette pathologie (**Tableau 6**).

L'objectif de ce travail de thèse est de rapporter l'expérience du service d'Hématologie Clinique du CHU de Nantes de 2000 à 2007, afin de déterminer le rôle de la greffe de cellules souches hématopoïétiques dans les lymphomes B de haut grade réfractaires, en rechute ou transformés. Pour cela nous avons analysé une cohorte de 23 malades ainsi qu'une autre de 15 patients pour évaluer l'intérêt d'une séquence autogreffe puis allogreffe de cellules souches hématopoïétiques et sa comparaison avec une approche par double autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

II. RÉSULTATS

A. PREMIÈRE PARTIE : AUTOGREFFE suivie d'une ALLOGREFFE de CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES

1. Méthodologie de l'étude

i. Design de l'étude

Entre 2000 et 2007, 23 patients porteurs d'un LNH B agressif au CHU de Nantes ont été inclus dans cette étude monocentrique rétrospective. Dans le cadre de cette analyse, nous avons inclus des patients diagnostiqués avec un LNH B en rechute, réfractaire ou s'agissant d'une transformation d'un LNH de bas grade, et pour lesquels a été proposé la séquence auto-CSH puis allo-CSH à CIR. Les critères d'éligibilité à l'allo-CSH à CIR étaient une incapacité à bénéficier du conditionnement standard myéloablatif du fait d'un âge supérieur à 50 ans, de patients lourdement prétraités avec au minimum 2 lignes de chimiothérapie au moment de l'allo-CSH et enfin d'un état général altéré de par l'existence de comorbidités. Un consentement éclairé a été donné à chaque patient ainsi qu'aux donneurs de moelle osseuse et de cellules souches périphériques. Tous les greffons allogéniques de donneurs non apparentés sont HLA-A, HLA-B, HLA-C HLA-DR et HLA-DQ compatibles. Un seul mismatch allélique HLA (9 sur 10) est autorisé au niveau du locus HLA-C. Quant au HLA-DP, il n'est pas réalisé de façon routinière dans notre laboratoire au moment de cette étude.

ii. Greffe de cellules souches hématopoïétiques : procédures

Le conditionnement de l'auto-CSH consistait pour 19 patients (83%) à de la carmustine 300 mg/m² par voie IV à J1, de l'étoposide 200 mg/m² par voie IV de J2 à J5, de la cytarabine 400 mg/m² par voie IV de J2 à J5 et du melphalan 140 mg/m² par voie IV à J6 (BEAM). Un seul patient a bénéficié d'un conditionnement de type « BEAM atténué » sans melphalan du fait d'une altération de la fonction respiratoire de type restrictif sur les épreuves fonctionnelles respiratoires. Les 2 autres patients quant à eux ont eu un conditionnement comprenant de la mitoxantrone à 45 mg/m² par voie IV et de la cytarabine à 1 g/m² toutes les 12h par voie IV pendant 4 jours consécutifs.

Tous les greffons provenaient de cellules souches périphériques (CSP) sauf dans un cas où il s'agissait d'un prélèvement de moelle osseuse.

Tous les patients ont pu bénéficier de l'allo-CSH à CIR. Ce dernier consistait en l'association de fludarabine à la dose de 30 mg/m² pendant 4 à 5 jours consécutifs, du busulfan à 2 mg/kg/j durant 2 jours consécutifs et de la Thymoglobuline (Genzyme, Lyon, France) à la dose de 2,5 mg/kg/j sur 2 jours à la fin du conditionnement. Ce conditionnement a été administré à 20 patients (87%). Les autres ont bénéficié d'un CIR comprenant de la fludarabine à la même dose pendant 3 jours associée uniquement à une irradiation corporelle totale (ICT) de faible intensité en une dose unique de 2 Gy. Les soins de support sont similaires à ceux reportés précédemment [82].

La prophylaxie de la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD, Graft Versus Host Disease) consistait en l'association de ciclosporine (CSA) et de mycophénolate mofétil (MM) pour les patients recevant le CIR comprenant de la fludarabine et l'ICT, et de la CSA seule pour les autres. La CSA est diminuée dès le J90 si aucune GVHD n'est apparue.

Dix-sept patients (73%) ont un donneurs apparenté HLA-identique alors que 6 (27%) ont un donneur de fichier HLA-identique. Pour tous les patients la source du greffon fut des cellules souches périphériques à l'exception d'un seul qui a reçu de la moelle osseuse.

A noter que durant toute cette étude, les soins de supports furent comparables. Tous les produits sanguins furent irradiés et déterminés sur le plan du statut sérologique du cytomégalovirus. Dans les 100 premiers jours post allo-CSH, les patients sont suivis à raison d'une fois par semaine au minimum pour les infections à cytomégalovirus à l'aide des PCR (Polymerase Chain Reaction) quantitatives, dans le but d'initier un traitement préemptif par ganciclovir.

iii. Critères de réponse et injection de lymphocytes du donneur

Les critères de RP et de RC sont en accord avec la définition de l'OMS. La progression ainsi que la rechute sont définies par l'émergence du lymphome si la RC avait déjà été obtenue, avec une augmentation du volume de la maladie par rapport à un état stable, ou l'apparition de nouvelles aires atteintes[31].

Les patients rechutant ou montrant des signes de progression sans signe de GVHD, ont pu bénéficier de DLI, habituellement débutées à la dose de 1.10^7 CD3+/kg.

iv. Méthodes statistiques

La GVHD aiguë (aGVHD, acute Graft Versus Host Disease) et chronique (cGVHD, chronic Graft Versus Host Disease) sont définies selon les critères en vigueur [83, 84].

Toutes les données sont analysées *via* l'application informatique SEM (SILEX, Mirefleurs, France) et GraphPad Prism (GraphPad Software, San Diego, USA). La probabilité de développer une aGVHD est déterminée par le calcul de l'incidence cumulative. La probabilité de survie sans progression (PFS, Progression Free Survival) et de survie globale (OS, Overall Survival) est estimée par la méthode de Kaplan-Meier. L'incidence de la progression de la maladie est calculée à partir du J0 de l'allo-CSH. La TRM est définie par le décès sans lien avec une progression de la maladie. Les détails des méthodes statistiques sont décrites ailleurs [85].

2. Résultats

i. Caractéristiques des patients, de la maladie et de la greffe de cellules souches hématopoïétiques

Toutes les caractéristiques des patients, de la maladie et de la greffe de cellules souches hématopoïétiques sont résumées dans les **Tableaux 7 et 8**.

Quinze patients sont de sexe masculin (66%). L'âge médian au moment de l'allo-CSH était de 55 ans (extrême, 44-65 ans). L'histologie au diagnostic du LNH retrouvait 5 cas (22%) de LBDGC, 12 (52%) de LNH folliculaires transformés et 6 (26%) d'autres LNH transformés. La transformation agressive a été documentée chez les 18 patients (78%) avec un tiers de transformations primaires et deux tiers de transformations secondaires. Les patients ont reçu une médiane de 2 lignes de traitement (extrême 1-4) au moment de l'allo-CSH, incluant une chimiothérapie comprenant du rituximab pour 21 patients.

Tous les patients à l'exception de 2 (n=21 ; 91%), ont pu bénéficier de l'auto-CSH avant l'allo-CSH sans toxicité supplémentaire significative. La collecte du greffon autologue a été un échec pour 2 patients (9%) qui ont alors bénéficié directement d'une allo-CSH.

Le tandem auto-CSH puis allo-CSH à CIR a pu être correctement réalisé chez 14 patients (61%). Les 7 autres patients ont eu initialement qu'une auto-CSH du fait d'une rechute précoce ou de l'absence de donneur, suivi dans un 2^{ème} temps d'une allo-CSH à CIR au moment de la rechute ou de la progression. Le délai médian entre le diagnostic et l'allo-CSH, ainsi qu'entre

l'auto-SCH et l'allo-SCH étaient de 25 mois (écart-type, 7-131) et de 4 mois (extrême, 2,4-71) respectivement.

La médiane du score de comorbidités selon Sorror et al. [86] au moment de l'allo-CSH était de 0 (écart-type, 0-3). Au moment de l'allo-CSH, 9 patients (39%) étaient en première RC, 6 patients (26%) étaient en RC mais au-delà de la première rémission et 8 patients (35%) étaient en RP. Après l'allo-CSH à CIR, la prise de greffe fut un succès chez tous les patients avec une médiane de sortie d'aplasie (polynucléaires neutrophiles $\geq 500/\text{mm}^3$) de 18 jours (extrême, 0-1117). Quinze patients (65%) n'ont jamais eu recours à des transfusions de plaquettes.

ii. Maladie du greffon contre l'hôte et complications liées à la greffe

Dans cette étude, 13 patients (56%) ont présenté une aGVHD de grade 2 à 4, alors que 10 patients (48%) ont développé une cGVHD. Avec une médiane de suivi de 38 mois (extrême, 3-86), l'incidence de la TRM était de 26%, (95% CI, 8-44%). En effet, 9 patients sont décédés. La progression de la maladie n'était en cause que dans 3 cas (34%), les autres décès étaient attribués à la GVHD pour 2 patients (22%), une défaillance multi-viscérale pour 2 autres patients (22%) et un choc septique pour les 2 derniers (22%).

iii. Réponse et survie

Sur l'ensemble du groupe, nous avons documenté chez seulement 3 patients (13%) une progression de la maladie. Toutefois 6 patients (26%) ne sont pas évaluables à cause d'un décès précoce. Au dernier suivi, 13 patients (57%) sont en RC et un patient (4%) en RP. L'analyse statistique par Kaplan-Meier estime que la PFS et l'OS était respectivement de 63% et 64% à 4 ans. (**Fig. 2 et 3**)

B. DEUXIÈME PARTIE : DOUBLE AUTOGREFFE de CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES

1. Méthodologie de l'étude

i. Design de l'étude

Entre 2000 et 2007, la cohorte précédente a été comparée à une population de 15 patients porteurs de LNH B de haut grade de mauvais pronostic en rechute ou réfractaire ou de LNH de bas grade transformés, au CHU de Nantes. Il s'agit également d'une étude rétrospective monocentrique. Dans le cadre de cette analyse, nous avons inclus des patients porteurs d'un LNH folliculaire transformé ou d'un LBDGC en rechute ou réfractaire, pour lesquels a été proposés une double auto-CSH, en particulier s'ils étaient de mauvais pronostic et sans donneur familial ou de fichier. Un consentement éclairé a été donné à chaque patient.

ii. Greffe de cellules souches hématopoïétiques : procédures

Le conditionnement de la première auto-CSH consistait pour 13 patients (87%) à l'association de mitoxantrone à 45 mg/m² par voie IV et de la cytarabine à 1 g/m² toutes les 12h par voie IV pendant 4 jours consécutifs. Les 2 autres patients (13%) ont reçu un conditionnement par BEAM (carmustine 300 mg/m² par voie IV à J1, étoposide 200 mg/m² par voie IV de J2 à J5, cytarabine 400 mg/m² par voie IV de J2 à J5 et melphalan 140 mg/m² par voie IV à J6). La deuxième auto-CSH a pu être réalisée chez tous les patients sans toxicité supplémentaire. Il s'agissait d'un conditionnement par BEAM pour 9 patients (60%) et par l'association de cyclophosphamide à 60 mg/m² et d'une irradiation corporelle totale à 12 Gy pour les 6 autres patients (40%). Tous les greffons provenaient de cellules souches périphériques (CSP).

A noter que durant toute cette étude, les soins de supports furent comparables. Tous les produits sanguins furent irradiés et déterminés sur le plan du statut sérologique du cytomégalovirus.

iii. Critères de réponse

Les critères de RP et de RC sont en accord avec la définition de l'OMS [31]. La progression ainsi que la rechute sont définies par l'émergence du lymphome si la RC avait déjà

été obtenue, avec une augmentation du volume de la maladie par rapport à un état stable, ou l'apparition de nouvelles aires atteintes déterminées grâce à la tomодensitométrie et à la tomographie par émission de positons.

iv. Méthodes statistiques

Toutes les données sont analysées *via* l'application informatique SEM (SILEX, Mirefleurs, France) et GraphPad Prism (GraphPad Software, San Diego, USA). La PFS et d'OS sont estimées par la méthode de Kaplan-Meier. L'incidence de la progression de la maladie est calculée à partir du J0 de la 2^{ème} auto-CSH ou de l'allo-CSH. La TRM est définie par le décès sans lien avec une progression de la maladie. Les détails des méthodes statistiques sont décrites ailleurs [85].

2. Résultats

i. Caractéristiques des patients, de la maladie et de la greffe de cellules souches hématopoïétiques

Les caractéristiques des patients, de la maladie et de la greffe de cellules souches hématopoïétiques sont résumées dans les **Tableaux 7, 8 et 9**.

Pour la cohorte de patients ayant bénéficiés de la séquence double auto-CSH, 9 patients sont de sexe masculin (60%). L'âge médian au moment de la première auto-CSH était de 54 ans (extrême, 35-63 ans). L'histologie au diagnostic du LNH retrouvait 4 cas (27%) de LBDGC et 11 (73%) de LNH folliculaires. La transformation agressive a été documentée chez les 11 patients avec un tiers de transformations primaires, un tiers de transformations secondaires et un tiers de transformations tertiaires. Les patients ont reçu une médiane de 2 lignes de traitement (extrême, 1-3) au moment de la première auto-CSH, incluant une chimiothérapie comprenant du rituximab pour 12 patients, un seul patient n'ayant pu avoir d'anticorps monoclonal du fait d'une réaction allergique.

La séquence double auto-CSH a pu être correctement réalisée chez tous les patients. Le délai médian entre le diagnostic de haut grade et la première auto-CSH, ainsi qu'entre les 2 auto-SCH étaient de 4,7 mois (extrême, 2,63-13,8) et de 2,37 mois (extrême, 1,17-2,93) respectivement.

Au moment de la première auto-CSH, 4 patients (27%) étaient en première RC, 10 patients (66%) étaient en RP et 1 patient (7%) était évolutif. La médiane de sortie d'aplasie (polynucléaires neutrophiles $\geq 500/\text{mm}^3$) suite à la première auto-CSH était de 12 jours (extrême, 10-21) et de 10 jours (extrême, 9-16) pour la 2^{ème} auto-CSH. Quant à la médiane de récupération plaquettaire, elle était de 11 jours (extrême, 7-35) pour la 1^{ère} auto-CSH et de 13 jours (extrême, 8-28) pour la 2^{ème} auto-CSH.

ii. Complications liées à la greffe et évolution de la maladie

Dans cette étude, aucune toxicité particulière hormis hématologique n'a été notée et n'a nécessité de traitement particulier. Un support transfusionnel classique globulaire et plaquettaire a été réalisé chez tous les patients.

Avec une médiane de suivi de 27,21 mois (extrême, 2,46-60,39), l'incidence de la TRM était de 0%. Toutefois, 5 patients (33%) sont décédés. La progression de la maladie était en cause dans tous les cas.

iii. Réponse et survie

Sur l'ensemble du groupe, nous avons documenté chez 5 patients (33%) une progression de la maladie. Au dernier suivi, 9 patients (60%) sont en première RC et un patient (7%) en RP. L'analyse statistique par Kaplan-Meier estime que la PFS et l'OS à 4 ans était similaire à 65% (**Fig. 4 et 5**).

iv. Comparaison du tandem auto-CSH puis allo-CSH avec un CIR versus la séquence double auto-CSH

En comparant ces 2 cohortes de patients porteurs de LNH B de haut grade en rechute, réfractaires ou en transformation, l'analyse statistique par Kaplan-Meier estime que la PFS et l'OS étaient similaires à 4 ans aux alentours de 64-65% (**Fig. 6 et 7**).

III. DISCUSSION

La survie à long terme des patients porteurs d'un LNH B en rechute, réfractaire ou transformé reste mauvaise même après un traitement optimal par chimiothérapie conventionnelle [54]. Pour ces patients, il n'existe pas de traitement curateur en dehors de l'allo-CSH. Cette dernière sous couvert d'un conditionnement myéloablatif est toutefois limitée aux patients jeunes et médicalement aptes. Cette limite a restreint les options thérapeutiques puisque beaucoup de patients avec une hémopathie lymphoïde ont un âge médian de 65 à 70 ans au moment du diagnostic et la prévalence de la comorbidité excède souvent 50% [87].

Un si sombre pronostic est le résultat d'un fort taux de progression du LNH, même après une thérapie intensive suivie d'une auto-CSH, associé à la toxicité des traitements. C'est pourquoi il y a une place pour une meilleure prise en charge de ces patients avec un LNH B agressif en rechute, réfractaire ou transformé. Ainsi, de rares études ont comparé l'auto-CSH à l'allo-CSH à CIR ou à conditionnement standard dans cette population de LNH [57, 72, 88]. Dans cette analyse monocentrique, nous rapportons la faisabilité et le devenir de 23 patients traités par la séquence auto-CSH puis allo-CSH à CIR, comparés dans un deuxième temps à une cohorte similaire de 15 patients durant la même période et ayant bénéficié d'une approche par double auto-CSH. Malgré les limites évidentes [58, 89], nos données suggèrent que notre approche par le tandem auto-CSH puis allo-CSH à CIR est faisable pour ces patients à haut risque et peut permettre l'obtention d'un taux de survie sans progression intéressant.

Ainsi le mauvais pronostic associé à cette population de LNH B agressifs en rechute, réfractaires ou transformés pourrait être amélioré par l'allo-CSH à CIR, probablement grâce à un potentiel effet GVL à long terme [57, 70, 72, 88]. D'un autre côté, l'auto-CSH avec une chimiothérapie intensive a probablement participé en partie au contrôle anti-tumoral en diminuant la masse tumorale et en temporisant l'évolution de la maladie ce qui a permis ainsi de générer l'installation de la réponse immunitaire avec l'effet GVL qui est responsable de la grande majorité du bénéfice de l'allo-CSH dans la régression de ces LNH agressifs [90]. En effet, la PFS à 4 ans dans notre série est aux alentours de 63% pour une OS de 64% ce qui pourrait indiquer qu'il y a bien un contrôle de la maladie puisque les décès tardifs ne sont pas liés à une rechute. Par ailleurs ces résultats sont meilleurs que ceux rapportés par d'autres équipes avec

une PFS à 2 ou 3 ans entre 13% et 34% pour les LBDGC et pour les LNH transformés [71, 75, 77, 91-93].

La difficulté d'interprétation des résultats de ces différentes études tient en partie dans l'hétérogénéité de ces études (monocentrique versus multicentrique et groupe coopérant versus études de registres), mais également dans l'hétérogénéité de la population ciblée [94], dans la diversité des conditionnements atténués, de la prophylaxie de la GVHD, de l'utilisation d'ATG, ainsi que dans la durée du suivi.

Il y a un consensus presque universel au sujet de la chimio-sensibilité au moment de l'allo-CSH qui est un critère majeur de réponse au traitement [60, 75]. En effet les patients chimio-résistants présentent un taux de survie inférieur du fait d'un mauvais contrôle de la maladie et une augmentation de la TRM. Dans notre étude, le fait d'avoir une maladie chimio-sensible pour tous les patients au moment de l'allo-CSH, peu de comorbidités et une faible masse tumorale après l'allo-CSH, peut tout à fait expliquer les meilleurs résultats obtenus concernant le devenir de ces patients. D'autre part, dans la littérature, la comparaison de l'allo-CSH à conditionnement myéloablatif et de l'auto-CSH a montré une survie identique pour les patients avec un LBDGC en rechute [64]. Par contre, ceux avec une maladie chimio-sensible, sembleraient tirer bénéfice de l'allo-CSH avec une meilleure survie marquée par moins de rechute, mais au prix d'une forte TRM [94].

Enfin, il ne semble pas que l'allo-réactivité aiguë ou chronique ait un impact sur la réponse au traitement possiblement médiée par la voie de la réponse immunitaire impliquée dans l'effet GVL. Cependant, la significativité statistique de cette étude reste limitée étant donné le faible nombre de patients.

L'autre approche envisagée consistait en la réalisation d'une double auto-CSH pour une même population de LNH B agressifs en rechute, réfractaires ou transformés. La PFS ainsi que l'OS à 4 ans est de 64% et 65% respectivement, ne montrant pas de différence avec la séquence auto-CSH puis allo-CSH à CIR. Peu d'équipes ont proposé une approche similaire par double auto-CSH pour cette population de LNH B de haut grade en rechute précoce ou réfractaires et les résultats obtenus pour ceux chimio-sensibles sont comparables avec une OS à 4 ans de 67% [95]. Cette approche semble donc faisable et efficace et reste une option à envisager pour ces LNH B agressifs en rechute, réfractaires ou transformés qui ne pourraient pas bénéficier d'une allo-CSH et qui seraient chimio-sensibles. Cependant, le suivi à plus long

terme semble nécessaire afin de déterminer la place réelle de l'effet GVL de l'allo-CSH à CIR qui pourrait réaliser un plateau sur la courbe de survie contrairement à la double auto-CSH.

La pauvreté de la littérature concernant la prise en charge de ces lymphomes, explique le fait qu'il existe de nombreux biais de sélection dans les cohortes de patients, notamment concernant le moment de prise en charge de l'allo-CSH qui en général n'est proposé qu'après plusieurs lignes de traitement ainsi que l'homogénéité des populations. Toutefois, En s'attardant plus particulièrement sur les LNH transformés qui ont un pronostic extrêmement sombre, Ramadan et al. [96] retrouve suite à une allo-CSH à conditionnement myéloablatif une TRM à 36% à 3 ans, un taux de rechute à 5 ans de 42%, une PFS à 2 ans de 36% et à 5 ans de 23% ainsi qu'une OS à 2 ans de 39% et à 5 ans de 23%. Ces mauvais résultats ainsi que la gravité de la transformation des LNH de bas grade, suggèrent que les patients à haut risque de transformation devraient bénéficier, avant la transformation, d'une allo-CSH. En effet l'OS médiane pour les LNH transformés est de 11 à 22 mois, et celle pour les LNH non transformés de 77 à 130 mois. Les résultats de notre étude quant à la séquence auto-CSH suivie d'une allo-CSH à CIR semblent plutôt satisfaisants et pourraient s'expliquer encore une fois par la chimiosensibilité de cette cohorte mais également par l'association d'un traitement intensif dans le but de réduire au maximum la masse tumorale et d'une immunoréactivité permettant la consolidation de cette réponse. Par contre, le timing optimal de ces thérapeutiques n'est pas bien défini, notamment par rapport au moment de la transformation. Il est important de noter qu'il existe un risque tardif non nul pour ces patients porteurs d'un LNH de bas grade de développer un second cancer ou une myélodysplasie [97]. De plus cette population est âgée et a le plus souvent un lourd passé de chimiothérapie.

Cela soulève la question d'autres modalités thérapeutiques moins toxiques. En effet, avant l'ère du rituximab, l'auto-CSH comme traitement des LNH transformés retrouvait une OS de l'ordre de 87% avec une PFS de 67%. Toutefois aucun plateau sur la courbe de PFS n'était visible suggérant des risques de rechute ultérieure et donc la nécessité de trouver un traitement plus efficace encore [98]. De Lima et al. [58] ont montré la faisabilité et l'efficacité avec obtention de rémission durable d'une 2^{ème} auto-CSH ou d'une l'allo-CSH comme rattrapage des LNH transformés ayant déjà reçu une auto-CSH antérieurement. Depuis l'avènement du rituximab, d'autres équipes ont étudié l'impact de l'auto-CSH sur cette population de LNH transformés et montraient des résultats médiocres avec une PFS à 3 ans de

40%, une OS à 52% , une TRM de 25% et un taux de rechute à 41%, confirmant la gravité de la transformation avec une médiane de survie restant inférieure à 1 an [99]. Ceci peut s'expliquer par l'utilisation de rituximab avant l'allo-CSH et donc seul les LNH de très mauvais pronostic échouent aux thérapeutiques conventionnelles.

Bien que ces résultats soient encourageants, le risque de rechute existe et détermine le devenir de ces patients. C'est pourquoi des perspectives à court terme pour améliorer encore cette thérapeutique sont à envisager. Dans cette optique, Khouri et al. [100] recherche un renforcement de l'effet anti-tumoral par l'adjonction d'anticorps monoclonaux dans le conditionnement à raison de 4 injections hebdomadaires à 375 mg/m² de rituximab entourant la réinjection du greffon. Le rationnel de cette thérapeutique se base sur la chimio-sensibilisation du rituximab sur les lymphocytes en dérégulant les voies de la survie cellulaire [101], l'effet synergique en association avec la fludarabine [102] ainsi que le contrôle de la maladie résiduelle la plus minime possible *via* un effet GVL favorisé par le rituximab [103]. Ce CIR associant fludarabine, cyclophosphamide et rituximab avant l'allo-CSH a permis d'induire une rémission clinique et moléculaire stable chez les patients porteurs de LNH folliculaire en rechute et chimio-sensible [104] et pose alors la question de savoir si un conditionnement similaire pourrait aussi majorer les résultats des patients porteurs d'un LNH B agressif. La sélection des patients reste un facteur important pour l'allo-CIR puisque la chimiorésistance et l'évolutivité rapide de la maladie devraient nous amener à ne pas réaliser d'allo-CSH mais à envisager plutôt un autre type de conditionnement majoré avec des thérapies ciblées telle la radioimmunothérapie (anti-CD20 radiomarqué) qui semble prometteuse du fait de la possibilité à cibler la maladie dans les tissus sans toxicité surajoutée pour les tissus normaux [53] et permettre un meilleur contrôle initiale de la tumeur [60] et par conséquent laisser le temps à l'effet GVL de s'installer.

Par ailleurs, des équipes ont testé l'utilisation de l'alemtuzumab dans le conditionnement atténué d'une allo-CSH pour des LNH B de haut grade, et retrouvaient une TRM à 3 ans entre 11% et 38% mais également un plus fort taux de rechute (44%) et une OS à 3 ans de 34% à 56% avec un plateau ce qui pourrait suggérer l'obtention d'une RC durable avec stabilisation de la maladie possiblement en rapport avec un effet GVL [75, 105]. Ce conditionnement est plus immunosuppresseur et plus myélosuppresseur que d'autre CIR et comme pour la greffe T déplétée, la reconstitution immunitaire est différée après

l'administration d'alemtuzumab ce qui diminue de façon drastique le risque de GVHD aiguë et chronique. Du coup l'utilisation de DLI est plus fréquente et l'équipe de Thomson et al. [105] associe les DLI de façon quasi systématique à du rituximab pouvant biaiser l'effet réel de l'alemtuzumab.

D'autres approches peuvent être envisagées avec des immunomodulateurs comme le bortezomib dans le conditionnement de l'allo-CSH.

Concernant le traitement d'entretien, l'administration prophylactique de DLI est associée avec un risque de GVHD sévère, pouvant être mortelle. Par conséquent, l'utilisation de rituximab en entretien précoce après l'allo-CSH à CIR pourrait représenter une autre modalité adjuvante attrayante pour diminuer l'incidence des rechutes avec peu voir absence de toxicité, notamment de GVHD [53, 100]. En effet, l'objectif ultime des allo-CSH à CIR est un contrôle de la maladie à long terme sans TRM excessive ce qui pourrait nous amener à une thérapeutique à la carte avec une thérapeutique ciblée non seulement selon l'histologie de la maladie mais également selon la chimio-sensibilité et les comorbidités du patients.

En conclusion, le suivi relativement long de nos patients avec une médiane d'environ 4 ans permet d'avoir une idée plus précise de la faisabilité de cette approche auto-CSH puis allo-CSH à CIR, avec une toxicité et une efficacité acceptable pour cette population de LNH B agressifs, où la survie globale à 4 ans est de 64%. De plus, ces résultats vont pouvoir être améliorés avec l'arrivée des nouvelles stratégies d'entretien post-allo-CSH à CIR dont le but est d'augmenter l'effet GVL sans majorer la GVHD. Ce travail ne reste qu'une base pour des études prospectives qui devront déterminer le rôle exact de l'allo-CSH à CIR dans cette population de LNH B agressifs en rechute, réfractaires ou transformés ainsi que la place de l'auto-CSH dans cette même population et le meilleur timing pour la prise en charge des LNH transformés.

IV. BIBLIOGRAPHIE

1. Remontet, L., et al., *Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000*. Rev Epidemiol Sante Publique, 2003. **51**(1 Pt 1): p. 3-30.
2. Carli, P.M., J.W. Coebergh, and A. Verdecchia, *Variation in survival of adult patients with haematological malignancies in Europe since 1978*. Eur J Cancer, 1998. **34**(14): p. 2253-2263.
3. Bosly, A. and B. Coiffier, *[Recent data on the epidemiology of non-Hodgkin lymphoma. Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte (GELA)]*. Pathol Biol (Paris), 1997. **45**(6): p. 449-52.
4. Sant, M., et al., *EUROCARE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990-94--results and commentary*. Ann Oncol, 2003. **14 Suppl 5**: p. v61-118.
5. Bastion, Y., et al., *Incidence, predictive factors, and outcome of lymphoma transformation in follicular lymphoma patients*. J Clin Oncol, 1997. **15**(4): p. 1587-94.
6. Harris, N.L., et al., *World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997*. J Clin Oncol, 1999. **17**(12): p. 3835-49.
7. Lister, T.A., et al., *Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting*. J Clin Oncol, 1989. **7**(11): p. 1630-6.
8. *A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project*. N Engl J Med, 1993. **329**(14): p. 987-94.
9. Fisher, R.I., T.P. Miller, and O.A. O'Connor, *Diffuse aggressive lymphoma*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2004: p. 221-36.
10. Sehn, L.H., et al., *The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP*. Blood, 2007. **109**(5): p. 1857-61.
11. Solal-Celigny, P., et al., *Follicular lymphoma international prognostic index*. Blood, 2004. **104**(5): p. 1258-65.
12. Coiffier, B., et al., *LNH-84 regimen: a multicenter study of intensive chemotherapy in 737 patients with aggressive malignant lymphoma*. J Clin Oncol, 1989. **7**(8): p. 1018-26.
13. Gordon, L.I., et al., *Comparison of a second-generation combination chemotherapeutic regimen (m-BACOD) with a standard regimen (CHOP) for advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma*. N Engl J Med, 1992. **327**(19): p. 1342-9.
14. Fisher, R.I., et al., *Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma*. N Engl J Med, 1993. **328**(14): p. 1002-6.
15. Elias, L., C.S. Portlock, and S.A. Rosenberg, *Combination chemotherapy of diffuse histiocytic lymphoma with cyclophosphamide, adriamycin, vincristine and prednisone (CHOP)*. Cancer, 1978. **42**(4): p. 1705-10.
16. Milpied, N., et al., *Initial treatment of aggressive lymphoma with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell support*. N Engl J Med, 2004. **350**(13): p. 1287-95.
17. Coiffier, B., et al., *Intensive and sequential combination chemotherapy for aggressive malignant lymphomas (protocol LNH-80)*. J Clin Oncol, 1986. **4**(2): p. 147-53.

18. Pfreundschuh, M., et al., *Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL*. *Blood*, 2004. **104**(3): p. 626-33.
19. Coiffier, B., et al., *Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma: a multicenter phase II study*. *Blood*, 1998. **92**(6): p. 1927-32.
20. Sehn, L.H., et al., *Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia*. *J Clin Oncol*, 2005. **23**(22): p. 5027-33.
21. Pfreundschuh, M., et al., *CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group*. *Lancet Oncol*, 2006. **7**(5): p. 379-91.
22. Coiffier, B., et al., *CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma*. *N Engl J Med*, 2002. **346**(4): p. 235-42.
23. Wilson, K.S., et al., *CHOP-R therapy overcomes the adverse prognostic influence of BCL-2 expression in diffuse large B-cell lymphoma*. *Leuk Lymphoma*, 2007. **48**(6): p. 1102-9.
24. Kluin-Nelemans, H.C., et al., *Standard chemotherapy with or without high-dose chemotherapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: randomized phase III EORTC study*. *J Natl Cancer Inst*, 2001. **93**(1): p. 22-30.
25. Haioun, C., et al., *Comparison of autologous bone marrow transplantation with sequential chemotherapy for intermediate-grade and high-grade non-Hodgkin's lymphoma in first complete remission: a study of 464 patients. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte*. *J Clin Oncol*, 1994. **12**(12): p. 2543-51.
26. Gisselbrecht, C., et al., *Shortened first-line high-dose chemotherapy for patients with poor-prognosis aggressive lymphoma*. *J Clin Oncol*, 2002. **20**(10): p. 2472-9.
27. Gianni, A.M., et al., *High-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation compared with MACOP-B in aggressive B-cell lymphoma*. *N Engl J Med*, 1997. **336**(18): p. 1290-7.
28. Haioun, C., et al., *Benefit of autologous bone marrow transplantation over sequential chemotherapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma: updated results of the prospective study LNH87-2. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte*. *J Clin Oncol*, 1997. **15**(3): p. 1131-7.
29. Haioun, C., et al., *Survival benefit of high-dose therapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma: final analysis of the prospective LNH87-2 protocol—a groupe d'Etude des lymphomes de l'Adulte study*. *J Clin Oncol*, 2000. **18**(16): p. 3025-30.
30. Guglielmi, C., et al., *Time to relapse has prognostic value in patients with aggressive lymphoma enrolled onto the Parma trial*. *J Clin Oncol*, 1998. **16**(10): p. 3264-9.
31. Cheson, B.D., et al., *Revised response criteria for malignant lymphoma*. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(5): p. 579-86.
32. Vose, J.M., et al., *Autologous transplantation for diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma in patients never achieving remission: a report from the Autologous Blood and Marrow Transplant Registry*. *J Clin Oncol*, 2001. **19**(2): p. 406-13.
33. Bosly, A., et al., *Bone marrow transplantation prolongs survival after relapse in aggressive-lymphoma patients treated with the LNH-84 regimen*. *J Clin Oncol*, 1992. **10**(10): p. 1615-23.

34. Hamlin, P.A., et al., *Age-adjusted International Prognostic Index predicts autologous stem cell transplantation outcome for patients with relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma*. Blood, 2003. **102**(6): p. 1989-96.
35. Prince, H.M., et al., *The role of intensive therapy and autologous blood and marrow transplantation for chemotherapy-sensitive relapsed and primary refractory non-Hodgkin's lymphoma: identification of major prognostic groups*. Br J Haematol, 1996. **92**(4): p. 880-9.
36. Martin, A. and M.D. Caballero, *R-ESHAP as salvage therapy for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: influence of prior autologous stem-cell transplantation on outcome*. Haematologica, 2009. **94**(5): p. 744.
37. Moskowitz, C.H., et al., *Ifosfamide, carboplatin, and etoposide: a highly effective cytoreduction and peripheral-blood progenitor-cell mobilization regimen for transplant-eligible patients with non-Hodgkin's lymphoma*. J Clin Oncol, 1999. **17**(12): p. 3776-85.
38. Kewalramani, T., et al., *Rituximab and ICE as second-line therapy before autologous stem cell transplantation for relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma*. Blood, 2004. **103**(10): p. 3684-8.
39. Johnson, P.W., et al., *Patterns of survival in patients with recurrent follicular lymphoma: a 20-year study from a single center*. J Clin Oncol, 1995. **13**(1): p. 140-7.
40. Horning, S.J., *Natural history of and therapy for the indolent non-Hodgkin's lymphomas*. Semin Oncol, 1993. **20**(5 Suppl 5): p. 75-88.
41. Lerner, R.E. and L.J. Burns, *Transformed lymphoma: an Achilles' heel of non-Hodgkin's lymphoma*. Bone Marrow Transplant, 2003. **31**(7): p. 531-7.
42. Montoto, S., et al., *Risk and clinical implications of transformation of follicular lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma*. J Clin Oncol, 2007. **25**(17): p. 2426-33.
43. Yuen, A.R., et al., *Long-term survival after histologic transformation of low-grade follicular lymphoma*. J Clin Oncol, 1995. **13**(7): p. 1726-33.
44. Lin, P., et al., *Diffuse large B-cell lymphoma occurring in patients with lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenstrom macroglobulinemia. Clinicopathologic features of 12 cases*. Am J Clin Pathol, 2003. **120**(2): p. 246-53.
45. Tsimberidou, A.M., et al., *Fractionated cyclophosphamide, vincristine, liposomal daunorubicin, and dexamethasone plus rituximab and granulocyte-macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) alternating with methotrexate and cytarabine plus rituximab and GM-CSF in patients with Richter syndrome or fludarabine-refractory chronic lymphocytic leukemia*. Cancer, 2003. **97**(7): p. 1711-20.
46. Bosly, A., *Treatment of relapses in aggressive non Hodgkin's lymphoma*. Bull Cancer, 2004. **91**(7-8): p. E261-73.
47. Meehan, K.R., et al., *Autologous bone marrow transplantation versus chemotherapy in relapsed/refractory non-Hodgkin's lymphoma: estimates of long-term survival from the recent literature*. Am J Hematol, 1995. **50**(2): p. 116-23.
48. Pettengell, R., et al., *Survival benefit from high-dose therapy with autologous blood progenitor-cell transplantation in poor-prognosis non-Hodgkin's lymphoma*. J Clin Oncol, 1996. **14**(2): p. 586-92.
49. Philip, T., et al., *Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma*. N Engl J Med, 1995. **333**(23): p. 1540-5.

50. Hagberg, H. and C. Gisselbrecht, *Randomised phase III study of R-ICE versus R-DHAP in relapsed patients with CD20 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) followed by high-dose therapy and a second randomisation to maintenance treatment with rituximab or not: an update of the CORAL study*. *Ann Oncol*, 2006. **17 Suppl 4**: p. iv31-2.
51. Shipp, M.A., et al., *International Consensus Conference on High-Dose Therapy with Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Aggressive Non-Hodgkin's Lymphomas: report of the jury*. *J Clin Oncol*, 1999. **17**(1): p. 423-9.
52. Takvorian, T., et al., *Prolonged disease-free survival after autologous bone marrow transplantation in patients with non-Hodgkin's lymphoma with a poor prognosis*. *N Engl J Med*, 1987. **316**(24): p. 1499-505.
53. Shimoni, A. and A. Nagler, *Radioimmunotherapy and stem-cell transplantation in the treatment of aggressive B-cell lymphoma*. *Leuk Lymphoma*, 2007. **48**(11): p. 2110-20.
54. Philip, T., et al., *High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation after failure of conventional chemotherapy in adults with intermediate-grade or high-grade non-Hodgkin's lymphoma*. *N Engl J Med*, 1987. **316**(24): p. 1493-8.
55. Jantunen, E., et al., *Autologous stem cell transplantation in elderly patients (> or =60 years) with diffuse large B-cell lymphoma: an analysis based on data in the European Blood and Marrow Transplantation registry*. *Haematologica*, 2008. **93**(12): p. 1837-42.
56. Buckstein, R., et al., *Stem cell function and engraftment is not affected by "in vivo purging" with rituximab for autologous stem cell treatment for patients with low-grade non-Hodgkin's lymphoma*. *Semin Oncol*, 1999. **26**(5 Suppl 14): p. 115-22.
57. Ratanatharathorn, V., et al., *Prospective comparative trial of autologous versus allogeneic bone marrow transplantation in patients with non-Hodgkin's lymphoma*. *Blood*, 1994. **84**(4): p. 1050-5.
58. de Lima, M., et al., *Bone marrow transplantation after failure of autologous transplant for non-Hodgkin's lymphoma*. *Bone Marrow Transplant*, 1997. **19**(2): p. 121-7.
59. Dhedin, N., et al., *Allogeneic bone marrow transplantation in aggressive non-Hodgkin's lymphoma (excluding Burkitt and lymphoblastic lymphoma): a series of 73 patients from the SFGM database*. *Societ Francaise de Greffe de Moelle*. *Br J Haematol*, 1999. **107**(1): p. 154-61.
60. Maloney, D., *Allogeneic transplantation following nonmyeloablative conditioning for aggressive lymphoma*. *Bone Marrow Transplant*, 2008. **42 Suppl 1**: p. S35-S36.
61. Slavin, S., et al., *Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases*. *Blood*, 1998. **91**(3): p. 756-63.
62. Chopra, R., et al., *Autologous versus allogeneic bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma: a case-controlled analysis of the European Bone Marrow Transplant Group Registry data*. *J Clin Oncol*, 1992. **10**(11): p. 1690-5.
63. Toze, C.L., et al., *Long-term disease-free survival of patients with advanced follicular lymphoma after allogeneic bone marrow transplantation*. *Br J Haematol*, 2004. **127**(3): p. 311-21.
64. Jones, R.J., et al., *Evidence of a graft-versus-lymphoma effect associated with allogeneic bone marrow transplantation*. *Blood*, 1991. **77**(3): p. 649-53.
65. Peniket, A.J., et al., *An EBMT registry matched study of allogeneic stem cell transplants for lymphoma: allogeneic transplantation is associated with a lower relapse rate but a higher procedure-related mortality rate than autologous transplantation*. *Bone Marrow Transplant*, 2003. **31**(8): p. 667-78.

66. van Besien, K., et al., *Comparison of autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for follicular lymphoma*. Blood, 2003. **102**(10): p. 3521-9.
67. Khouri, I.F., *Reduced-intensity regimens in allogeneic stem-cell transplantation for non-hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2006: p. 390-7.
68. Bierman, P.J., *Allogeneic bone marrow transplantation for lymphoma*. Blood Rev, 2000. **14**(1): p. 1-13.
69. Grigg, A. and D. Ritchie, *Graft-versus-lymphoma effects: clinical review, policy proposals, and immunobiology*. Biol Blood Marrow Transplant, 2004. **10**(9): p. 579-90.
70. Nagler, A., et al., *Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation using a fludarabine-based low intensity conditioning regimen for malignant lymphoma*. Bone Marrow Transplant, 2000. **25**(10): p. 1021-8.
71. Robinson, S.P., et al., *Chemoresistant or aggressive lymphoma predicts for a poor outcome following reduced-intensity allogeneic progenitor cell transplantation: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation*. Blood, 2002. **100**(13): p. 4310-6.
72. Bertz, H., et al., *Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for patients with relapsed or refractory lymphomas: comparison of high-dose conventional conditioning versus fludarabine-based reduced-intensity regimens*. Ann Oncol, 2002. **13**(1): p. 135-9.
73. Doocey, R.T., et al., *Allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive histology non-Hodgkin lymphoma*. Br J Haematol, 2005. **131**(2): p. 223-30.
74. Law, L.Y., et al., *High-dose carmustine, etoposide, and cyclophosphamide followed by allogeneic hematopoietic cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma*. Biol Blood Marrow Transplant, 2006. **12**(7): p. 703-11.
75. Rezvani, A.R., et al., *Non-myeloablative allogeneic haematopoietic cell transplantation for relapsed diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre experience*. Br J Haematol, 2008. **143**(3): p. 395-403.
76. Branson, K., et al., *Role of nonmyeloablative allogeneic stem-cell transplantation after failure of autologous transplantation in patients with lymphoproliferative malignancies*. J Clin Oncol, 2002. **20**(19): p. 4022-31.
77. Faulkner, R.D., et al., *BEAM-alemtuzumab reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for lymphoproliferative diseases: GVHD, toxicity, and survival in 65 patients*. Blood, 2004. **103**(2): p. 428-34.
78. Mandigers, C.M., et al., *Graft-versus-lymphoma effect of donor lymphocyte infusion in indolent lymphomas relapsed after allogeneic stem cell transplantation*. Bone Marrow Transplant, 2003. **32**(12): p. 1159-63.
79. Marks, D.I., et al., *The toxicity and efficacy of donor lymphocyte infusions given after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation*. Blood, 2002. **100**(9): p. 3108-14.
80. Rodriguez, R., et al., *Comparison of reduced-intensity and conventional myeloablative regimens for allogeneic transplantation in non-Hodgkin's lymphoma*. Biol Blood Marrow Transplant, 2006. **12**(12): p. 1326-34.
81. Sorrow, M.L., et al., *Outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation with nonmyeloablative or myeloablative conditioning regimens for treatment of lymphoma and chronic lymphocytic leukemia*. Blood, 2008. **111**(1): p. 446-52.

82. Mohty, M., et al., *Infectious complications following allogeneic HLA-identical sibling transplantation with antithymocyte globulin-based reduced intensity preparative regimen*. *Leukemia*, 2003. **17**(11): p. 2168-77.
83. Jacobsohn, D.A. and G.B. Vogelsang, *Acute graft versus host disease*. *Orphanet J Rare Dis*, 2007. **2**: p. 35.
84. Horwitz, M.E. and K.M. Sullivan, *Chronic graft-versus-host disease*. *Blood Rev*, 2006. **20**(1): p. 15-27.
85. Mohty, M., et al., *Chronic graft-versus-host disease after allogeneic blood stem cell transplantation: long-term results of a randomized study*. *Blood*, 2002. **100**(9): p. 3128-34.
86. Sorrow, M.L., et al., *Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT*. *Blood*, 2005. **106**(8): p. 2912-9.
87. van Spronsen, D.J., et al., *Prevalence of co-morbidity and its relationship to treatment among unselected patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma, 1993-1996*. *Ann Hematol*, 1999. **78**(7): p. 315-9.
88. Verdonck, L.F., *Allogeneic versus autologous bone marrow transplantation for refractory and recurrent low-grade non-Hodgkin's lymphoma: updated results of the Utrecht experience*. *Leuk Lymphoma*, 1999. **34**(1-2): p. 129-36.
89. Milpied, N., et al., *Allogeneic bone marrow transplant is not better than autologous transplant for patients with relapsed Hodgkin's disease*. *European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation*. *J Clin Oncol*, 1996. **14**(4): p. 1291-6.
90. Carella, A.M., et al., *Autografting followed by nonmyeloablative immunosuppressive chemotherapy and allogeneic peripheral-blood hematopoietic stem-cell transplantation as treatment of resistant Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma*. *J Clin Oncol*, 2000. **18**(23): p. 3918-24.
91. Morris, E., et al., *Outcomes after alemtuzumab-containing reduced-intensity allogeneic transplantation regimen for relapsed and refractory non-Hodgkin lymphoma*. *Blood*, 2004. **104**(13): p. 3865-71.
92. Dean, R.M., et al., *Efficacy of reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation in chemotherapy-refractory non-hodgkin lymphoma*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2005. **11**(8): p. 593-9.
93. Armand, P., et al., *Allogeneic transplantation with reduced-intensity conditioning for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: importance of histology for outcome*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2008. **14**(4): p. 418-25.
94. Aksentijevich, I., et al., *Clinical outcome following autologous and allogeneic blood and marrow transplantation for relapsed diffuse large-cell non-Hodgkin's lymphoma*. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2006. **12**(9): p. 965-72.
95. Le Gouill, S., et al., *Tandem high-dose therapy followed by autologous stem-cell transplantation for refractory or relapsed high grade non-Hodgkin's lymphoma with poor prognosis factors: a prospective pilot study*. *Haematologica*, 2002. **87**(3): p. 333-4.
96. Ramadan, K.M., et al., *Allogeneic SCT for relapsed composite and transformed lymphoma using related and unrelated donors: long-term results*. *Bone Marrow Transplant*, 2008. **42**(9): p. 601-8.
97. Foran, J.M., et al., *High-dose therapy with autologous haematopoietic support in patients with transformed follicular lymphoma: a study of 27 patients from a single centre*. *Ann Oncol*, 1998. **9**(8): p. 865-9.
98. Berglund, A., et al., *Long-term follow-up of autologous stem-cell transplantation for follicular and transformed follicular lymphoma*. *Eur J Haematol*, 2000. **65**(1): p. 17-22.

99. Hamadani, M., et al., *High-dose therapy and autologous stem cell transplantation for follicular lymphoma undergoing transformation to diffuse large B-cell lymphoma*. Eur J Haematol, 2008. **81**(6): p. 425-31.
100. Khouri, I.F., et al., *Nonablative allogeneic hematopoietic transplantation as adoptive immunotherapy for indolent lymphoma: low incidence of toxicity, acute graft-versus-host disease, and treatment-related mortality*. Blood, 2001. **98**(13): p. 3595-9.
101. Jazirehi, A.R. and B. Bonavida, *Cellular and molecular signal transduction pathways modulated by rituximab (rituxan, anti-CD20 mAb) in non-Hodgkin's lymphoma: implications in chemosensitization and therapeutic intervention*. Oncogene, 2005. **24**(13): p. 2121-43.
102. Di Gaetano, N., et al., *Synergism between fludarabine and rituximab revealed in a follicular lymphoma cell line resistant to the cytotoxic activity of either drug alone*. Br J Haematol, 2001. **114**(4): p. 800-9.
103. Khouri, I.F., et al., *Nonablative allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: impact of rituximab on immunomodulation and survival*. Exp Hematol, 2004. **32**(1): p. 28-35.
104. Ratanatharathorn, V., et al., *Prior rituximab correlates with less acute graft-versus-host disease and better survival in B-cell lymphoma patients who received allogeneic peripheral blood stem cell transplantation*. Br J Haematol, 2009.
105. Thomson, K.J., et al., *Favorable long-term survival after reduced-intensity allogeneic transplantation for multiple-relapse aggressive non-Hodgkin's lymphoma*. J Clin Oncol, 2009. **27**(3): p. 426-32.

V. ANNEXES

Hémopathies lymphoïdes immatures	Leucémie/Lymphome lymphoblastique B
	Leucémie/Lymphome lymphoblastique T
Hémopathies lymphoïdes B matures	Leucémie lymphoïde chronique/Lymphome lymphocytaire
	Leucémie prolymphocytaire B
	Lymphome lymphoplasmocytaire
	Lymphome de la zone marginale
	Leucémie à tricholeucocytes
	Myélome/Plasmocytome
	Lymphome folliculaire
	Lymphome à cellules du manteau
	Lymphome B diffus à grandes cellules
	Lymphome de Burkitt/Leucémie à cellules de Burkitt
	Lymphome B inclassable, à grandes cellules versus Burkitt
Lymphome B inclassable, à grandes cellules versus lymphome de Hodgkin	
Hémopathies lymphoïdes T matures	Lymphome/Leucémie T mature
	Lymphome à prédominance ganglionnaire
	Lymphome à prédominance extra-ganglionnaire
Lymphomes de Hodgkin	Lymphome de Hodgkin classique
	Lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire

Tableau 1. Classification OMS des syndromes lymphoprolifératifs (Harris et al. JCO 1999;17:3835)

Stade I		Atteinte d'une seule aire ganglionnaire ou d'une seule structure lymphoïde
	Stade I E	Atteinte d'un seul territoire extra-ganglionnaire
Stade II		Atteinte de deux aires ganglionnaires ou plus du même côté du diaphragme
	Stade II E	Atteinte contiguë d'un seul organe extra-ganglionnaire et d'une aire ganglionnaire du même côté du diaphragme
Stade III		Atteinte ganglionnaire de part et d'autre du diaphragme, sans atteinte de la rate
	Stade III S	Atteinte ganglionnaire de part et d'autre du diaphragme, avec atteinte de la rate
	Stade III E	Atteinte contiguë d'un seul organe extra-ganglionnaire contiguë à une atteinte ganglionnaire
	Stade III 1	Avec ou sans atteinte splénique, atteinte des ganglions du système porte, hilaire splénique ou coeliaque
	Stade III 2	Avec atteinte des ganglions lombo-aortiques, iliaques et mésentériques
Stade IV		Atteinte extra-ganglionnaire distincte d'une localisation ganglionnaire contiguë

Tableau 2. Classification Ann Arbor modifiée Costwolds (Lister et al. JCO 1989;7:1630)

Score	0	1
Age	≤ 60 ans	> 60 ans
LDH	normale	> normale
Index OMS	0-1	2-4
Stade Ann Arbor	I -II	III-IV
Nombre de sites extra-ganglionnaires	0-1	2-4

Tableau 3. Index Pronostique International (IPI) pour les lymphomes B diffus à grandes cellules (NEJM 1993;329:987)

Score	0	1
Age	≤ 60 ans	> 60 ans
LDH	normales	> normale
Hémoglobine	< 12g/dl	≥ 12g/dl
Stade Ann Arbor	I -II	III-IV
Nombre de sites extra-ganglionnaires	≤ 4	> 4

Tableau 4. Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) (Solal-Celigny et al. Blood 2004;104:1258)

Réponse	Définition	Masse ganglionnaire	rate/Foie	Moelle osseuse
Complète	Disparition de toute manifestation de la maladie	TEP positive avant traitement ou type histologique avide pour le 18FDG : TEP négative (même si masse résiduelle)	Normaux/ Disparition des nodules	Négative y compris sur l'IHC si infiltrat résiduel
		TEP négative avant traitement ou type histologique peu avide pour le 18FDG : normalisation de la taille des ganglions (grand diamètre > 1,5 cm)		
Partielle	Régression des masses mesurables et absence de nouvelle localisation	Diminution $\geq 50\%$ de la somme des produits des diamètres des 6 localisations initialement les plus volumineuses	Pas d'augmentation de la taille Régression > 50% de la somme des produits des diamètres des nodules	Quel que soit le résultat
		Si TEP initialement positive ou type avide : persistance d'un ou plusieurs foyers sans nouvelle hyperfixation		
		Si TEP négative ou variable avant traitement : régression au scanner		
Maladie stable	Absence de réponse ou de progression	Si TEP positive avant traitement : TEP positive dans les sites initiaux de la maladie et absence de nouveau site au TEP ou au scanner		
		Si TEP négative : pas de modifications de la taille des lésions initiales au scanner		
Progression ou rechute	Apparition d'une nouvelle localisation ou augmentation > ou = 50% à partir du nadir	Apparition d'une nouvelle lésion > 1,5 cm (quel que soit l'axe) ou augmentation $\geq 50\%$ de la somme des produits des diamètres d'une lésion connue ou augmentation $\geq 50\%$ du diamètre maximal ganglion connu de petit axe > 1 cm	Augmentation > 50% à partir du nadir de la somme des produits des diamètres de toute lésion connue	Infiltration apparue ou en récidive
		Apparition d'une nouvelle lésion en TEP		

Tableau 5. Critères de réponse selon l'International Working Group (Cheson et al. JCO 2007;25:579-86)

TEP = Tomographie par Emission de Positons

IHC = Immuno-Histo-Chimie

Etudes	Année	Diagnostic	nb de patients	Médiane nb de ligne de ttt avant allo-CSH	Auto-CSH antérieure	Conditionnement	Survie	TRM	Médiane durée du suivi
Thomson et al.	2009	LBDGC (30) LNHT (18)	48	5 (2-7)	71%	Fludarabine Melphalan Alemtuzumab	47% à 4 ans	29% à 1 an	52 mois (23-64)
Rezvani et al.	2008	LBDGC	32	4 (2-7)	75%	Fludarabine/ICT (91%) ICT seule (9%)	45% à 4 ans	25% à 3 ans	45 mois (6-70)
Rezvani et al.	2008	LNHT (16) LNH indolents (46)	62	6 (1-19)	44%	Fludarabine/ICT (83%) ICT seule (17%)	43% à 3 ans	42% à 3 ans	36,6 mois
Corradini et al.	2007	LNH B agressifs (31) LNH T agressifs (23) LNHT (7)	61	3 (1-6)	52%	Thiotepa Ciclophosphamide Fludarabine	69% à 3 ans	15%	33 mois (12-82)
Morris et al.	2004	LBDGC (22) LNHT (11) LNH de type T (4)	37	—	51%	Fludarabine Melphalan Alemtuzumab	34% à 3 ans	38% à 3 ans	36 mois (18-60)
Nagler et al.	2000	LBDGC	8	2 (2-5)	—	Fludarabine Busulphan SAL	13% à 2 ans	63%	3 mois (2-25)
Robinson et al.	2002	LNH agressifs B et T	62	—	—	variable avec une majorité de Fludarabine	52% à 1 an	30% à 1 an	9 mois
Faulkner et al.	2004	LBDGC	8	2 (1-6)	—	BEAM Alemtuzumab	45% à 2 ans	8% à 2 ans	1,4 ans (0,1-5,6)
Dean et al.	2005	LBDGC (13) LNHT (4) LNHF (8) MCL (4)	28	3 (1-5)	21%	Fludarabine Ciclophosphamide	49% à 3 ans	—	33,4 mois
Escalon et al.	2004	LBDGC (10) LNHF (5) MCL (5)	20	4 (2-8)	—	Fludarabine Ciclophosphamide	31% à 2 ans	—	25 mois (12-52)

Tableau 6. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques à conditionnement atténué dans les lymphomes B agressifs.

Survie Sans Progression

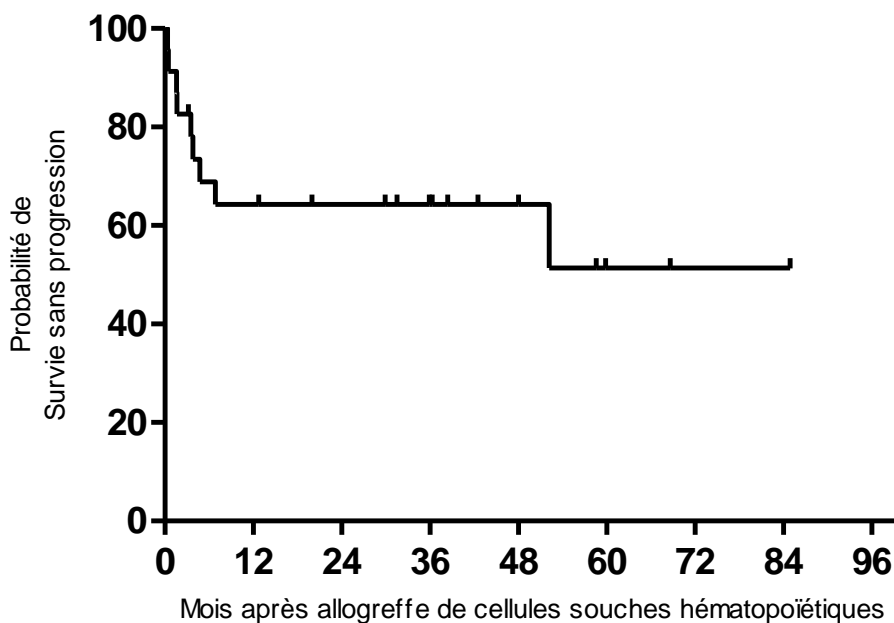


Figure 2. La survie sans progression après la séquence autogreffe puis allogreffe de cellules souches hématopoïétiques à conditionnement d'intensité réduite est de 63%.

Survie Globale

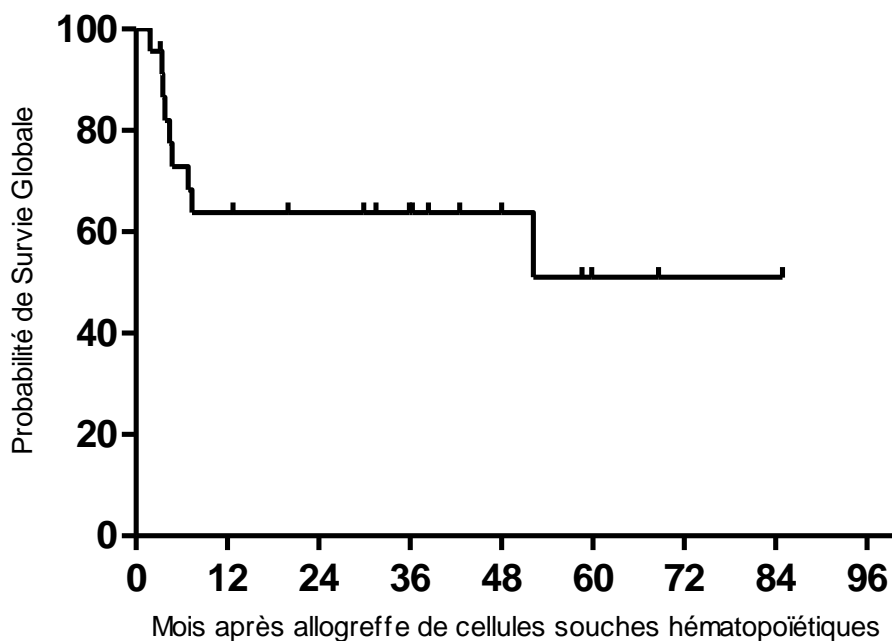


Figure 3. La survie globale après la séquence autogreffe puis allogreffe de cellules souches hématopoïétiques à conditionnement d'intensité réduite est de 64%.

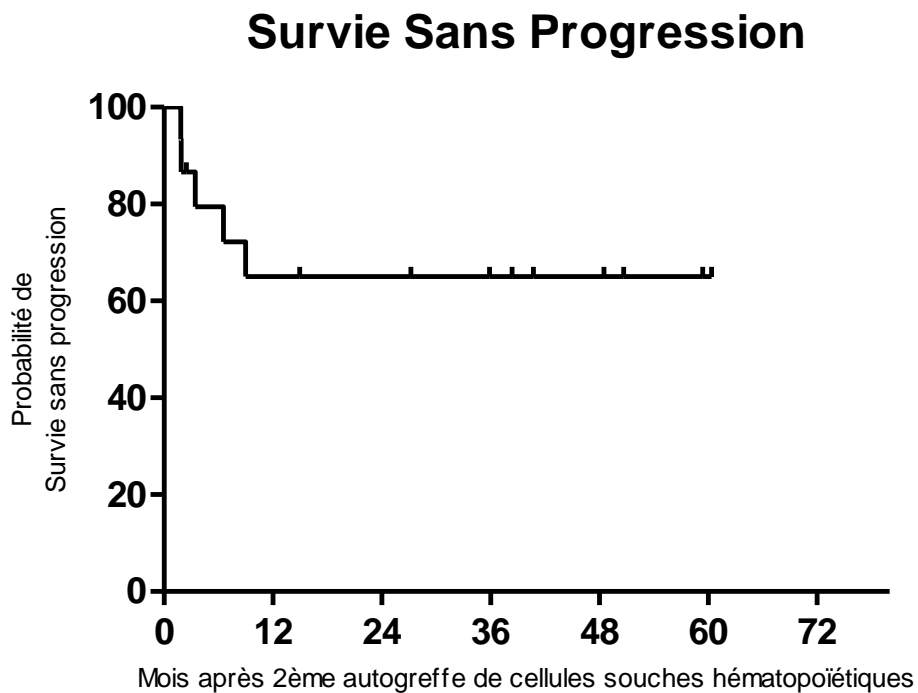


Figure 4. La survie sans progression des LNH B agressifs en rechute, réfractaires ou transformés après la séquence double autogreffe de cellules souches hématopoïétiques est de 65%.

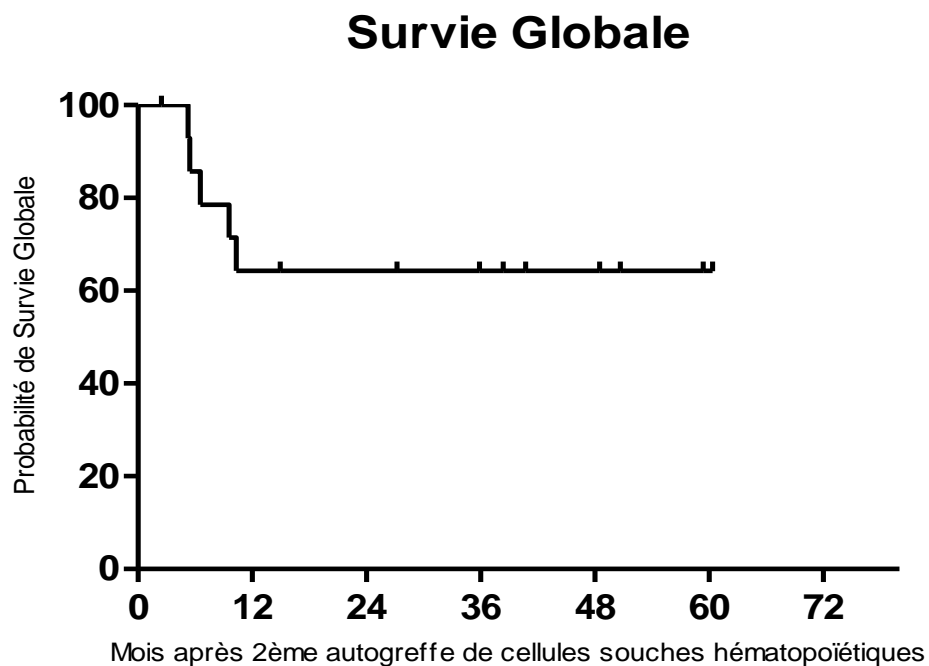


Figure 5. La survie globale des LNH B agressifs en rechute, réfractaires ou transformés après la séquence double autogreffe de cellules souches hématopoïétiques est de 65%.

Survie Sans Progression

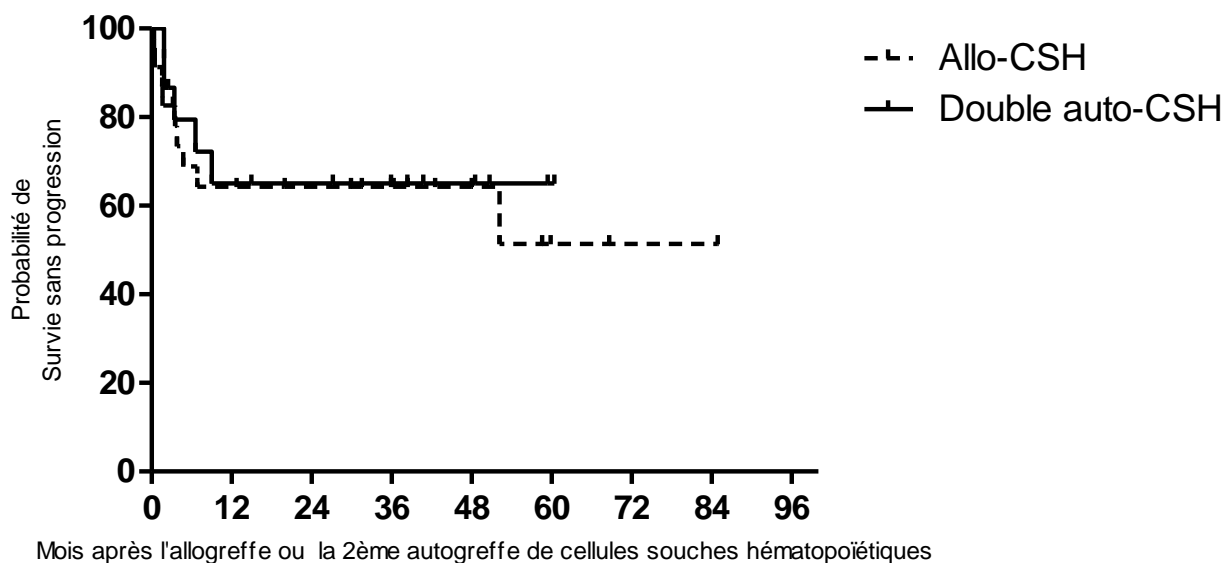


Figure 6. Survie sans progression des LNH B agressifs en rechute, réfractaires ou transformés : absence de différence significative entre la séquence autogreffe puis allogreffe et la séquence double autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Survie Globale

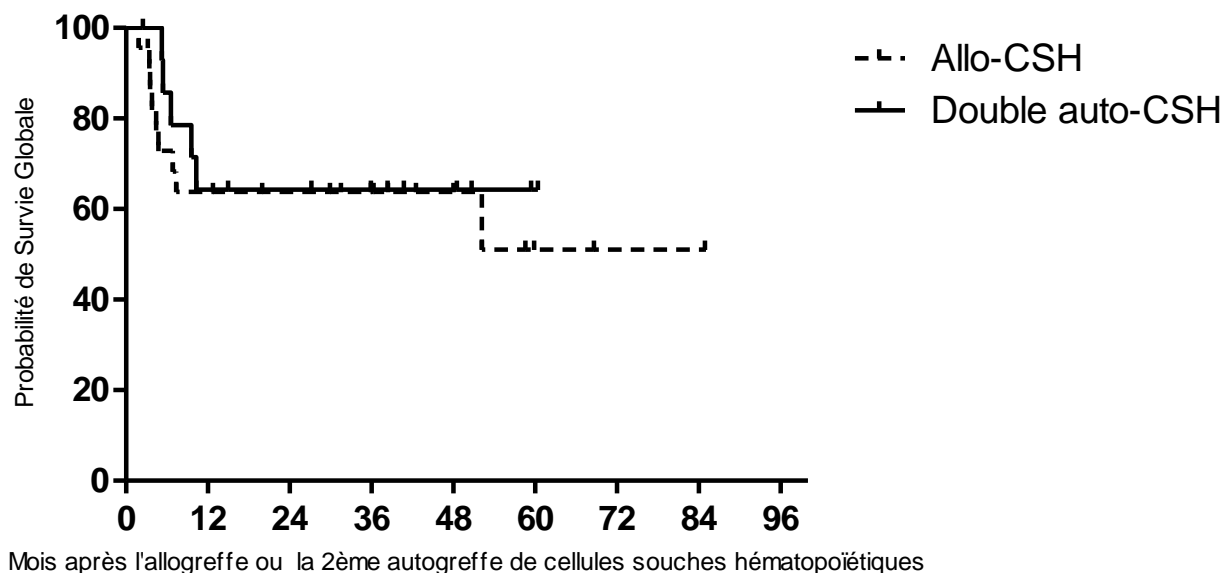


Figure 7. Survie globale des LNH B agressifs en rechute, réfractaires ou transformés : absence de différence significative entre la séquence autogreffe puis allogreffe et la séquence double autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

N° Patient	Age (an.)	Sexe	Histologie	Stade au diag.	Statut à la transform.	N° de ligne aumoment de l'auto-CSH	Conditionn. Auto-CSH	Réponse à l'auto CSH
1	58	M	LNH Tr	IV	Secondaire	3 CHOP Fluda/EDX ABVD-Ritu	----	----
2	50	M	LNHF transform.	IV	Secondaire	2 miniCHOP + INF R-DHAP	BEAM	RC2
3	65	M	LBDGC	IV	D'emblée	3 R-CHOP R-ICE DHAP	BEAM	RC2
4	66	M	LBDGC	III	D'emblée	2 CHOP R-ESHAP	BEAM	RC2
5	48	F	LNHF transform.	IV	Primaire	1 R-CEEP/R-CHOP	BEAM	RC1
6	50	M	LNHF transform.	IV	Primaire	1 R-CEEP	Mitox-AraC	RP
7	53	F	LBDGC	III	D'emblée	2 R-CEEP/MTX-AraC R-DHAP	BEAM	RP
8	57	M	LNH Tr	IV	Secondaire	2 CEEP	BEA*	RC1
9	50	F	LNHF transform.	III	Primaire	3 CEEP/MTX-AraC Ritu R-DHAP	BEAM	RP
10	63	M	LBDGC	IV	D'emblée	2 R-CHOP R-DHAP	----	----
11	46	F	LNHF transform.	III	Primaire	1 R-CEEP/MTX-AraC	BEAM	RP
12	58	F	LNHF transform.	IV	Secondaire	2 mini-CHVP + INF ESHAP	BEAM	RC2
13	50	M	Richter LLC	IV	Secondaire	2 R-CEEP R-DHAP	BEAM	RC1
14	55	F	LNH Tr	IV	Primaire	1 R-CEEP	BEAM	RP
15	44	M	LNHF transform.	IV	Secondaire	2 miniCHEP + INF R-DHAP	BEAM	RC1
16	58	M	LNH Tr	IV	Secondaire	2 COPADEM/CYVE R-DHAP	BEAM	RC1
17	60	F	LNH Tr	IV	Secondaire	4 CEP CHL CHOP ESHAP	BEAM	RC2
18	54	M	LBDGC	IV	D'emblée	2 CHOP R-DHAP	BEAM	RC2
19	51	M	LNHF transform.	II	Secondaire	2 miniCHVP + INF R-DHAP	BEAM	RP
20	61	M	LNHF transform.	IV	Primaire	1 R-CEEP/MTX-AraC	BEAM	RC1
21	50	M	LNHF transform.	IV	Primaire	2 VACP EDX	BEAM	RC2
22	62	M	LNHF transform.	IV	Secondaire	2 ESHAP R-ESHAP	BEAM	Prog.
23	59	F	LNHF transform.	IV	Secondaire	2 mini-CHVP + INF R-DHAP	BEAM	RP

Tableau 7. Caractéristiques des patients, de la maladie et de l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.
LNH Tr = lymphome non hodgkinien B transformé ; LNHF = lymphome folliculaire ; LBDGC = lymphome B diffus à grandes cellules ; LLC = leucémie lymphoïde chronique ; BEA* = BEAM sans melphalan ; RC = rémission complète ; RP = rémission partielle ; Prog = progressif

N° Patient	Temps entre allo-CSH et diap. (mois)	Temps entre allo-CSH et auto-CSH (mois)	Statut de la maladie à l'allo-CSH	Condition. de l'allo-CSH à CIR	Source du greffon	Sortie d'aplasie (>500/ μ L) (jours)	aGVHD	cGVHD	Réponse après l'allo-CSH	Statut de la maladie au dernier suivi	Cause du décès	Dernier suivi (mois)
1	21,97	---	RC1	F/B/SAL	CSP	1117	Non	Oui	RC1	RC1	---	30,4
2	99,33	4,03	RC2	F/B/SAL	CSP	0	Oui	Oui	RC2	RC2	---	60,87
3	33,83	13,4	RC3	F/B/SAL	CSP	15	Non	Non	Prog.	Décès	Rechute	1,9
4	17,9	4,83	RC2	F/B/SAL	CSP	19	Non	Non	RC2	Décès	Autre cancer	53,07
5	7,9	3,63	RC1	F/B/SAL	CSP	0	Oui	Non	RC1	RC1	---	36,5
6	7,17	2,47	RP	F/B/SAL	CSP	---	Oui	Non	RC1	RC1	---	48,83
7	15,57	8,4	RP	F/ICT	CSP	14	Oui	Oui	RP	RP	---	3,27
8	23,6	3,97	RC1	F/B/SAL	CSP	0	Oui	Oui	RC1	RC1	---	69,77
9	61,33	58,77	RP	F/B/SAL	CSP	14	Oui	Oui	RP	Décès	Neuropathie idiopathique	6,97
10	14,67	---	RC1	F/B/SAL	CSP	17	Non	Oui	RC1	RC1	---	12,97
11	7,6	3,33	RP	F/B/SAL	CSP	1097	Non	Non	Prog.	Décès	Rechute	3,5
12	94,93	36,1	RC3	F/B/SAL	CSP	12	Non	Non	RC3	RC3	---	39,03
13	32,8	2,5	RC1	F/B/SAL	CSP	19	Non	Non	Prog.	Décès	Rechute	4,5
14	6,9	3,2	RP	F/B/SAL	CSP	21	Non	Oui	RC1	RC1	---	43,23
15	32,63	4,13	RC1	F/B/SAL	CSP	15	Oui	Oui	RC1	RC1	---	59,57
16	76,1	4,37	RC1	F/B/SAL	CSP	20	Oui	Non	RC1	Décès	Choc septique	3,6
17	96,63	3,87	RC2	F/B/SAL	CSP	22	Non	Oui	RC2	RC2	---	86,3
18	68,13	27,77	RC3	F/B/SAL	MO	28	Oui	Oui	RC3	RC3	---	32,03
19	25,23	2,4	RP	F/ICT	CSP	20	Oui	Oui	RP	Décès	GVHD	4,83
20	7,27	3,27	RC1	F/ICT	CSP	18	Oui	Non	RC1	Décès	GVHD	3,87
21	131,83	71,83	RP	F/B/SAL	CSP	23	Non	Non	RC4	RC4	---	36,9
22	12,23	6,4	RC1	F/B/SAL	CSP	16	Oui	Oui	Prog.	Décès	Choc septique	7,47
23	38,97	21,43	RP	F/B/SAL	CSP	13	Oui	Non	RC1	RC1	---	20,3

Tableau 8. Caractéristiques et résultats de l'allogreffe de cellules hématopoïétiques à conditionnement atténué.

N° Patient	Age (a.)	Sexe	Histologie	Stade au diag.	Status de la transformation	Nb de ligne de traitement auto-CSH	Statut au moment 1ère auto-CSH	Condit. 1ère auto-CSH	Source du greffon	Réponse après 1ère auto-CSH	Condit. 2nd auto-CSH	Source du greffon	Réponse après 2nd auto-CSH	Temps entre diag. et 1ère auto-CSH (mois)	Temps entre 1ère et 2nd auto-CSH (mois)	Statut de la maladie au dernier suivi	Cause de la mort	Durée du suivi (mois)
1	62	M	LNH Foll. Transf.	II	Deuxième	1 R-CHOP	RP	Mitox-AraC	CSP	RP	BEAM	CSP	RP	3,6	2,4	RC1	----	38,36
2	38	M	LNH Foll. Transf.	III	Troisième	2 R-CEEP/MTX-AraC	RP	Mitox-AraC	CSP	RP	BEAM	CSP	RP	12,9	2,93	RP	----	2,46
3	53	M	LNH Foll. Transf.	IV	Première	1 R-CEEP/MTX-AraC	RC1	Mitox-AraC	CSP	RC1	BEAM	CSP	RC1	4,53	3,6	RC1	----	40,75
4	60	F	LNH Foll. Transf.	IV	Deuxième	1 R-CEEP/MTX-AraC	RC1	Mitox-AraC	CSP	RC1	BEAM	CSP	RC1	5,53	2,9	RC1	----	50,69
5	35	F	LBDCG	IV	D'emblée	2 ABVD R-ESHAP	RP	Mitox-AraC	CSP	RP	BEAM	CSP	RC1	12,7	2,77	RC1	----	48,52
6	38	M	LNH Foll. Transf.	II	Troisième	2 DHAP CEEP	RP	Mitox-AraC	CSP	RP	TB/EDX	CSP	RP	4,7	2,3	DCD	Rechute	9,57
7	54	F	LNH Foll. Transf.	II	Première	1 R-CEEP/MTX-AraC	RP	BEAM	CSP	RP	BEAM	CSP	RC1	3,27	2,2	RC1	----	27,21
8	55	M	LNH Foll. Transf.	III	Troisième	1 DHAP	RP	Mitox-AraC	CSP	RP	TB/EDX	CSP	RC1	2,67	1,67	RC1	----	59,41
9	50	M	LNH Foll. Transf.	III	Première	1 R-CEEP/R-CHOP	RP	Mitox-AraC	CSP	RP	TB/EDX	CSP	RC1	2,63	2,37	RC1	----	60,39
10	43	M	LNH Foll. Transf.	IV	Première	1 R-CEEP	RC1	Mitox-AraC	CSP	RC1	TB/EDX	CSP	RC1	2,77	2,83	RC1	----	14,95
11	62	F	LNH Foll. Transf.	III	Deuxième	1 R-CHOP	RC1	Mitox-AraC	CSP	RC1	BEAM	CSP	RC1	5,23	1,9	RC1	----	35,90
12	60	F	LBDCG	IV	D'emblée	3 CHOP DHAP MIME	EVO	Mitox-AraC	CSP	RP	TB/EDX	CSP	RC1	10	1,17	DCD	Rechute	5,44
13	54	F	LNH Foll. Transf.	IV	Troisième	2 CHOP + INF R-DHAP	RP	BEAM	CSP	RP	BEAM	CSP	RP	3,4	2,13	DCD	Rechute	5,25
14	57	M	LBDCG	III	D'emblée	3 CVP/EDX R-CEEP/MTX-AraC ESHAP	RP	Mitox-AraC	CSP	RP	TB/EDX	CSP	RP	7,17	1,67	DCD	Rechute	18,56
15	63	M	LBDCG	III	D'emblée	2 R-DHAP R-MIME	RP	Mitox-AraC	CSP	RC1	BEAM	CSP	RC1	13,8	2,7	DCD	Rechute	10,33

Tableau 9. Caractéristiques des patients, de la maladie et de la séquence double autogreffe de cellules souches hématopoïétiques

ABREVIATIONS

- Allo-CSH** : allogreffe de cellules souches hématopoïétiques
- Auto-CSH** : autogreffe de cellules souches hématopoïétiques
- ACVBP** : Doxorubicine, Cyclophosphamide, Vindésine, Bléomycine, Prednisone
- BEAM** : Carmustine, Etoposide, Cytarabine, Melphalan
- CHOP** : Doxorubicine, Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone
- CIR** : conditionnement à intensité réduite
- C-MOPP** : Cyclophosphamide, Vincristine, Procarbazine, Prednisone
- CSH** : Cellules Souches Hématopoïétiques
- CSP** : Cellules Souches Périphériques
- DCD** : Décédé
- DHAP** : Dexaméthasone, Cisplatine, Cytarabine
- DLI** : injection de lymphocytes du donneur
- ECOG** : Eastern Cooperative Oncology Group
- EDX** : Endoxan® (cyclophosphamide)
- ESHAP** : Etoposide, Cytarabine, Méthylprednisolone, Cisplatine
- F** : Sexe féminin
- F/B/SAL** : Fludarabine, Busulfan, SAL
- FLIPI** : index pronostique international pour les lymphomes folliculaires
- GELA** : Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte
- GVHD** : maladie du greffon contre l'hôte
- aGVHD** : maladie aiguë du greffon contre l'hôte
- cGVHD** : maladie chronique du greffon contre l'hôte
- GVHL** : effet du greffon contre le lymphome
- ICE** : Ifosfamide, Carboplatine, Etoposide
- IPI** : Index Pronostique International (pour les LBDGC)
- IPIaa** : IPI adapté à l'âge
- LBDGC** : Lymphome B Diffus à Grandes Cellules
- LDH** : Lactates Déshydrogénases
- LNH** : lymphome non hodgkinien
- Mitox-Arac** : Mitoxantrone, Cytarabine
- M** : sexe masculin
- MACOP-B** : Méthotrexate, Doxorubicine, Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone, Bléomycine
- m-BACOD** : Méthotrexate, Bléomycine, Doxorubicine, Cyclophosphamide, Vincristine, Dexaméthasone
- MO** : Moelle Osseuse
- NF-kB** : "Nuclear Factor-kappa B"
- OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

OS : survie globale

PFS : survie sans progression

PS : performans status

Pro-MACE-CytaBOM : Prednisone, Doxorubicine, Cyclophosphamide, Etoposide, Cytarabine, Bléomycine, Vincristine, Métothrexate

RC : Réponse Complète

R-IPI : IPI révisé

RP : Réponse Partielle

SAL : Sérum Anti-Lymphocytaire

TBI : irradiation corporelle totale

TRM : mortalité liée à la transplantation

Article soumis à Bone Marrow Transplantation

Reduced-intensity conditioning allo-SCT following auto-SCT for relapsed or transformed aggressive B cell non-Hodgkin's lymphoma

Aline Clavert¹, Eolia Brissot¹, Viviane Dubruille¹, Steven Le Gouill^{1,2,6}, Beatrice Mahe¹, Thomas Gastinne¹, Nicolas Blin¹, Patrice Chevallier¹, Thierry Guillaume¹, Jacques Delaunay¹, Sameh Ayari¹, Beatrice Saulquin^{3,6}, Anne Moreau⁴, Philippe Moreau^{1,2}, Jean-Luc Harousseau^{1,2,5}, Noel Milpied,^{1*} and Mohamad Mohty^{1,2,6}.

¹ Centre Hospitalier et Universitaire (CHU) de Nantes, Service d'Hématologie Clinique, Nantes, France.

² Université de Nantes and INSERM CRNCA UMR 892, Nantes, France.

³ CHU de Nantes, Service d'Hématologie Clinique, Nantes, France.

⁴ CHU de Nantes, Service d'Anatomo-Pathologie, Nantes, France.

⁵ Current address: Centre Régional de Lutte contre le Cancer (CRLCC) René Gauducheau, Nantes, France.

⁶ Centre d'Investigation Clinique en Cancérologie (CI2C), CHU de Nantes, Nantes, France.

* Current address: Service d'Hématologie, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France.

Abstract

The role of reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation (RIC allo-SCT) in aggressive B cell non-Hodgkin's lymphoma (NHL) remains a matter of debate. This single centre analysis aimed to assess the potential benefit of an auto-allo-SCT approach in 23 consecutive patients with relapsed or transformed aggressive B cell NHL. Aggressive transformation (primary or secondary) was documented in all patients. In this series, all patients (n=21; 91%) but 2, could actually proceed to autologous stem cell transplantation (auto-SCT) prior to RIC allo-SCT. At time of allo-SCT, 9 patients (39%) were in first complete remission (CR), 6 (26%) were beyond first CR and 8 (35%) in partial remission. With a median follow-up of 38 (range, 3-86) months, 13 patients experienced grade 2-4 acute GVHD (56%) and 10 patients had extensive chronic GVHD (48%). Overall, the incidence of non-relapse mortality was 26%, (95%CI, 8-44%). At last follow-up, 13 patients (57%) were in sustained CR. The Kaplan-Meier estimate of progression-free and overall survival rates were 63% and 64% respectively at 4 years. We conclude that an auto-RIC allo-SCT approach is feasible and a potentially efficient therapy for relapsed or transformed aggressive B cell NHL, warranting further prospective evaluation.

Keywords: RIC allo-SCT, auto-SCT, aggressive lymphomas.

Introduction

Conventional therapy can achieve long-term remission for patients with non Hodgkin's lymphoma (NHL). Nevertheless between 30 to 70% of these patients will ultimately relapse (1, 2). The prognosis of patients with relapsed, refractory or transformed NHL is poor with

conventional salvage chemotherapy. Therefore, high-dose therapy combined with autologous stem cell transplantation (auto-SCT) has become the treatment of choice for these patients especially for patients with chemosensitive relapse (3-5). More recently, the advent of reduced intensity conditioning (RIC) allogeneic stem cell transplantation (allo-SCT) has led to an increased interest in the use of allo-SCT in this population. However, despite some recent positive results (6), the role of RIC allo-SCT in the treatment of aggressive NHL remains controversial. Indeed, allo-SCT is believed to provide a beneficial immune mediated graft-versus-lymphoma (GVL) effect (7, 8) that can lead to higher rates of relapse-free survival superior to that observed with auto-SCT (9). However, toxicity of graft-versus-host disease (GVHD) and non-relapse-related mortality (NRM) may negate this advantage, especially in medically unfit patients above the age of 55 years due to adverse effects of the intensive conditioning regimens. Thus, the use of nonmyeloablative or RIC regimens may decrease the overall incidence of toxicities while allowing treating older patients or those patients with medical comorbidities that preclude the use of standard myeloablative allo-SCT. This retrospective report analyzed the feasibility and outcomes after a combined approach of auto-SCT and RIC allo-SCT as salvage therapy in a high risk-cohort of 23 patients with relapsed/refractory or transformed NHL.

Patients and methods

Study design

Twenty-three consecutive patients with aggressive B-cell NHL treated between 2000 and 2007 at the University Hospital of Nantes (CHU de Nantes, Nantes, France) were included in this retrospective single-center study. For the purpose of this analysis, all patients diagnosed with relapsed, refractory, or transformed indolent lymphoma and who received auto-SCT followed by RIC allo-SCT were included. In our transplant program, eligibility criteria for RIC allo-SCT that preclude the use of standard myeloablative allo-SCT includes: (1) patient age older than 50 years; (2) heavily pretreated patients who received auto-SCT or with more than 2 lines of chemotherapy before allo-SCT; and (3) patients with poor performance status because of significant medical comorbidities. Written informed consent was obtained from each patient and donor. The study was performed according to institutional guidelines. All allogeneic grafts were obtained from HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DR, and HLA-DQ-matched unrelated donors. A single HLA mismatched of 10 (at HLA-C) was allowed at the allele level. HLA-DP typing was not routinely performed at time if this analysis.

Transplant procedures

In 19 patients (83%) the auto-SCT regimen consisted of IV carmustine 300 mg/m², etoposide 200 mg/m² IV for 4 consecutive days, cytarabine 400 mg/m² IV for 4 consecutive days and IV melphalan 140 mg/m² (BEAM regimen). One patient received a modified BEAM regimen, without Melphalan because of altered pulmonary function. Another patient received mitoxantrone 45 mg/m² IV and cytarabine 1 g/m² IV twice a day for 4 consecutive days. Except for one case who received a bone marrow graft, autologous peripheral blood stem cells (PBSC) were used in all cases. All patients could proceed to RIC allo-SCT. The RIC regimen consisted of fludarabine 30 mg/m² for 4 or 5 consecutive days, busulfan 2 mg/kg/d for 2 consecutive days and antithymocyte globulins (ATG ; Thymoglobuline ; Genzyme, Lyon, France) 2.5mg/kg/d for 2 days in 20 patients (87%). The remaining 3 patients received fludarabine 30 mg/m² for 3 days and low dose total body irradiation (TBI; 2 Gy.) given as a single dose. Supportive care was similar to that reported previously (10). For patients receiving the fludarabine and low dose TBI regimen, GVHD prophylaxis consisted of ciclosporine (CSA) in association with mycophenolate Mofetil (MMF). The remaining patients (n=19; 83%) received CSA alone for GVHD

prophylaxis. CSA was tapered starting on day 90 if no GVHD appeared. Seventeen donors (73%) were HLA-identical sibling donors, while 6 (27%) were HLA-unrelated donors (MUD). In all patients, but one (who received bone marrow), allogeneic PBCS were used. Of note, during the whole study period supportive care was comparable. All blood products were filtered irradiated and CMV screened. In the first 100 days post allo-SCT, patients were assessed at least once per week for CMV infection by PCR assay in order to initiate preemptive ganciclovir therapy.

Disease response assessment and donor lymphocytes infusion

Partial response (PR) and complete response (CR) were assessed using the WHO criteria. Disease progression or relapse was defined as reemergence of lymphoma if CR had been reached, increase in disease volume from a prior stable condition, or development of new areas of disease. Patients who relapsed or showed evidence of disease progression without signs of GVHD received donor lymphocytes infusion (DLI; usually at a starting dose of 1×10^7 CD3+/kg).

Definition of outcomes and Statistical methods

Acute and chronic GVHD (cGVHD) were defined according to the Seattle standard criteria as detailed elsewhere. All data was computed using SEM software (SILEX, Mirefleurs, France). The probability of developing acute GVHD was depicted by calculating the cumulative incidence. The probability of progression-free (PFS) and overall survival (OS) was estimated using the Kaplan and Meier product-limit estimates. The incidence of disease progression was calculated from the day of allo-SCT. NRM was defined as death without evidence of disease progression. Detailed statistical methods were described elsewhere (11).

Results

Patients, disease and transplant characteristics

Patients, disease and transplant characteristics are summarized in **Tables 1 and 2**. Briefly, median age at time of allo-SCT was 55 (range, 44-65) years. NHL histology at diagnosis included 5 cases (22%) of DLBCL, 12 (52%) transformed follicular NLH, and 6 (26%) other transformed subtypes. Aggressive transformation was documented in 18 patients (78%; 26% being classified as primary and 52% as secondary transformation). Patients received a median of 2 (range, 1-4) lines of chemotherapy regimens prior to allo-SCT, including rituximab-based chemotherapy in 21 cases. All patients, but 2 (n=21; 91%), could actually proceed to auto-SCT prior to allo-SCT without any significant toxicities. Failure to collect an autologous graft precluded performance of auto-SCT in 2 patients. The auto-allo-SCT approach was performed in 14 patients (61%). The 7 other patients received an initial first auto-SCT, followed by RIC allo-SCT at time of relapse. The median delays between diagnosis and allo-SCT, and between auto-SCT and allo-SCT were 25 (range, 7-131) and 4 (range, 2.4-71) months respectively. The median comorbidities score according to Sorror et al. (12). at time of allo-SCT was 0 (range, 0-3). At time of allo-SCT, 9 patients (39%) were in first CR, 6 patients (26%) were beyond first CR and 8 (35%) in PR. After RIC allo-SCT, engraftment was achieved in all patients, with neutrophils recovery at a median time of 18 days. Fifteen patients (65%) never required platelets transfusions.

GVHD and transplant-related complications

In this series, 13 patients experienced grade 2-4 acute GVHD (aGVHD; 56%), while 10 patients developed extensive cGVHD (48%). With a median follow-up of 38 (range, 3-86) months, the incidence of NRM was 26%, (95% CI, 8-44%). Overall, 9 patients have died. Disease

progression was the cause of death in 3 cases (33%). The remaining deaths were attributed to GVHD (n=2), multiorgan failure (n=2) and fatal infections (n=2).

Disease response and survival

Of the entire group, 3 patients (13%) were documented with disease progression, while 6 (26%) were not evaluable because of early death. At last follow-up, 13 patients (57%) were in sustained CR and one patient (4%) in PR. The Kaplan-Meier estimates of progression-free and overall survival rates were 63% and 64 % respectively at 4 years (**Figures 1 and 2**).

Discussion

Long-term survival in patients with relapsed, refractory or transformed NHL remains poor, even after optimal salvage chemotherapy (13). Such poor outcome is the result of a high rate of disease progression even after high-dose chemotherapy and auto-SCT. Therefore, there is room for improvement in the management of patients with transformed or relapsed NHL. Thus far, only few studies have addressed the role of a sequential approach combining auto-SCT and RIC allo-SCT in this entity (14-17). In this single centre analysis, we aimed to assess the feasibility and outcome of 23 consecutive patients treated with auto-SCT followed by RIC allo-SCT. Despite its obvious limitations (17, 18), our findings suggest that an auto-RIC-allo-SCT approach is feasible for those high risk patients, and can result in a rather promising rate of PFS. Thus, the poor outcome associated with this NHL subgroup may be overcome by RIC allo-SCT, likely in relation with a potent long-term GVL immunological effect (6, 14-16, 19). The alkylating agent (busulfan) contained in the RIC regimen in most patients may have played a role in disease response. However, it is unlikely that this regimen alone could explain long-term disease control. On the other hand, auto-SCT with high-dose chemotherapy has likely provided some antitumor control while allowing for the establishment of the immune GVL effect. Indeed PFS at 4 years in our series is around 63% which is greater than the figures reported by other studies with PFS rates at 2 or 3 years ranging from 13 to 34% for patients with DLBCL or for transformed NHL (20). An inherent difficulty in interpreting the disparate results between individual reports lies with the heterogeneity of the studies (single-center vs. multicenter and cooperative group vs. registry studies), the heterogeneity of the patients studied (21), the variation in the RIC procedure itself (e.g. conditioning regimen, GVHD prophylaxis, use of ATG or not etc.), and the duration of follow-up. There is an almost universal consensus however, that chemosensitivity at time of allo-SCT is a major determinant of response to RIC allo-SCT, with chemorefractory patients experiencing significantly inferior survival rates because of poor disease control and an increased NRM. In our study, the combination of disease chemosensitivity in all patients at time of RIC allo-SCT, less comorbidities, and lower tumor burden after allo-SCT may have altogether helped towards improving patients' outcome.

Despite these encouraging results, innovative approaches are still needed. In this perspective, Khouri et al. showed that a RIC regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab prior to allo-SCT can induce sustained clinical and molecular remissions in patients with relapsed, chemosensitive follicular NHL (22), raising the question whether a similar regimen would also improve results in patients with aggressive B cell NHL. In terms of maintenance therapy, administration of prophylactic DLIs is associated with a risk for severe GVHD, which may be lifethreatening. Therefore, the use of rituximab maintenance therapy early after RIC allo-SCT may represent another attractive modality towards decreasing the incidence of disease relapse with little, if any, toxicity. Indeed, the ultimate objective of RIC allo-SCT is the achievement of long-term disease control without undue NRM.

In all, we conclude that the relatively long follow-up period in our study (median, 38 months) provides further insight into the feasibility, acceptable toxicity and efficacy of the auto and RIC allo-SCT approach for aggressive B cell NHL, where 64% of patients experience long-term survival. Moreover, these results are expected to be further improved with the advent of post-RIC allo-SCT maintenance strategies aiming to enhance the GVL effect without enhancing GVHD. We also believe that the described results can lay the groundwork for prospective trials aiming to determine the exact role of RIC allo-SCT in relapsed or transformed aggressive B cell NHL.

References

1. Fisher RI. Cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone versus intensive chemotherapy in non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1997;**40 Suppl**: S42-6.
2. Coiffier B, Gisselbrecht C, Herbrecht R *et al*. LNH-84 regimen: a multicenter study of intensive chemotherapy in 737 patients with aggressive malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 1989;**7**(8): 1018-26.
3. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A *et al*. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995;**333**(23): 1540-5.
4. Vose JM, Zhang MJ, Rowlings PA *et al*. Autologous transplantation for diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma in patients never achieving remission: a report from the Autologous Blood and Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol* 2001;**19**(2): 406-13.
5. Takvorian T, Canellos GP, Ritz J *et al*. Prolonged disease-free survival after autologous bone marrow transplantation in patients with non-Hodgkin's lymphoma with a poor prognosis. *N Engl J Med* 1987;**316**(24): 1499-505.
6. Thomson KJ, Morris EC, Bloor A *et al*. Favorable long-term survival after reduced-intensity allogeneic transplantation for multiple-relapse aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;**27**(3): 426-32.
7. Jones RJ, Ambinder RF, Piantadosi S, Santos GW. Evidence of a graft-versus-lymphoma effect associated with allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1991;**77**(3): 649-53.
8. Chopra R, Goldstone AH, Pearce R *et al*. Autologous versus allogeneic bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma: a case-controlled analysis of the European Bone Marrow Transplant Group Registry data. *J Clin Oncol* 1992;**10**(11): 1690-5.
9. Verdonck LF, Dekker AW, Lokhorst HM *et al*. Allogeneic versus autologous bone marrow transplantation for refractory and recurrent low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997;**90**(10): 4201-5.
10. Mohty M, Jacot W, Faucher C *et al*. Infectious complications following allogeneic HLA-identical sibling transplantation with antithymocyte globulin-based reduced intensity preparative regimen. *Leukemia* 2003;**17**(11): 2168-77.
11. Mohty M, Kuentz M, Michallet M *et al*. Chronic graft-versus-host disease after allogeneic blood stem cell transplantation: long-term results of a randomized study. *Blood* 2002;**100**(9): 3128-34.
12. Sorror ML, Maris MB, Storb R *et al*. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* 2005;**106**(8): 2912-9.
13. Philip T, Armitage JO, Spitzer G *et al*. High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation after failure of conventional chemotherapy in adults with intermediate-grade or high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1987;**316**(24): 1493-8.
14. Bertz H, Illerhaus G, Veelken H, Finke J. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for patients with relapsed or refractory lymphomas: comparison of high-dose conventional conditioning versus fludarabine-based reduced-intensity regimens. *Ann Oncol* 2002;**13**(1): 135-9.
15. Verdonck LF. Allogeneic versus autologous bone marrow transplantation for refractory and recurrent low-grade non-Hodgkin's lymphoma: updated results of the Utrecht experience. *Leuk Lymphoma* 1999;**34**(1-2): 129-36.
16. Ratanatharathorn V, Uberti J, Karanes C *et al*. Prospective comparative trial of autologous versus allogeneic bone marrow transplantation in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1994;**84**(4): 1050-5.
17. Milpied N, Fielding AK, Pearce RM *et al*. Allogeneic bone marrow transplant is not better than autologous transplant for patients with relapsed Hodgkin's disease. European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 1996;**14**(4): 1291-6.
18. de Lima M, van Besien KW, Giralt SA *et al*. Bone marrow transplantation after failure of autologous transplant for non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 1997;**19**(2): 121-7.
19. Nagler A, Slavin S, Varadi G *et al*. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation using a fludarabine-based low intensity conditioning regimen for malignant lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2000;**25**(10): 1021-8.
20. Rezvani AR, Norasetthada L, Gooley T *et al*. Non-myceloablative allogeneic haematopoietic cell transplantation for relapsed diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre experience. *Br J Haematol* 2008;**143**(3): 395-403.
21. Aksentjevich I, Jones RJ, Ambinder RF *et al*. Clinical outcome following autologous and allogeneic blood and marrow transplantation for relapsed diffuse large-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;**12**(9): 965-72.
22. Ratanatharathorn V, Logan B, Wang D *et al*. Prior rituximab correlates with less acute graft-versus-host disease and better survival in B-cell lymphoma patients who received allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2009.

Table 1. Patients, disease and autologous transplantation characteristics

Patient N°	Age (y.)	Gender	Histology	Stage at diag.	Transform. status	N° of previous chemo. regimens	Auto-SCT regimen	Response after auto-SCT
1	58	M	Transf. NHL	IV	Secondary	3	----	----
2	50	M	Transf. Foll. NHL	IV	Secondary	2	BEAM	CR2
3	65	M	DLBCL	IV	None	3	BEAM	CR2
4	66	M	DLBCL	III	None	2	BEAM	CR2
5	48	F	Transf. Foll. NHL	IV	Primary	1	BEAM	CR1
6	50	M	Transf. Foll. NHL	IV	Primary	1	Mit.-Cyta.	PR
7	53	F	DLBCL	III	None	2	BEAM	PR
8	57	M	Transf. NHL	IV	Secondary	2	BEA	CR1
9	50	F	Transf. Foll. NHL	III	Primary	3	BEAM	PR
10	63	M	DLBCL	IV	None	2	----	----
11	46	F	Transf. Foll. NHL	III	Primary	1	BEAM	PR
12	58	F	Transf. Foll. NHL	IV	Secondary	2	BEAM	CR2
13	50	M	Transf. CLL	IV	Secondary	2	BEAM	CR1
14	55	F	Transf. NHL	IV	Primary	1	BEAM	PR
15	44	M	Transf. Foll. NHL	IV	Secondary	2	BEAM	CR1
16	58	M	Transf. NHL	IV	Secondary	2	BEAM	CR1
17	60	F	Transf. NHL	IV	Secondary	4	BEAM	CR2
18	54	M	DLBCL	IV	None	2	BEAM	CR2
19	51	M	Transf. Foll. NHL	II	Secondary	2	BEAM	PR
20	61	M	Transf. Foll. NHL	IV	Primary	1	BEAM	CR1
21	50	M	Transf. Foll. NHL	IV	Primary	2	BEAM	CR2
22	62	M	Transf. Foll. NHL	IV	Secondary	2	BEAM	Prog.
23	59	F	Transf. Foll. NHL	IV	Secondary	2	BEAM	PR

Abbreviations. M, male; F, female; y., years; NHL, non-Hodgkin lymphoma; Transf., transformed; Foll., follicular; CLL, chronic lymphocytic leukemia; DLBCL, diffuse large B cell lymphoma; CR1, first complete remission; CR2, second complete remission; PR, partial remission; Prog., progressive; diag., diagnosis; BEAM, IV carmustine 300 mg/m², etoposide 200 mg/m² IV for 4 consecutive days, cytarabine 400 mg/m² IV for 4 consecutive days and IV melphalan 140 mg/m²; Mit.-Cyta., mitoxantrone 45mg/m² IV and cytarabine 1g/m² IV twice a day for 4 consecutive days

Table 2. Allogeneic transplantation characteristics and outcome

Patient N°	Time between allo-SCT and diag. (m.)	Time between allo-SCT and auto-SCT (m.)	Disease status before allo-SCT	RIC allo-SCT regimen	Stem cell source	aGVHD	cGVHD	Response after allo-SCT	Disease status at last FU	Cause of death	Last FU (m.)
1	22	----	CR1	FBA	PBSC	No	Yes	CR1	CR1	----	30
2	99	4	CR2	FBA	PBSC	Yes	Yes	CR2	CR2	----	61
3	34	13	CR3	FBA	PBSC	No	No	Prog.	Dead	Relapse	2
4	18	5	CR2	FBA	PBSC	No	No	CR2	Dead	Other cancer	53
5	8	4	CR1	FBA	PBSC	Yes	No	CR1	CR1	----	36.5
6	7	2.5	PR	FBA	PBSC	Yes	No	CR1	CR1	----	49
7	16	8	PR	F-TBI	PBSC	Yes	Yes	PR	PR	----	3
8	24	4	CR1	FBA	PBSC	Yes	Yes	CR1	CR1	----	70
9	61	59	PR	FBA	PBSC	Yes	Yes	PR	Dead	Neur. Compl.	7
10	15	----	CR1	FBA	PBSC	No	Yes	CR1	CR1	----	13
11	8	3	PR	FBA	PBSC	No	No	Prog.	Dead	Relapse	3.5
12	95	36	CR3	FBA	PBSC	No	No	CR3	CR3	----	39
13	33	2.5	CR1	FBA	PBSC	No	No	Prog.	Dead	Relapse	4.5
14	7	3	PR	FBA	PBSC	No	Yes	CR1	CR1	----	43
15	33	4	CR1	FBA	PBSC	Yes	Yes	CR1	CR1	----	60
16	76	4	CR1	FBA	PBSC	Yes	No	CR1	Dead	Fatal infection	4
17	97	4	CR2	FBA	PBSC	No	Yes	CR2	CR2	----	86
18	68	28	CR3	FBA	BM	Yes	Yes	CR3	CR3	----	32
19	25	2	PR	F-TBI	PBSC	Yes	Yes	PR	Dead	GVHD	5
20	7	3	CR1	F-TBI	PBSC	Yes	No	CR1	Dead	GVHD	4
21	132	72	PR	FBA	PBSC	No	No	CR4	CR4	----	37
22	12	6	CR1	FBA	PBSC	Yes	Yes	Prog.	Dead	Fatal infection	7.5
23	39	21	PR	FBA	PBSC	Yes	No	CR1	CR1	----	20

Abbreviations. Allo-SCT, Allogeneic stem cell transplantation; BM, bone marrow; PBSC, peripheral blood stem cells, CR, complete remission; PR, partial remission; Prog., progression; aGVHD, acute graft versus-host disease; cGVHD, chronic GVHD; m., months; FU, follow-up; FBA, Fludarabine, Busulfan and ATG; F-TBI, Fludarabine and low-dose total body irradiation; Neur. Compl, neurological complications.

Figure 1. Progression-free survival

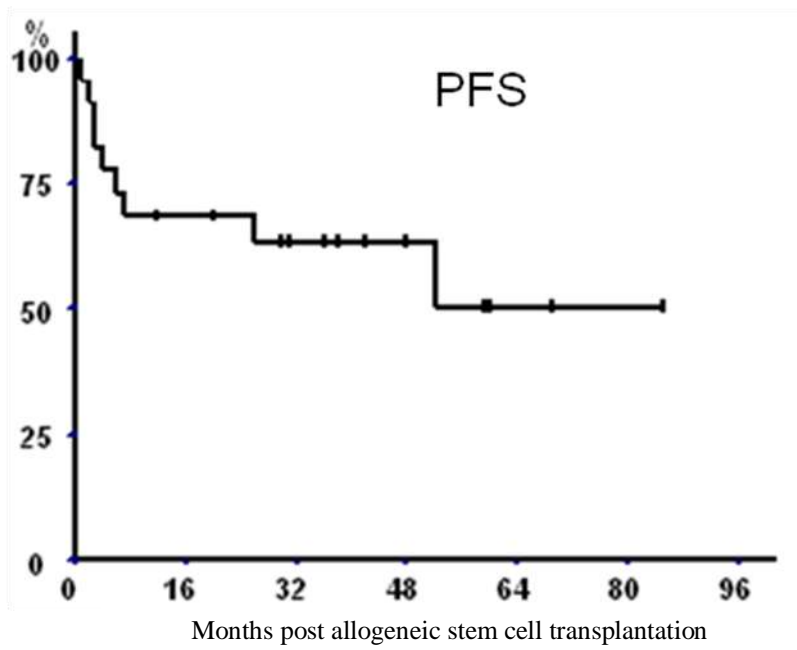
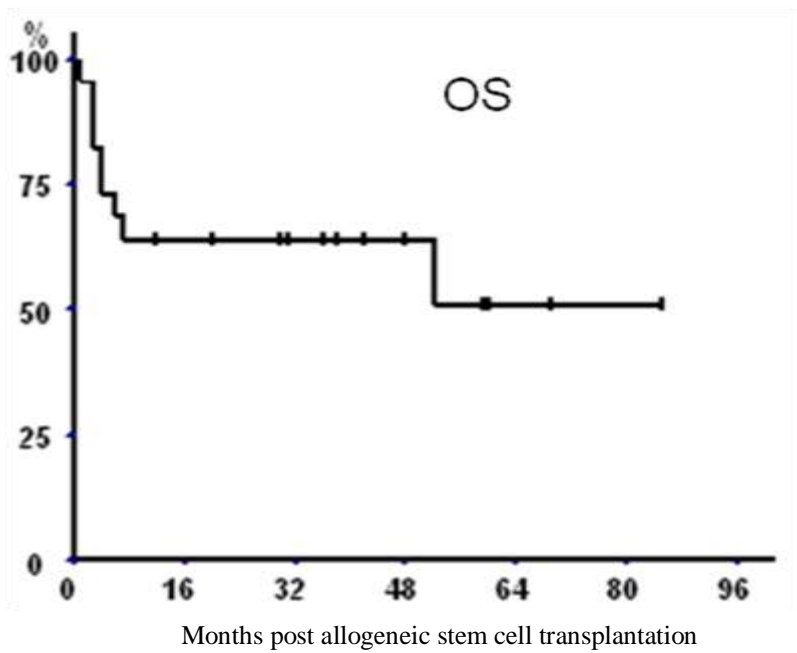


Figure 2. Overall survival



NOM : CLAVERT

PRÉNOM : ALINE

Titre de Thèse : LYMPHOMES B AGRESSIFS EN RECHUTE, RÉFRACTAIRES OU TRANSFORMÉS ET GREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES

RÉSUMÉ

Les lymphomes B agressifs réfractaires, en rechute ou transformés ont un pronostic sombre. Actuellement leur prise en charge n'est pas bien définie et l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques à conditionnement atténué est apparue comme une option thérapeutique attractive dans de nombreuses lymphopathies puisque potentiellement curatrice. Nous rapportons ici les résultats d'une étude rétrospective monocentrique ayant testé une approche d'une séquence autogreffe suivie d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques avec un conditionnement atténué dans le traitement de rattrapage de 23 patients porteurs de lymphomes agressifs réfractaires, en rechute ou en transformation, comparée secondairement à une cohorte similaire de 15 patients traités par une double autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Les résultats suggèrent que la séquence autogreffe suivie d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques avec conditionnement atténué est un traitement de rattrapage efficace et faisable pour ces lymphomes. L'inclusion de nouvelles drogues dans le conditionnement ou en entretien permettra probablement d'améliorer encore plus ces résultats.

MOTS-CLÉS

Lymphome B agressif, allogreffe de cellules souches hématopoïétiques à conditionnement atténué, autogreffe de cellules souches hématopoïétiques