

Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans les leucémies aigues myéloblastiques de l'enfant : Survie et rechute

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children's acute myeloblastic leukemia : Survival and relapse

Nour Ben Abdeljelil, Insaf Ben Yaiche, Rihab Ouerghi, Ines Turki, Lamia Torjemane, Dorra Belloumi, Sabrine Mekni, Rimel Kanoun, Anna Chaabane, Saloua Ladeb, Tarek Ben Othman

Université Tunis El Manar, Faculté de Médecine de Tunis, 1007, Service d'Hématologie et de Greffe, Centre National de Greffe de Moelle Osseuse, 1006, Tunis, Tunisie

RÉSUMÉ

Introduction : L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-CSH) est indiquée dans les leucémies aigues myéloblastiques (LAM) de l'enfant à haut risque (HR). Objectif : Evaluer la survie globale (SG), survie sans événement (SSE), la rechute et la mortalité non liée à la rechute (NRM).

Méthodes : Etude descriptive rétrospective, ayant inclus les enfants (<18 ans) atteints de LAM allogreffés à partir d'un donneur géno-identique entre 1999 et 2023. Le conditionnement pré-greffe était de type Busulfan-cyclophosphamide (BuCy) ou irradiation corporelle totale-Cy. Le greffon était de type moelle osseuse (MO) ou cellules souches périphériques.

Résultats : Cinquante-deux enfants ont été inclus avec un âge médian de 13 ans (3-17 ans). Les patients étaient classés HR dans 60,3% des cas. Le délai médian diagnostic-greffe était de 5 mois (3-40 mois). En pré-greffe, 75% des patients étaient en RC1. Le greffon était de type MO dans 84,6% des cas. Le conditionnement était de type BuCy dans 90,4% des cas. Le taux de rejet était de 5,8%. Les incidences cumulées (IC) de la GVHD aiguë et de la GVHD chronique étaient de 20% et de 23,4%, respectivement. L'IC de la NRM était de 7,7% et de la rechute était de 44,7%. Après un suivi médian de 30 mois (39j-18ans), la SG et la SSE à 3 ans étaient de 51,6% et 47,8%, respectivement.

Conclusion: La rechute post allo-CSH demeure un problème majeur. Le renforcement du conditionnement pré-greffe, l'étude de la pharmacocinétique du Bu et le développement des thérapies ciblées pourraient réduire ce risque.

Mots clés: Leucémie myéloblastique aiguë, enfants, greffe de cellules souches allogéniques, survie, rechute

ABSTRACT

Introduction: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is indicated for children with high-risk (HR) acute myeloid leukemia (AML).

Objective: To evaluate overall survival (OS), event-free survival (EFS), relapse, and non-relapse mortality (NRM).

Methods: This was a retrospective descriptive study including children (<18 years) with AML who underwent allo-HSCT from an HLA-identical sibling donor between 1999 and 2023. Conditioning regimens consisted of busulfan–cyclophosphamide (BuCy) or total body irradiation–cyclophosphamide (TBI–Cy). Stem cell sources were bone marrow (BM) or peripheral blood stem cells.

Results: Fifty-two children were included, with a median age of 13 years (range: 3–17). Patients were classified as HR in 60.3% of cases. The median time from diagnosis to transplantation was 5 months (range: 3–40). At transplantation, 75% of patients were in first complete remission (CR1). The stem cell source was BM in 84.6% of cases, and BuCy was used in 90.4% of patients. The graft rejection rate was 5.8%. The cumulative incidences of acute and chronic graft-versus-host disease (GVHD) were 20% and 23.4%, respectively. The cumulative incidence of NRM was 7.7%, while relapse occurred in 44.7% of patients. After a median follow-up of 30 months (range: 39 days–18 years), the 3-year OS and EFS were 51.6% and 47.8%, respectively.

Conclusion: Post-allo-HSCT relapse remains a major challenge in pediatric AML. Intensification of pre-transplant conditioning, busulfan pharmacokinetic monitoring, and the development of targeted therapies may help reduce the risk of relapse.

Keywords : Acute myeloblastic leukemia, children, allogeneic stem cell transplantation, survival, relapse

Correspondance

Nour Ben Abdeljelil

Université Tunis El Manar, Faculté de Médecine de Tunis, Service d'Hématologie et de Greffe, Centre National de Greffe de Moelle Osseuse, Tunis, Tunisie
Email: nour.benabdeljelil@fmt.utn.tn

INTRODUCTION

La leucémie aiguë myéloïde (LAM) est la deuxième leucémie la plus fréquente chez les enfants, représentant environ 20 % des leucémies pédiatriques (1). L'indication d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-CSH) en première rémission complète (CR1) est réservée aux patients à haut risque de rechute, basée sur les données de la cytogénétique et de la biologie moléculaire au diagnostic et sur l'évaluation de la maladie résiduelle (MRD) au cours ou à la fin du traitement. Malgré l'effet du greffon contre la leucémie (GVL) induit par le système immunitaire du donneur, la rechute reste la principale cause d'échec post greffe et demeure une cause majeure de décès. Dans cette optique, les résultats de l'allo-CSH en termes de survie et de rechute ont été évalués sur une cohorte de patients pédiatriques atteints de LAM ayant reçu une allo-CSH à partir d'un donneur géno-identique entre Janvier 1999 et Juin 2023.

MÉTHODES

Population

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective, ayant inclus les enfants (<18 ans) atteints de LAM non promyélocyttaire allogreffés à partir d'un donneur géno-identique entre Janvier 1999 et Juin 2023. Les patients ont été traités avant l'allo-CSH dans les différents services d'hématologie clinique du pays en utilisant différents protocoles de chimiothérapie. Pour les LAM non promyélocytaires, le schéma thérapeutique comportait une cure d'induction de type 3+7 ou 3+5, suivie de deux à trois cures de consolidation avant l'allo-CSH. L'allo-CSH était indiquée chez les patients à haut risque de rechute, notamment, les patients à haut risque cytogénétique et/ou moléculaire, les patients à risque intermédiaire, ceux pour lesquels le risque est inconnu en raison de l'absence de données cytogénétiques et moléculaires au diagnostic, les patients en échec d'induction et les patients en deuxième rémission complète (2).

Le conditionnement pré-greffe était de type Busulfan (iv ou po)-cyclophosphamide (BuCy) ou irradiation corporelle totale-Cy. La forme iv du Busulfan a été utilisée à partir de 2004. La dose de Bu était basée sur le poids corporel et variait entre 0,8 à 1,2 mg/kg/jour pendant quatre jours consécutifs. La dose cumulée de Cy était de 120 mg/kg répartie sur deux jours (Cy120). L'irradiation corporelle totale était délivrée à une dose totale de 9.9 Gy répartie sur 3 fractions. Les patients ayant reçu un conditionnement à base de téosulfan ont été exclus. Le greffon était de type moelle osseuse (MO) ou cellules souches périphériques (CSP). La prophylaxie de la GVHD était assurée par ciclosporine avec ou sans faible dose de méthotrexate. L'étude a été approuvée par le comité d'éthique local (CNGMO-EC) et les parents des enfants et leurs donneurs respectifs ont signé un consentement libre et éclairé pour le don de CSH et l'allo-CSH, incluant également leur accord pour l'utilisation de leurs données

pseudonymisées à des fins de recherches scientifiques.

Reconstitution hématopoïétique et rejet de greffe

La reconstitution hématopoïétique et le rejet de greffe (primaire et secondaire) ont été définis selon les critères de CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplant Research) (3).

Etude statistique

Pour les variables quantitatives, les médianes et les valeurs extrêmes ont été calculées. Pour les variables qualitatives, le pourcentage et le pourcentage dans chaque groupe ont été calculés. La comparaison des variables quantitatives a été faite en utilisant le test t de Student si la variable suit une loi normale, sinon en utilisant les tests non paramétriques (test U de Mann-Whitney). La comparaison des variables qualitatives a été faite en utilisant le test de khi deux avec un p inférieur à 0,05 retenu comme significatif. Le test exact de Fisher a été utilisé, lorsque l'effectif des variables était inférieur à 5. Sept critères évolutifs ont été considérés : Survie globale (SG) : temps écoulé entre la date de l'allo-CSH et la date du décès quelle qu'en soit la cause ou la date des dernières nouvelles (DDN) pour les patients vivants. Survie sans événement (SSE) : temps écoulé entre la date de l'allo-CSH et la date de survenue d'un événement de type mortalité non liée à la rechute (non-relapse mortality, NRM), rechute ou rejet. Survie sans GVHD et sans rechute (GRFS) : temps écoulé entre la date de l'allo-CSH et la date de survenue d'un événement de type GVHD aigue grade ≥ III, GVHD chronique extensive, NRM, rechute ou rejet et les autres paramètres sont : l'incidence cumulée (IC) de la rechute de la NRM, de la GVHD aigue ≥ grade II et de la GVHD chronique.

Pour l'analyse de la GVHD aigue, les patients étaient censurés à J100 après l'allo-CSH ou à la date de décès. Les patients qui sont décédés avant la sortie d'aplasie n'étaient pas évaluables pour la GVHD aigue. Pour la GVHD chronique, les patients deviennent évaluables à partir de J100 post allo-CSH. Les patients qui sont décédés avant J100 n'étaient pas évaluables pour la GVHD chronique. Les courbes de survie ont été estimées par la méthode de Kaplan-Meier. Les données ont été saisies au moyen du logiciel Excel et analysées au moyen du logiciel SPSS version 25.

L'IC de la rechute, de la NRM et de la GVHD ont été calculées au moyen du logiciel XLSTAT, par la méthode de competing risk. Un risque d'erreur alpha de 5% a été choisi pour toute l'analyse statistique.

RESULTATS

Caractéristiques des patients

Un total de 52 enfants a été inclus dont 52 % étaient originaires du nord, 31 % du centre et 17% du sud. Le nombre de greffes par an est représenté dans la figure 1.

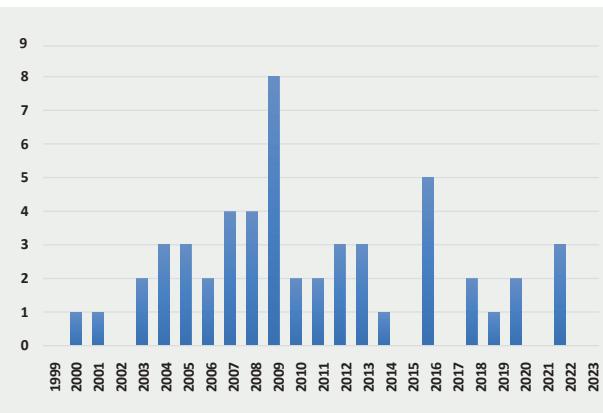


Figure 1. Nombre d'allogreffes de CSH par année pour les LAM pédiatriques (n=52)

Les caractéristiques de ces patients sont représentées dans le tableau 1.

Stratification pronostique selon le risque cytogénétique et/ou moléculaire et la réponse au traitement en pré-greffe

Après le traitement d'induction, une rémission complète (RC) a été obtenue chez 39 patients (75%). Parmi ces patients, 6 patients ont nécessité deux cures d'induction pour atteindre la RC1. Treize patients ont rechuté au cours ou à la fin du traitement de consolidation et ont été induits en deuxième RC. Au terme de la réponse thérapeutique, 16 patients parmi les 35 patients (45,7%) qui étaient classés au diagnostic en faible risque, risque intermédiaire et les patients ayant un risque inconnu ont été basculés vers le haut risque (Figure 2). Le nombre médian de cures de chimiothérapie reçues avant l'allo-CSH était de 3 (2-6). Le délai médian entre la dernière cure de chimiothérapie et l'allo-CSH était de 63 jours (42 - 236j).

En pré-greffe, la MRD par cytométrie en flux n'a été réalisée chez aucun patient et la MRD par biologie moléculaire pour les 11 patients avec LAM CBF a été réalisée chez 3 patients et était négative chez les 3 patients.

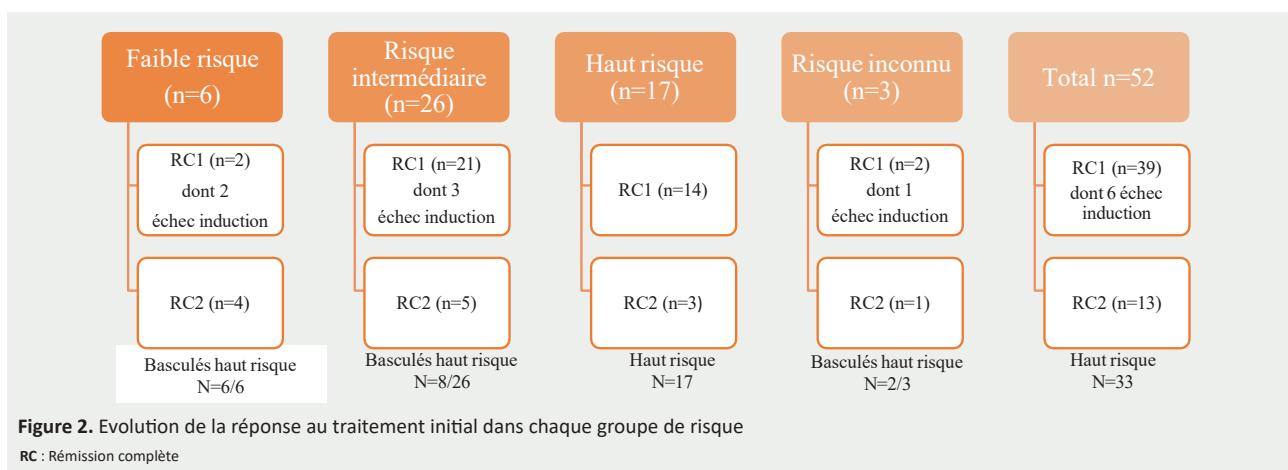
Prise de greffe et toxicité précoce (avant J+100)

Le délai médian de prise de greffe était de 14 jours (11-63jours). Deux patients ont présenté un rejet primaire et un patient a présenté un rejet secondaire à dix mois post allo-CSH. Ces trois patients ont reçu la forme injectable du Bu. Une mucite grade III-IV a été observée chez 37 patients (71,2%) des patients. Une fièvre cliniquement documentée a été observée chez 9 patients (17,3%), tandis qu'une fièvre microbiologiquement documentée a été observée chez 14 patients (26,9%). Une réactivation du cytomégalovirus (CMV) était survenue chez 12 patients (23,1%).

Tableau 1. Caractéristiques des patients et de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Caractéristiques	LAM de l'enfant (n=52)
Age médian (extrêmes)	14 (3 - 17 ans)
Sex-ratio (M/F)	1,36 (30/22)
Stratification du risque cytogénétique et/ou moléculaire au diagnostic (%)	
Faible risque	6 (11,5)
Risque intermédiaire	26 (50)
Haut risque	17 (32,7)
Risque inconnu (caryotype absence de poussée et pas de biologie moléculaire)	3 (5,8)
Anomalies cytogénétiques et/ou moléculaires (n=49) (%)	
Caryotype normal	20 (40,8)
Mutation FLT3+ (n=1)	
Mutation FLT3- (n=1)	
Absence de biologie moléculaire (n=18)	
CBF: (t(8;21)/inv16) (9/2)	11 (22,4)
CBF isolé (n=5)	
CBF + anomalies additionnelles de bon pronostic (n=1)	
CBF + anomalie additionnelle de mauvais pronostic (n=5)	
Anomalies complexes	6
Caryotype monosomique	2
Anomalie 11q23	2
Autres anomalies	8
Stratification pronostique selon le risque cytogénétique et/ou moléculaire et la réponse au traitement (%) (détails figure 1)	
Risque intermédiaire	18 (34,6)
Haut risque	33 (63,5)
Risque inconnu	1 (1,9)
Statut de la maladie en pré-greffe (%)	
RC1	39 (75)
RC2	13 (25)
Score de comorbidité (%)	
<2	42 (80,8)
≥2	10 (19,2)
Score EBMT (%)	
<2	42 (77,6)
≥2	10 (22,4)
Délai diagnostic-greffe en mois (extrêmes)	5 (3-40)
Type du conditionnement (%)	
Busulfan-cyclophosphamide (BuCy) (Bu iv/Bu po)	47 (90,4) (43/4)
TBI- Cy	5 (9,6%)
Source du greffon (%)	
Moelle osseuse	44 (84,6)
Cellules souches périphériques	8 (15,4)
Prophylaxie de la GVHD (%)	
Ciclosporine + méthotrexate	17 (32,7)
Ciclosporine seule	35 (67,3)

CBF : Core-binding factor; EBMT : European Society for Blood and Marrow Transplantation; GVHD: Graft-versus host disease; RC : Rémission complète.



Maladie du greffon contre l'hôte

L'incidence cumulée (IC) de la GVHD grade $\geq II$ à J100 était de 20% (Figure 3A). La peau était l'organe le plus fréquemment atteint, suivie du tube digestif. Le délai médian de survenue de la GVHD aigüe grade $\geq II$ était de 25 jours (12 – 45j). L'IC de la GVHD chronique à 3 ans était de 23,4% (Figure 3B) avec une IC de la forme extensive de 19,2%. L'IC de la GVHD chronique n'était

pas significativement différente entre les patients qui ont reçu une prophylaxie de la GVHD par l'association ciclosporine et méthotrexate et ceux qui ont reçu une prophylaxie par ciclosporine seule (30,8% vs 20,6%, respectivement, $p=0,38$). L'IC de la GVHD chronique était significativement plus élevée chez les patients qui ont reçu un greffon de CSP par rapport à ceux qui ont reçu un greffon de MO (44,4% vs 15,8%, respectivement, $p=0,01$).

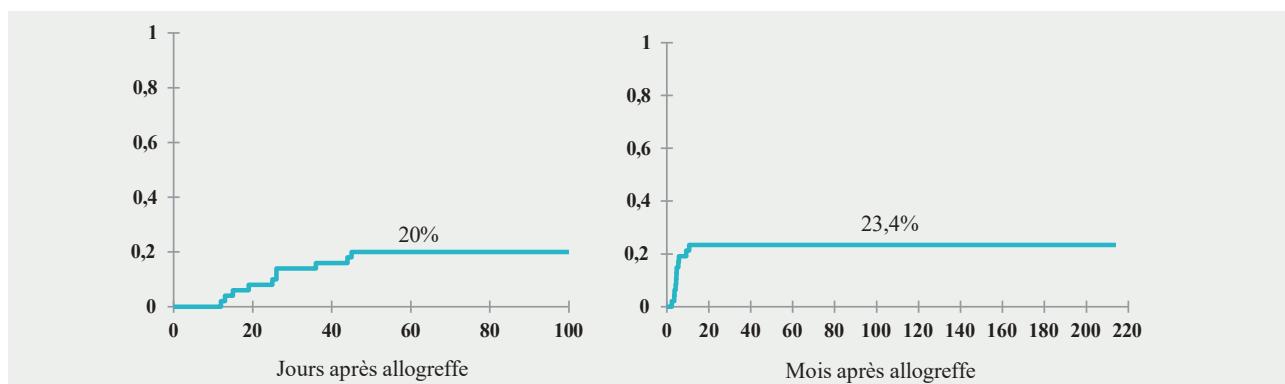


Figure 3. (A) Incidence cumulée de la GVHD aigüe à J100. (B) Incidence cumulée de la GVHD chronique à 3 ans.

Rechute

Parmi les 52 patients, 21 patients ont rechuté (40,4%). Ces rechutes étaient précoces (avant 12 mois de l'allo-CSH) chez 14 patients et tardives chez 7 patients. L'IC de la rechute à 3 ans était à 44,7% (Figure 4). L'IC de la rechute n'était pas significativement différente entre les patients greffés en RC1 et ceux greffés en RC2 (39,5% vs 60,4%, respectivement, $p=0,23$). Le délai médian de survenue de la rechute était de 6 mois (37 jours – 9 ans). Les rechutes étaient médullaires chez 20 patients et extra-médullaires chez 1 patient (système nerveux central).

Parmi les 21 patients qui ont rechuté, 7 patients, ont reçu un traitement de rattrapage: chimiothérapie et/ou radiothérapie ($n=5$), infusion des lymphocytes du donneur (DLI) ($n=2$). Une RC a été obtenue chez 3 patients qui ont reçu une deuxième allo-CSH. Aux dernières nouvelles, un seul patient est vivant en RC.

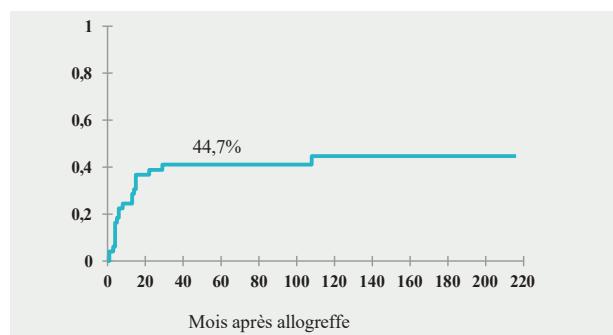


Figure 4. Incidence cumulée de la rechute à 3 ans.

Mortalité non liée à la rechute

Vingt-quatre parmi les 52 patients sont décédé (46,2%). Vingt décès (38,5%) étaient liés à la rechute et 4 décès (7,7%) étaient liés à une toxicité de la procédure de l'allo-CSH (NRM).

L'IC de la NRM à 3 ans était de 7,7% (Figure 5). Le délai médian de survenue de la NRM était de 5,5 mois (39 jours – 18 mois). Les causes de la NRM étaient un état de choc septique ($n=1$), GVHD chronique ($n=1$), colite à CMV ($n=1$) et pancréatite aigüe ($n=1$).

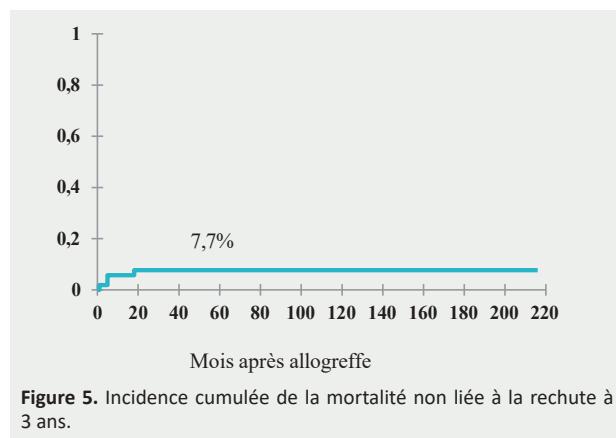


Figure 5. Incidence cumulée de la mortalité non liée à la rechute à 3 ans.

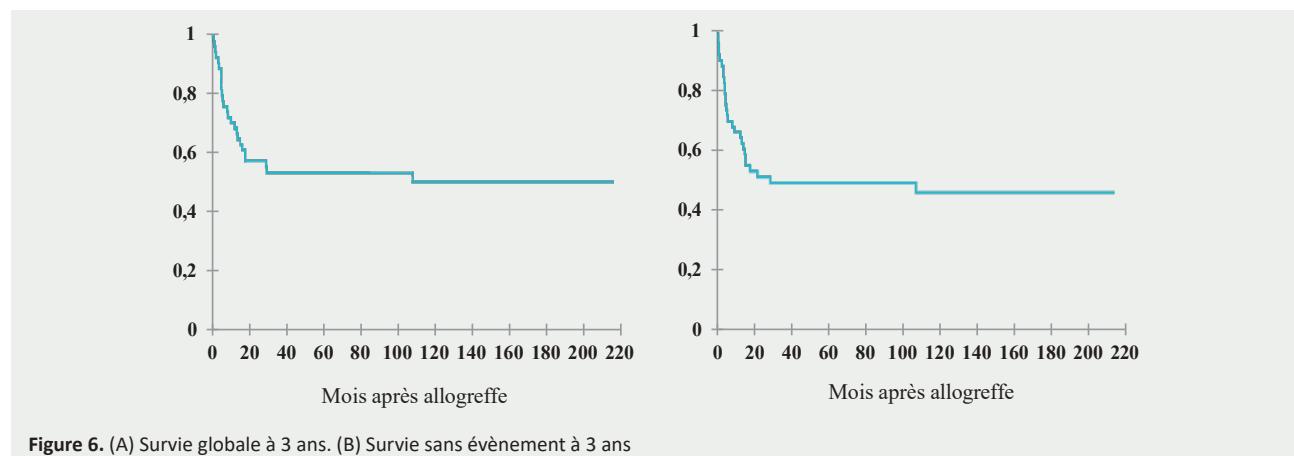


Figure 6. (A) Survie globale à 3 ans. (B) Survie sans évènement à 3 ans

DISCUSSION

L'allo-CSH a débuté en Tunisie en 1998 avec comme principales indications les aplasies médullaires et les leucémies aigües. Le taux de survie était de 67 % après un suivi médian de 42 mois. Le taux de NRM était de 17 %, qui variait selon l'indication (4).

Notre travail est la seule étude ayant évalué les résultats de l'allo-CSH dans les LAM de l'enfant en Tunisie. La seule étude menée sur l'allo-CSH dans les LAM a été réalisée chez des patients adultes. Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive portant sur des patients ayant bénéficié d'une allo-CSH géno-identique entre janvier 2011 et décembre 2022. Les patients ont reçu un conditionnement myéloablatif à base soit de Busulfan intraveineux et cyclophosphamide (BuCy), soit de Fludarabine et Busulfan (FluBu). L'incidence cumulée des rechutes et de la mortalité sans rechute était respectivement de 38 % contre 14 % ($p = 0,17$) et de 15 % contre 10 % ($p = 0,57$) dans les groupes BuCy et FluBu (5). La présente étude fournit un aperçu concis de l'allo-CSH à partir d'un donneur géno-identique chez des enfants atteints de LAM, sur une période de 25 ans, dans une institution unique à l'échelle nationale pratiquant ce type de greffe. Les résultats obtenus peuvent servir de base

Survies

Après un suivi médian de 30 mois (39j - 18 ans), la SG et la SSE à 3 ans étaient de 51,6% et 47,8%, respectivement (Figure 6A et Figure 6B, respectivement), sans différence statistiquement significative entre les patients greffés en RC1 et en RC2 ($p=0,11$ et $0,18$, respectivement). De même, la SG et SSE en fonction de la stratification pronostique selon la cytogénétique et/ou moléculaire et la réponse au traitement, n'étaient pas significativement différentes entre les différents groupes (risque intermédiaire, haut risque). La survie combinée sans GVHD et sans rechute (GRFS) à 3 ans était à 42,1%.

pour de futures études visant à améliorer les résultats de l'allo-CSH chez les enfants atteints de LAM en identifiant les actions correctives à mener pour les prochains candidats à une allo-CSH.

Une étude rétrospective menée entre 1999 et 2003 dans le nord de la Tunisie a recensé 402 cas de leucémie. Elle a mis en évidence une prédominance des leucémies aiguës, en particulier la leucémie aigue lymphoblastique et la LAM, qui représentaient 85,6 % de l'ensemble des cas. L'étude a également souligné une concentration notable de ces cas chez les populations jeunes (6).

Dans notre étude, nous ne pouvions pas connaître le nombre total d'enfants atteints de LAM en indication de greffe, car nous ne recevons que les patients disposant d'un donneur HLA géno-identique et éligibles à l'allogreffe. De plus, nous n'avons pas accès au nombre d'enfants en indication de greffe décédés au cours du traitement, que ce soit en raison d'une toxicité ou de la progression de la maladie.

Dans notre étude, la moitié des patients était classée en risque intermédiaire, suivi du risque élevé (32,7%). Une étude menée par Gmidène et al, portant sur les profils cytogénétiques de 631 cas consécutifs de LAM, la plus grande série rapportée à ce jour en Tunisie a révélé une forte prévalence des translocations t(15;17) et t(8;21).

Ces résultats suggèrent que des facteurs environnementaux et ethniques pourraient influencer les anomalies génétiques associées à la LAM dans la population tunisienne (7). Dans notre étude, 11 patients ayant une LAM CBF ont été allogreffés car ils étaient considérés à haut risque de rechute en raison de l'association avec des anomalies cytogénétiques de mauvais pronostic ou bien à cause d'une mauvaise réponse au traitement. Quatre patients classés faible risque (CBF) ont été greffés en première rémission complète demeurait inexpliquée. Il s'agissait d'anciens patients greffés respectivement en 1999, 2002, 2005 et 2006. Compte tenu du caractère rétrospectif de l'étude, les raisons précises de l'indication de greffe pour ces cas n'ont pas pu être expliquées (ces patients ont été exclus de l'étude). Deux patients atteints de leucémie aiguë promyélocyttaire (avec t(15;17)) étaient en deuxième rémission complète étaient également exclus de l'étude étant donné que son pronostic est différent des autres types de LAM.

Dans notre étude, la NRM était faible reflétant une meilleure gestion des complications post greffe telles que la prise en charge des neutropénies fébriles, l'utilisation de prophylaxies antifongiques et antivirales, le monitoring régulier et surtout le traitement préemptif précoce des réactivations virales en particulier du CMV. De même, la prévention et le traitement précoce de la GVHD dès l'apparition des premiers signes a contribué à la réduction de la NRM. Plusieurs auteurs ont signalé une amélioration significative de la NRM après allo-CSH dans les LAM pédiatriques au fil du temps, avec une estimation à 4 ans passant de 20 % en 2005-2008 à 7 % en 2012-2016 grâce au typage HLA à haute résolution (permettant de raccourcir le délai de greffe), une meilleure surveillance de la rémission, des interventions thérapeutiques préemptives voire préventives contre la rechute et une standardisation des soins de support (8). Cette réduction notable de la NRM à l'ère contemporaine a été aussi soulignée dans une autre étude (9). Une étude multicentrique a révélé que la NRM à 2 ans après l'allo-CSH était de 7 % chez les enfants, contre 10,6 % chez les adolescents et 14,2 % chez les jeunes adultes (10). Cela suggère que l'âge et le statut de la maladie en pré-greffe influencent de manière significative la NRM.

Les IC de GVHD aigue grade≥ II et de la GVHD chronique étaient relativement faibles dans notre étude malgré la prophylaxie par ciclosporine seule chez la majorité des patients. Ces résultats indiquent que les enfants ont un moindre risque de GVHD comparés aux adultes. En revanche, la faible GRFS était attribuée à un risque élevé de rechute. Dans l'étude de Pochon et al, la GRFS à 2 ans était de 47 % chez les enfants avec comme facteurs favorables prédictifs indépendants, un receveur séronégatif pour le CMV, un faible risque cytogénétique, un donneur masculin, une allo-CSH en RC1, un greffon médullaire (par rapport aux CSP), un donneur géno-identique jeune (10).

Dans notre étude, la SG et la SSE étaient nettement inférieures à celles retrouvées dans la littérature. Ces faibles taux de survie ont été attribués à une incidence élevée de rechute (44,7% à 3 ans), avec un seul patient

qui est resté vivant parmi les 21 patients ayant rechuté. Pochon et al ont rapporté un taux de SG et de SSE à 2 ans de 71,4% et 61,5%, respectivement. Dans cette étude, les facteurs associés à un risque de décès étaient un risque cytogénétique élevé (HR 2,22), l'utilisation d'une irradiation corporelle totale ≥ 8 Grays (HR 1,33), le statut de la maladie au moment de la greffe (HR 3,07 pour une maladie active vs RC1), la source de greffon (HR 1,26 pour les CSP vs MO), et l'âge croissant du donneur (HR 1,01 par année) (10).

Dans notre étude, le délai médian entre le diagnostic et l'allogreffe de CSH était de 5 mois, un délai acceptable et comparable à celui rapporté dans la majorité des études publiées qui variait entre 4,5 et 7 mois (11-14). Les délais extrêmes observés concernaient des patients allogreffés en deuxième rémission de leur maladie. Ainsi, ce délai diagnostic-greffe, ne semble pas constituer un facteur explicatif des faibles taux de survie observés dans notre étude.

La rechute après allo-CSH reste la principale cause d'échec de la greffe dans les LAM pédiatriques. La majorité des rechutes surviennent au cours de la première année post allo-CSH, comme c'était le cas dans notre étude montrant un délai médian de rechute de 6 mois. En revanche, les rechutes tardives, survenant au-delà de deux ans après l'allo-CSH, sont rares touchant environ 7 % des patients (11, 12). Dans une cohorte de 316 patients atteints de LAM, l'IC des rechutes était de 19,5 % pour le groupe à risque faible/intermédiaire, de 29,9 % pour le groupe à risque élevé, et de 49,8 % pour le groupe à très haut risque (15). Une cohorte indienne de 46 enfants a retrouvé un taux de rechute de 50% (16). Versluys et al ont retrouvé également une IC de rechute à 5 ans de 52,8% en utilisant un conditionnement par BuCy avec une dose de Cy 120 mg similaire à la nôtre (17). Des facteurs pronostiques, tels qu'une MRD positive en pré-greffe et la détection de cellules souches leucémiques par biologie moléculaire ont été identifiés comme prédictifs de rechute (18). Un conditionnement myéloblastif incluant une chimiothérapie seule par BuCy constitue jusqu'à présent le régime standard pour les patients greffés en RC1 et RC2 (13).

Initialement, le Bu était administré par voie orale chez nos patients, ce qui posait plusieurs difficultés, notamment une absorption variable du fait de sa toxicité gastro-intestinale avec une exposition thérapeutique qui pourrait être sous-optimale (19). Pour surmonter ces limitations, une formulation intraveineuse a été introduite dans notre établissement à partir de 2004. La comparaison des résultats entre les groupes Bu per os et Bu intraveineux n'a pas été possible en raison du faible effectif du premier groupe ($n = 4$).

La supériorité de l'irradiation corporelle totale par rapport à la chimiothérapie seule n'a pas été confirmée jusqu'à présent dans les LAM de l'enfant (14). Dans notre étude, seulement 5 patients ont reçu un conditionnement par irradiation corporelle totale. Ces patients ont été greffés entre 2000 et 2004, à une époque où l'efficacité et l'impact à long terme du conditionnement incluant une irradiation corporelle totale chez les patients pédiatriques atteints de LAM sont peu rapportés.

Le choix du conditionnement relevait des décisions collégiales de l'équipe de greffe et de la disponibilité de l'irradiation corporelle totale. De nouveaux régimes de conditionnement, incluant la tréosulfan, sont en cours d'évaluation et doivent être comparés au BuCy dans des études prospectives et randomisées (20). Toutefois, dans une récente méta analyse, le tréosulfan s'est révélé comparable au Bu en termes de rechute, de GVHD aiguë et chronique (21).

L'IC de la rechute dans notre étude reste inacceptable. Ce taux élevé de rechute pourrait être expliqué premièrement par la dose de Cy utilisée chez nos patients qui est de 120mg/kg (Cy120).

En effet, la première association de Bu et de Cy à haute dose (200 mg/kg, BuCy200), décrite par Santos et al a entraîné un faible taux de rechute (22). De même, il a été démontré dans l'étude de Michel et al réalisée sur les enfants atteints de LAM en RC1 que l'association de BuCy200 était significativement meilleure par rapport à BuCy120 en termes de rechute et de SSE (13% vs 54 % et 82% vs 46% pour Bu-Cy200 et Bu-Cy120, respectivement) et que dans l'analyse multivariée, le conditionnement avec BuCy120 a gardé un impact négatif sur la rechute (RR, 3,62) et sur la SSE (RR, 2,38) (23).

Bien que le risque de rechute soit moins élevé lorsque la dose de Cy est augmentée à 200 mg/kg, nous avons utilisé BuCy120 car il a été démontré que BuCy200 était associée à une NRM inacceptable. Pour cette raison, la dose de Cy a été réduite à 120 mg/kg dans plusieurs études, avec une toxicité réduite et un profil d'efficacité similaire (22).

La deuxième cause à considérer pouvant expliquer aussi le taux élevé de rechute dans notre expérience est l'absence d'étude de la pharmacocinétique du Bu permettant l'adaptation de la dose de cette molécule. Le degré d'exposition au Bu de nos patients est inconnu, ce qui pourrait aussi expliquer le rejet de greffe observé chez trois patients.

En effet, le monitoring de la pharmacocinétique du Bu est utilisé pour optimiser le conditionnement pré-greffe. Cette étude permet d'ajuster la dose du Bu en fonction des concentrations plasmatiques mesurées, afin d'améliorer l'efficacité du traitement tout en réduisant les risques de toxicité. Cette approche vise à assurer une exposition adéquate au Bu, minimiser les complications et optimiser les résultats de la greffe (24). Il a été démontré qu'une aire sous la courbe (ASC) optimale du Bu a été associée à une diminution de l'incidence de rejet de greffe et des rechutes, tandis qu'une ASC élevée augmente le risque de NRM et de toxicité (25, 26). Pour les patients qui rechutent tardivement (>1 an) après allo-CSH et répondent à une chimiothérapie de réinduction, une seconde allo-CSH peut être potentiellement curative, avec des taux de survie rapportés de 24 à 35 % (27, 28). L'infusion de lymphocytes du donneur pourrait être une option thérapeutique, mais limitée par le développement de GVHD, l'âge du donneur et un chimérisme type receveur (29, 30). Les agents novateurs ciblant des voies spécifiques, tels que l'inhibition de FLT3, sont aussi en cours d'évaluation chez l'enfant (31). Le décès de la majorité des patients ayant rechuté dans notre étude

témoignant du très mauvais pronostic de la rechute post-greffe des LAM chez l'enfant, d'autant plus que l'absence d'outils permettant d'identifier des cibles thérapeutiques telles que la mutation FLT3 pourraient contribuer à ce taux élevé de décès lié à la rechute.

En pré-greffe, la MRD par cytométrie en flux n'a été réalisée chez aucun patient dans notre étude, cette technique n'étant pas validée à ce jour dans les LAM de l'enfant, ni dans celle de l'adulte.

Toutefois, la MRD évaluée par cytométrie en flux s'est récemment imposée comme un marqueur pronostique fort et indépendant du risque de rechute dans les LAM de l'enfant lorsqu'elle est mesurée à des moments clés durant l'induction et/ou la consolidation. Le seuil de sensibilité rapporté variait de 0,1 % à 5 % selon les études (32). Cette technique pourrait affiner la stratification pronostique actuelle, jusqu'ici fondée sur les anomalies cytogénétiques et moléculaires au diagnostic, et orienter l'adaptation thérapeutique et les décisions cliniques.

Cependant, l'absence de protocoles standardisés incluant la variabilité des panels d'anticorps, des stratégies d'analyse et de gating constitue un frein à la généralisation de ce suivi en pratique clinique. De plus, les seuils de positivité de la MRD restent à valider dans de vastes études prospectives multicentriques, tout comme les moments optimaux d'évaluation au cours du traitement, afin de mieux discriminer les patients selon leur pronostic.

Cette étude présente plusieurs limites. D'abord, la faible taille de l'échantillon peut affecter la généralisation des résultats. Le caractère rétrospectif peut être sujette à des biais liés à la collecte de données et aux données manquantes. Les complications à long terme n'ont pas été recherchées, telles que les troubles endocriniens, l'alopécie, qui sont cruciaux pour évaluer l'impact global de l'allo-CSH ainsi que la qualité de vie en post greffe des patients pédiatriques. La variabilité des protocoles de chimiothérapie initiale et du conditionnement pré-greffe utilisés pourraient conduire à une variabilité dans les résultats. L'absence d'étude de la MRD par cytométrie en flux en pré et post greffe, paramètre important dans la prédiction de la rechute et aussi l'absence d'étude du chimérisme moléculaire en post greffe qui permettrait d'adopter des stratégies préemptives des rechutes post greffe.

CONCLUSION

Le taux excessivement élevé de rechutes dans notre série pédiatrique souligne l'importance de réaliser pour les prochains patients une étude de la pharmacocinétique du Bu et d'augmenter la dose de Cy de 120 à 200mg/kg. De plus, cette étude souligne les défis à relever pour l'utilisation de la thérapie ciblée, grâce aux avancées de la biologie moléculaire lors du diagnostic, afin d'adapter le traitement aux différents stades de la prise en charge thérapeutique.

REFERENCES

- Pui CH, Carroll WL, Meshinchi S, Arceci RJ. Biology, Risk Stratification, and Therapy of Pediatric Acute Leukemias: An Update. *J Clin Oncol.* 2011;29(5):551-65.
- Harrison CJ, Hills RK, Moorman AV, Grimwade DJ, Hann I, Webb DK, et al. Cytogenetics of childhood acute myeloid leukemia: United Kingdom MRC treatment trials AML 10 and 12. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 2674-81.
- Kharfan-Dabaja MA, Kumar A, Ayala E, Aljurf M, Nishihori T, Marsh R, et al. Standardizing Definitions of Hematopoietic Recovery, Graft Rejection, Graft Failure, Poor Graft Function, and Donor Chimerism in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Report on Behalf of the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Transplant Cell Ther.* 2021;27(8):642-9.
- Ben Othman T, Torjemane L, Abdelkefi A, Lakhal A, Ladeb S, Ben Hamed L, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Tunisia. *BMT.* 2008 Aug;42 Suppl 1:S139-S141.
- Ben Abdeljalil N, Kanoun RY, Mekni S, Turki I, Ben Yaiche I, Ouerghi R, et al. Busulfan-cyclophosphamide vs fludarabine-busulfan for allogeneic transplant in acute myeloid leukemia. *Future Oncol.* 2025;21(15):1887-1894.
- Haouas H, Haouas S, Hafisia A. A retrospective study of leukemia epidemiology in Northern Tunisia. *Hematology* 2011;16(3):151-4.
- Gmidène A, Sennana H, Wahchi I, Ben Youssef Y, Jeddri R, Elloumi M, et al. Cytogenetic profile of a large cohort of Tunisian de novo acute myeloid leukemia. *Hematology* 2012;17(1):9-14.
- Bakhthiar S, Salzmann-Manrique E, Hutter M, Krenn T, Duerken M, Faber J, et al. AlloHSCT in paediatric ALL and AML in complete remission: improvement over time impacted by accreditation? *Bone Marrow Transplant.* 2019;54(5):737-45.
- Doherty EE, Redell M, Sasa G, Yassine K, John TD, Craddock J, et al. Outcomes after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Pediatric Acute Myeloid Leukemia in the Contemporary Era. *Blood.* 2019;134(Supplement_1):2056.
- Pochon C, Detrait M, Dalle JH, Michel G, Dhédin N, Chalandon Y, et al. Improved outcome in children compared to adolescents and young adults after allogeneic hematopoietic stem cell transplant for acute myeloid leukemia: a retrospective study from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapy (SFGM- TC). *J Cancer Res Clin Oncol.* 2022;148(8):2083-97.
- Antier C, Jullien M, Tessoulin B, Loirat M, Peterlin P, Garnier A, et al. Late Relapse after Allogeneic Stem Cell Transplantation in Patients Treated for Acute Myeloid Leukemia: Relapse Incidence, Characteristics, Role of Conditioning Regimen, and Outcome. *Cancers.* 2024;16(7):1419.
- Bejanyan N, Weisdorf DJ, Logan BR, Wang HL, Devine SM, de Lima M, et al. Survival of AML patients relapsing after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a CIBMTR study. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* 2015;21(3):454-9.
- Copelan EA, Hamilton BK, Avalos B, Ahn KW, Bolwell BJ, Zhu X, et al. Better leukemia-free and overall survival in AML in first remission following cyclophosphamide in combination with busulfan compared with TBI. *Blood.* 2013;122(24):3863-70.
- Ishida H, Kato M, Kudo K, Taga T, Tomizawa D, Miyamura T, et al. Comparison of Outcomes for Pediatric Patients With Acute Myeloid Leukemia in Remission and Undergoing Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation With Myeloablative Conditioning Regimens Based on Either Intravenous Busulfan or Total Body Irradiation: A Report From the Japanese Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* 2015;21(12):2141-7.
- Lucas AGT, Bhoopalan SV, Nierkens S, de Koning C, Keerthi D, Seetharaman A, et al. Real World Use of the Pediatric Disease Risk Index for Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia and Acute Myeloid Leukemia: A Multicenter Study. *Transplant Cell Ther.* 2024;30(2, Supplement):S107-8.
- Arora S, Pushpam D, Tiwari A, Choudhary P, Chopra A, Gupta R, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplant in pediatric acute myeloid leukemia: Lessons learnt from a tertiary care center in India. *Pediatr Transplant.* 2021;25(3):e13918.
- Versluys AB, Boelens JJ, Pronk C, Lankester A, Bordon V, Buechner J, et al. Hematopoietic cell transplant in pediatric acute myeloid leukemia after similar upfront therapy; a comparison of conditioning regimens. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56(6):1426-32.
- Rakhmanova Z, Paina O, Barkhatov I, Sadykov A, Razumova S, Tsvetkova L, et al. Molecular genetic and cytofluorimetric prognostic factors in the development of acute myeloid leukemia relapse in children after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Hematol Immunopathol.* 2023;22:24-30.
- Grochow LB, Jones RJ, Brundrett RB, Braine HG, Chen TL, Saral R, et al. Pharmacokinetics of busulfan: correlation with veno-occlusive disease in patients undergoing bone marrow transplantation. *Cancer Chemother Pharmacol* (1989) 25:55-61.
- Kalwak K, Mielcarek M, Patrick K, Styczynski J, Bader P, Corbacioglu S, et al. Treosulfan-fludarabine-thiotepa- based conditioning treatment before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for pediatric patients with hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant.* 2020;55(10):1996-2007.
- Rehman MEU, Khan suheb M, Umar H, Farheen Naaz F, Shah Z, Khan Z, et al. Busulfan versus treosulfan conditioning for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2023;41(16_suppl):e19032-e19032.
- Santos GW, Tutschka PJ, Brookmeyer R, Saral R, Beschorner WE, Bias WB, et al. Marrow transplantation for acute nonlymphocytic leukemia after treatment with busulfan and cyclophosphamide. *N Engl J Med.* 1983;309(22):1347-53.
- Michel G, Gluckman E, Esperou-Bourdeau H, Reiffers J, Pico JL, Bordigoni P, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for children with acute myeloblastic leukemia in first complete remission: impact of conditioning regimen without total-body irradiation—a report from the Société Française de Greffe de Moelle. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1994;12(6):1217-22.
- Bartelink IH, Reij EML van, Gerhardt CE, Maarseveen EM van, Wildt A de, Versluys B, et al. Fludarabine and Exposure-Targeted Busulfan Compares Favorably with Busulfan/Cyclophosphamide-Based Regimens in Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation: Maintaining Efficacy with Less Toxicity. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(3):345-53.
- Bartelink IH, Bredius RGM, Belitsier SV, Suttorp MM, Bierings M, Knibbe CAJ, et al. Association between Busulfan Exposure and Outcome in Children Receiving Intravenous Busulfan before Hematologic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009;15(2):231-41.
- Bartelink IH, Lalmohamed A, van Reij EML, Dvorak CC, Savic RM, Zwaveling J, et al. A New Harmonized Approach to Estimate Busulfan Exposure Predicts Survival and Toxicity after Hematopoietic Cell Transplantation in Children and Young Adults: a Multicenter Retrospective Cohort Analysis. *Lancet Haematol.* 2016;3(11):e526-36.
- Yaniv I, Krauss AC, Beohou E, Dalissier A, Corbacioglu S, Zecca M, et al. Second Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Post-Transplantation Relapsed Acute Leukemia in Children: A Retrospective EBMT-PDWP Study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24(8):1629-42.
- Uden T, Bertaina A, Abrahamsson J, Ansari M, Balduzzi A, Bourquin JP, et al. Outcome of children relapsing after first allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukaemia: a retrospective I-BFM analysis of 333 children. *Br J Haematol.* 2020;189(4):745-50.
- Schmid C, Labopin M, Nagler A, Bornhäuser M, Finke J, Fassas A, et al. Donor lymphocyte infusion in the treatment of first hematological relapse after allogeneic stem-cell transplantation in adults with acute myeloid leukemia: a retrospective risk factors analysis and comparison with other strategies by the EBMT Acute Leukemia Working Party. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2007;25(31):4938-45.
- Kolb HJ, Schattenberg A, Goldman JM, Hertenstein B, Jacobsen N, Arcese W, et al. Graft-Versus-Leukemia Effect of Donor Lymphocyte Transfusions in Marrow Grafted Patients. *Blood.*

1995;86(5):2041-50.

31. Czogała M, Czogała W, Pawińska-Wąsikowska K, Książek T, Bukowska-Strakova K, Sikorska-Fic B, et al. Characteristics and Outcome of FLT3-ITD-Positive Pediatric Acute Myeloid Leukemia—Experience of Polish Pediatric Leukemia and Lymphoma Study Group from 2005 to 2022. *Cancers*. 2023;15(18):4557.
32. Buldini B, Maurer-Granofszky M, Varotto E and Dworzak MN. Flow-Cytometric Monitoring of Minimal Residual Disease in Pediatric Patients With Acute Myeloid Leukemia: Recent Advances and Future Strategies. *Front. Pediatr.* 2019;7:412.