

**UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER**  
**FACULTÉS DE MÉDECINE**

---

ANNÉE 2019

2019 TOU3 1663

**THÈSE**  
**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**  
**MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement

par

**Laetitia COUARDE**

le 28 Novembre 2019

**ETUDE RETROSPECTIVE CONCERNANT LES DONNEES CLINIQUES DES PATIENTS AYANT BENEFICIE D'UNE IRRADIATION CORPORELLE TOTALE EN TOMOTHERAPIE HELICOÏDALE A L'IUCT ONCOPELE. VERS UNE IRRADIATION CORPORELLE TOTALE PLUS MODULEE DE TYPE IRRADIATION MEDULLAIRE TOTALE +/- IRRADIATION LYMPHOIDE TOTALE : DONNEES DOSIMETRIQUES CONCERNANT 10 PATIENTS**

Directeur de thèse : Dr IZAR Françoise

**JURY**

Madame le Professeur Elisabeth MOYAL	Président
Monsieur le Professeur Christian RECHER	Assesseur
Madame le Docteur Anne HUYHN	Assesseur
Madame le Docteur Sarah BERTOLI	Assesseur
Madame le Docteur Françoise IZAR	Suppléant
Monsieur le Docteur Luc SIMON	Invité



**TABLEAU du PERSONNEL HU**  
**des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier Toulouse III**  
**au 1<sup>er</sup> septembre 2018**

**Professeurs Honoraires**

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	Mme GÉNÉSTAL Michèle
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ALBAREDE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LARENG Louis
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PAGES B.
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FABIE Michel	Professeur Honoraire	M. TKACZUK Jean
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard		

**Professeurs Émérites**

Professeur ADER Jean-Louis  
 Professeur ALBAREDE Jean-Louis  
 Professeur ARBUS Louis  
 Professeur ARLET-SUAU Elisabeth  
 Professeur BOCCALON Henri  
 Professeur BONEU Bernard  
 Professeur CARATERO Claude  
 Professeur CHAMONTIN Bernard  
 Professeur CHAP Hugues  
 Professeur CONTÉ Jean  
 Professeur COSTAGLIOLA Michel  
 Professeur DABERNAT Henri  
 Professeur FRAYSSE Bernard  
 Professeur DELISLE Marie-Bernadette  
 Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard  
 Professeur JOFFRE Francis

Professeur LARENG Louis  
 Professeur LAGARRIGUE Jacques  
 Professeur LARENG Louis  
 Professeur LAURENT Guy  
 Professeur LAZORTHES Yves  
 Professeur MAGNAVAL Jean-François  
 Professeur MANELFE Claude  
 Professeur MASSIP Patrice  
 Professeur MAZIERES Bernard  
 Professeur MOSCOVICI Jacques  
 Professeur MURAT  
 Professeur ROQUES-LATRILLE Christian  
 Professeur SALVAYRE Robert  
 Professeur SARRAMON Jean-Pierre  
 Professeur SIMON Jacques

## FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31000 TOULOUSE

Doyen : D. CARRIE

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1 <sup>ère</sup> classe	P.U. - P.H. 2 <sup>ème</sup> classe
M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E.)	Hématologie, transfusion
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVILLE Paul (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT David	Neurologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. GAME Xavier	Urologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. MALAUDA Bernard	Urologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU Bruno (C.E)	Maladies Infectieuses
M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PAUL Carle	Dermatologie
M. PAYOUX Pierre	Biophysique
M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. PERON Jean-Marie	Hépatogastro-entérologie
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. RECHER Christian	Hématologie
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie
M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépatogastro-entérologie
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-entéro
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence
M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
Mme TREMOLIERES Florence	Biologie du développement
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
	<b>P.U. Médecine générale</b>
	M. MESTHÉ Pierre
	M. OUSTRIC Stéphane
	<b>Professeur Associé Médecine générale</b>
	M. ABITTEBOUL Yves
	M. POUTRAIN Jean-Christophe
	<b>Professeur Associé en Neurologie</b>
	Mme PAVY-LE TRAON Anne

**FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL**

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

**P.U. - P.H.**  
Classe Exceptionnelle et 1<sup>ère</sup> classe

**P.U. - P.H.**  
2<sup>ème</sup> classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile	M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	M. BERRY Antoine	Parasitologie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie	M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire	M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-Entérologie	Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire	M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. GARRIDO-STOWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. COURBON Frédéric	Biophysique	M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie	Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire	M. HUYGHE Eric	Urologie
M. DELABESSE Eric	Hématologie	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie	M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique	M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire	M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie	M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie, Eco. de la Santé et Prévention	M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
M. GROLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie	M. TACK Ivan	Physiologie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie	M. YSEBAERT Loic	Hématologie
M. LAUWERS Frédéric	Anatomie		
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie	<b>P.U. Médecine générale</b>	
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie	Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation		
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie	<b>Professeur Associé de Médecine Générale</b>	
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation	M. BOYER Pierre	
M. OTAL Philippe	Radiologie	M. STILLMUNKES André	
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile		
M. RITZ Patrick	Nutrition	<b>Professeur Associé en Pédiatrie</b>	
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie	Mme CLAUDET Isabelle	
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale		
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie		
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie		
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne		
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie		
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie		
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail		
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie		
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie		
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique		
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique		
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie		

**FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN**  
37, allées Jules Guesde – 31000 Toulouse

**FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE- RANGUEIL**  
133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE cedex

**M.C.U. - P.H.**

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAIGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDJ Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique

**M.C.U. Médecine générale**

M. BRILLAC Thierry  
Mme DUPOUY Julie

**M.C.U. - P.H**

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROLO Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme NASR Nathalie	Neurologie
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie

**M.C.U. Médecine générale**

M. BISMUTH Michel  
Mme ESCOURROU Brigitte

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr BIREBENT Jordan  
Dr BOURGEOIS Odile  
Dr CHICOULAA Bruno

Dr FREYENS Anne  
Dr IRI-DELAHAYE Motoko  
Dr LATROUS Leila

DECEMBRE 2018

## REMERCIEMENTS

Merci à tous ceux qui m'ont aidée à réaliser ce travail :

**Mme IZAR** : Merci pour votre soutien, vos encouragements et les quelques coups de pression qui m'ont permis d'avancer.

**Luc** : Merci pour tout ton travail, ta bonne humeur, ta zen attitude, ta gentillesse et tous tes bons conseils !!

**Mme Marine Bachelier** : Merci pour l'aide que vous m'avez apportée dans la réalisation de ce travail !!

**Mme Anne Huyhne** : Merci pour votre disponibilité et votre aide.

Un grand merci à ma famille qui est toujours à mes côtés !!!

**A ma mère.** Tu as toujours et tu es toujours là pour nous 5 quoi qu'il puisse arriver. Merci pour tout l'amour que tu nous as apporté et les liens que tu as créés entre nous. Merci de nous avoir permis d'être ce que nous sommes aujourd'hui.

**A mes frères et sœur :**

**A Aurore,** de trop bons souvenirs avec toi : heureusement que t'étais là en Normandie pour ramasser les feuilles ;), les monopoly, Jo et Marc, le Studio one, les soirées internat, Croatie, Grèce... Désolée de t'avoir un peu trop fliquée mais bon on a quand même bien rigolé! Je suis si fière de la personne que tu es devenue ! Très heureuse que tu aies rencontrée **Yoyo** : vraiment un super garçon (je pensais qu'on n'y arriverait jamais... :)). Je n'ai pas très envie que vous partiez en Australie mais si vous êtes heureux c'est le principal !!

**A Guigui,** merci pour tout ce que tu as fait pour nous !! T'es un grand frère en or !! Ta bonne humeur (surtout les matins de Noël ;), Je compte sur toi pour prendre soin de toi !!

**A Flo,** je suis si fière de tout ce que tu as fait depuis ton départ il y a 10 ans. Trop heureuse de cette belle vie que vous avez avec Deb et vos deux petits boys !!! Merci d'avoir fait le tour du monde pour partager ce moment avec moi.

**A mon Benou,** merci pour tous les bons moments passés ensemble, le son de ta jolie voix mélodieuse en chaussette et bretelles sur le balcon ;) je ne l'oublierai jamais !!

**A Domimouche,** merci d'avoir accepté cette famille de fou !! Pour tout ce que tu fais pour Guillaume et Aurore et pour remonter le niveau culinaire familial !!!

**A Mika,** merci pour ton soutien depuis le début de l'externat, à ta gentillesse, tous ces kebabs en fin de conf, de garde et de soirées !! Merci pour TOUT +++!!! et surtout pour ton incroyable PATIENCE (qui peut avoir ses limites en rando ;) )

**A Josy et Xavier !!** Merci pour votre accueil, votre soutien toutes ses années !! Vos bons petits plats et votre gentillesse !!

**A Robinou et Alexia :** pour votre joie de vivre !! C'est toujours un bonheur de partager des moments avec vous !! (oups je crois que j'ai oublié la vodka tagada désolé Alexia ;))

**A Marie :** Merci pour les bons moments passés !! On n'oubliera jamais les vacances en Croatie avec toi et Eric !! C'était top !

**A ma famille bretonne : Mamy et Papy** pour vos encouragements affectueux et généreux, **Isa et Mikaël** pour votre soutien indéfectible, **Jean-Philippe, Cathy, Pierre et Jean** pour vos pensées affectueuses et encourageantes. Merci d'avoir pris le temps de partager ce moment avec moi et d'avoir traversé la France.

Aux chefs qui m'ont formée et supportée : à la plus canon **Marie Eve !!!** Quelle joie de te voir arriver au 1A pour parler de nos vies et de ta dernière coupe avec Flo et de nos patients mal en point bien sûr !! Merci pour ton soutien !!! **A Karine, et Willi** pour votre bienveillance, votre gentillesse, vos bons conseils sur la région auscitaine. **A Mme Chevreau** pour votre apprentissage de la rigueur et de la précision ! Votre investissement vis-à-vis des patients est un exemple pour nous !! **A Nadia !!** Merci pour ce semestre ruthénois !! C'était vraiment un plaisir de passer du temps avec toi ! Tu es au top !! Tu m'as un peu appris toutes les bases de la radiothérapie :) Je te souhaite plein de bonheur avec ton petit bout. **A Anne Ducass !!** Merci pour ce dernier semestre, tout ce que tu m'as appris, et ton dynamisme, ton Energie ! Plein de bonnes choses avec ta petite famille qui s'agrandit !!

A mes co-internes et amis Merci de rendre le quotidien en onco beaucoup plus fun !!! Une équipe de fou :

**A Jacques** merci de m'avoir supporté pendant 3 semestres et ce n'est peut-être pas encore fini ! On a surmonté le 2A et la gizou ensemble sur des airs de doudoudou! **Justin dans la place**, le ballon d'or, Booba et Kaaris n'ont qu'à bien se tenir !! Merci pour ton humour, ta gentillesse et ta motivation à toute épreuve pour les soirées !!! Je compte sur toi pour organiser la RCP chope d'ici mon retour ;) **A Celin**, tout a commencé sur un bateau phare avec **Victor...** !! Puis ça s'est enchaîné... Merci pour ta gentillesse, ton soutien, ton caractère si doux ;) et de me rappeler de lire mes mails !!! Surtout ne changes pas chaton !! **A Choch**, top 1 de la Star Ac !! Merci d'être venu (avec titi ;) et tes flamenkuchs ) remonter le niveau toulousain !! Merci pour les week-ends à la montagne à Mazamet, les karaokés endiablés !! Merci d'être CHOCH !!! **A Jean !!** (et ton mec Seb), nous n'oublierons jamais tes gages et les bordellais, le chien en chapka, tes voisins, le pakito sur le palier de ton immeuble et j'en passe, ton talent pour les comédies musicales, arrête juste de mordre les gens ;) **A Rabatoul !!** Saches qu'à tout moment les chips à la crevette et la couette de la honte t'attendent ;) !! **A Samychou !!** Roi du dancefloor et de la salsa toujours une tchatte et des histoires fabuleuses tu nous fais rêver Samy !! Je pense que le mec de la garde se souvient de toi, d'Emy et de Claire Georges à Monaco !! **A Coco Le fils de PLC !!** Tu ne t'en es pas mal sorti avec 6 meufs !! «une bonne ambiance ce semestre » et « ils sont chauds les manips » !! Merci pour ton humour, ta gentillesse futur petit PU et plein de bonheur avec Fantômas !! **A Amélie**, merci pour les cours de Yoga dans l'hôtel de Monaco, ta gentillesse et ton soutien à mon premier semestre d'autiste!! Plein de bonheur pour cette nouvelle vie à trois !!! **Merci au gros Beb** pour ton bon caractère ;), ton amour de la radiothérapie tes bon petits plats et ton pain perdu !! Et surtout un grand merci à ma **AURANETTE** de te supporter au quotidien !! Merci pour ces 6 mois de one man show à Rodez !! J'ai encore des jetons du Biergarten pour toi !! **Esteyrie** même si tu es passé du côté obscure de la force!! Je regrette de ne pas avoir fréquenté plus souvent le Dark Vincent !! Plein de bonheur pour ta vie de futur père exemplaire !! **Marion Géneau de...** merci de m'avoir fait découvrir le Bailey et la JETSET de Sète !! Classe et cool toujours la dernière à sortir du Saint Germain !!! **Gauthgauth** ou Harry sur son ballet !! De la baignade dans la fontaine de Nancy au Casino perdu on a bien rigolé !! Et on se demande « qui s'est qui dick sur medar maintenant??! » !! **A Vincent** ça fait longtemps que je ne t'ai pas croisé à Carrefour ;) !! Mes chouchous du dernier semestre : **Loulou** notre pneumo, **Caro** le binôme de choc alias la fille parfaite, **Panpan** qui a fait le mauvais choix ;), **la Sid** la star de la SFRO !! Et ceux avec qui je n'ai pas eu la chance d'être en stage : **Marion** notre triathlète de choc, **Marion** merci d'avoir fait faux bond à la dermato pour les soins pall ;),

**Elvire** ton sourire, ta bonne humeur, et ton talent !! **Charlie** ET bien sûr **el Profesor** qui a un peu de mal avec la bière!!! **Et Notre Sarah**, au pacha, à Madrid, sur la piste de course toujours dans le game :)

A l'équipe de co-interne de beaux gosses : **Charlotte, la Tost !!! Emilien** du jour et de la nuit, **RDJ** un peu grognon mais en chanson !!!

**A Thibaud/It/Id** : oups bon tu vois je ne sais toujours pas comment l'écrire !! Merci de nous avoir montrer comment tenir la sonde d'écho et d'avoir répondu au téléphone de temps en temps pour faire un baby !! Au fait j'ai toujours pas progressé à rodez !!

**A Floflo, le Collocataire, Marc du Capitole !!!** Merci pour toutes ces conneries partagées au 1A qui m'ont évité le remord pour la dermato !! Tes talents de fin cordon bleu pour la purée mousseline:). Et ton endurance (pas à l'attack) mais au Bikos, au connexion, au club...!!!

A mes collocs : **Maud, Cécile, Sarah, yoyo !!!** Merci pour cette année de folie ! Ces raclettes, ces burgers, les soirées esquisse, et toutes vos histoires de vies trépidantes !!!

**A Rodez** : merci la famille pour ces 6 mois!!! Les soirées du mardi et des autres soirs :), Johnny au BQC, à la chasse à la chauve-souris du BDL à vieux boucaux, les batailles de tomate c'était top !!

**A Auch** : merci pour ces 6 mois gersois ! Cette bonne ambiance !! Cette motivation pour les soirées et cette capacité à bouger votre corps sur la boulette !!

La team de radiothérapie dans laquelle j'ai squatté avec mon vélo et en soirée : **Lucie** (la CHEF PIRAM), merci pour ta disponibilité même quand t'es en immersion totale, **Charline (chef BERTHIER) Professeur LOO, Dr MHHANA** pour ta motivation à toute épreuve à l'ubu (dommage que je sois pas passé en pneumo quand même) !!

A l'équipe de radiothérapie !! manipulateurs, dosimétristes, physiciens, médecins !! Merci vous êtes tous des chouchou ! C'est vraiment un plaisir de travailler avec vous !! **Thierry et Clémence** pour votre sourire et votre bonne humeur !! **Tom** ta bonne humeur, ta gentillesse !! Tes explications sur la curie, le pitch, même si j'ai pas encore tout compris ... Merci pour les soirées au Shangai qui hélas nous a quitté trop tôt ;) **FX , Chamou** ( chouchou des internes), **Samy** bon début à Pasteur , on se revoit au biergarten ;) , **JB ,Alex, Antoine, Charlotte, Audrey, Sophie, Hélène, Fabien , Benjamin, Loïc et tous les autres** une équipe de choc !!!

Merci aux infirmières : à Auch et au 2A pour votre bonne humeur, votre dévouement pour les patients et votre gentillesse !

## Table des matières

Introduction.....	16
1.Généralité concernant les leucémies aiguës.....	16
1.1.Définition.....	16
1.2. Epidémiologie.....	17
1.2.1 Concernant les LAL.....	17
1.2.2. Concernant les LAM.....	17
1.3. Physiopathologie.....	18
1.4. Diagnostic et classifications.....	19
1.4.1. Signes cliniques.....	19
1.4.2. Cytologie.....	19
1.4.3. Immunophénotypage.....	19
1.4.4. Cytogénétique.....	20
1.4.5. Biologie moléculaire.....	20
1.4.6. Classification French-American-British.....	20
1.4.7. Classification OMS 2008.....	20
1.5. Pronostic et traitement.....	20
1.5.1. Pronostic des LAL.....	21
1.5.2. Facteurs pronostiques des LAL.....	21
1.5.3. Traitement.....	22
II. Historique et généralité de la greffe de moelle osseuse.....	30
2.1 Définition.....	30
2.2. Historique de l'ICT et de la greffe de moelle osseuse.....	30
2.3. Indication de l'allogreffe.....	31
2.4.Sources cellulaires.....	31
2.4.1. La moelle osseuse.....	31
2.4.2. Les Cellules Souches Périphériques.....	31
2.4.3. Le sang placentaire.....	32
2.5. Compatibilité.....	32
2.5.1.Système HLA ou CMH.....	32
2.5.2.Système ABO.....	33
2.6. Choix du donneur.....	33
2.6.1.Donneur géno-identique.....	33
2.6.2.Donneur phéno-identique.....	33
2.6.3. Donneurs alternatifs.....	34
2.7.Conditionnement.....	35

2.8. Indication de l'ICT dans la LAL .....	37
III. L'Irradiation corporelle totale .....	38
3.1. Considération générale de l'ICT .....	38
3.2. Considérations radiobiologiques.....	38
3.2.1 Radiosensibilité.....	38
3.2.2. Considération du fractionnement et de la dose .....	39
3.3. Technique d'ICT.....	41
3.3.1. Energie du faisceau .....	41
3.3.2. Distance de traitement.....	42
3.3.3. Position du patient .....	42
3.3.4. L'homogénéité de la dose .....	42
3.3.5. La mise en place de caches.....	43
3.3.6. Dosimétrie .....	43
3.4. Effets secondaires et complications.....	44
3.4.1. Toxicité aiguë.....	44
3.4.2. Toxicité tardive .....	49
3.4.3. Effet GVH .....	51
3.5. Nouvelles techniques d'irradiation : considérations techniques et cliniques.....	54
3.5.1 La RCMI de type VMAT.....	55
3.5.2. La RCMI hélicoïdale .....	55
3.5.3. La reproductibilité du positionnement du patient.....	56
3.5.4. Concept de TLI/TMLI .....	56
IV. Etude : Analyse rétrospective des patients ayant bénéficiés d'une Irradiation Corporelle Totale à l'Oncopole .....	57
4.1. Justification de l'étude / Faisabilité de l'ICT en tomothérapie .....	57
4.2 Matériel et méthode .....	58
4.2.1. Patients.....	58
4.2.2. Recueil de données .....	58
4.3 Technique d'irradiation corporelle totale .....	58
4.3.1 Immobilisation.....	58
4.3.2 Acquisition scanner .....	58
4.3.3. Enregistrement.....	59
4.3.4. Contours .....	59
4.3.5. Définition des volumes cibles.....	59
4.3.6 Bolus virtuel.....	60
4.3.7. Paramètres .....	60

4.3.8. Prescription .....	60
4.3.9. Champ jonctionnel : technique « de pénombre dégradée » .....	61
4.4. Validation dosimétrique .....	61
4.5. Traitement.....	61
5. Résultats .....	62
5.1. Caractéristique des patients.....	62
5.1.1. Caractéristiques initiales .....	62
5.1.2. Diagnostic .....	62
5.2. Données dosimétriques.....	63
5.2.1. Concernant les patients traités à 12 Gy .....	63
5.2.2. Concernant les patients traités à 8 Gy .....	64
5.4. Toxicité .....	65
5.4.1. Phase précoce post traitement (de 0 à 3 mois) .....	65
5.4.2. Phase tardive post transplantation (après 3 mois) .....	68
5.5. Suivi/dernières nouvelles .....	70
5.6 Analyse de survie.....	71
VI. Analyse dosimétrique : étude dosimétrique prospective à partir des données scanographiques de 10 patients pour une irradiation de type TMI et TMLI.....	72
6.1. Justification de l'étude .....	72
6.1.1. Bénéfice clinique à l'escalade de dose .....	73
6.2.2. Considération de l'escalade de dose en TMI/TMLI .....	73
6.2.3 Justificatif de l'étude/faisabilité de l'escalade de dose en TMI/TMLI.....	73
6.3. Matériel et méthode .....	73
6.3.1. Patients.....	73
6.3.2. Contours .....	73
6.3.3. Définition des volumes cibles.....	74
6.3.4. Prescription .....	74
6.3.5. Validation dosimétrique .....	74
6.4. Résultats de l'analyse dosimétrique.....	75
6.4.1. Traitement en TMI.....	75
6.4.2. Traitement en TMLI.....	76
VII. Discussion.....	78
7.1. Considération de la première analyse rétrospective / Faisabilité de l'ICT en tomothérapie ....	78
7.2. Considération de notre analyse dosimétrique concernant la technique TMI et TMLI .....	81
7.2.1. Comparaison de nos résultats dosimétriques à ceux de la littérature .....	82
7.2.2 Faisabilité d'un traitement en TMI /TMLI .....	90

7.2.3. Association d'une irradiation ciblée en TMI / TMLI à une chimiothérapie d'intensité réduite .....	91
7.2.4. Escalade de dose ciblée en TMI et en TMLI .....	92
CONCLUSION .....	95
BIBLIOGRAPHIE.....	96

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

ICT :Irradiation Corporelle Totale

GMO : Greffe de Moelle Osseuse

LA : Leucémie Aiguë

LAM : Leucémies Aigües Myéloblastique

LAL : Leucémie Aigüe Lymphoblastique

ABL : Abelson / BCR : Break Cluster Region

LMC : Leucémie Myéloïde Chronique

TK : Tyrosine Kinase / ITK : Inhibiteur de Tyrosine Kinase

GMALL : German Multicenter study group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia

GRALL : Group for Research on Adult acute Lymphoblastic Leukemia

AJA : Adolescent Jeune Adulte

MRD : Minimal Residual Disease

NCCN : National Comprehensive Cancer Network

FAB : French Americian British

HR : Hasard Ratio

ACSH : Allogreffe de Cellules Souches Hématopoïétique / CSH : Cellules Souches Hématopoïétiques

RC : Rémission Complète / RC1 : RC Primaire/ RC2 : RC Secondaire

SG : Survie Globale

OS : Overall Survival

RFS : Release Free Survival

EFS : Event Free Survival

LFS : Leukemia Free Survival

TRM : Toxicity Related Mortality

IT : Intra Thécal

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

HLA : Human Leucocyte Antigene

EBMT : European Blood an Marrow Transplantation

G-CSF : Granulocyte-Colony Stimulating Factor

GVH : Graft Versus Host

GVL : Graft Versus Leukemia

PID : Pneumopathie Interstitielle Diffuse

MVO: Maladie Veino Occlusive

RIC : Reduced Intensity Conditioning / conditionnement d'intensité réduite

CD : Cluster de Différentiation

NRM : Non Relapse Mortality

CTCAE : Common Terminology Criteria for adverse Events

CSP : Cellules Souches Périphériques

IMAT : Intensity Modulated Arc Therapy

VMAT : Volumetric Arc Therapy

RCMI : Radiothérapie Conformationnelle en Modulation d'Intensité

IGRT : Radiothérapie Guidée par l'Image

TMI : Total marrow irradiation

TMLI : Total Marrow and Lymphoid Irradiation

SAL : sérum Anti Lymphocytaire

PTV : Planning Target Volume

GTV : Gross Tumor Volume (volume cible macroscopique)

CTV : Clinical Target Volume

D50 : dose médiane

DLT : excessive Dose Limiting Toxicity

CVAD : cyclophosphamide/vincristine/doxorubicine/dexamethasone

CMV : cytomegalovirus

OAR : Organes A Risque

## Introduction

Depuis le début du XIXème siècle l'Irradiation Corporelle Totale (ICT) a une indication dans la prise en charge de pathologies tumorales et bénignes.

A la fin des années 50 des études sur la greffe de moelle osseuse (GMO) sont menées par le lauréat du prix Nobel E.D. Thomas.

Ce n'est qu'à partir des années 60 que l'on commence à associer l'ICT au traitement cytotoxique comme régime de conditionnement précédant la greffe de moelle osseuse.

Initialement délivrée en bas débit et en dose unique la technique évoluera ensuite avec les connaissances radiobiologiques des tissus sains et des tissus tumoraux. L'apparition de multiples centres greffeurs dans les années 80 a multiplié les schémas d'ICT.

Depuis, l'ICT a largement été utilisée dans la greffe de moelle osseuse.

Combinée avec une chimiothérapie d'intensification elle joue un rôle important dans le conditionnement avant greffe de moelle osseuse des patients atteints d'hémopathies malignes et plus particulièrement de leucémies aiguës.

Le conditionnement est une étape préliminaire à la transplantation. Il précède l'injection des cellules saines du donneur.

Le conditionnement a une action myélosuppressive d'une part, et permet au greffon de prendre la place de la moelle osseuse. D'autre part, il a un rôle d'immunosuppression, afin d'éviter le rejet de greffe par l'organisme receveur. Enfin, il joue un rôle anti-tumoral.

Il existe différents conditionnements qui varient en fonction de leur capacité myélosuppressive ou immunosuppressive.

Nous rappelons dans un premier temps l'historique, les généralités et la place de l'ICT dans le traitement de la leucémie aiguë.

Puis, nous décrivons dans une analyse rétrospective les données cliniques et dosimétriques concernant l'ensemble des patients ayant bénéficié d'une ICT en tomothérapie à l'IUCT Oncopole, en précisant la technique utilisée.

Enfin, nous présentons une analyse prospective dosimétrique concernant dix dossiers de patients afin d'évaluer la faisabilité d'une radiothérapie ciblée des principales aires ganglionnaires associées à une escalade de dose à la moelle osseuse en tomothérapie.

## 1. Généralité concernant les leucémies aiguës

### 1.1. Définition

Les leucémies aiguës (LA) de l'adulte représentent un groupe hétérogène d'hémopathies malignes aiguës. Elles sont définies par une prolifération clonale de progéniteurs hématopoïétiques bloqués dans leur différenciation. Ces cellules tumorales sont également nommées blastes. Elles se développent dans la moelle osseuse à partir de cellules immatures, dites cellules souches leucémiques. Elles présentent un degré de maturation variable. Les cellules tumorales dérivant du clone leucémique envahissent la moelle. Elles entraînent une altération de l'hématopoïèse normale et une insuffisance

médullaire. Il s'ensuit une accumulation de cellules malignes avec envahissement consécutif de la moelle puis du sang.

En fonction de l'origine du précurseur cellulaire impliqué, de la lignée myéloïde ou lymphoïde, on distingue les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) et les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL).

## 1.2. Epidémiologie

Les LA sont des maladies rares. Elles représentent 1% des cancers.

Le pic d'incidence se situe entre 2 et 5 ans (4 à 5 pour 100 000/an). Soixante pourcent des LA sont observées chez des patients de moins de 20 ans. (1).

L'incidence globale est faible, en moyenne de 1,7 pour 100 000 habitants/an dans les pays occidentaux. Elle est considérablement variable selon le type de LA et l'âge.

### 1.2.1 Concernant les LAL

L'incidence est de 1,5 nouveaux cas pour 100 000 habitants/an, soit environ 1000 nouveaux cas de LAL par an en France.

Elle représente 80% des LA de l'enfant et 20% des LA de l'adulte, avec 2 pics de fréquence : chez l'enfant de 2 à 10 ans (75% des cas sont diagnostiqués avant 6 ans) et chez l'adulte à partir de 50 ans.

Elle est légèrement plus fréquente chez les garçons que chez les filles (1,3/1).

Les LAL de phénotype B (vs T) représentent la majorité des LAL de l'adulte. Pour des raisons thérapeutiques, les LAL-B sont considérées en quatre grands groupes, en fonction d'une part de l'âge du patient (jeune adulte/sujet âgé) et d'autre part en fonction de la présence ou non d'un chromosome Philadelphie (LAL-B Phi+/LAL-B Phi-). La proportion de LAL-B est plus élevée chez les sujets âgés (75 à 89 %) que chez les jeunes adultes (59 à 66 %). De même, l'incidence des LAL-B Phi- est plus élevée chez les sujets âgés (81 à 85 % des cas de LAL-B) que chez les jeunes adultes (64 à 78 % des cas de LAL-B).

L'incidence de LAL phi+ est en augmentation depuis 10 ans sans cause retrouvée. La LAL Phi-like est fréquente chez l'adulte jeune (20 à 25% des LAL B).

Dans la plupart des cas, aucune étiologie n'est associée à la survenue d'une LAL.

Certaines anomalies génétiques constitutionnelles prédisposent aux leucémies (trisomie 21 et ataxie-télangiectasie). Les polymorphismes du gène MTHFR, impliqué dans le métabolisme des folates, semblent moduler le risque de développer une LAL. Les toxines environnementales et des agents infectieux ont aussi un rôle à jouer. La fumée de cigarette chez les fumeurs pourrait augmenter le risque de développer une LAL après 60 ans. L'usage des inhibiteurs des topoisomérase-II augmente la fréquence de LAL.

### 1.2.2. Concernant les LAM

Les LAM sont les leucémies aiguës de l'adulte les plus fréquentes (80%). Toutefois, elles restent des cancers relativement rares, avec une incidence d'environ 3% de tous les cancers confondus. L'incidence de la LAM augmente avec l'âge. En France, l'incidence est estimée à 2,3 cas pour 100 000 habitants par an chez les femmes à 2,6 cas pour 100 000 habitants par an chez les hommes.

La sex-ratio est de 1,1 et l'âge médian au diagnostic est de 71 ans. La fréquence des LAM a tendance à augmenter, parallèlement au vieillissement de la population.

Les facteurs de risque des LAM de l'adulte sont peu nombreux. Dans une grande majorité de cas, aucune étiologie n'est retrouvée. La maladie est alors appelée « de novo ». Des chimiothérapies anticancéreuses telles que les agents alkylants ou encore les inhibiteurs de la topoisomérase-II peuvent entraîner des LAM. Des affections constitutionnelles comme la trisomie 21 ou l'anémie de Fanconi sont associées à un risque accru de LAM. L'exposition à des produits toxiques, comme le benzène ou les solvants organiques, augmente la fréquence d'apparition des LAM (2). La maladie est alors dite « secondaire », bien que pouvant présenter des caractéristiques identiques. Certaines maladies hématologiques peuvent évoluer en LAM secondaires, comme les syndromes myéloprolifératifs ou les myélodysplasies.

### 1.3. Physiopathologie

Les LA font suite à une dérégulation de l'homéostasie hématopoïétique conduisant à un blocage de la maturation des précurseurs hématopoïétiques associée à une expansion clonale.

Ce dysfonctionnement peut être lié à une expression inadaptée ou à des altérations structurales de gènes suite à des mutations ponctuelles ou à des anomalies de structure chromosomique. L'expression anormale de gènes normaux, l'expression de gènes anormaux (oncogènes ou proto-oncogènes) soit par mutation soit par fusion entre deux gènes, ou la disparition de gènes (gènes suppresseurs de tumeur) contrôlant le processus mutagène représentent les trois mécanismes principaux.

Ces anomalies génétiques induisent des propriétés tumorales les distinguant des cellules hématopoïétiques normales : blocage de différenciation, excès d'auto-renouveau et de prolifération, résistance à la mort cellulaire, dissémination, instabilité génomique, altération des voies métaboliques, migration et adhésion des cellules leucémiques.

Ces mutations sont responsables d'une activation constitutive des voies de signalisation intracellulaire, via *RAS* ou des récepteurs de type tyrosine kinase. Elles induisent ensuite un blocage de différenciation cellulaire à un stade immature et une capacité d'auto-renouveau.

#### Cas particulier des LAL à chromosome Philadelphie

Le chromosome Philadelphie est issu de la translocation réciproque entre les chromosomes n°9 et n°22, respectivement en position 9q34 au niveau du gène Abelson (ABL) codant la protéine Abl et en position 22q11 au niveau du gène BCR (pour Break point Cluster Region) codant la protéine Bcr.

On le retrouve dans la leucémie myéloïde chronique, hémopathie maligne appartenant aux syndromes myéloprolifératifs.

La protéine Abl est une protéine à activité tyrosine kinase jouant un rôle essentiel dans le fonctionnement cellulaire avec des fonctions à la fois nucléaires et cytoplasmiques.

La protéine Bcr est d'expression ubiquitaire au niveau des cellules hématopoïétiques et possède deux domaines fonctionnels essentiels. L'un d'eux assure la liaison avec l'adaptateur moléculaire GRB2 conduisant à l'activation de la voie de signalisation intracellulaire Ras jouant un rôle important dans la régulation de la prolifération, de la survie, de la différenciation, de la migration cellulaire, et de l'angiogenèse. (3)

Au niveau moléculaire, la translocation t(9; 22) induit la formation d'un gène de fusion BCR-ABL codant une protéine chimérique Bcr-Abl. (3–5). La fusion de BCR à ABL active l'activité tyrosine kinase d'ABL.

Au niveau cellulaire, cette phosphorylation, induit l'activation de nombreuses voies de signalisation cellulaire. Elle induit une prolifération excessive, une inhibition de l'apoptose, des modifications de l'adhésion cellulaire et une instabilité génétique.(3–5) .

Les LAL Phi like sont caractérisées par un profil d'expression génique similaire à la LAL BCR-ABL positive, mais ne présentent pas la t (9 ; 22). Elles présentent une altération des facteurs de transcription génique. Les altérations géniques observées dérèglent des tyrosine kinases ou leurs récepteurs.

## 1.4. Diagnostic et classifications

### 1.4.1. Signes cliniques

Les principales manifestations cliniques des LA sont les conséquences de l'insuffisance médullaire. On peut observer les symptômes du syndrome anémique (pâleur, asthénie, tachycardie, dyspnée, angor d'effort...), des infections consécutives de la leuconéutropénie ou un syndrome hémorragique secondaire à la thrombopénie.

Un syndrome tumoral peut être associé. L'infiltration tumorale peut entraîner une hypertrophie gingivale ou une infiltration des organes lymphoïdes secondaires (adénopathies, hépatomégalie, splénomégalie). Des atteintes cutanées spécifiques ou paranéoplasiques peuvent également se présenter ou plus rarement des atteintes du système nerveux central (syndrome méningé, hypoesthésie de la houppe du menton). De manière exceptionnelle, des tumeurs de localisation extra-médullaire sans atteinte hématopoïétique associée donnent des symptômes spécifiques à leur localisation.

Elle peut se révéler par des complications engageant le pronostic vital à court terme : la coagulation intra-vasculaire disséminée, la leucostase et le syndrome de lyse tumoral.

Le patient peut dans certains cas être asymptomatique, le diagnostic est alors suspecté sur l'hémogramme.

### 1.4.2. Cytologie

Les cytopénies, isolées mais plutôt associées, sont les principales anomalies de l'hémogramme faisant suspecter une LA. Une blastose circulante peut être présente, parfois responsable d'une hyperleucocytose si celle-ci est très élevée.

L'examen de référence est le myélogramme. Il doit être réalisé par ponction sternale ou iliaque. Le seuil retenu par l'OMS pour la définition de la leucémie aiguë est une blastose médullaire supérieure ou égale à 20% sur le frottis médullaire.

### 1.4.3. Immunophénotypage

L'immunophénotypage permet de confirmer la nature myéloïde ou lymphoïde de la leucémie aiguë en déterminant les antigènes de surface des cellules blastiques. L'analyse de ces marqueurs se fait par cytométrie en flux. Les cellules blastiques ont souvent un phénotype aberrant les distinguant des cellules immatures normales.

#### 1.4.4. Cytogénétique

La recherche d'anomalies chromosomiques présentes dans les cellules leucémiques est nécessaire pour la classification cytogénétique des LA. Il s'agit d'un examen essentiel au diagnostic. Elle représente un facteur pronostique majeur.

#### 1.4.5. Biologie moléculaire

Les techniques de biologie moléculaire d'amplification de l'ADN et de l'ARN par Polymerase Chain Reaction ainsi que de séquençage se sont considérablement développées. Des anomalies moléculaires récurrentes ont été mises en évidence, concernant des gènes de régulation, des processus de différenciation, de survie, de prolifération et autres mécanismes.

La détection de ces anomalies a permis de modifier la prise en charge globale des LA, à savoir:

- élaboration de nouvelles classifications pronostiques
- précision des indications thérapeutiques, et notamment de l'allogreffe de moelle osseuse en première rémission complète
- suivi de la réponse moléculaire aux traitements par détection de la maladie résiduelle (MRD)
- établissement de nouvelles thérapeutiques ciblées

#### 1.4.6. Classification French-American-British

Les LA ont longtemps été classées uniquement sur l'aspect morphologique des cellules leucémiques. La classification French-American-British (FAB), instaurée en 1976 permet de classer les LA par la morphologie des cellules leucémiques retrouvées dans la moelle osseuse et dans le sang.

Concernant les LAM, les cellules étant bloquées à un stade donné de la différenciation granulocytaire, elles sont classées par analogie avec les cellules de la myélopoïèse normale. Huit catégories sont ainsi définies, allant de 0 à 7.

#### 1.4.7. Classification OMS 2008

La classification OMS 2008 (Organisation Mondiale de la Santé) est issue d'une révision de la classification 2001. Cette classification rassemble des données cliniques, cytologiques et génétiques pour définir des entités spécifiques, sur le plan diagnostic, pronostic et thérapeutique.

Elle est devenue le système de classification des LAL le plus utilisé. Il classe les LAL en sous-type selon le type de lymphocyte (cellule B ou T), le degré de maturité des cellules leucémiques et les anomalies cytogénétiques associées.

On distingue ainsi les LAL-B des LAL-T. Par ailleurs, au sein des LAL-B une sous classification est faite selon les remaniements cytogénétiques observés contrairement aux LAL-T, pour lesquelles malgré la diversité cytogénétique l'absence d'impact clinico-biologique a amené l'OMS à ne pas les subdiviser.

### 1.5. Pronostic et traitement

Pour cette partie nous nous focalisons davantage sur les LAL de l'adulte qui représentent la plus grande partie de notre population.

C'est en effet, les principaux patients relevant d'une prise en charge par allogreffe de moelle osseuse précédée d'un conditionnement associant une ICT et un traitement cytotoxique.

### 1.5.1. Pronostic des LAL

\*Les modifications dans la prise en charge de la LAL depuis les années 2000 a permis de doubler l'espérance de vie à 5 ans qui se situe aux alentours de 60%. Les éléments les plus marquants sont l'identification de facteurs de risque, comprenant l'oncogénétique et la maladie résiduelle orientant les nouvelles indications de greffe de cellules souches hématopoïétiques, la modification des schémas de chimiothérapie des LAL T et des LAL B phi – selon des modalités plus pédiatriques et l'utilisation de thérapies ciblées telles que les inhibiteurs de tyrosine kinase pour les LAL Phi+ et le rituximab pour les LAL B CD 20+.

L'attitude inspirée de la pédiatrie, adoptée par le groupe allemand GMALL (German Multicenter Study Group for Adult ALL) et le groupe français GRAALL (Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia offre des taux de rémission de 90% et de survie à 5 ans de 55 à 60%, à une population plus âgée (jusqu'à 55 ans).

Le gain de survie à 5 ans entre le protocole GRAALL et le protocole précédant LALA94 est d'environ 25%, tant pour les sujets jeunes (15-44ans : de 40 à 63%) que pour les sujets plus âgés (45-55ans : de 23 à 49%). Le GRAALL retrouve une survie globale comprise entre 60-70% à 5 ans chez les patients jeunes LAL-B Ph- (ce qui constitue un gain de 25-50 % par rapport aux précédentes études). Le GMALL retrouve également une survie à 5 ans de 65 % pour les adultes jusqu'à 35 ans.

\*L'impact de l'âge demeure important.

On observe une chute rapide des taux de guérison à l'âge jeune adulte (AJA), avec des taux de survie globale (SG) à 5 ans de 85,8 % chez les enfants (0-14 ans), 62,2 % chez les adolescents (15-19 ans) et 52,8 % chez les jeunes adultes (20-39 ans).

La médiane de survie est de 50% à 60% pour les moins de 60 ans, chiffre qui s'abaisse à 15% pour des patients entre 60 et 70 ans et à moins de 10% pour ceux de plus de 70 ans. Ces résultats sont en partie liés à la fréquence plus importante des formes de mauvais pronostic et à la tolérance médiocre des sujets âgés aux chimiothérapies lourdes.

\*Le pronostic péjoratif conféré par la présence d'une t(9;22) a été modifié par l'avènement des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) BCR-ABL.

L'apport des ITK a permis d'améliorer les résultats chez les patients présentant des LAL phi + en améliorant le taux de RC (réponse complète) de 60-80% à 80-95%, le taux de réponse sur la maladie résiduelle (MRD pour Minimal Residual Disease) de 30% à 70%, la survie globale à 3 ans de 15-40% à 45-75% et la survie médiane actuellement aux alentours de 50 %.

### 1.5.2. Facteurs pronostiques des LAL

De nouveaux facteurs pronostiques au premier plan desquels la MRD ont été identifiés.

\*Concernant la LAL T, les facteurs péjoratifs décrits sont une hyperleucocytose supérieure à 100G/l, la génétique (caryotypes complexes, fusion PICALM –MLLT10 ou CALM-AF10), l'atteinte du système nerveux central et les phénotypes immatures.

\*Concernant, les LALB Phi-, une leucocytose supérieure à 30G/l, un phénotype pro-B CD10-, un caryotype hypodiploïde ou proche de la triploïdie, une anomalie de CRLF2, une translocation t(1 ;19) confèrent un pronostic péjoratif.

Une entité de pronostic défavorable a été identifiée appelée Phi-like ou BCR-ABL –like. Elle présente le même profil d'expression génique que les LAL Phi+, bien que dépourvues de la t(9 ;22).

\*La génétique moléculaire a un impact croissant :

- Dans les LAL T, l'activation constitutive de la voie Notch 1 par mutation de NOTCH 1 ou de FBXW 7, présente chez 75 % des patients, est associée à un pronostic favorable si elle ne co-existe pas avec des mutations des gènes RAS et PTEN.

- Dans les LAL B, les anomalies de MLL, par t(4 ;11) ou autre mécanisme et la délétion intra génique du gène IKZF1, codant pour le facteur de transcription Ikaros, sont des facteurs de risque.

\*L'impact pronostic de la MRD a été initialement démontré par les études allemandes.

- On distingue ainsi un sous-groupe de LAL T de faible risque (NOTCH1/FBXW7 mutés, RAS/PTEN non mutés, et MRD post induction < 10<sup>-4</sup>) et des patients de haut risque (NOTCH1/FBXW7 non mutés et ou RAS/PTEN mutés et ou MRD+) dont les survies respectives à 5 ans sont de 91 vs 62 % (HR = 4.2).

- Dans les LAL B la survie à 5 ans des patients présentant une anomalie de MLL et/ou IKZF 1 et/ ou une MRD + est de 79 vs 50 % en l'absence de ces critères (HR=2.78) (6).

### 1.5.3. Traitement

Le traitement de chimiothérapie des LA s'articule en deux phases. La première phase dite d'induction a pour objectif l'obtention d'une rémission complète. La rémission complète est définie par une normalisation de l'examen clinique associée à la restauration de l'hémogramme et une blastose médullaire inférieure à 5%. La deuxième phase dite de consolidation a pour but de prolonger la rémission complète afin de prolonger la survie voire d'obtenir une guérison, qui ne peut être affirmée qu'après quelques années de rémission complète.

#### 1.5.3.1 Traitement des LAL

En matière de LAL, la population des adolescents et des jeunes adultes (AJA), âgés de 15 à 25 ans a été individualisée sur la base de plusieurs études montrant que leur pronostic était meilleur sous l'effet de protocoles thérapeutique de type pédiatrique. Malgré une toxicité qui se majore avec l'âge, ces schémas sont aujourd'hui proposés jusqu'à l'âge de 35 à 40 ans. Les « sujets âgés » se définissent comme non éligibles à la greffe de cellules souches hématopoïétiques mais la limite de 55-65 ans peut être dépassée.

Les recommandations LAL 2015 du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) aux Etats Unis, distinguent les jeunes adultes jusqu'à 39 ans et 2 sous-groupes d'adultes, jusqu'à 65 ans ou au-delà. La tranche de 18-60 ans correspond à la population adulte pour la plupart des grandes études dont celle du groupe francophone GRAALL.

#### A.Traitement de l'adulte jeune ( 15 – 24 ans)

Les LAL de l'AJA ont un profil de caractéristiques propres qui expliquent en partie la chimiorésistance observée à l'adolescence dans les études pédiatriques.

La survie sans événement et la survie globale (SG) des adolescents traités dans les services de pédiatrie et dans des protocoles pédiatriques sont meilleures que celles des adolescents traités dans les services de médecine adulte (7)

Le groupe espagnol PETHEMA a rapporté son expérience chez 81 patients âgés de 15 à 30 ans souffrant d'une LAL de risque standard [leucocytes  $\leq$  30 G/l, absence de t(9;22), de t(1;19) ou d'anomalie 11q23] traités dans le protocole pédiatrique ALL-96 (8). La survie à 6 ans des patients jeunes adultes était comparable à celle des adolescents. On observait cependant une toxicité hématologique plus importante chez les jeunes adultes.

Le Japan Acute Leukemia Study Group (JALSG) a rapporté la faisabilité et l'efficacité du protocole pédiatrique ALL202-U chez 139 sujets AJA âgés de 15 à 24 ans avec LAL Phi-. La survie sans maladie et la SG à 5 ans étaient de 67 % et de 73 %, avec une tolérance comparable à celle notée dans la population pédiatrique plus jeune (9).

### Place de l'allogreffe

Devant l'amélioration des taux de survie par l'intensification de la chimiothérapie, la place de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétique (ACSH) s'est posée.

Le groupe adulte GMALL a montré le bénéfice de l'ACSH chez les patients présentant une MRD précoce élevée (10).

Dans les protocoles GRAALL-2003/05 d'inspiration pédiatrique, les seuls critères prédictifs d'un bénéfice de l'ACSH sont des critères de réponse au traitement (absence de réponse complète en 1 cure, chimiorésistance, MRD élevée).

En utilisant une autre stratification du risque, l'intergroupe UKALL-ECOG suggère, dans une cohorte importante de patients, que le bénéfice de l'ACSH dans la LAL est essentiellement observé chez les patients de risque standard, définis par un âge inférieur à 35 ans, une faible leucocytose (< 30 ou 100 G/l dans les LAL-B ou T respectivement) et l'absence de chromosome Ph (11).

La seule indication d'ACSH retenue dans le protocole GRAALL-2014 actuel est le taux de MRD, avec des seuils de  $10^{-3}$  à la rémission et de  $10^{-4}$  en cours de consolidation.

## B. Traitement des adultes (de 18 à 59 ans)

### i. Séquence thérapeutique

Schématiquement, l'obtention de la rémission complète au décours d'une cure d'induction, parfois complétée par une nouvelle cure si la réponse est insuffisante, est suivie de cures de consolidation.

En fonction des critères pronostics, la suite du traitement comporte une chimiothérapie d'entretien prolongée, ou une ACSH, ou dans certains protocoles une intensification avec ou sans support de cellules souches autologues.

La survie de ces patients a été significativement améliorée suite à l'introduction de protocoles d'inspiration pédiatrique. Ceux-ci ont la particularité d'utiliser des doses plus importantes de médicaments non ou peu myélotoxiques (corticoïdes, vincristine et L-asparaginase).

Deux approches plus modernes ont été développées :

\* le schéma hyperCVAD (cyclophosphamide/vincristine/doxorubicine/dexaméthasone) du MD Anderson Cancer Center (MDACC) repose sur l'alternance de cycles dose-intenses, l'un incluant stéroïde, vincristine, doxorubicine et bolus de cyclophosphamide, et l'autre méthotrexate et cytarabine à haute dose.

\*D'autres schémas utilisent une rotation complexe de multiples médicaments sur plusieurs mois et incluent la L-asparaginase, s'inspirant du groupe BFM (Berlin-Francfort-Munich) pédiatrique.

L'introduction de la L-asparaginase explique en partie le gain de survie entre les protocoles historiques et les plus modernes. Les lymphoblaste T pourraient être particulièrement sensibles à la L asparaginase et à la nelarabine utilisée pour les maladies à haut risque dans GRAALL 2014.

\*Les patients sont traités selon le protocole GRAALL 2014 comme suivant :

- La phase d'induction comporte des corticoïdes, une anthracycline et de la vincristine, associés à de la L-asparaginase et/ou du cyclophosphamide.

- Une fois la rémission complète atteinte, la deuxième phase du traitement consiste en un traitement de consolidation, afin de réduire le risque de rechute. Différentes stratégies existent et la décision est guidée par l'état général du patient (âge, comorbidités) et les caractéristiques cytogénétiques et moléculaires de la maladie (indications d'allogreffe en première RC ou chimiothérapie).

La chimiothérapie de consolidation comporte plusieurs cycles associant de fortes doses de méthotrexate et d'aracytine qui ont l'avantage de traverser la barrière hémato-méningée, ainsi que de l'étoposide, en association avec certaines des drogues utilisées lors de l'induction. Durant cette phase sont également réalisées des injections intra thécales (IT) triple.

- Une intensification tardive est mise en place pour les patients n'ayant pas eu de chimiothérapie de sauvetage associant un traitement par prednisone, vincristine, étoposide, daunorubicine et L-Asparaginase.

- Le traitement d'entretien est basé sur l'association 6-mercaptopurine + méthotrexate, avec réinductions mensuelles associant vincristine et prednisone pour la première année. La durée totale est de 2 ans.

- La prophylaxie du SNC pour les patients ne bénéficiant pas d'une allogreffe comprend 13 IT triple, une IT simple et des fortes doses de méthotrexate. Aucune irradiation prophylactique du SNC n'est proposée.

- En cas d'atteinte du SNC les patients reçoivent une IT simple et 12 IT triple (méthotrexate-cytarabine-depomedrol) entre la préphase, la phase d'induction et la première consolidation.

## ii. Place de la greffe de cellules souches hématopoïétique

Initialement, l'ACSH n'apportait pas de bénéfice sur la chimiothérapie exclusive, du fait de sa morbi mortalité.

Dans une série de plus de 1000 patients des groupes MRC/EOG (Royaume-Uni et Etats-Unis), comme dans une méta analyse de près de 3000 LAL Phi-, la survie n'est augmentée que pour les patients de moins de 35 ans (12).

Les patients pouvant tirer bénéfice de la greffe ont donc dû être redéfinis à la lumière des meilleurs résultats de la chimiothérapie. Trois groupes européens , GMALL (Allemagne) , PETHEMA (Espagne) et GRAALL (France) (13) ont montré que seuls les patients gardant une MRD post induction et ou consolidation élevée présentaient un gain de survie sans progression.

En couplant les résultats disponibles des protocoles GRAALL 2003 et 2005, de nouveaux facteurs pronostiques permettent de mieux discriminer les patients à haut risque de rechute et de mieux définir la place de l'allogreffe en consolidation. Seuls ces patients bénéficient d'une allogreffe dans le protocole GRAALL 2014

La nouvelle stratification pronostic doit être validée prospectivement par le futur protocole GRAALL 2015 distingue :

- des patients de haut risque (HR) définis par la présence d'au moins un des critères suivants : une délétion du gène IKZF1, une translocation t(4 ;11) et ou fusion MLL-AF4 ou autre réarrangement MLL, une MRD post-induction (MRD1)  $\geq 10^{-4}$  incluant éventuellement une cure de rattrapage pour obtenir la rémission complète. Ces patients représentent environ 23% des patients diagnostiqués chaque année avec une LAL-B Ph-
- des patients de très haut risque (THR) définis sur des critères de MRD : soit MRD1  $\geq 10^{-3}$  (avec une sensibilité d'au moins  $10^{-3}$ ) soit MRD2 (évaluée après 3 blocs de consolidation)  $\geq 10^{-4}$  (avec une sensibilité d'au moins  $10^{-4}$ ). Ces patients représentent environ 1/3 de l'ensemble des jeunes adultes diagnostiqués chaque année avec une LAL-B Ph-.

Les résultats combinés des protocoles GRAALL 2003 & 2005 montrent que c'est à ces patients que profite la réalisation d'une allogreffe. Les patients LAL-B Ph- HR et THR seront également éligibles à des études expérimentales avec de nouvelles drogues afin de permettre d'améliorer leur survie (globalement 42,6 % de rechute à 5 ans et LFS (leukemia free survival) estimée à 42,1 % à 5 ans)

- des patients de risque standard, définis comme non-HR ou non THR. Ils sont estimés à environ 44 % des patients (données GRAALL 2003 & 2005) avec une incidence de rechute estimée à 5 ans de 14,6 % et une survie sans leucémie à 5 ans de 76 %. Ces patients seront traités sans nouvel agent ni allogreffe en première rémission complète.

### iii. Place des nouveaux traitements

\*Il existe un intérêt potentiel des thérapies ciblées sur des anomalies moléculaires dans la LAL-B Phi-like. Les altérations géniques observées dérèglent des tyrosine kinases ou leurs récepteurs dont ABL1, ABL2, CSF1R et PDGFRB, susceptibles d'être sensibles à l'imatinib ou au dasatinib ; CRLF2, EPOR, IL7R et JAK1/2/3 aux inhibiteurs de JAK ou à la rapamycine ; FLT3, aux inhibiteurs spécifiques ou au ponatinib (14)

\*Une autre stratégie cible les antigènes de surface des LAL-B Phi+ comme Phi-. L'étude de phase III randomisée GRAALL-2005-R a établi la supériorité de l'association du rituximab ( anticorps monoclonal chimérique dirigé contre la molécule de surface CD20 (Cluster de différenciation 20)) à la chimiothérapie seule avec une incidence de rechute à 2 ans de 18 versus 30,5 % (p = 0,02), une survie globale à 2 ans des patients censurés à la greffe de 74 versus 63 % (p = 0,018) chez des patients de 18 à 59 ans éligibles pour l'essai (15)

### C. Traitements des patients âgés

La majorité des LAL du sujet âgé de plus de 60 ans sont des LAL-B parmi lesquelles on retrouve un tiers environ de LAL Phi+.

Le pronostic des patients LAL-B Phi- reste très péjoratif malgré un taux d'obtention de première rémission complète élevé (80-90%) mais une médiane de survie oscillant entre 7 et 15 mois. Clairement, la maladie est plus agressive que chez les jeunes adultes, en raison d'une incidence plus élevée de facteurs de mauvais pronostic, en particulier cytogénétiques, ainsi qu'une plus grande

toxicité observée avec les chimiothérapies intensives qui ne peuvent s'envisager globalement que chez les patients sans trop de comorbidités, en bon état général, et pas trop âgés (jusqu'à 70/75 ans).

L'utilisation de schémas thérapeutiques standards entraîne une mortalité importante de 25 % avec 15 % d'échecs, pouvant justifier des approches thérapeutiques adaptées à l'âge à doses réduites.

La plupart des patients reçoivent un traitement non intensif, c'est à-dire non curatif, voire palliatif avec soutien transfusionnel simple et traitement des complications infectieuses.

Les données disponibles concernant les patients incluent dans les protocoles, ce qui sous-estime largement le devenir réel de cette population.

En effet, deux études prospectives ont été réalisées en France depuis 2002 rapportées par Mathilde Hunault. La première étude a inclus 60 malades sur plus de 4 ans et la deuxième 30 malades sur 1 an et demi.

La première étude (16) retrouve un taux de RC de 82 % et une OS (overall survival : survie globale) médiane de 10 mois qui n'est pas améliorée par l'utilisation d'une forme pégylée de doxorubicine.

La mortalité en induction est nettement plus élevée chez les adultes de 45-60 ans vs 18-44 ans (12.5 vs 3.5%) de même que la mortalité en rémission non liée à la rechute (19 vs 8% à 5ans) alors que l'incidence de rechute est la même pour les deux tranches d'âge.

La seconde (17) , qui a testé l'adjonction de trois doses de L-asparaginase encapsulée dans le globule rouge (GRASPA) à la chimiothérapie, retrouve un taux de RC de 70 % et une OS médiane comprise entre 9,7 et 15,8 mois (30 % de survie globale à 2 ans), sans amélioration véritable de la survie.

Le développement de nouvelles approches utilisant des drogues moins toxiques est nécessaire.

### C. Prise en charge des LAL en rechute ou réfractaire

Les médianes de survie sont comprises entre 4 à 8 mois pour ces patients.

L'étude publiée par Emmanuelle Tavernier en 2007 rapportant les résultats des patients en rechute traités en première ligne dans le protocole LALA-94 retrouve un taux de RC de 44 % avec une survie sans leucémie de 12% à 5 ans et une médiane de survie sans leucémie de 5,2 mois pour les patients atteints de LAL (18).

Chez l'adulte jeune tout est entrepris pour obtenir une RC2 (rémission complète secondaire), afin de permettre la réalisation d'une allogreffe. Les longs survivants sont ceux qui ont bénéficié de cette séquence (RC2 puis allogreffe). Le fait de rechuter tardivement (> 18 mois du diagnostic) est aussi un facteur de bon pronostic, signant en général une chimio-sensibilité conservée.

Ainsi, le groupe GRAALL recommande actuellement de reprendre une chimiothérapie intensive chez ces patients. Pour les patients rechutant plus précocement (< 18 mois) une approche protocolaire testant de nouvelles drogues semble logique car ces patients sont en général chimio-résistants.

L'étude TOWER, randomisant blinatumomab contre chimiothérapie de rattrapage dans les LAL-B Ph-en rechute ou réfractaires, a montré : un taux de réponse de 43 %, dont 82 % MRD-, avec 17 % de patients éligibles à l'allogreffe avec une durée médiane de réponse de 6 mois, justifiant son positionnement en "bridge-to-transplant" si possible. Le blinatumomab est un anticorps monoclonal bispécifique qui se lie sélectivement à la protéine CD19, exprimée à la surface des cellules de la lignée B, et à la protéine CD3, exprimée à la surface des cellules T. Il active les cellules T endogènes et provoque l'élimination spécifique des cellules B malignes et saines exprimant le CD19.

### *1.5.3.2. Cas particulier de la LAL-B Ph+*

Le pronostic des LAL-B Ph+ (25 % des LAL de l'adulte), autrefois les plus défavorables de toutes les LAL, rejoint celui des autres formes depuis l'avènement des ITK BCR-ABL.

Il demeure cependant de nombreuses questions thérapeutiques.

Concernant la chimiothérapie, le groupe italien, prônent une réduction drastique de la chimiothérapie d'induction au profit des ITK chez le sujet âgé.

La désescalade se fait de manière plus progressive chez l'adulte jeune. En effet, les problématiques de tolérance y sont moins marquées.

Un schéma de référence est l'hyper-CVAD du MDACC. Le groupe GRAALL, quant à lui, a publié le seul essai de phase III dans la LAL Ph+, l'étude GRAAPH 2005, montrant, chez les adultes de 18 à 60 ans, la non- infériorité d'un schéma de chimiothérapie "allégée" associé à une exposition continue à l'imatinib, comparé à une chimiothérapie plus intensive couplée à des administrations intermittentes de l'ITK. Le taux de réponse moléculaire majeure de 64 et 66%, est identique dans les 2 bras. Les survies sans récurrence et survie globale étaient identiques à 5 ans à 37.1% et 45.6%. (19)

Dans l'essai GRAAPH-2014, c'est la réduction de la chimiothérapie de consolidation qui est à l'étude, comparant méthotrexate à haute dose seul et méthotrexate-cytarabine.

L'hyper-CVAD a été associé à divers ITK, avec des comparaisons historiques suggérant une amélioration au fil de l'utilisation de l'imatinib, puis de l'ITK de deuxième génération, le dasatinib (avec toutefois un risque de sélection de clones porteurs de la mutation T315I de BCR-ABL), et enfin de l'ITK de troisième génération, le ponatinib.

Ce dernier permet d'obtenir un taux de survie à 2 ans de 81 % chez 37 patients qu'il faudra confirmer avec un recul plus importants (20).

Le groupe GRAALL, après avoir testé l'imatinib, combine le nilotinib à sa chimiothérapie allégée dans l'essai GRAAPH-2014.

### Place de la greffe

Elle reste le traitement de référence, en l'absence de plateau de survie chez le sujet âgé non greffé.

L'objectif chez le sujet jeune reste de d'amener rapidement le patient à la greffe après réduction maximale de la MRD.

Il a été montré dans les protocoles GRAAPH que les patients atteignant une diminution d'au moins 3 logs du transcrite BCR-ABL après consolidation une espérance de vie identique après autogreffe. Le groupe nord-américain CALGB a confirmé l'intérêt potentiel de l'autogreffe.

L'autogreffe est un autre moyen d'intensifier le traitement de consolidation. Après un conditionnement comportant de la chimiothérapie à base d'agents alkylants et/ou une irradiation corporelle totale, un greffon de cellules souches autologues est réinjecté au patient afin de raccourcir la durée d'aplasie. Elle est réalisée si la MRD est négative signant une réponse moléculaire complète.

### Traitement d'entretien

Le traitement post-greffe est débattu, sans différence significative dans une étude allemande entre la réintroduction d'un ITK, de manière préventive systématique ou à la réapparition d'un transcrit BCR-ABL.

### 1.5.3.3. Traitement des LAM

La prise en charge des LAM est adaptée d'une part à l'âge et aux comorbidités du patient et aux caractéristiques cytogénétiques et moléculaires de la maladie d'autre part. Les comorbidités et les facteurs pronostiques sont analysés en particulier chez les sujets âgés avant de débiter une chimiothérapie intensive, en raison de l'importante toxicité liée à ce traitement. En effet, il existe un nombre non négligeable de décès précoces même si les progrès thérapeutiques de ces dernières années ont permis une réduction significative du taux de décès à l'induction (21)

#### A. Traitement d'induction

La chimiothérapie d'induction standard est une association de 3 jours d'une anthracycline et de 7 jours d'aracytine (dite « 3+7 »). Elle constitue le traitement type d'induction depuis plus de quarante ans. Les anthracyclines les plus utilisées dans le traitement des LAM sont la daunorubicine, l'idarubicine et la mitoxantrone. (22)

De nombreuses autres drogues ont été ajoutées en induction afin d'augmenter les taux de rémission complète (etoposide, fludarabine, topotecan, facteurs de croissance, etc.), avec des résultats souvent décevants sur la survie globale et une majoration de la toxicité liée au traitement (23–25).

L'adjonction de lomustine à l'association idarubicine-aracytine a permis l'amélioration du taux de rémission complète chez les sujets âgés (67% vs 58%) et l'allongement de la survie globale médiane (12 mois vs 7 mois) dans le protocole BGMT 95, bien que la survie à 2 ans ne soit pas statistiquement différente entre les bras avec et sans lomustine (26).

Lorsqu'au terme de cette chimiothérapie la rémission complète n'est pas obtenue, une chimiothérapie de rattrapage peut être proposée. Il est également possible d'orienter ces patients réfractaires sur des protocoles précoces de phase I/II ou de thérapies ciblées, en fonction des marqueurs cytogénétiques et moléculaires de la maladie(27).

#### B. Traitement de consolidation

Une fois la rémission complète atteinte, la deuxième phase du traitement consiste en un traitement de consolidation, afin de réduire le risque de rechute. Différentes stratégies existent et la décision est guidée par l'état général du patient (âge, comorbidités) et les caractéristiques moléculaires et cytogénétiques de la maladie (indications d'allogreffe en première RC ou chimiothérapie).

##### 1. Chimiothérapie exclusive

La poursuite de la chimiothérapie est une des possibilités de traitement de consolidation. Le nombre précis de cures de chimiothérapie est discuté. Des cures répétées d'aracytine à haute dose sont administrées pour un total de trois cycles généralement, voire quatre(22). Cette stratégie bénéficie particulièrement aux LAM de bon pronostic : LAM CBF (Core Binding Factor) et LAM à caryotype normal avec génotype favorable (mutation de NPM1 ou de CEBPA sans duplication en tandem FLT3-ITD) (28)

L'évolution actuelle est à la diminution de la posologie d'aracytine à une dose dite intermédiaire. Les résultats du protocole AML15 du Medical Research Council (MRC) démontre en effet qu'il n'y a pas de différence en terme de survie entre la dose intermédiaire et la haute dose d'aracytine (29).

Cette étude ne retrouve pas non plus d'avantage à la réalisation d'une poly-chimiothérapie en consolidation ou à la réalisation de plus de 4 cures d'aracytine haute dose.

## 2. Allogreffe

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques a été le traitement standard de consolidation de la LAM pendant près de 25 ans. La place de l'allogreffe en première rémission complète est débattue depuis l'individualisation de sous- groupes de LAM à faible risque en fonction des anomalies cytogénétiques et moléculaires, et devant l'importante toxicité liée aux procédures de greffe.

Trois conditions doivent être réunies pour pouvoir proposer l'allogreffe : contrôle de la maladie avec obtention de la rémission complète, absence de comorbidités ou de complication liées à la chimiothérapie et disponibilité d'un donneur géno-identique ou phéno- identique.

\*Actuellement, l'indication d'allogreffe ne doit plus concerner les LAM de génotype dit favorable. Toutefois, le suivi de la MRD pour ces génotypes favorables pourrait permettre de distinguer des sous-groupes de patients plus à risque de rechute, et d'intensifier la prise en charge thérapeutique en post induction. La place de l'allogreffe en traitement post induction reste encore à préciser.

\*Pour le sous-groupe de risque intermédiaire, les études trouvent un bénéfice à l'allogreffe, et en particulier avant l'âge de 40 ans (30). Dans l'étude de Shclenk et al. en 2008 sur 872 patients, seuls les patients ayant une mutation de FLT3-ITD ou n'ayant aucune des trois mutations (ni FLT3-ITD ni CEPBA ni NPM1) avaient un bénéfice à recevoir une allogreffe (28).

\*La place de l'allogreffe est moins sujette à débat pour les patients ayant un pronostic défavorable. Ces patients se voient proposer une greffe allogénique lorsqu'elle est possible, car elle permet d'augmenter la survie de ces malades (30,31). Malgré cette stratégie thérapeutique, ces patients gardent un mauvais pronostic en post allogreffe avec un taux élevé de rechute.

## 3. Autogreffe

L'autogreffe est un autre moyen d'intensifier le traitement de consolidation. Après un conditionnement comportant de la chimiothérapie à base d'agents alkylants et/ou une irradiation corporelle totale, un greffon de cellules souches autologues est réinjecté au patient afin de raccourcir la durée d'aplasie.

Récemment, une étude de *Cornelissen et al.* en 2015 a comparé le devenir de 760 patients traités en post induction soit par chimiothérapie, soit par autogreffe soit par allogreffe(32) . Chez les sujets ayant une LAM à risque intermédiaire, l'autogreffe est équivalente à l'allogreffe en termes de survie globale. Cependant, il y a significativement moins de rechute et une meilleure survie sans rechute chez les patients ayant bénéficié d'une allogreffe.

Dans le cadre des LAM à caryotype normal, l'autogreffe semble être une option thérapeutique pour les sujets porteurs d'une mutation de *NPM1* sans mutation de *FLT3-ITD* associée(33) . Le suivi de la MRD par biologie moléculaire pourrait permettre d'affiner la stratégie thérapeutique pour ces patients (34).

L'autogreffe a un rôle modéré dans la prise en charge des patients à risque intermédiaire ou défavorable. Elle est indiquée pour ceux n'ayant pas la possibilité de réaliser une allogreffe, en l'absence de contre-indication pour ce traitement.

## II. Historique et généralité de la greffe de moelle osseuse

### 2.1 Définition

Le terme allogreffe définit une greffe de tissu ou d'organe provenant d'un individu de la même espèce mais génétiquement différent.

La cellule souche est une cellule indifférenciée caractérisée par sa capacité de différenciation (en cellule spécialisée dans certaines conditions) et sa capacité d'autorenouveauement à l'état indifférencié.

La cellule souche hématopoïétique (CSH) est une cellule souche adulte multipotente, se trouvant dans la moelle osseuse. Elle participe au maintien de ce tissu dans un état physiologique.

L'ACSH permet l'utilisation de chimiothérapie et/ou de radiothérapie à fortes doses dans le but de réduire la maladie au minimum et de détruire la moelle osseuse du malade. Les CSH du donneur sont injectées au receveur afin de reconstituer l'hématopoïèse. Elle peut également générer un effet du greffon contre la maladie (effet GVL : Graft Versus Leukemia) par les lymphocytes du donneur.

### 2.2. Historique de l'ICT et de la greffe de moelle osseuse

La GMO et l'ICT sont liées. Dès le début du XIXème siècle, l'ICT à très faible dose (< 1 Gy) a été utilisée dans de nombreuses indications (affections dermatologiques, rhumatismes).

En 1907, Dessauer fut le premier à décrire les principes de l'ICT.

Les premières expériences cliniques eurent lieu 20 ans plus tard avec Teschendorf en 1927 et Heublein en 1932.

Les véritables recherches sur la GMO ont été menées dans les années 1950 sur l'animal avec E Donnall Thomas.

A la fin de la seconde guerre mondiale, après les explosions de Nagasaki et d'Hiroshima, les rayonnements ont fait l'objet d'un grand intérêt. Les complications hématologiques observées ont été liées aux effets des rayonnements sur la moelle osseuse. Les scientifiques ont cherché des moyens de prévenir les complications, afin de les prévenir et de les traiter.

Jacobson et surtout Lorenz et al. ont observé que la protection de la rate lors de l'irradiation (Jacobson) ou l'injection de cellules médullaires après l'irradiation (Lorenz et al.) permettaient de sauver des souris d'une irradiation habituellement mortelle (900 rads).

Dans les années 1950, les premières observations de phénomène de tolérance du système immunitaires sont décrits.

Main et Prehn en 1955, puis Trentin en 1956 ont irradié des souris à dose létale puis les ont greffées avec la moelle d'un autre individu.

Ford et al. en 1956 ont également rapporté que les cellules produites par le greffon possédaient les mêmes caractéristiques que le donneur. Ces expérimentations suggéraient que le « sauvetage » des souris irradiées était possible grâce au transfert des cellules vivantes et qu'une tolérance immunitaire suffisante à la prise du greffon est rendu possible par l'ICT.

Congdon en 1957 suggérait l'existence de CSH à l'origine de la repopulation médullaire.

Des tentatives de GMO sans conditionnement ont été proposées pour des pathologies non tumorales, réputées non fatales. Osgood en 1938, a tenté de greffer, chez une patiente de 19 ans souffrant d'aplasie des cellules médullaires d'un donneur de la même famille ABO identique. Elle est décédée d'infection au 53<sup>ème</sup> jour post-greffe. En 1957, Thomas et al. ont montré la faisabilité de la GMO chez l'homme. Les premiers travaux utilisant la GMO comme traitement des pathologies tumorales ont été publiés par Atkinson et al. en 1958 puis par Thomas et al en 1959.

Les doses administrées variaient entre 8 et 10 Gy délivrées par 2 champs opposés en Co60 avec un bas débit (0,07-0,1 Gy/min). L'équipe de Thomas a également été la première à associer des drogues cytotoxiques à l'ICT pour améliorer ses propriétés tumoricides.

Les premières dosimétries et les premières études concernant les propriétés physiques des rayonnements sur l'efficacité de la GMO étaient publiées par Webster et al. en 1959.

A la fin des années 70, sur la base de données radiobiologiques, Peters proposait de fractionner ou de diminuer le débit de la dose totale délivrée lors de l'ICT. Il souhaitait diminuer la toxicité de l'irradiation en conservant l'efficacité sur les cellules tumorales.

### 2.3. Indication de l'allogreffe

Le nombre de réalisation d'ACSH ne cesse d'augmenter depuis ces dernières décennies du fait de la multiplication des indications. L'ACSH était initialement réservée aux hémopathies malignes (leucémies aiguës myéloblastiques ou lymphoblastiques, myélodysplasies).

Les indications se sont élargies à d'autres pathologies malignes comme les lymphomes ou les tumeurs solides. Dans ces indications, elle a pour but d'éradiquer le clone malin, d'une part par myéloablation du conditionnement, et d'autre part par réaction immunologique des lymphocytes T du greffon contre les cellules tumorales.

Il existe également un vaste champ d'indication de l'allogreffe pour des pathologies non malignes. Ce traitement est indiqué pour certains déficits immunitaires sévères, ou des aplasies médullaires. Aujourd'hui, les indications comprennent des pathologies comme les hémoglobinopathies (thalassémies, drépanocytose), les maladies métaboliques comme la mucopolysaccharydose, la porphyrie ou l'ostéopétrose. L'ACSH a ici pour objectif la restitution d'une hématopoïèse déficiente (pathologique ou non fonctionnelle) par une autre fonctionnelle, ou d'apporter un système immunitaire compétent.

### 2.4.Sources cellulaires

Initialement, la moelle osseuse était la principale source de CSH. Le choix des sources cellulaires s'est étendu, permettant d'élargir les indications de greffe. A ce jour, trois sources de CSH sont disponibles : la moelle osseuse (MO), les cellules souches périphériques (CSP) mobilisées par du G-CSF, ou du sang placentaire.

#### 2.4.1. La moelle osseuse

Le prélèvement de moelle osseuse a lieu au niveau des crêtes iliaques postérieures. L'objectif est de recueillir 3 à 4.10<sup>8</sup> cellules nucléés/kg de poids du receveur, soit entre 3 et 4.10<sup>6</sup> CD34/kg de poids du receveur.

#### 2.4.2. Les Cellules Souches Périphériques

Dès 1979, une seconde source de CSH a été explorée : les cellules souches périphériques (CSP). Pour que cette source cellulaire soit recueillie en quantité suffisante, il a fallu mettre en place des techniques de mobilisation des CSH médullaires vers le sang périphérique par les facteurs de croissance

(notamment le G-CSF : Granulocyte-Colony Stimulating Factor). Le donneur doit ainsi subir plusieurs injections de facteurs de croissance et le greffon est prélevé par cytophères sur un appareil de tri cellulaire. Actuellement, il s'agit de la source cellulaire la plus utilisée.

Le recueil final de cellules CD34+ doit être compris entre 6 et  $8.10^8$  cellules/kg de poids du receveur.

#### 2.4.3. Le sang placentaire

Le sang placentaire est une source intéressante de CSH. Son prélèvement est simple et ne nécessite aucune stimulation préalable. Le sang de cordon ombilical est collecté dans les minutes suivant l'accouchement avant la délivrance (alors que le placenta est encore dans l'utérus).

Le nombre de cellules nucléées totales greffées après décongélation doit être supérieur à  $2,5.10^7$  cellules/kg de poids du receveur. Le nombre de cellules CD34+ doit être supérieur à  $2.10^5$  cellules/kg de poids du receveur.

Les greffons obtenus sont de volumes plus faibles, et contiennent moins de cellules nucléées que les greffons issus de moelle osseuse ou de CSP. Les cellules du cordon ombilical sont plus immatures et ont des capacités de prolifération plus importante que celles de l'adulte. Cette immaturité permet de réaliser des allogreffes avec une compatibilité HLA moindre : seuls les locus HLA A, B et DR sont actuellement pris en compte.

Cette immaturité permet de réduire la sévérité et l'incidence de la réaction du greffon contre l'hôte (GVH : Graft Versus Host). En revanche, la pauvreté en cellules nucléées rend la prise de greffe plus lente, et augmente le risque de rejet et d'infections. Les CSH issues du sang placentaire ont d'abord été utilisées lors de greffes allogéniques pédiatriques. Leur utilisation en greffe adulte a été permise par l'injection simultanée de plusieurs unités de sang placentaire.

## 2.5. Compatibilité

La compatibilité génétique, en particulier sur les loci HLA, entre le donneur et le receveur est un facteur critique influençant le devenir de la greffe de CSH, notamment concernant la prise de greffe et ses toxicités.

### 2.5.1. Système HLA ou CMH

Les molécules du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) sont des molécules de surfaces impliquées dans la présentation de peptides antigéniques aux lymphocytes T, ainsi que dans leur activation et action.

Il existe deux classes de molécules de CMH. Le CMH de classe I est présent sur toutes les cellules nucléées (à l'exception des cellules germinales). Il est reconnu par les lymphocytes T CD8<sup>+</sup>.

Le CMH de classe II, présent sur les cellules présentatrices d'antigène (cellules dendritiques, macrophages, lymphocytes B), est reconnu par les lymphocytes T CD4<sup>+</sup>.

Pour le CMH de classe I, on trouve principalement les gènes HLA A, B et C. Pour celui de classe II, on trouve les gènes HLA DQ, DR et DP.

Une compatibilité dite de 8 sur 8 en greffe de CSH correspond à une compatibilité sur les 2 allèles des gènes HLA A, B, C et DR. Cette compatibilité est parfois étendue aux allèles HLA DQ et DP. On parle alors de compatibilité 10/10 ou 12/12 respectivement. Pour les sangs placentaires, l'immaturité des cellules souches permet une compatibilité sur seulement 3 gènes du système HLA : HLA A, B et DR.

Le système HLA (Human Leucocyte Antigène) possède le plus fort degré de polymorphisme du génome humain. Il est difficile de trouver un individu compatible à un autre individu. Les individus d'une fratrie ont 25% de chance d'hériter des deux mêmes allèles parentaux et d'être compatibles. On parle alors d'individus géno-identiques. Un parent est quant à lui semi-identique. En effet, il possède un allèle similaire, soit un haplotype. On parle alors de compatibilité haplo-identique.

### 2.5.2. Système ABO

Le système ABO correspond aux groupes sanguins érythrocytaires. La CSH n'exprime pas le système ABO à sa surface. L'incompatibilité entre donneur et receveur sur le système ABO n'est donc pas un obstacle à la greffe allogénique. Elle représente 30 à 40% des greffes allogéniques. Cependant, elle expose à des complications particulières.

Il existe trois types d'incompatibilité du système ABO. L'incompatibilité majeure se définit par la présence d'allo-anticorps anti-ABO chez le receveur, dirigés contre les érythrocytes du donneur (par exemple un donneur de groupe érythrocytaire A ou B pour un receveur de groupe O). Elle peut entraîner un retard à la reconstitution érythropoïétique ou une érythroblastopénie, responsables d'une augmentation des besoins transfusionnels érythrocytaires. Elle peut se compliquer de réactions hémolytiques aiguës retardées dans les premiers mois suivant la greffe dues à la persistance de lymphocytes B à longue durée de vie du greffon qui sécrètent des anticorps anti-A ou anti-B. Enfin, l'incompatibilité est dite bidirectionnelle lorsqu'il existe des allo-anticorps à la fois chez le donneur et chez le receveur.

Ces complications sont prévenues par la déplétion du greffon en globules rouges. Le système ABO n'est pas déterminant dans le choix du donneur.

## 2.6. Choix du donneur

En vue d'une greffe de CSH, trois types de donneurs peuvent être utilisés : les donneurs apparentés géno-identiques, les donneurs non apparentés phéno-identiques qui, en Europe, ont une compatibilité 10/10 (ces deux catégories pouvant être regroupés sous le terme de « donneurs conventionnels ») et les donneurs dits « alternatifs ».

Parmi ces derniers, on décrit les donneurs non apparentés « mismatch » (compatibilité inférieure à 10/10), les unités de sang placentaire et les donneurs haplo-identiques.

Le donneur syngénique est un vrai jumeau du receveur.

### 2.6.1. Donneur géno-identique

Une greffe géno-identique signifie que le donneur fait partie de la fratrie du receveur.

Il s'agit d'une greffe HLA identique, le frère ou la sœur ayant hérité des mêmes haplotypes parentaux. Il existe toutefois des différences sur des antigènes mineurs. S'il existe dans une fratrie plusieurs frères et sœurs HLA identiques avec le patient, le donneur est choisi en fonction de son sexe, son âge, du nombre de grossesse si la donneuse est une femme et de manière plus anecdotique sur son statut sérologique pour le *Cytomégalovirus (CMV)* et son groupe sanguin. Un donneur géno-identique a la plus grande compatibilité HLA avec le receveur. Il s'agit donc du donneur de choix.

### 2.6.2. Donneur phéno-identique

Un donneur phéno-identique est un donneur volontaire sain non apparenté au receveur, inscrit sur les fichiers de donneurs. En cas d'absence de donneur géno-identique, il est sélectionné selon sa

compatibilité HLA 8/8 avec le receveur sur les antigènes HLA A, B, C et DR. Il s'agit de la compatibilité de référence internationale. Toutefois, beaucoup de centres de transplantation européens étendent systématiquement cette compatibilité au locus HLA DQ, réalisant une compatibilité HLA 10/10. C'est le cas pour le service de transplantation de CSH de Toulouse. Il est également possible d'étendre cette compatibilité à 12/12 en prenant compte de l'antigène HLA DP.

### 2.6.3. Donneurs alternatifs

#### 1. *Donneur incompatible*

Si aucun donneur n'est HLA compatible à 10/10, il est possible d'envisager des greffes à partir d'un donneur non apparenté possédant un certain degré d'incompatibilité sur le système HLA. Cette incompatibilité conditionne les complications immunologiques post greffe et le pronostic des patients.

#### 2. *Sang placentaire*

Le sang de cordon placentaire est une source cellulaire facilement accessible, représentant peu de risque pour le donneur. Du fait de l'immaturation des cellules souches, ces greffes peuvent être réalisées avec un plus grand degré d'incompatibilité sur le système HLA entre le donneur et le receveur. Le taux de GVH aiguë est souvent moindre par rapport aux greffes réalisées avec des CSP ou de moelle osseuse. Cependant, cette source cellulaire comporte des limites notamment chez l'adulte, à savoir une importante mortalité liée au traitement. Celle-ci est due principalement à une prise de greffe retardée, voire une non prise de greffe, du fait de greffons souvent pauvres en cellules souches CD34<sup>+</sup>. Il est d'ailleurs possible d'utiliser 2 unités de cordons placentaires en cas de richesse insuffisante d'une unité chez l'adulte. Du fait de la reconstitution hématologique tardive, le risque infectieux est également majoré.

#### 3. *Donneur haplo-identique*

Les greffes haplo-identiques sont réalisées avec un donneur familial non géno-identique. Le donneur est semi-compatible à 5/10 (ou 6/12) car il diffère du patient par un haplotype du système HLA. Au même titre que le sang de cordon, les donneurs haplo-identiques font partie des donneurs alternatifs en cas d'absence de donneur géno-identique ou phéno-identique compatible. Les premières greffes haplo-identiques réalisées ont été responsables d'une toxicité majeure, entraînant de fortes incidences de rejet et de GVH sévères.

Pour s'affranchir de la barrière HLA, il a fallu attendre les années 1990 et l'avènement de techniques de déplétion en lymphocytes T. Il existe à ce jour 2 techniques de déplétion. La première est une déplétion *in vitro* permettant une bonne prise de greffe avec une incidence faible de GVH sans immunosuppression post greffe. Cependant, la reconstitution hématologique est souvent retardée, avec un risque important d'infection et une mortalité non liée à la rechute élevée. D'autre part, ce type de préparation du greffon couteux n'est pas réalisable dans tous les centres de greffe et nécessite un plateau technique particulier.

La déplétion lymphocytaire T *in vivo* est actuellement la technique la plus utilisée. Elle est permise par l'utilisation de chimiothérapie en post greffe immédiat sans manipulation du greffon. L'utilisation de cyclophosphamide permet de réduire de manière sélective la population de cellules alloréactives *in*

*vivo*, permettant d'induire une tolérance immunologique sans perte de l'effet GVL. L'effet GVL est permis grâce aux cellules NK alloréactives sans augmentation de l'incidence de GVH.

L'équipe pékinoise de *Huang et al.* utilise une autre approche de greffe haplo-identiques avec déplétion lymphocytaire T *in vivo*(35). Cette méthode combine l'injection de MO et de CSP stimulées par du G-CSF associée à une immunosuppression intensive comportant du sérum anti lymphocytaire (SAL). Cette technique permet de moduler le répertoire des lymphocytes T alloréactifs et de diminuer la mortalité liée au traitement.

Une étude rétrospective du registre de l'EBMT (European Blood an Marrow Transplantation) comparant 335 greffes haplo-identiques à 796 greffes réalisées avec du sang placentaire démontre qu'il n'y a pas de différence significative sur l'incidence de rechute, la mortalité liée au traitement, la survie sans maladie et la survie globale entre les 2 techniques de greffes.

Ainsi, les greffes haplo-identiques sont une option alternative de greffe pour des patients n'ayant pas de donneurs HLA compatibles. Elles offrent un grand nombre de donneurs potentiels (fratrie, parents, enfants) éventuellement rapidement disponibles. Toutefois, des études prospectives comparatives et des données à long terme sont encore nécessaires pour élargir cette pratique.

## 2.7. Conditionnement

Le conditionnement précède la transplantation. Il précède l'injection des cellules saines du donneur.

Le conditionnement a une action myélosuppressive d'une part, et permet au greffon de prendre la place de la moelle osseuse. D'autre part, il a un rôle d'immunosuppression, afin d'éviter le rejet de greffe par l'organisme receveur. Enfin, il peut avoir également un rôle anti-tumoral.

Il existe différents conditionnements qui varient en fonction de leur capacité myélosuppressive ou immunosuppressive. Le choix d'un type de conditionnement diffère selon l'indication de la greffe (type d'hémopathie, statut de la maladie), le type de donneur (géno-identique ou phéno-identique), le degré de compatibilité entre donneur et receveur, la source cellulaire, mais surtout l'âge et les comorbidités du receveur.

### 2.7.1. Conditionnement myéloablatif

Le conditionnement myéloablatif répond à deux objectifs : l'immunosuppression de l'hôte nécessaire à la prise du greffon par la destruction de son système immunitaire, et la destruction des cellules hématopoïétiques de l'hôte permettant d'assurer la vacuité médullaire. Il ne permet pas de reconstitution hématologique autologue. Ce conditionnement est à la fois myélotoxique et immunosuppresseur. Le système immunitaire du patient est ensuite remplacé via le greffon par celui du donneur qui possède la faculté de lutter contre les cellules tumorales résiduelles. Par cette approche, la réaction du greffon contre la tumeur (effet GVL) est stimulée.

Ce double objectif est atteint par l'association de fortes doses de chimiothérapie de la famille des alkylants (cyclophosphamide, busulfan, melphalan), associé ou non à une ICT à 12 Gy. D'autres chimiothérapies peuvent être ajoutées, comme par exemple l'aracytine, l'etoposide ou encore le thiothepa.

Au-delà de leur impact sur l'hématopoïèse, les chimiothérapies myéloablatives ont une toxicité sur les autres organes, et sont associées à une forte mortalité liée au traitement. Du fait de cette toxicité, ce conditionnement est limité aux sujets jeunes sans comorbidité.

### 2.7.2. Conditionnement atténué

Les conditionnements à intensité réduite (RIC) diffèrent des conditionnements myéloablatifs par une réduction d'au moins 30% sur la dose des agents alkylants ou sur l'irradiation corporelle totale. (Tableau 1) La myélosuppression induite par le conditionnement est réversible même sans un support en cellules souches hématopoïétiques. Cette reconstitution hématologique est estimée dans les 28 jours suivant le traitement. Ces conditionnements atténués sont associés à une moindre toxicité.

### 2.7.3. Conditionnement non myéloablatif

Le conditionnement non myéloablatif est apparu à la fin des années 1990. Cette technique de greffe peut être également appelée « mini-allogreffe ». Ce conditionnement se base sur le principe que la destruction de la moelle du receveur par le conditionnement n'est pas indispensable à la prise de greffe. Elle serait assurée par les lymphocytes allogéniques du donneur. Ainsi, l'effet anti-tumoral, ou l'effet GVL, plus que le conditionnement, va permettre la prise de greffe. Ce conditionnement est moins toxique et peut être proposé à des patients plus âgés et/ou plus fragiles.

Ce traitement associe de produits immunosuppresseurs à une irradiation complète de faible intensité. D'autres sont composés uniquement d'associations d'immunosuppresseurs. (Tableau 1)

Il provoque moins de toxicité sévère aiguë et moins de GVH aiguë que le conditionnement myéloablatif. En revanche, le taux de rechute est plus important que pour les conditionnements myéloablatifs du fait de l'intensité réduite des conditionnements.

Tableau 1 : Exemples de conditionnements atténués ou non myéloablatifs communément utilisés (Gyurkocza and Sandmaier, Blood 2014).

Conditionnement atténué	Conditionnement non myéloablatif
ICT $\leq$ 500 cGy en une fraction ou $\leq$ 800 cGy en fractionné	Fludarabine + Cyclophosphamide + SAL
Dose totale de Busulfan $\leq$ 9 mg/kg	Fludarabine + Aracytine + Idarubicine
Dose totale de Melphalan $\leq$ 140 mg/m <sup>2</sup>	Aracytine + cladribine
Thiohepa < 10 mg/kg	Irradiation lymphoïde totale + SAL
	ICT $\leq$ 2 Gy +/- analogue des purines

### 2.7.4. Conditionnement séquentiel

Le conditionnement de type séquentiel est une association de conditionnement d'intensité réduite précédée d'une chimiothérapie intensive. Cette association permet d'augmenter l'activité anti-tumorale. Il est proposé chez des patients atteints de maladies réfractaires ou de mauvais pronostics à haut risque de rechute.

#### 2.4.2. Considération de l'ICT dans les RIC

Afin d'améliorer les résultats cliniques des doses réduites en ICT ont été associées au RIC.

Petropoulos et al. ont évalué l'efficacité et la toxicité à ajouter 9 Gy en irradiation corporelle totale en 3 fractions quotidiennes de 3 Gy au RIC par fludarabine 30 mg/m<sup>2</sup> i.v. x 4 jours et melphalan 140 mg/m<sup>2</sup> i.v. x 1 jour pour des maladies hématologiques pédiatriques avancées bénéficiant d'une allogreffe de cellules souches. Vingt-deux patients atteints LAL, six de LAM, et un d'un lymphome non hodgkinien étaient transplantés. Treize patients étaient au-delà d'une seconde rémission, et 5 bénéficiaient de leur première greffe de cellules hématopoïétiques. Ce régime associant ICT, fludarabine, melphalan permettait une allogreffe et était globalement bien toléré chez les enfants. (36). Cependant, une étude similaire réalisée chez l'adulte a dû être arrêtée de façon précoce du fait de mucites trop importantes.

#### 2.8. Indication de l'ICT dans la LAL

La leucémie aigüe lymphoïde reste l'indication principale du conditionnement par ICT en pré greffe de moelle.

Bredeson et al. ont mené une analyse prospective chez 1483 patients atteints de LAM. Ils observaient une amélioration significative de la survie globale à 2 ans de 56% vs 48% apportée par le conditionnement par busulfan vs ICT en association avec le cyclophosphamide non associée à une majoration de la TRM (Toxicity Related Mortality : mortalité liée à la toxicité) ni du risque de rechute. (37)

Plusieurs études ont comparé un régime de conditionnement avec ICT à des conditionnements sans ICT dans la LAL. Les résultats en termes de contrôle de la maladie sont améliorés par l'ICT.

Une étude prospective randomisée a comparé busulfan-cyclophosphamide+ étoposide et ICT-cyclophosphamide + étoposide chez 43 enfants atteints de LAL bénéficiant d'une allogreffe de moelle. On retrouve une amélioration de la survie sans progression à 3 ans dans le groupe traité par ICT vs 29% (p=0,03). Le taux de SG n'était pas statistiquement différent entre les deux groupes (38).

Granados et al. ont comparé chez 156 patients atteints de LAL bénéficiant d'une allogreffe un conditionnement par ICT (n=114) au busulfan (n= 42) en association avec le cyclophosphamide. Ils observaient une amélioration de l'EFS (Event Free Survival : survie sans évènement) à 6 ans dans le groupe traité par ICT de 43% (95% CI 35%-51%) versus 22% (95% CI 10%-34%) (p=0.01). On n'observait pas de différence statistiquement significative en termes de TRM à 18 mois. A 3 ans le taux de rechute était plus élevé dans le groupe busulfan de 71% vs 47% dans le groupe ICT (p=0.01).(39) .

Davies et al. dans une étude rétrospective incluant 627 patients ont rapporté une meilleure survie sans progression à 3 ans en cas de conditionnement par cyclophosphamide-ICT en comparaison avec le conditionnement par busulfan-cyclophosphamide (50% vs. 35%; p=0,005), une amélioration de la survie globale à 3 ans (55% vs. 40%; p=0,003) ainsi qu'une réduction de la TRM chez des enfants atteints de LAL bénéficiant d'une transplantation HLA identique (40)

Une étude récente de phase III (Etude FORUM), prospective, randomisée, multicentrique pour le traitement et l'optimisation du traitement des enfants atteints de LAL avec une indication d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ACSH a été interrompue précocement.

Bien que le conditionnement à la greffe par ICT et Etoposide ait montré son efficacité chez des patients atteints de leucémie aigüe lymphoïde à haut risque, il est clair que la toxicité à long terme est importante.

Cette étude avait pour objectif principal de montrer que l'absence d'ICT dans le conditionnement de greffe conduisait à une survie non inférieure chez les enfants de plus de 4 ans après l'ACSH à partir d'un donneur géno-identique ou d'un donneur non apparenté HLA compatible. Devant les résultats en faveur du traitement avec ICT l'étude a été arrêtée de façon précoce.

Ceci témoigne de l'importance du conditionnement par ICT chez les patients atteints de LAL à haut risque relevant d'une prise en charge par allogreffe.

### III. L'Irradiation corporelle totale

#### 3.1. Considération générale de l'ICT

L'ICT a été introduite dans les années 50.

Elle a pour but d'éradiquer les cellules tumorales tout comme la chimiothérapie(41)

Elle permet de traiter des sites dits sanctuaires tel que le cerveau et les testicules.

Le régime de conditionnement dans la greffe de moelle osseuse a pour but d'éradiquer les cellules tumorales grâce à son effet cytotoxique et d'éviter un possible rejet du greffon de par son effet immunosuppresseur. L'ICT est une partie importante du conditionnement pour les leucémies aiguës prises en charge par greffe de moelle allogénique.

Les conditionnements comprenant un traitement par ICT semblent aboutir à de meilleurs résultats que ceux n'en comprenant pas. (38,42–46)

Ces résultats retrouvaient une toxicité plus importante chez les patients traités par busulfan et cyclophosphamide, avec une majoration de la mortalité liée à la transplantation, de MVO, de cystite hémorragique, et de GVH chronique de grade III-IV par rapport aux patients traités par irradiation corporelle totale (69 vs 12% ;12% vs 1% ; 24% vs 8%, et 17 vs 2% respectivement).

Différents régimes de conditionnement ont été développés dans le but de diminuer la toxicité liée à l'irradiation.

#### 3.2. Considérations radiobiologiques

##### 3.2.1 Radiosensibilité

La  $D_0$  (dose nécessaire pour réduire le nombre de cellules viables de 37%) des cellules hématopoïétiques varie de 0.3 à 1.6 Gy, montrant une haute radiosensibilité. (47,48)

L'effet anti leucémique de l'ICT a été étudié sur les cellules leucémiques et a montré une grande hétérogénéité de leur radiosensibilité.

La  $D_0$  des cellules leucémiques est de 0.8–1.5 Gy, ce qui fait d'elles des cellules radiosensibles comme la moelle osseuse. Cependant des études ont rapporté des valeurs extrêmes allant de 0.3 Gy à 4 Gy. Il y a donc des différences de radiosensibilité entre les différentes lignées de cellules leucémiques (49–51).

Il a été montré que certaines cellules leucémiques avaient la capacité à réparer des lésions subléthales et des études retrouvent une amélioration de la survie des cellules leucémiques avec une irradiation hyperfractionnée (51). Ils rapportent également une sensibilité variable au fractionnement en fonction des lignées cellulaires.

Pour les LAL une haute sensibilité au fractionnement est retrouvée chez les lignées cellulaires in vitro.

Par ailleurs, une étude réalisée chez l'animal a montré une amélioration de l'effet immunosuppresseur lors d'une irradiation dose unique en comparaison avec une irradiation fractionnée (52–54).

### 3.2.2.Considération du fractionnement et de la dose

#### *A.Considération du fractionnement*

La dose totale et le fractionnement doivent être choisis en fonction du risque de rechute, des effets secondaires.

\*Une irradiation de 8 à 10 Gy en une fraction unique a été le premier régime largement utilisé (55,56). Il existait un risque de décès important principalement causé par la survenue de pneumopathie interstitielle.

\*Depuis le début des années 80, afin de réduire la toxicité notamment les pneumopathies interstitielles, et l'effet GVH plusieurs études comparant les modalités de fractionnement ont été menées. Le fractionnement permet aux tissus sains tel que les poumons la réparation des dommages cellulaires. La toxicité tardive concernant les tissus sains est étroitement liée au fractionnement (51).

Le fait de délivrer la dose de façon quotidienne ou biquotidienne ainsi que la diminution de dose par fraction permet de diminuer la toxicité tardive.

Shank et al. ont comparé dans une étude prospective non randomisée une ICT de 13,2 Gy réalisée en 11 fractions de 1,2 Gy 3 fois par jour délivrée sur 4 jours à une irradiation de 10 Gy en dose unique. Les auteurs ont remarqué même si ce n'était pas l'objectif de l'étude une réduction du taux de pneumopathie interstitielle dans le groupe fractionné de 70 contre 24% (57).

Dans une autre étude rétrospective réalisée dans 21 centres français Socie et al. ont comparé une irradiation en dose unique délivrant 10 Gy à plusieurs traitements en ICT de 12 Gy. : 2 Gy 2 fois par jour sur 3 jours, 4 Gy une fois par jour sur 3 jours. L'étude n'a pas montré de différence en survie globale, mais le fractionnement diminuait significativement l'incidence de GVH chronique (41,3% vs 22,2%,  $p=0,01$ ) et de pneumopathie interstitielle (37,5% vs. 17,7%;  $p=0,02$ ).

L'effet immunosuppresseur de l'ICT semble également étroitement lié au fractionnement. On observe ainsi un fort taux d'échec de greffe en cas de greffon dépleté en lymphocytes T après une ICT hyperfractionnée.

Il persiste une grande hétérogénéité dans les modalités de traitement. Sur 56 centres de l'EBMT de 23 pays les doses prescrites varient de 8 à 14,4 Gy avec une dose par fraction de 1,65 à 8 Gy et des débits de 2,25 à 37,5 Gy/min.

La première modalité de traitement correspondait en une irradiation dose unique délivrant 10 Gy avec un débit de 0,07 à 0,10 Gy/min. Les études ont montré que la réduction du débit de dose permettait d'améliorer la réparation tissulaire des tissus sains.

L'impact clinique du fractionnement et les résultats sur la transplantation restent controversés.

L'ICT fractionnée en 6 fractions sur une période de 3 jours a été rapportée par 2 essais :

- le premier était un essai de l'équipe de Seattle (N = 53), dans lequel 27 et 26 patients étaient respectivement traités selon le bras 10 Gy dose unique ou 12 Gy (en 6 fractions respectivement) (58). Malgré la taille limitée de l'échantillon il y avait un avantage en termes de RFS (Release Free Survival)

et d'OS (de 65% à 2 ans contre 45% ( $p=0,05$ )) en faveur du bras fractionné associé à une incidence plus faible de pneumopathie interstitielle et de MVO.

- le second essai randomisé incluait 160 patients et comparait les résultats de patients traités par une dose unique de 10 Gy à ceux qui recevaient 14,8 Gy en 11 fractions. Une meilleure OS et EFS étaient observées de même qu'une réduction de la fréquence de MVO dans le bras fractionné. (59)

Le schéma de fractionnement le plus couramment répandu est celui délivrant 12 Gy en 2 fractions quotidiennes de 2 Gy sur 3 jours. Ceci a démontré une réduction de la toxicité en comparaison avec une irradiation dose unique à 10 Gy.

L'EBMT group a donc comparé dans une étude rétrospective un conditionnement selon 3 modalités :

- Groupe 1 : 2 fractions de 2 Gy sur 3 jours
- Groupe 2 : 9 ou 12 Gy en 2 fractions
- Groupe 3 : 12 Gy délivrés en 3 ou 4 fractions.

Ils n'observaient pas de différence significative en termes de survie globale, de survie sans récurrence, et d'incidence de pneumopathie interstitielle. Cependant une incidence plus importante de cystite hémorragique et de mucites étaient observées dans le groupe 3. L'incidence de GVH chronique était également plus importante dans le groupe 2 avec un HR à 1,7 (IC 95 : 1,03-2,8 ;  $p=0,04$ ). L'incidence de cancer secondaires était plus importante à 3 ans dans le groupe 2 à 6,8% vs 1,8% dans le groupe 1 ( $p < 10^{-6}$ ). On n'observait pas de différence entre le groupe 1 et 3. Cependant, cette étude ne prenait pas en considération le débit de dose qui peut également avoir un impact sur les tissus sains.

Ainsi il semblerait qu'une ICT délivrant 12 Gy en 3 ou 4 fractions permette d'obtenir les mêmes résultats en termes de survie globale, de survie sans récurrence, et d'incidence de pneumopathie interstitielle qu'un schéma classique de 12 Gy en 6 fractions biquotidienne. Cependant, elle serait associée à une incidence plus élevée de cystite hémorragique et de mucite. (60)

### *B. Impact du débit de dose*

Le taux de pneumopathie interstitielle post transplantation varie de 7% à 35% et est associé à un taux de mortalité allant jusqu'à 75%.

Certaines études suggèrent un lien entre le débit de dose et la survenue de pneumopathie radique.

D'autres ne retrouvent pas de lien de causalité.

Les recommandations récentes du Lymphoma Radiation Oncologic Group et les protocoles cliniques recommandent de ne pas excéder un débit de dose de 15 – 20 cGy/min. Cependant les données concernant ces recommandations sont assez limitées. Abugideiri et al. rapportent dans une petite étude pédiatrique un lien entre un débit de dose  $> 15$  cGy/min et la survenue de pneumopathies (61). Carruthers et wallington ont comparé un traitement à un débit de 7,5 cGy/min à 15c Gy/min et retrouvaient un taux de pneumopathies plus élevé dans le groupe haut débit de dose . (62)

Une étude française randomisée a comparé un traitement réalisé en dose unique a un débit de 12,5 cGY/min à un traitement fractionné à 15 cGY/min. Ils n'observaient pas de différence en terme de pneumopathie cependant le schéma de fractionnement était tellement différent qu'il était difficile d'en tirer une conclusion.(63) .

Une revue internationale basée sur 932 patients dans 69 centres retrouvait un lien entre un débit  $\leq 4$  cGy/min et la réduction de pneumopathie interstitielle diffuse (PID) seulement chez les patients bénéficiant d'un traitement par méthotrexate (64)

Sampath et al. avaient rapporté les résultats de 20 études incluant 1090 patients traités selon 26 schémas de conditionnement et retrouvaient un lien entre la survenue de pneumopathie et la dose délivrée aux poumons, la dose de cyclophosphamide, l'association au busulfan mais pas le débit de dose (65)

Un essai de Ozsahin et al a comparé un traitement à 6 cGy/min et à 15 cGy/min et n'a pas retrouvé d'impact sur le taux de pneumopathie radique. Ils n'observent pas de différence en survie globale et en survie sans récurrence, en incidence de MVO, et de PID à 4 ans. Cependant, ils observaient à 4 ans que le taux de cataracte était plus élevé chez les patients traités avec des haut débit (66)

La plupart des études suggèrent une limitation du débit de dose à 15 cGy/min afin de limiter la survenue de PID post irradiation. Un avantage serait même observé en réduisant à 4 cGy/min (67). Un traitement délivrant 2 Gy en ICT à un débit de 4 cGy/min nécessite un temps de traitement de 50 minutes ce qui est difficilement réalisable dans la plupart des centres.

Gao et al. ont récemment étudié l'impact du débit de dose sur la survenue de pneumopathie radique chez des patients atteints de leucémies aiguës bénéficiant d'un conditionnement associant Cyclophosphamide +/- fludarabine et ICT à 13,2 Gy en 8 fractions biquotidienne de 1,65 Gy. Les débits de dose étaient compris entre 8,7 et 19,2 cGy/min. Ils différenciaient 2 groupes : ceux bénéficiant d'un bas débit de dose  $< 15$  cGy/min et ceux bénéficiant d'un haut débit de dose  $> 15$  cGy/min. Le haut débit était associé à un taux plus élevé de PID (29% vs 10 %  $p < 0.01$ ), à une altération de l'OS à 1 an (60 vs 76%  $p = 0.01$ ) et à une NRM (Non Relapsed Mortality : mortalité non liée à la rechute) majorée à 1 an (28% vs 15%,  $p = 0.02$ ). On observait également une augmentation de l'incidence de pneumopathie radique lorsque la durée entre 2 fractions était  $\leq 7$  h (32% vs 17 % ;  $p = 0.04$ ). (68)

D'autres éléments impactent la survenue de PID post radiothérapie tels que la dose aux poumons, le fractionnement, ou la chimiothérapie associée. Il est difficile d'évaluer l'impact du seul débit de dose en se basant sur des études rétrospectives présentant une hétérogénéité dans les schémas de fractionnement et de dose totale délivrée aux poumons.

### 3.3. Technique d'ICT

#### 3.3.1. Energie du faisceau

Lors des premières ICT les énergies étaient comprises entre 1,25 Mev (Co60) et 10 MV (accélérateurs linéaires).

De l'énergie des faisceaux dépend le rendement en profondeur et donc l'homogénéité de dose.

Les variations d'épaisseur des malades conduisaient à des distributions d'autant plus inhomogènes que le rendement est faible.

Ainsi considérant l'énergie du faisceau les recommandations étaient les suivantes :

- Utiliser préférentiellement des photons de haute énergie (pour favoriser le gradient de dose entre os et poumons)
- Traiter les patients selon l'épaisseur la plus faible (face aux faisceaux)
- Homogénéiser la distribution de dose en utilisant des compensateurs

- Utiliser éventuellement des bolus pour augmenter la dose cutanée si l'on traite avec des photons de haute énergie

### 3.3.2. Distance de traitement

Pour traiter le patient en un seul faisceau, il est nécessaire de disposer de champ d'au moins  $0,7 \times 1,7 \text{ m}^2$  et si possible de  $1 \times 2 \text{ m}^2$ . Les champs de télécobalthérapie de même que les accélérateurs linéaires, permettent de réaliser des champs de  $40 \times 40 \text{ cm}^2$ , à une distance d'1 mètre. Pour réaliser un champ de  $2 \times 2 \text{ m}^2$  une distance de plus de 5 m est nécessaire et un champ de  $1,7 \text{ m} \times 0,7 \text{ m}^2$  nécessite une distance de 4,8 mètres.

### 3.3.3. Position du patient

La position varie en fonction des centres, de la taille de la pièce, de la distance de traitement, du type de protection pulmonaire utilisée, et des mesures appliquées par chaque équipe pour améliorer la reproductibilité, l'homogénéité du traitement et le confort du patient. Le patient peut donc être traité assis ou couché, par des champs latéraux ou antéro postérieurs. (Figure 1)

La meilleure position en termes d'homogénéité de dose et de protection pulmonaire est obtenue quand le malade est couché latéralement sur un brancard. Le patient est irradié alternativement face vers la source puis dos vers la source. Cette position nécessite en revanche une durée de séance importante pour obtenir une bonne reproductibilité.

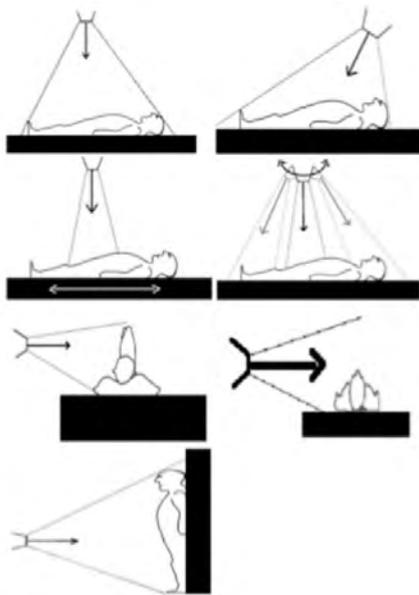


Figure 1 : positionnement du patient lors d'une ICT

### 3.3.4. L'homogénéité de la dose

Plusieurs éléments doivent être pris en compte : d'une part la densité du corps n'est pas uniforme.

En effet, l'hétérogénéité tissulaire notamment au niveau thoracique doit être considérée car le poumon est un organe critique essentiel.

Pour les irradiations antéro-postérieures des caches pulmonaires peuvent être utilisés.

L'épaisseur du corps n'est pas constante. Les rendements en profondeur varient avec l'énergie utilisée. Pour limiter cette hétérogénéité des photons de haute énergie sont utilisés.

La position du patient peut également avoir un impact. Une irradiation antéro-postérieure permet de réduire l'épaisseur de tissu irradié. La position fléchie de la tête, du cou et des membres par rapport au tronc compense leur minceur. Des équipes proposaient l'utilisation de compensateurs dans les faisceaux soit dans les régions anatomiques les plus minces soit sur le corps entier avec des épaisseurs différentes selon le volume.

La dose maximale est obtenue à des profondeurs différentes selon l'énergie des rayonnements utilisés (5 mm pour le Co<sup>60</sup>, 35 mm pour les photons de 25 MV). Le risque est donc d'obtenir un sous dosage à la peau si on utilise un rayonnement plus énergétique que le Co<sup>60</sup>.

Il peut donc être intéressant d'homogénéiser la dose à la peau en utilisant un écran en matériel équivalent-tissu par exemple du lexan (1 cm de lexan pour des photons de 10 MV). Cette technique permet de ramener la dose maximale à la peau.

### 3.3.5. La mise en place de caches

Des caches en plomb ou en alliage (Cerrobend) peuvent être utilisés notamment au niveau pulmonaire. (Figure 2). En effet, par leur faible densité ils recevraient une dose plus importante que les autres tissus en l'absence de cache. Ces protections peuvent être mises en place durant toute la durée du traitement ou partiellement.

Lawton et al., dans une étude rétrospective avaient rapporté une diminution des décès liés à des événements pulmonaires quand le temps de traitement avec cache pulmonaire était majoré de 50 à 60 % pour une dose totale de 14 Gy en 3 fractions quotidiennes sur 3 jours. (69)

En cas de traitement en position latérale les bras sont « utilisés » pour réduire la dose aux poumons.

Cependant cette pratique présente un risque de sous dosage et donc de rechute. Girinsky et al. rapportent une incidence de rechute plus importante lorsque la dose pulmonaire est limitée à 6 Gy lors d'une ICT dose unique de 10 Gy (avec un débit de 0,04 Gy/min) (70).

Il a été montré que les caches pulmonaires ou le positionnement des bras peuvent être à l'origine d'un sous dosage au niveau de la moelle osseuse du manubrium et des côtes (71,72), d'où l'intérêt de délivrer des compléments de dose à ce niveau.

Certains centres protégeant les poumons à l'aide de caches plombés apportent un complément de dose avec un faisceau d'électrons au niveau de la région thoracique en regard des caches.

Shank et al. ont rapporté une réduction de l'incidence des pneumopathies interstitielles passant de 50% lors d'une ICT de 10 Gy en dose unique à 18% pour une irradiation de 13,2 Gy en 11 fractions de 1,2 Gy sur 4 jours associé à l'utilisation d'un cache partiel. Le traitement était accompagné d'un complément de dose en électrons au niveau de la paroi thoracique (6 Gy en 2 fractions). (73).

### 3.3.6. Dosimétrie

Il n'existait pas de planification dosimétrique.

La dose de référence était celle délivrée à mi épaisseur au niveau de l'ombilic. (Figure 2)

Idéalement, les variations de dose entre les différents volumes devaient être  $\leq 5\%$  de la dose de référence.

Tout programme d'ICT devait inclure une dosimétrie dans l'air et sur fantôme afin de connaître les caractéristiques du faisceau.

Une « dosimétrie in vivo » était réalisée à l'aide de 3 outils de mesure : les chambres à ionisation, les dosimètres thermoluminescents, les dosimètres à semi-conducteurs.



Figure 2 : exemple de Patient traité par ICT en décubitus latéral avec mise en place des caches pulmonaires et réalisation d'une « dosimétrie in vivo »

### 3.4. Effets secondaires et complications

#### 3.4.1. Toxicité aigue

Les principaux effets secondaires aigus observés en cas de traitement par ICT sont les nausées et vomissements observés chez 35% à 66% des patients. Les autres effets secondaires aigus inclus diarrhée, stomatite, pneumopathie interstitielle, MVO, perte d'appétit temporaire, alopecie, parotidite, rash et asthénie.

Les effets secondaires tardifs comprennent stérilité, cataracte, cancer secondaire, altération de la croissance et des fonctions endocriniennes chez les enfants. Chez l'enfant en cours de croissance les tissus sont plus sensibles aux rayons. D'avantage d'effets secondaires sont observés.

Les premiers signes d'intolérance sont principalement les nausées et vomissements (35 à 66%), douleurs abdominales (12 à 18 %) , parotidites( 2 à 28%), mucite (51 à 76 %) , diarrhée(16 à 34%) et éruptions cutanées (0 et 11% à 1 semaine et 10 à 18 % à 3 mois) (66)

##### *a. Nausées et vomissements*

Les principaux effets secondaires aigus observés en cas de traitement par ICT sont les nausées et vomissements observés chez 35 à 66 % des patients, en général à des doses de 3-5 Gy (66,74)

Ils apparaissent dès la première séance et peuvent se majorer jusqu' à la 4<sup>ème</sup> séance (jusqu' à 6 Gy et 32 h après la première fraction).

Ils sont plus présents chez les patients jeunes de moins de 30 ans.

Pour la prophylaxie anti émétique une combinaison d'ondansétron et de dexaméthasone est utilisée (75)

Les antagonistes aux récepteurs 5-HT3 ont montré leur efficacité chez 60 à 97% des patients. L'association aux benzodiazépines et aux glucocorticoïdes peut optimiser la réponse (76)

Ceci a été décrit dans d'autres études (77,78).

*b. Xérostomie*

La sensation de bouche sèche accompagnée d'une altération du goût et une diminution de la salive se majore jusqu' à la 6<sup>ème</sup> séance (jusqu' à 10 Gy, 56 h après la première fraction).

L'incidence est comprise entre 15 et 30 % (74,79)

Une récupération complète peut être observée en cas de dose inférieure à 10 Gy. Des xérostomies définitives ont été observées à des doses de 32 Gy (80).

Les patients peuvent présenter sur le long terme des complications dentaires, une sécheresse buccale impactant la qualité de vie 1 an après la greffe de moelle.

*c. Parotidite*

Les parotidites s'observent à la 3<sup>ème</sup> fraction (soit à 4 Gy, à 24 h de la première fraction)

Elle est décrite chez 25 à 74% des patients en cas d'irradiation dose unique et chez 0 à 33% des patients en cas de traitement fractionné (66,79,81) . Le fractionnement semble avoir un effet protecteur.

Le débit semble avoir une influence sur l'incidence des parotidites à 2% à partir de 0.03 Gy/min et 12% à partir de 0.06 Gy/min (12 Gy en 6 fractions) (66)

*d. Diarrhée*

La diarrhée est moins présente en cas d'irradiation fractionnée en comparaison avec des irradiations dose unique. Dans les irradiations fractionnées il est difficile d'établir un lien entre la dose et la survenue des symptômes.

Chez les patients traités en dose unique la survenue de diarrhée se majore à des doses supérieures à 7-8 Gy. (82).

Les auteurs ont décrit une diarrhée chez 16 à 100 % des patients traités par chimiothérapie et ICT. (66,79,82,83)

Le débit influence également l'incidence de diarrhée : 16% à 0.03 Gy/min vs 24% à 0.06 Gy/min (66) sans corrélation avec la dose totale. La diarrhée peut être due à d'autres facteurs tel que la prise d'antibiotiques.

*e. Erythème*

Un érythème est observé chez environ 40% des patients (74,81).

Il survient à 8 Gy en dose unique et aux environs de 12 Gy lors d'un traitement fractionné.

*f. Céphalées*

Des céphalées sont décrites chez 25 à 80 % des patients (81,83).

*g. Pneumopathie interstitielle*

Parmi les complications de l'ICT, la PID est une des plus fréquentes limitant la dose. Elles surviennent pour 90% des patients entre le 1<sup>er</sup> et le 7<sup>ème</sup> mois post irradiation avec un pic d'incidence observé entre le 2<sup>ème</sup> et le 3<sup>ème</sup> mois. (65).

Les conditionnements par cyclophosphamide seul ont montré une incidence moins élevée de décès liés aux pneumopathies interstitielles en comparaison avec les conditionnements comprenant une ICT(64,84).

L'incidence de pneumopathie interstitielle dans les conditionnement par ICT varie de 6 à 30% (44,46,66,85,86).

Le traitement fractionné est moins toxique qu'une irradiation dose unique (57,87,88).

L'incidence de PID est réduite en cas d'irradiation fractionnée passant de 45 à 13 % de même que la léthalité liée aux pneumopathies interstitielles de 4 contre 26% (88).

Plusieurs études sont en faveur de ces résultats (57,88–91).

Une irradiation fractionnée au-delà de 15 Gy est à l'origine d'une incidence majorée de PID (92).

Dans une méta analyse de 20 études comprenant 26 régimes de conditionnements différents Sampath et al. ont identifié une dose aux poumons, une dose totale, une dose par fraction, une dose de cyclophosphamide et une utilisation du busulfan comme facteurs prédictifs de PID. La D50 (dose médiane soit la dose reçue par 50 % du volume) associé à 120 mg/kg de cyclophosphamide est de 8,8 Gy et de 10,6 Gy sans chimiothérapie (65) .

Volpe et al., dans une étude rétrospective ont rapporté une augmentation du taux de complication pulmonaire léthale de 3,8 à 19,2% quand la dose moyenne aux poumons était de  $\leq 9.4$  Gy vs.  $>9.4$  Gy (93).

Le groupe de Toronto a rapporté une dose seuil de 8 Gy lors d'irradiation corporelle totale.

Van et al. décrivent une incidence de pneumopathie interstitielle de 5% à 8.20 Gy , de 50% à 9.30 Gy et de 100% à 10.60 Gy (94).

Barett et al. suggèrent une dose seuil de 8 Gy aux poumons. Entre 8 et 10,5 Gy il semblerait que le débit de dose affecte l'incidence d'IP (95).

Weiner et al. ont également rapporté que l'âge ainsi que le débit de dose étaient des facteurs de risque de pneumopathies (64).

#### Autres facteurs de risque

D'autres éléments tels que la survenue d'une GVH, une infection à CMV, bactérienne ou fongique interviennent dans la survenue d'une pneumopathie interstitielle.

Des PID sont également observées chez des patients subissant une transplantation sans conditionnement par ICT (96,97).

Dans de nombreuses études plus de la moitié des PID sont causées par des infections. De plus, les agents viraux sont responsables d'une grande partie des pneumopathies interstitielles idiopathiques.

Certains auteurs considèrent que la survenue de GVH est la principale cause de PID. (64,66).

#### *h . Maladies veino-occlusives hépatiques*

Les MVO représentent un effet secondaire potentiellement léthal. La définition de la MVO est principalement clinique associant douleur hépatique et ictère.

Elle est observée chez 8,9% des patients bénéficiant d'une allogreffe et chez 3,1% des patients autogreffés.

Elle peut se présenter selon plusieurs degrés de gravité allant de modérée et réversible à une défaillance multiviscérale pouvant conduire au décès (98–101).

Elle a été décrite dans certaines études concernant jusqu'à 60% des patients suite à une allogreffe. Elles sont responsables de 5 à 10% de décès dans des séries utilisant des traitements combinant radiothérapie intensives et chimiothérapie(89,102).

Une méta analyse de 135 études rapporte une incidence moyenne de MVO de 13,7% dans les transplantations de cellules souches. Certaines études rapportent des MVO lors de conditionnement réalisé sans ICT.

#### *i Physiopathologie*

Elle correspond à une oblitération fibreuse des petits vaisseaux hépatiques.

La MVO est due à l'atteinte des cellules endothéliales sinusoidales et des hépatocytes de l'acinus hépatique, la région entourant la veine centrale (100,103).

Une libération de cytokine est observée, une atteinte endothéliale, une activation hémostatique, une fibrose hépatocellulaire, une occlusion vasculaire avec une obstruction sinusoidale.

L'ensemble conduit à une insuffisance hépatique à un syndrome hépatorénale à une défaillance multiviscérale et à un potentiel décès.

#### *ii. Facteurs de risque*

Elle est plus fréquente suite à une allogreffe.

Certaines équipes rapportent une diminution de l'incidence avec un débit inférieur à 6 cGy/min chez l'animal et dans des études rétrospectives. Certains investigateurs ont insisté sur l'impact de la dose unique en comparaison avec une ICT fractionnée (88,89,104,105).

Des auteurs ont rapporté des données contradictoires concernant la pertinence de la prophylaxie par héparine pour la MVO. (106).

Ils ont également montré que les facteurs de risque les plus significatifs favorisant la MVO sont un âge élevé, et un antécédant d'hépatite majorant par 3 à 4 le risque de développer une MVO (100).

#### *iii. Diagnostic*

Le gain de poids ainsi que le taux plasmatique de bilirubine dans les deux premières semaines suivant la greffe de moelle peuvent être considérés comme des facteurs prédictifs de MVO (98).

McDonald et al. ont établi des critères cliniques pour diagnostiquer une MVO : une bilirubine  $\geq 2\text{mg/dL}$ , une hépatomégalie ou une douleur du quadrant supérieur droit, une ascite avec ou sans prise de poids inexplicée  $> 2\%$ .

#### *h. Complications neurologiques*

Les complications neurologiques s'observent chez 11 à 59% des patients bénéficiant d'une greffe de moelle. Elles incluent des hémorragies, des infections fongiques et des neuropathies périphériques.

L'encéphalopathie est principalement liée au sepsis et à l'usage de traitements sédatifs.

Une étude a retrouvé une corrélation entre une ICT à 12 Gy et la survenue d'effets secondaires neurologiques dans les 100 jours suivants une transplantation. Aucune corrélation n'avait été retrouvée au-delà (107).

#### *i. Toxicité rénale*

La toxicité rénale des ICT a été rapportée dans plusieurs études, avec une incidence allant de 3 à 43 % pour une dose totale de 12 à 14 Gy (108–110).

Miralbell et al. ont trouvé une relation significative entre la dose de l'ICT et la dysfonction rénale. Elle serait également favorisée par un effet GVH. Ils suggèrent que la dose délivrée aux reins ne doit pas dépasser 10 Gy afin de limiter la toxicité rénale (109).

D'autres éléments tels que le jeune âge, l'utilisation de certains médicaments tels qu'un aminoglycoside ou la vancomycine peuvent être associés à une décroissance de la filtration glomérulaire rénale. (111).

#### *j. Risque infectieux*

Le risque est majoré par les neutropénies sévères, et les atteintes cutanées.

Suite à une ICT le risque est majoré du fait de la toxicité intestinale et de la plus grande immunosuppression.

Les facteurs de risque d'une infection à CMV sont la séropositivité.

En cas de séronégativité, le risque est majoré si le donneur est séropositif ou s'il bénéficie d'une transfusion CMV+. Elle peut se manifester par une pneumopathie interstitielle, une encéphalite, une hépatite, une neutropénie, une thrombopénie, une altération de l'état général, une hyperthermie, un malaise ou une arthralgie. Le traitement correspond au ganciclovir et à une immunoglobuline anti CMV.

#### *k. Fatigue*

La fatigue est un syndrome difficile à définir. Il est clairement établi dans la chimiothérapie.

Il est multifactoriel comprenant l'anémie, la diminution des apports alimentaires, l'altération de la mobilité et des performances physiques du patient.

Durant la radiothérapie on observe une incidence croissante de la fatigue diminuant progressivement à l'arrêt de la radiothérapie.

Deux tiers des patients ressentent la fatigue (112).

D'autres toxicités aiguës peuvent s'observer comme une cystite hémorragique concernant 10 à 60% des patients et observée de 48 à 72 h post transplantation ou une hémorragie alvéolaire diffuse concernant 2,5 à 10% des patients (avec une mortalité de 50-80%).

### 3.4.2. Toxicité tardive

La toxicité tardive est celle observée à partir de J100. Les effets tardifs inclus cataracte, infertilité, troubles hormonaux, toxicité osseuse (ostéoporose), retard de croissance, toxicité rénale ou cancer secondaires (86,93,113–120).

#### a. Cataracte

La cataracte est un effet secondaire tardif fréquent des conditionnements par ICT. On l'observe chez 30 à 40% des patients traités par ICT.

Dans une étude rétrospective, l'incidence à 10 ans de cataracte était estimée à 50%, avec un taux significativement plus élevé lors des ICT en dose unique (60% en ICT dose unique, 43 % en ICT ≤6 fractions et 7% en ICT >6 fractions ;  $p < 0.0001$ ). L'incidence était significativement plus faible à un faible débit ( $< 0,04$  Gy/min) à 30% contre 59% à un débit élevé ( $> 0,04$  Gy/min).

L'héparine dans la prophylaxie des VOD serait un facteur protecteur puisque l'incidence des cataractes diminuait de 55 à 33% ( $p=0.04$ )(121).

#### b. Atteinte osseuse

Une atteinte osseuse suivant un conditionnement par ICT, incluant l'ostéoporose a été décrite comprise entre 4 et 31.6% (122–124).

Un âge avancé et un traitement immunosuppresseur prolongé sont des facteurs de risques de déminéralisation osseuse (123) de même qu'un effet GVHD chronique (125).

Le traitement par biphosphonate semblerait prometteur avec une amélioration de la densité minérale osseuse dans certains sites et une réduction de la déminéralisation ou de la perte osseuse (126,127).

Le bénéfice est perdu à l'arrêt du traitement par biphosphonate (127).

L'incidence d'ostéonécrose est de 3 à 12% chez les patients traités par ICT.

Deux études de cas contrôlé ont rapporté une relation significative entre l'ICT et l'incidence d'ostéonécrose avec un odds ratio (OR) de 3.2 (CI 95%: 1.1–9.7) et 5.73 (CI 95%: 2.38–13.83). Elle est fortement liée à l'usage de stéroïde avec un OR de 14.4 (CI 95%: 2.8-73.2)(116,122,125,128,129).

#### c. Atteinte de la fonction endocrinienne et de la croissance

L'ICT est connue pour être associée avec des altérations de la croissance, des fonctions endocriniennes et une déficience en hormone de croissance (119,130–132).

##### Impact sur la croissance

Il existe une diminution significative de la taille chez l'enfant après une ICT à 9-10 Gy en dose unique ou à 12-14 Gy délivré en 6-8 fractions. L'impact sur la taille à 3 ans est plus important lors d'une irradiation en dose unique (119,133).

Sanders et al., dans une étude prospective ont démontré que le traitement par hormone de croissance améliorerait de façon significative la taille des enfants jusqu'à l'âge de 10 ans (134).

Il ne permet pas cependant de pallier à la croissance dissociée du rachis (135).

### Atteinte de la fonction thyroïdienne

Parmi les troubles endocriniens suivant une greffe de moelle, la dysfonction thyroïdienne est fréquemment rapportée, dans des études rétrospectives, avec une incidence allant de 16 à 57%. (136–140)

Le fractionnement a permis une réduction des troubles de la fonction thyroïdienne (137). Le risque d'hypothyroïdie persiste à vie.

Des études ont rapporté une incidence identique entre les conditionnement avec ICT et ceux sans ICT (138,139) .

### Insuffisance gonadique

La croissance à la puberté dépend de l'interaction entre le taux d'hormone de croissance et le taux de stéroïde. Il faut être attentif à la fois à la croissance et à la maturation sexuelle à la puberté.

L'ICT et les agents alkylants tel que le busulphan et cyclophosphamide ont un effet sur les gonades.

Une supplémentation en stéroïde est recommandée tant pour éviter des problèmes psychologiques que pour les troubles de croissance.

Le retour de la fonction ovarienne et de la fertilité est très rare. La survenue d'une grossesse normale est de plus compromise par une diminution de la vascularisation utérine et de la croissance utérine à la puberté (141).

Chez les hommes très peu récupèrent une spermatogénèse (142)

L'infertilité chez les femmes et les hommes est aussi rapportée comme une dysfonction endocrinienne (51) .

Claessens et al. ont rapporté que 59% des patients expérimentaient une altération de leur rapports sexuels , avec 47% des hommes présentant des dysfonctions érectiles et 53% des femmes ayant une sécheresse vaginale (143).

Par ailleurs, on observe une majoration du risque cardiovasculaire et métabolique, d'hypertension, de diabète en comparaison avec les patients traités par chimiothérapie seule.

### *d. Cancers secondaires*

Dans une étude rétrospective Curtis et al ont rapporté chez 19299 patients bénéficiant d'une greffe de moelle 80 nouveaux cas de cancer contre 29 ,8 attendus dans la population générale.

Le risque de tumeur solide était de 2 ,2% à 10 ans post greffe et à 6,7% à 15 ans. Les différences observées étaient statistiquement significatives mais l'implication clinique restait faible.

Le risque était significativement majoré pour les mélanomes malins (ratio observé par les cas attendus dans la population générale (5,0) et cancers de la cavité buccale (11,1), du foie (7,5), du cerveau et système nerveux central (7,6), de la thyroïde (6,6), des os (13,4), du tissu conjonctif (8,0).

De plus, une analyse multivariée de ces données rapporte que le risque de développer un cancer secondaire est augmenté en cas d'irradiation fractionnée au-delà de 14 Gy (RR= 4,4, CI 95% : 1,1 – 10,1).

Les résultats ont également montré que les enfants bénéficiant d'une greffe étaient davantage susceptibles de développer un cancer secondaire par rapport aux adultes(117) .

Par ailleurs, le risque de développer un second cancer était significativement plus élevé chez les patients recevant plus de 10 Gy. (117).

Socié et al. ont publié des résultats similaires dans une cohorte de 3182 enfants allogreffés pour une leucémie aiguë (144).

Il y aurait également un risque accru de développer des maladies hématologiques secondaires notamment des leucémies aiguës myéloïde et des myélodysplasies.

#### *e. Altération de la qualité de vie*

Deux études rétrospectives ont rapporté que les patients subissant un conditionnement par ICT pour une greffe de moelle osseuse présentaient une altération de leur qualité de vie.

Cependant, ces études ne permettaient pas de déterminer la contribution spécifique de l'ICT dans l'altération de la qualité de vie.

Claessens et al. ont rapporté une altération de la qualité de vie chez 44% des patients subissant une ICT avec 41% impactés dans leur travail.

La toxicité est également liée aux autres traitements concomitants.

### 3.4.3. Effet GVH

L'effet GVH aigu ou la réaction du greffon contre l'hôte est une complication majeure de l'allogreffe, avec une incidence de 40 à 60% en cas de transplantation HLA identique et plus fréquente après une transplantation d'un donneur non compatible.

On distingue la GVH aiguë (dans les 100 jours post-greffe) de la GVH chronique (après J100).

#### A. La GVH aiguë

La GVH aiguë correspond à une réaction inflammatoire par activation des lymphocytes immunocompétents du donneur contre l'hôte. Les organes cibles de la GVH aiguë sont la peau (éruptions plus moins étendues voire épidermolyse bulleuse), le tube digestif (diarrhées), le foie (cholestase), les poumons (pneumopathies interstitielles) et occasionnellement les yeux et de la muqueuse buccale.

On observe souvent un rash cutané, une diarrhée, une élévation de la bilirubine. Il est souvent associé avec des infections récurrentes. Le risque de mortalité varie avec le stade et le grade de la GVH.

Elle se manifeste dans les 2 à 42 semaines suivant la transfusion de cellules souches.

Une forme hyper aiguë de GVH peut s'observer dans les 2 premières semaines suivant une allogreffe et elle est souvent liée à une incompatibilité HLA majeure ou à une prophylaxie inadaptée. Elle peut être rapidement fatale.

Il s'agit souvent d'un grade III à IV avec une atteinte cutanée fulminante associé à un syndrome pulmonaire nécessitant un traitement par stéroïde urgent.

En 1974, Glucksberg (145) a publié la première classification de l'effet GVH aigu, modifié par Thomas et al en 1975. Elle permet de définir des grades de GVH aiguë en fonction de stades de gravité des atteintes des organes cibles et du performans status du patient (Tableau 2).

Le grade I signe une GVH mineure. On parle de GVH modérée pour le grade II. Les GVH de grade III et IV sont sévères et engagent le pronostic vital.

La survie à 5 ans est de 25% des patients en cas de grade III et de 5% pour un grade IV.

Tableau 2 : Stades et grades de gravité en fonction de l'altération des organes cibles

	Peau	Foie	Tube digestif	
	<b>Absence d'éruption</b>	<b>Bilirubine &lt; 2 mg/dl</b>	<b>Aucune atteinte</b>	
<b>Stade 1</b>	Eruption maculopapuleuse < 25% de la surface corporelle	Bilirubine entre 2 et 3 mg/dl	Diarrhée > 500 ml/jour	
<b>Stade 2</b>	Eruption maculopapuleuse : 25% à 50% de la surface corporelle	Bilirubine entre 3 et 6 mg/dl	Diarrhée > 1000 ml/jour	
<b>Stade 3</b>	Erythrodermie généralisée	Bilirubine entre 6 et 15 mg/dl	Diarrhée > 1500 ml/jour	
<b>Stade 4</b>	Epidermolyse bulleuse Desquamation	Bilirubine > 15 mg/dl	Diarrhée > 1500 ml/jour, douleur abdominale sévère +/- iléus	
<b>Grade I</b>	1 à 2	0	0	0
<b>Grade II</b>	1 à 3	1	1	Discrète
<b>Grade III</b>	2 à 3	2 à 3	2 à 3	Marqué
<b>Garde IV</b>	2 à 4	2 à 4	2 à 4	Sévère

## B. La GVH chronique

La GVH chronique survient généralement au-delà des 100 jours suivant une greffe notamment en cas de conditionnement standard myéloablatif. Néanmoins, des manifestations cliniques propres à la GVH chronique peuvent apparaître avant J100 et éventuellement coexister avec une GVH aiguë. Une conférence de consensus internationale sous l'égide du National Institutes of Health (NIH) a permis de

mettre en place une nouvelle classification sur des critères cliniques. La classification du NIH permet de mieux définir le pronostic des patients atteints de GVH chronique.

Elle peut toucher tous les organes :

- La peau (sclérodémie, lichen)
- Le foie (cholestase ictérique)
- Les Glandes lacrymales et/ou salivaires
- La Muqueuse buccale (lichen)
- Le Poumon (pneumopathie organisée)
- Le Tube digestif (malabsorption)
- Les Muscles
- Le Système immunitaire

Le tableau clinique est plus polymorphe et s'apparente à une maladie de type auto-immune (manifestations de type sclérodémie, cirrhose biliaire primitive, bronchiolite oblitérante, syndrome de Gougerot-Sjögren).

On distingue deux formes : limitée (cutanée localisée +/- hépatique, de bon pronostic) ou extensive associée à une mortalité plus élevée.

La GVH chronique est associée à un plus faible risque de rechute en raison de l'effet GVL et est associée à de forts taux de rémission.

Elle survient pour 33% des allogreffes HLA identique, pour 49% des génoidentiques, chez 64% des phénoïdentiques et pour 80% des greffes non HLA identiques.

Elle reste la seconde cause de décès après la rechute chez les patients bénéficiant d'une allogreffe, responsable de 14% et 13% des décès suite à une greffe HLA incompatible et compatible (146).

### C. Physiopathologie

Les lymphocytes du donneur prolifèrent et se différencient au contact des antigènes de l'hôte.

La phase **afférente** correspond à une réaction inflammatoire amplifiée conduisant à la présentation des antigènes, à l'activation des lymphocyte T, à leur prolifération et à leur différenciation clonale.

Cette inflammation est favorisée par l'atteinte des tissus faisant suite au conditionnement.

La phase **efférente** correspond à la sécrétion de lymphokine par les lymphocytes T à la destruction des cellules de l'hôte et au recrutement d'autres cellules immunocompétentes.

Enfin, la **phase effectrice**, une cascade complexe de cellules multiples et d'effecteurs de l'inflammation conduit à une phase d'inflammation à l'origine de dommage tissulaire. Elle peut conduire à une défaillance multiviscérale.

Une greffe T déplétée diminue le risque de GVH mais augmente le risque de rechute.

Le traitement repose sur une corticothérapie à forte dose à plus de 2 mg/kg, de la cyclosporine ou des immunoglobulines.

La GVH chronique correspond à un processus d'alloimmunité impliquant les antigènes mineurs du système HLA soit un processus auto immun.

#### D. Facteurs de risque

Les facteurs de risque incluent l'incompatibilité HLA, un âge élevé chez le donneur et le receveur, la disparité de genre, des donneurs femmes multipares, le sexe opposé, une prophylaxie inefficace, l'intensité du régime de conditionnement notamment la dose de l'ICT et la nature, la source du greffon (147,148).

Plusieurs études continuent à lier l'altération des tissus au développement d'un GVH intestinal. L'intestin contient des cellules paneth régulant le microbiote et des cellules du système immunitaire. Les dommages de l'épithélium intestinal entraînent une libération de bactérie et une altération du microbiote intestinal à l'origine de la propagation de la réponse immunitaire. La libération de cytokines suivant l'allogreffe atteint ces cellules induisant une dysbiose intestinale, suspectée d'être un élément favorisant de la GVH intestinale (149).

L'environnement infectieux participe à la présentation des antigènes par les micro-organismes infectieux.

On peut le prévenir en s'assurant de la compatibilité HLA et avec une décontamination orale et intestinale en traitement prophylactique.

### 3.5. Nouvelles techniques d'irradiation : considérations techniques et cliniques

Initialement, le seul moyen de réaliser une ICT était d'irradier un patient dans sa totalité par différentes techniques employant plusieurs faisceaux statiques conjoints (150,151).

Avec les techniques modernes de radiothérapie, la distribution de dose sur les organes cibles peut être optimisée tout en réduisant la dose aux organes critiques.

C'est par le biais de cette hypothèse de traitement que la modulation d'intensité (RCMI) et la radiothérapie guidée par l'image (IGRT) sont devenues récemment sujets de vive discussion dans le domaine de l'irradiation corporelle totale. La possibilité de pratiquer un traitement hautement conformationnel avec une irradiation homogène des volumes cibles avec une géométrie complexe, tout en réduisant la dose délivrée aux organes définis comme non-cible, est désormais un enjeu thérapeutique réalisable.

La radiothérapie conformationnelle permet grâce au scanner de modéliser en 3 dimensions le volume à irradier en incluant les marges de sécurité autour des organes.

La radiothérapie conformationnelle en modulation d'intensité (RCMI) est une méthode de traitement basée sur la modulation de la fluence des champs de traitement c'est-à-dire la quantité de photons par unité de surface des faisceaux en cours de séance. Elle est rendue possible par les mouvements de lames du Collimateur Multi-Lames. Elle utilise des faisceaux d'intensité différente dans un même champ dans le but de produire plus de degré de liberté dans la répartition de la dose.

Ces modulations de faisceaux sont programmées avec des logiciels spécifiques qui utilisent des techniques de planification inverse. La planification inverse correspond à l'optimisation de la fluence des faisceaux à partir des contraintes dosimétriques et des pondérations fixées à ces contraintes.

La RCMI nécessite un accélérateur classique avec Collimateur Multi-Lames équipé d'un système d'imagerie embarquée.

Les techniques de modulation d'intensité peuvent être divisées en 2 groupes : celles utilisant des faisceaux stationnaires appelées techniques « step and shoot » et « sliding window » et les techniques utilisant un déplacement continu de la source de rayonnement autour de l'isocentre selon un ou plusieurs arcs, appelées IMAT pour « Intensity Modulated Arc Therapy » et VMAT pour « Volumetric Arc Therapy ».

Le VMAT (irradiation avec modulation d'intensité volumétrique par arcthérapie) est une technique qui permet une irradiation sur 360° avec une adaptation continue de la position des lames du collimateur de l'accélérateur linéaire, en fonction de l'angle de l'incidence du faisceau par rapport au volume à irradier.

La tomothérapie hélicoïdale permet également de réaliser une radiothérapie en modulation d'intensité.

La radiothérapie guidée par l'image permet d'optimiser la délivrance de la dose et de prendre en compte les variations anatomiques (déplacements et déformations) survenant entre ou pendant les séances d'irradiation.

La radiothérapie guidée par l'image permet en effet, grâce à de multiples modalités techniques d'imagerie associées à l'accélérateur, de localiser les volumes cibles au moment de la séance d'irradiation et d'effectuer d'éventuels déplacements si nécessaire. Ces techniques devraient être capables de garantir une meilleure sécurité des traitements permettant le repositionnement correct quotidien du patient, voir la détermination et la quantification de la distribution de dose après les séances d'irradiation.

### 3.5.1 La RCMI de type VMAT

Une étude a évalué la faisabilité d'une ICT en VMAT chez 7 patients.

Le PTV (Planning Target Volume) correspondait au corps entier qui devait être divisé en 8 segments avec plan de traitement multi isocentrique. Dans un premier temps une optimisation de dose était réalisée pour chaque segment puis tous les éléments étaient calculés dans un plan de traitement global afin d'obtenir une distribution de dose au corps entier. Le temps de traitement était de 2h le premier jour puis d'1h30 les jours suivants. Les organes non cibles étaient les poumons et les reins.

Ils observaient une réduction de la dose reçue aux poumons de 13 à 27%.

Chez un patient présentant une insuffisance rénale, la dose moyenne aux reins était réduite de 43-52% (152).

### 3.5.2. La RCMI hélicoïdale

La tomothérapie hélicoïdale permet également de réaliser une radiothérapie en modulation d'intensité en particulier pour de gros volumes d'irradiation.

La tomothérapie avec radiothérapie adaptative intégrée est un nouveau moyen de réaliser la RCMI et correspond littéralement à une thérapie en coupe.

Elle correspond à la combinaison d'un scanner hélicoïdal et d'un accélérateur linéaire. Une dose hélicoïdale est délivrée par un gantry en rotation sur 360° tandis que le patient est déplacé sur une table horizontale comme dans un scanner.

La source de rayon tourne continuellement autour du patient tandis que la table bouge perpendiculairement à la source. La source est délivrée sous forme de spirale. Les rayons sont modulés par un collimateur multi-lame.

Le champ maximal de la tomothérapie est limité à 60×160cm (153), ce qui impose un traitement en 2 segments pour la plupart des patients. Ainsi, le patient est traité en deux temps : tête en premier puis pieds en premier. Il conviendra donc de gérer une zone de jonction.

### 3.5.3. La reproductibilité du positionnement du patient

La précision du traitement en IMRT implique que le positionnement du patient soit identique d'une séance à l'autre.

La radiothérapie guidée par l'image (IGRT) est réalisée quotidiennement.

La plupart des équipes réalisent un Megavoltage CT (MVCT) du pelvis, de la tête et de la région du cou pour la fusion avec le scanner de traitement (154–158).

Cependant, ils ne peuvent remédier à la problématique du repositionnement quotidien que partiellement, avec la possibilité de corriger les mouvements interfraction, mais pas ceux qui surviennent pendant la séance d'irradiation elle-même. En effet, on ne peut pas considérer l'organisme comme une entité statique. Or, l'IGRT demande des temps de traitements assez longs pouvant malheureusement altérer la précision sur laquelle se basent ces techniques.

La durée moyenne de l'irradiation est estimée à 50 minutes et la durée totale du patient dans la salle de traitement à une heure et demie (154).

Il est nécessaire d'avoir des systèmes d'immobilisation précis et reproductibles afin d'éviter au maximum les mouvements du patient.

Le patient est en position de supination avec les bras immobilisés le long du corps.

Un système de contention ORFIT thermoplastique avec un système d'immobilisation pour le thorax, la tête avec un masque 5 points ouvert pour la face, et les épaules est utilisé (154).

### 3.5.4. Concept de TMI/TMLI

Avec la venue de la RCMI les concepts de TMI (Total Marrow Irradiation) et de TMLI (Total Marrow and Lymph Node irradiation) ont émergés (159).

Ces irradiations permettent de cibler la maladie résiduelle et les sites plus à risque de rechute, en pratique : la moelle osseuse, les principales chaînes ganglionnaires, le foie, la rate et les sites dit sanctuaires : le cerveau et les testicules.

Concernant la TMI, le volume cible correspond à la moelle osseuse. Le CTV (Clinical Target Volume) peut être associé au squelette osseux.

Pour la TMLI, le CTV comprend la moelle osseuse, les ganglions lymphatiques, la rate, le foie et les sites sanctuaires (le cerveau et les testicules) pour les patients atteints de LAL. On peut également exclure

l'anneau de Waldeyer et les ganglions mésentériques des volumes cibles afin de limiter la dose à la cavité buccale et au tractus gastro-intestinal.

La figure ci-dessous présente 3 exemples de color wash : respectivement de la dosimétrie d'une TMLI, d'une TMI et d'une TBI/ ICT.

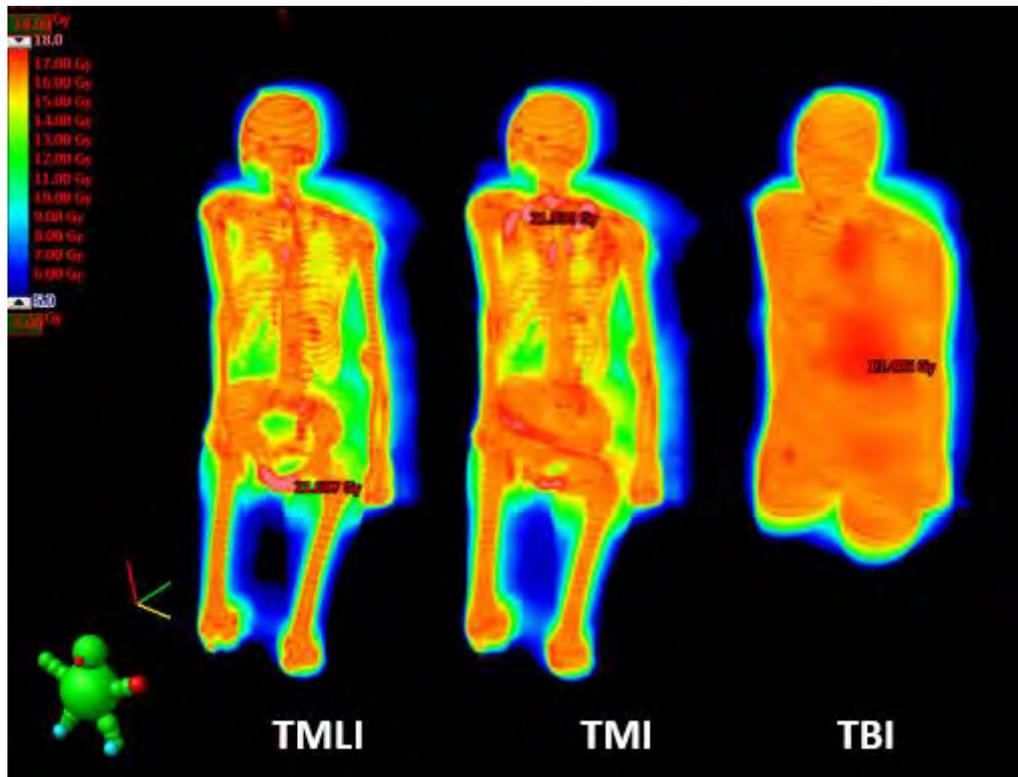


Figure 3 : exemples de color wash de dosimétries d'une TMLI, d'une TMI et d'une ICT (TBI pour total body irradiation)

#### IV. Etude : Analyse rétrospective des patients ayant bénéficiés d'une Irradiation Corporelle Totale à l'Oncopole

##### 4.1. Justification de l'étude / Faisabilité de l'ICT en tomothérapie

Notre étude reporte de façon rétrospective les 42 premiers patients ayant bénéficié d'une ICT à l'IUCT Oncopole comme partie de conditionnement prégreffe.

Elle décrit la technique d'ICT en tomothérapie. Dans de nombreux centres elle est réalisée avec un accélérateur linéaire classique.

## 4.2 Matériel et méthode

Dans notre institution IUCT Oncopole de Toulouse, le premier patient a été traité par irradiation corporelle totale en utilisant la tomothérapie hélicoïdale en août 2014. Nous rapportons la technique utilisée, les résultats dosimétriques, ainsi que les éléments cliniques observés post procédure.

### 4.2.1. Patients

Les patients inclus étaient ceux qui avaient reçu une irradiation corporelle totale par tomothérapie hélicoïdale depuis août 2014. Afin d'obtenir une cohorte homogène, nous avons décidé d'analyser les données cliniques et dosimétriques des patients ayant reçu une dose totale de 12 ou 8 Gy en dissociant les deux groupes.

### 4.2.2. Recueil de données

Nous avons rétrospectivement recueilli les données dosimétriques ainsi que les éléments concernant la toxicité et le statut des patients après transplantation en analysant les dossiers patients. Nous avons évalué les toxicités précoces à 3 mois et plus tardives au-delà de 3 mois ainsi que les dernières nouvelles des patients en mai 2019. L'évaluation de la toxicité a été réalisée en utilisant la classification CTCAE v.4.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Event) à l'exception de la réaction du greffon contre l'hôte gradé grâce à une classification spécifique (le score de Glücksberg).

## 4.3 Technique d'irradiation corporelle totale

### 4.3.1 Immobilisation

Un dispositif d'immobilisation thermoplastique ORFIT avec un masque ouvert au niveau de la face pour le thorax, la tête et les épaules était utilisé. Le patient était dans une position de supination avec les bras le long du corps comme ci-dessous (Figure4).



Figure 4 : Irradiation corporelle totale par Tomothérapie hélicoïdale : technique d'immobilisation.

### 4.3.2 Acquisition scanner

Deux scanners étaient réalisés avec des épaisseurs de coupe de 5 mm :

- Head first: débutant 3 cm au-dessus du haut du crâne et descendant le plus bas possible au niveau des jambes

- Feet first: débutant 3 cm avant l'extrémité des pieds et remontant le plus haut possible au niveau du thorax. Le même système d'immobilisation est utilisé pour les deux scanners. Un marqueur radio opaque était placé sur la face antérieure de chaque cuisse (au milieu de la cuisse), correspondant à la zone de jonction. Ce marqueur était placé à moins de 106 cm du haut du crâne car il s'agit de la taille de champ de traitement maximal en tomothérapie. D'autres marqueurs étaient placés au niveau de la tête (trois), du pelvis (trois), du thorax (ligne mamelonnaire), des genoux, des chevilles et des pieds. Les distances entre ces marqueurs dans une direction cranio-caudale étaient notées sur la feuille de positionnement du patient.

#### 4.3.3. Enregistrement

Les scanners head first et feet first étaient exportés vers le logiciel Eclipse (Varian Medical System, Palo Alto, CA). L'enregistrement était réalisé au niveau de la zone de jonction. Le marqueur radio opaque au niveau de la cuisse était utilisé afin d'aligner les deux séries d'image.

#### 4.3.4. Contours

Le radiothérapeute contourait différents organes sur le scanner head first en utilisant le logiciel Eclipse 11.0 : les poumons, les reins, le cœur, la thyroïde, les yeux, les cristallins, l'estomac, et le tube digestif. Le seul organe à risque pris en compte était le poumon.

#### 4.3.5. Définition des volumes cibles

Le volume pulmonaire correspondait aux poumons et un PTV poumons était créé avec une marge négative de 10 mm.

Le corps entier était divisé en 10 volumes cibles. Ces volumes étaient contigus sans superposition comme présenté sur le schéma ci-dessous (Figure 5):

- PTV A correspond à la tête
- PTV B pour le thorax et les poumons
- PTV C pour l'abdomen
- PTV D1 pour le haut de la cuisse
- PTV D2 à D5 au niveau de la jonction des 2 plans de traitement
- PTV D 6 au niveau des genoux
- PTV E pour les pieds

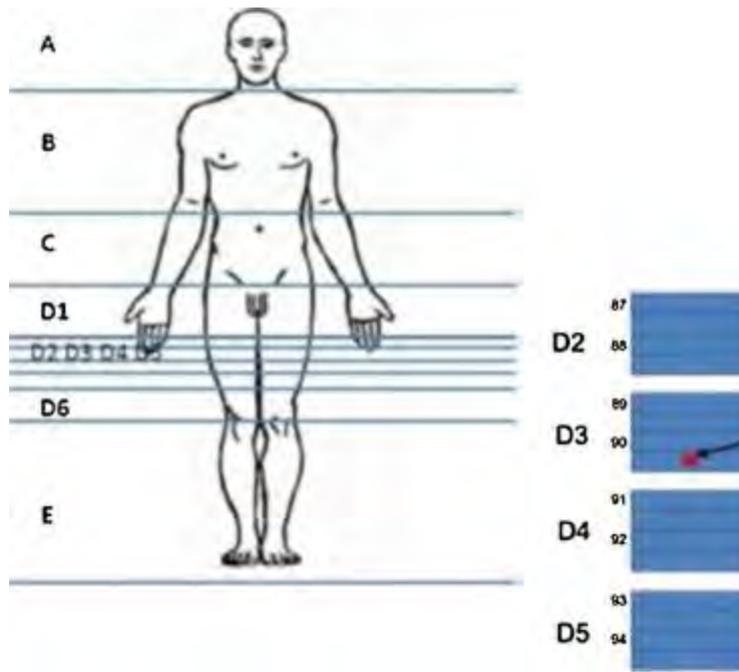


Figure 5 : Détermination des différents PTVs (*planning target volumes*) pour une irradiation corporelle totale par Tomothérapie hélicoïdale. Description schématique du nombre d'images utilisées pour les volumes D2 à D5 : chacun inclus quatre sections de 5 mm. La bille de jonction doit appartenir au volume D3 (à mi-distance au milieu de la cuisse) sur les scanners head-first et feet-first (point et flèche).

#### 4.3.6 Bolus virtuel

Un bolus virtuel était positionné sur les jambes seulement en dehors des contours externes commençant 1 cm en dessous du PTV D5 jusqu'aux pieds, avec une épaisseur de 8 mm et une densité de 0.4 kg.m<sup>3</sup>. Il est ajouté en dosimétrie mais n'existe pas réellement ni au scanner ni au poste de traitement. On déclare un PTV de 5 mm autour de la jambe. Ainsi si la jambe bouge au cours du traitement elle ne sort pas du PTV. Cette technique était décrite dans une étude précédente (160,161).

#### 4.3.7. Paramètres

La largeur de champ était de 5cm, le pitch de 0.43 (ou 0.38 sur le plan head-first pour les patients avec des corps plus larges) et le facteur de modulation de 2.0.

#### 4.3.8. Prescription

La dose de prescription était :

- concernant les patients jeunes sans comorbidité de 12 Gy en 6 fractions de 2 Gy, en 2 séances quotidiennes sur 3 jours. La dose moyenne aux poumons était entre 8 et 9 Gy.

La radiothérapie était associée à une chimiothérapie de type alkylant : endoxan haute dose (120 mg/kg) ou endoxan (120 mg/kg) et fludarabine (25mg/m<sup>2</sup> sur 3 jours). En fonction des disponibilités la chimiothérapie pouvait être réalisée avant l'ICT.

- concernant les patients plus âgés ou présentant une comorbidité de 8 Gy en 4 séances de 2 Gy en 2 séances quotidiennes sur 2 jours. Le traitement était dans ce cas associé à une chimiothérapie par fludarabine.

Deux séances de traitement étaient au moins espacées de 7 à 8 h.

#### 4.3.9. Champ jonctionnel : technique « de pénombre dégradée »

Pour obtenir une distribution de dose homogène dans la zone jonctionnelle, la dose prescrite aux volumes cibles D2-D3-D4-D5 pour une dose prescrite de 12 Gy suivait les valeurs présentées dans le tableau suivant :

Tableau 3 : Irradiation Corporelle Totale par Tomothérapie® hélicoïdale. Doses prescrites aux différents PTVs (*planning target volumes*) sur le scanner *head-first* (HF) et *feet-first* (FF), pour une irradiation corporelle totale de 12 Gy.

Planning Target Volume	Head-first scan (Gy)	Feet-first scan (Gy)
A	12	N/A
B	12	N/A
C	12	N/A
D1	12	Organs at risk <sup>a</sup>
D2	10.74	1.26
D3	7.56	4.44
D4	4.44	7.56
D5	1.92	10.08
D6	Organs at risk <sup>a</sup>	12
E	N/A	12
Planning Target Volume bolus	N/A	12

N/A: non applicable

#### 4.4. Validation dosimétrique

Quatre-vingt-quinze pourcent du PTV devait recevoir 95% de la dose (11.4 Gy pour les traitements à 12 Gy et 7,6 Gy pour les traitements à 8 Gy). La dose au PTV poumon devait être comprise entre 8 et 9 Gy.

#### 4.5. Traitement

Dans un premier temps, les patients étaient traités tête en premier puis pied en premier avec le même dispositif d'immobilisation que durant l'acquisition scanner. Le positionnement du patient était vérifié avant chaque séance par un MVCT. Le temps de traitement moyen était de 20 minutes pour la partie supérieure et de 15 minutes pour la partie inférieure.

Les vomissements étaient prévenus par une prémédication associant méthylprednisolone, chlorpromazine et ondansétron. Aucun des traitements n'a dû être interrompu par les mouvements, inconfort ou nausées.

## 5. Résultats

### 5.1. Caractéristique des patients

#### 5.1.1. Caractéristiques initiales

Sur les 43 patients traités entre août 2014 et novembre 2018, 1 patient a été exclu car la dose reçue était de 2 Gy.

Un total de 42 patients ayant reçu une dose totale de 8 Gy (12 patients) ou 12 Gy (30 patients) a été inclus dans l'analyse (tableau 4).

La cohorte était composée de 25 hommes (dont 6 traités à 8 Gy et 19 à 12 Gy) et de 17 femmes (dont 6 traitées à 8 Gy et 11 traitées à 12 Gy).

Dans le groupe de patients ayant reçu 8 Gy l'âge médian était de 57,5 ans (de 51 ans à 66 ans).

Dans le groupe de patients ayant reçu 12 Gy l'âge médian était de 34 ans (de 17 ans à 63 ans).

Les patients étaient en bon état général, 25 avaient un performance status de 0 et 17 avaient un performance status de 1 (Tableau 4).

Tableau 4 : Caractéristiques initiales

Nom	<i>Global</i> N=42	<i>8 Gy</i> N=12	<i>12 Gy</i> N=30
<b>Sexe (n= 42)</b>			
Homme	25 (59.5%)	6 (50.0%)	19 (63.3%)
Femme	17 (40.5%)	6 (50.0%)	11 (36.7%)
<b>Statut OMS (n= 42)</b>			
0	25 (59.5%)	5 (41.7%)	20 (66.7%)
1	17 (40.5%)	7 (58.3%)	10 (33.3%)

#### 5.1.2. Diagnostic

La majorité des patients étaient traités pour une leucémie aigue lymphoïde (36 patients).

Pour notre analyse clinique nous avons dissocié les 19 patients présentant une LAL phi

+ des 17 patients présentant une LAL phi -.

Les autres cas inclus étaient respectivement 3 leucémies aiguës myéloïde, 1 lymphome lymphoblastique T, 1 lymphome angioimmunoblastique et une leucémie aiguë à cellules dendritiques à caryotype complexe.

Vingt-quatre patients étaient en première réponse complète suite à la chimiothérapie d'induction (dont 5 dans le groupe 8 Gy et 19 dans le groupe 12 Gy) et 14 patients avaient atteint une seconde réponse complète (4 dans le groupe traité à 8 Gy et 10 dans le groupe traité à 12 Gy). Quatre patients étaient en réponse partielle (3 dans le groupe traité à 8 Gy et 1 patient dans le groupe traité à 12 Gy).

Trente et un patients ont bénéficié d'une allogreffe (9 dans le groupe 8 Gy et 22 dans le groupe 12 Gy incluant 3 greffes du cordon) et 11 ont eu une autogreffe (3 dans le groupe 8 Gy et 8 dans le groupe 12 Gy). (Tableau 5)

Tableau 5 : Diagnostic

	<b>Global N=42</b>	<b>8 Gy N=12</b>	<b>12 GY N=30</b>
<b>Réponse clinique à l'induction (n=42)</b>			
<b>RC1</b>	24 (57.1%)	5 (41.7%)	19 (63.3%)
<b>RC2</b>	14 (33.3%)	4 (33.3%)	10 (33.3%)
<b>RP</b>	4 (9.5%)	3 (25.0%)	1 (3.3%)
<b>Type de greffe (n=42)</b>			
<b>Allogreffe</b>	28 (66.7%)	9 (75.0%)	19 (63.3%)
<b>Autogreffe</b>	11 (26.2%)	3 (25.0%)	8 (26.7%)
<b>Cellules de sang de cordon</b>	3 (7.1%)	0 (0%)	3 (10.0%)
<b>Age de la greffe (n=42)</b>			
<b>Median</b>	39.0	57.5	34.0
<b>(Range)</b>	(17.0:66.0)	(51.0:66.0)	(17.0:63.0)

Dans le groupe de patients traités à 12 Gy, 23 patients ont bénéficié d'un protocole de conditionnement par cyclophosphamide haute dose et 7 patients ont reçu de la fludarabine associé à du cyclophosphamide haute dose.

Dans le groupe traité à 8 Gy, onze patients ont bénéficié d'un protocole de conditionnement par fludarabine et un patient a reçu du cyclophosphamide.

## 5.2. Données dosimétriques

### 5.2.1. Concernant les patients traités à 12 Gy

Pour les patients traités à 12 Gy, la dose médiane pour l'ensemble des volumes cibles était de 12,037 Gy (de 7,474 à 12,960 Gy). La Dose maximale médiane (Dmax) était de 13,310 Gy (de 8,385 Gy à 16,911 Gy).

La dose minimale médiane (Dmin) était de 9,805 Gy (de 5,081 Gy à 11,593 Gy). La D95% (dose reçue par 95% du volume) médiane était de 11,582 Gy (de 5,951 Gy à 12,598 Gy). La D98% (dose reçue par 98% du volume) médiane était de 11,415 Gy (de 5,732 à 12,399 Gy). La D5% (dose reçue par 5% du volume) médiane était de 12,50 Gy (de 8,112 à 15,341 Gy).

Ainsi, les objectifs dosimétriques étaient atteints. En effet, 95% du volume (et même 98% du volume) recevaient 95% de la dose (11.4 Gy).

Le volume cible B (PTV B) incluait les poumons, résultant en une D95% et une D98% inférieure à 8 Gy.

Concernant la paroi thoracique, la dose médiane était de 11,725 Gy (11,470 à 12,030 Gy), la D95% était de 10,745 Gy (10,400 à 11,730 Gy), la D98% était de 10,445 Gy (10,150 à 11,680 Gy).

Au niveau de la zone de jonction, (PTV D2 à D5), la dose médiane était très homogène autour de 12 Gy, avec une dose médiane allant de 11,973 à 12,083 Gy (Tableau 6).

Tableau 6: dosimétrie des volumes cibles pour les patients traités à 12 Gy

		Planning Target Volume										
Thoracic wall	A	B	C	D1	D2	D3	D4	D5	D6	E	Median	
D95%	10.745	11.724	7.790	11.675	11.704	10.691	9.364	9.799	10.904	11.715	11.728	11.582
[range]	[10.400:11.730]	[7.798:11.880]	[7.310:9.301]	[7.770:11.870]	[7.643:12.020]	[6.989:12.040]	[5.951:11.940]	[6.075:11.900]	[6.937:11.760]	[7.607:12.598]	[7.737:11.865]	[5.951:12.598]
D98%	10.445	11.670	7.435	11.608	11.524	10.466	9.010	9.510	10.705	11.525	11.678	11.415
[range]	[10.150:11.680]	[7.759:11.840]	[6.600:8.488]	[7.717:11.730]	[7.416:11.960]	[6.843:11.920]	[5.732:11.870]	[5.917:11.820]	[6.814:11.710]	[7.379:12.399]	[7.675:11.828]	[5.732:12.399]
D5%	12.380	12.389	12.499	12.480	13.108	13.548	14.712	14.447	13.112	13.033	12.162	12.500
[range]	[12.190:12.510]	[8.273:12.460]	[8.293:12.627]	[8.321:12.691]	[8.361:13.622]	[9.124:14.982]	[8.755:15.341]	[9.662:14.926]	[8.829:13.958]	[8.799:13.724]	[8.112:12.610]	[8.112:15.341]
Dmax	12.930	13.110	13.469	13.230	14.986	14.444	15.640	15.441	14.013	14.106	12.789	13.310
[range]	[12.580:13.130]	[8.780:13.300]	[8.644:14.190]	[8.893:13.686]	[8.999:16.243]	[10.052:15.482]	[9.529:16.911]	[10.581:16.323]	[9.840:14.846]	[9.874:15.051]	[8.385:13.192]	[8.385:16.911]
Dmin	9.535	11.125	6.906	9.467	9.218	9.889	8.300	8.905	10.034	10.320	11.326	9.805
[range]	[8.960:11.540]	[7.481:11.350]	[5.335:7.710]	[5.323:10.076]	[5.752:10.490]	[5.875:11.390]	[5.087:11.340]	[5.081:11.340]	[5.262:11.090]	[5.480:11.440]	[7.406:11.593]	[5.081:11.593]
Dmoy	11.725	12.036	11.455	12.037	12.289	12.081	12.025	12.083	11.973	12.197	11.945	12.037
[range]	[11.470:12.030]	[8.021:12.050]	[8.018:11.727]	[8.015:12.100]	[8.002:12.510]	[8.036:12.881]	[7.474:12.648]	[7.838:12.572]	[7.838:12.622]	[8.156:12.960]	[7.952:12.110]	[7.474:12.960]

### 5.2.2. Concernant les patients traités à 8 Gy

Pour les patients traités à 8 Gy, la dose médiane pour l'ensemble des volumes cibles était de 8,020 Gy (de 7,032 à 9,969 Gy). La Dmax médiane (Dmax) était de 9,457 Gy (de 7,744 Gy à 11,580 Gy).

La dose minimale médiane (Dmin) était de 6,562 Gy. La D95% médiane était de 7.757 Gy. La D98% médiane était de 7.537 Gy (5.668-8.051 Gy). La D5% médiane était de 8.730 Gy (de 7.409 à 10.763 Gy).

Ainsi, les objectifs dosimétriques étaient atteints. En effet, 95% du volume recevaient 95% de la dose (7.6 Gy).

Au niveau de la zone de jonction, (PTV D2 à D5), la dose médiane était très homogène autour de 8 Gy, avec une dose médiane allant de 7,901 à 8,208 Gy. (Tableau 7)

Tableau 7 : dosimétrie des volumes cibles pour les patients traités à 8 Gy

		Planning Target Volume										
Thoracic wall	A	B	C	D1	D2	D3	D4	D5	D6	E	Median	
D95%	N/A	7.801	7.791	7.772	7.763	7.066	6.001	6.152	7.090	7.842	7.785	7.757
[range]	N/A	[7.793:7.811]	[7.645:7.804]	[7.527:7.782]	[7.634:8.312]	[6.357:7.583]	[4.101:7.842]	[6.020:8.346]	[6.935:7.726]	[7.516:7.968]	[7.737:7.878]	[4.101:8.346]
D98%	N/A	7.766	7.751	7.736	7.557	6.904	5.818	5.955	6.870	7.562	7.741	7.537
[range]	N/A	[7.750:7.775]	[7.443:7.772]	[7.035:7.752]	[7.158:8.051]	[6.245:7.498]	[5.668:7.540]	[5.880:7.188]	[6.721:7.700]	[6.914:7.752]	[7.690:7.854]	[5.668:8.051]
D5%	N/A	8.265	8.295	8.317	9.002	9.009	9.844	9.673	8.845	8.824	8.097	8.730
[range]	N/A	[8.245:8.286]	[8.287:8.909]	[8.308:8.590]	[8.333:10.234]	[7.409:9.848]	[9.592:10.763]	[9.233:10.305]	[8.537:9.580]	[8.437:9.776]	[8.073:8.373]	[7.409:10.763]
Dmax	N/A	8.798	8.765	8.799	10.107	9.854	10.573	10.354	9.384	9.575	8.451	9.457
[range]	N/A	[8.739:8.846]	[8.685:10.059]	[8.726:9.926]	[9.001:10.688]	[7.744:10.581]	[10.191:11.580]	[9.448:10.916]	[9.027:10.331]	[9.199:10.593]	[8.286:8.649]	[7.744:11.580]
Dmin	N/A	7.441	6.506	6.403	6.378	6.343	5.303	5.607	6.498	6.767	7.510	6.562
[range]	N/A	[7.128:7.490]	[1.658:6.968]	[1.564:6.963]	[3.251:7.001]	[5.680:7.047]	[5.018:6.871]	[5.334:6.510]	[5.733:6.942]	[5.738:7.135]	[7.243:7.703]	[1.564:7.703]
Dmoy	N/A	8.020	8.021	8.018	8.160	8.002	7.861	7.901	7.938	8.208	7.962	8.020
[range]	N/A	[8.017:8.023]	[8.018:8.107]	[8.015:8.020]	[8.009:8.992]	[7.032:8.641]	[7.478:8.939]	[7.309:8.730]	[7.623:8.886]	[8.053:9.969]	[7.947:8.084]	[7.032:9.969]

Pour les patients traités à 12 Gy la dose médiane D50 aux poumons (dose reçue par 50% du volume pulmonaire) était de 8,776 Gy (7,950 Gy à 9,340 Gy), avec une V10 Gy (évaluée chez 13 patients) à 19,60%.

Pour les patients traités à 8 Gy la dose médiane aux poumons était de 8.020 Gy (8.018 à 8.136 Gy) (Tableau 8).

Tableau 8 : Irradiation corporelle totale par Tomothérapie hélicoïdale : Dose médiane au cœur, aux reins, aux poumons, au foie et médiane du V10 Gy aux poumons

	Global N=42	8 Gy N=12	12 Gy N=30
<b>Poumon</b>			
Dose médiane poumon (Gy)			
Médiane	8.650	8.026	8.776
Intervalle	( 7.950: 9.340)	( 8.019: 8.098)	( 7,950: 9.340)
V10 Gy poumon (%)(n= 13)			
Médiane	19.600	N/A	19.600
Intervalle	( 8.272:30.100)	N/A	( 8.272:30.100)
<b>Cœur</b>			
Dose médiane cœur (Gy)			
Médiane	11.900	8.005	11.920
Intervalle	( 7.999:11.996)	( 7.999: 8.111)	( 8.005:11.996)
<b>Rein</b>			
Dose médiane rein (Gy)(n= 41)			
Médiane	12.001	8.000	12.010
Intervalle	( 7.990:12.070)	( 7.990: 8.110)	( 7.992:12.070)
<b>Foie</b>			
Dose médiane foie (Gy)			
Médiane	11.990	7.990	12.002
Intervalle	( 7.980:12.062)	( 7.980: 8.110)	( 8.000:12.062)

## 5.4. Toxicité

### 5.4.1. Phase précoce post traitement (de 0 à 3 mois)

Concernant les patients ayant reçu une dose totale de 12 Gy :

Tous les 30 patients ont présenté une neutropénie fébrile de grade 3 ou 4, dans la majorité des cas immédiatement après la greffe. En dehors de la neutropénie fébrile 23 patients (76,7%) ont présenté au moins une toxicité de grade 3 ou 4, et 25 patients (83,3%) au moins une toxicité de grade 1 ou 2. (Tableau 9).

Durant les 3 premiers mois, 12 patients (40%) ont présenté une réaction du greffon contre l'hôte aigu (incluant 4 de grade 3/ 4 (13%) ; et 8 de grade 1 / 2 (26,7%)).

Vingt-deux patients (73,3%) ont présenté une toxicité digestive (14 (46,7%) de grade 1 / 2 et 8 (26,7%) de grade 3 / 4) : nausées, vomissements et diarrhée.

Vingt patients (66,7%) ont présenté une mucite (5 (16,7%) de grade 1 / 2 et 15 (50%) de grade 3 / 4).

Cinq patients (16,6%) ont présenté une toxicité pulmonaire à type d'épanchement pleural (2 de grade 2 et 1 de grade 3), un patient a présenté une hypoxie de grade 2, et un patient est décédé d'une détresse respiratoire dans un contexte septique probablement en lien avec une infection à metapneumovirus.

Six patients (20%) ont présenté une toxicité cardio-vasculaire : 1 à type de douleur thoracique et d'hypertension artérielle de grade 2, 1 à type de fibrillation auriculaire de grade 2, 2 à type d'insuffisance cardiaque avec un épanchement péricardique de grade 3, et un à type de péricardite immunoallergique de grade 4.

Huit patients (26,7%) ont présenté une toxicité hépatique : 6 à type de cytolyse (dont 5 de grade 1 / 2) et 2 à type de cholestase de grade 3 / 4.

Dix patients (33,3%) ont présenté une néphrotoxicité à type d'insuffisance rénale aiguë multifactorielle (dont 8 de grade 1/2 et 2 de grade 3 / 4).

Quatre patients (13,3%) ont présenté une toxicité neurologique de grade 1 à type de crampe, paresthésie ou tremblements.

Huit patients (26,7%) ont présenté des toxicités cutanées. Pour 6 patients (20%), il s'agissait d'une toxicité de grade 1 / 2 (1 à type de xérose, 3 à type d'érythème, et 2 à type d'éruptions maculeuses). Pour 2 patients (6,7%) , il s'agissait d'une toxicité de grade 3 / 4 : 1 patient a présenté un érythème cutané associé à une réactivation de l' Human herpes virus (HHV)-6 , un une sécheresse cutanée de grade 3, et le dernier a présenté un érythème cutané de grade 3.

De plus, on note 6 réactivations du cytomégalovirus (CMV), 7 sepsis de grade 3 (dont 2 infections sur porte-à-cath), une réaction anaphylactique de grade 3, une myalgie de grade 2, cinq cystites hémorragiques à BK dont trois de grade 3 et deux de grade 2, une sphénoïdite de grade 3, une parotidite associée à une otite hémorragique de grade 3, une cellulite de la face de grade 2, une désaturation spontanément résolutive de grade 1, et deux myalgies et arthralgies de grade 1 / 2. (Tableau 9).

#### Concernant les patients ayant reçu une dose totale de 8 Gy

L'ensemble des 12 patients ont présenté une neutropénie fébrile de grade 3 ou 4, dans la majorité des cas immédiatement après la greffe. En dehors de la neutropénie fébrile 7 patients (58,7%) ont présenté au moins une toxicité de grade 3 ou 4 et 11 patients (91,7%) au moins une toxicité de grade 1 ou 2. (Tableau 9)

Durant les 3 premiers mois, 7 patients (58,3%) ont présenté une réaction du greffon contre l'hôte aigu dont 6 (50,0%) de grade 1 / 2 et 1 de grade 3/4 (8,3%). Un patient est décédé à 1 mois de la greffe d'une GVH aigue cutanée et hépatique sévère.

Sept patients (58,33%) ont présenté une toxicité digestive de grade 1 ou 2 : nausées, vomissements et diarrhée.

Six patients (50%) ont présenté une mucite de grade 1 / 2.

Un patient (8,3%) a présenté une toxicité pulmonaire à type d'hypoxie de de grade 2.

Deux patients (16,6%) ont présenté une toxicité cardio-vasculaire à type d'hypertension artérielle (1 de grade 2 et une de grade 3).

Trois patients (25%) ont présenté une toxicité hépatique de grade 3 / 4 (à type de cytolysé hépatique).

Un patient (8,3%) a présenté une toxicité hépatique probablement en lien avec une maladie veinoocclusive dont il est décédé.

Trois patients (25%) ont présenté une toxicité néphrologique à type d'insuffisance rénale aiguë de grade 1/2.

Trois patients (25%) ont présenté des toxicités cutanées : deux ont présenté une toxicité de grade 2 à type d'éruption bulleuse et prurit, un autre a présenté un syndrome de Lyell de grade IV.

De plus, on note deux réactivations de CMV, une cystite hémorragique de grade 2, une anasarque de grade 3, un diabète cortico induit de grade 3, et un sepsis de grade 3 (Tableau 9).

Tableau 9 : Toxicités à 3 mois

TOXICITE	GLOBAL N=42	8GY N=12	12GY N=30
APLASIE FEBRILE 3/4	42 (100.0%)	12 (100.0%)	30 (100.0%)
PNEUMOPATHIE INTERSTITIELLE :	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
GVH AIGUE:	19(45.2%)	7 (58.3%)	12 (40.0%)
1/2	14 (33.0%)	6 (50.0%)	8 (26.7%)
3/4	5 (11.9%)	1 (8.3%)	4 (13.0%)
MVO	1 (2.4%)	1 (8.3%)	0 (0.0%)
3/4	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
5	1 (2,4%)	1 (8 ,3%)	0 (0,0%)
MUCITE:	26 (61.9%)	6 (50.0%)	20 (66.7%)
1/2	11 (26.2%)	6 (50.0%)	5 (16.7%)
3/4	15 (35.7%)	0 (0.0%)	15 (50.0%)
TOXICITE DIGESTIVE	29 (69.0%)	7 (58.3%)	22 (73.3%)
1/2	21 (50.0%)	7 (58.3%)	14 (46.7%)
3/4	8 (19.0%)	0 (0.0%)	8 (26.7%)
TOXICITE PULMONAIRE:	6 (14.3%)	1 (8.3%)	5 (16.7%)
1/2	4 (9.5%)	1(8.3%)	3 (10.0%)

3/4	1 (2.4%)	0 (0.0%)	1 (3.3%)
5	1 (2.4%)	0 (0.0%)	1 (3.3%)
TOXICITE CARDIAQUE:	8 (19.0%)	2 (16.7%)	6 (20.0%)
1/2	4 (9.5%)	1 (8.3%)	3 (10.0%)
3/4	4 (9.5%)	1 (8.3%)	3 (10.0%)
TOXICITE HEPATIQUE:	11 (26.2%)	3 (25.0%)	8 (26.7%)
1/2	5 (11.9%)	0 (0.0%)	5 (16.7%)
3/4	6 (14.3%)	3 (25.0%)	3 (10.0%)
TOXICITE RENALE	13 (30,9%)	3 (25,0%)	10 (33,3%)
1/2	11 (26.2%)	3 (25.0%)	8 (26.7%)
3/4	2 (4.8%)	0 (0.0%)	2 (6.7%)
TOXICITE NEUROLOGIQUE	4 (9,5%)	0 (0,0%)	4 (13,3%)
1/2	4 (9.5%)	0 (0.0%)	4 (13.3%)
TOXICITE CUTANEE	11 (26,2%)	3 (25.0%)	8 (26,2%)
1/2	8 (19.0%)	2 (16.7%)	6 (20.0%)
3/4	3 (7.1%)	1 (8.3%)	2 (6.7%)
AUTRE TOXICITE: (N= 77)	32 (41.6%)	8 (34,8%)	24 (44.4%)
1/2	15 (19.5%)	4 (17.4%)	11 (20.4%)
3/4	17 (22.1%)	4 (17.4%)	13 (24.1%)

#### 5.4.2. Phase tardive post transplantation (après 3 mois)

Concernant les patients ayant reçu une dose totale de 12 Gy

Durant la seconde phase post transplantation, la toxicité était moins marquée, avec 8 patients (26,7%) présentant au moins une toxicité de grade 3 ou 4 et 17 patients (56,7%) présentant au moins une toxicité de grade 1 ou 2. Treize patients (43,3%) n'ont présenté aucune toxicité durant la seconde période. (Tableau 10)

Durant cette période, six patients (20%) ont présenté une GVH : 3 GVH cutanée de grade 1 / 2, 1 GVH avec atteinte de la muqueuse buccale de grade 1, une GVH digestive de grade 1 et une GVH cutanée de grade 4.

La toxicité digestive était également moins fréquente avec 2 patients (6,7%) présentant une toxicité de grade 3 (diarrhée et vomissements) et un patient (3,3%) présentant une diarrhée de grade 2.

Deux patients (6,7%) ont présenté une toxicité pulmonaire dont un syndrome restrictif ventilatoire de grade 2 d'origine mixte et une pneumopathie hypoxémiante de grade 4.

Deux patients (6,7%) ont présenté une toxicité cardiaque de grade 2 à type de tachycardie et de péricardite. Un patient (3,3%) a présenté une cardiopathie ischémique de grade 5 à un an de l'allogreffe. Il a présenté un tableau de défaillance multiviscérale avec une insuffisance rénale aigue.

Deux patients (6,7%) ont présenté une toxicité hépatique de grade 2 à type d'hypertension portale et de cytolysé hépatique.

Un patient (3,3%) a présenté une maladie veino-occlusive hépatique (syndrome obstructif du sinus hépatique) de grade 2.

Un patient (3,3%) a présenté une insuffisance rénale de grade 2.

Neuf patients (30%) ont présenté une toxicité cutanée de grade 1 / 2 dont un dress syndrome, une chéilite, 4 xéroses cutanées, 2 érythèmes, et une atteinte atopique dermatitis like.

Les autres toxicités rapportées durant cette période étaient un syndrome sec de grade 2, 2 ménopauses précoces (une de grade 1 et une de grade 3), 2 sécheresses buccales de grade 1 / 2, un épisode thrombo-embolique de grade 2, une faiblesse musculaire de grade 2, une ostéoporose de grade 2, une insuffisance cardiaque de grade 1, 2 douleurs articulaires de grade 2, une réactivation d'EBV, une réactivation de CMV, une microangiopathie thrombotique de grade 3, un carcinome basocellulaire secondaire de grade 3, une thrombopénie périphérique de grade 4, et un choc septique de grade 4. (Tableau 10)

#### Concernant les patients ayant reçu une dose totale de 8 Gy

Durant la seconde phase post transplantation, la toxicité était moins marquée, avec 3 patients (25%) présentant une toxicité de grade 3 ou 4, un patient (8,3%) a présenté une toxicité de grade 1.

Durant cette période, 1 patient (8,3%) a présenté une GVH digestive de grade 4.

Un patient (8,3%) a présenté une infection pulmonaire à mucoral de grade 3.

Les autres toxicités rapportées durant cette période étaient une aspergillose invasive de grade 3 et une sécheresse oculaire de grade 1. (Tableau 10)

Notons qu'aucun patient n'a présenté de pneumopathie interstitielle durant les 6 mois.

Nous avons observé une seule toxicité hépatique pouvant faire évoquer une maladie veino occlusive ayant conduit au décès du patient. Ce patient avait bénéficié d'un conditionnement par ICT 8 Gy et FLUDARABINE avant son allogreffe. Il était par ailleurs atteint d'une hépatite C. De plus, l'atteinte hépatique était également liée à une GVH

Tableau 10: Toxicité au-delà de 3 mois

NOM	GLOBAL N=42	8 GY N=12	12 GY N=30
GVH	7 (16.7%)	1 (8.3%)	6 (20.0%)
3/4	2 (4.8%)	1 (8.3%)	1 (3.3%)
MVO	1 (2.4%)	0 (0.0%)	1 (3.3%)
1/2	1 (2.4%)	0 (0.0%)	1 (3.3%)
TOXICITE DIGESTIVE	3 (7.1%)	0 (0.0%)	3 (10.0%)
1/2	1 (2.4%)	0 (0.0%)	1 (3.3%)
3/4	2 (4.8%)	0 (0.0%)	2 (6.7%)
TOXICITE PULMONAIRE	3 (7.1%)	1 (8.3%)	2 (6.7%)
3/4	2 (4.8%)	1 (8.3%)	1 (3.3%)
TOXICITE CARDIAQUE	2 (4.8%)	0 (0.0%)	2 (6.7%)
5	1(2,4%)	0(0,0%)	1(3,3%)
TOXICITE HEPATIQUE	2 (4.8%)	0 (0.0%)	2 (6.7%)
1/2	2 (4.8%)	0 (0.0%)	2 (6.7%)

### 5.5. Suivi/dernières nouvelles

Au total, on observe au cours de cette étude une rechute chez 11 patients (soit 26,2%) : dix patients ont rechuté dans le groupe traité à 12 Gy (soit 33,3%) et un patient dans le groupe à 8 Gy (soit 8,3%).

Aux dernières nouvelles, à savoir le 29 avril 2019, 27 patients (64,3 %) étaient vivants dont 20 dans le groupe traité à 12 Gy (66,7 %) et 7 dans le groupe traité à 8 Gy (58,3%).

Chez les patients vivants, seulement 2 patients du groupe traité à 12 Gy (10%) présentaient une progression.

- Concernant les 15 décès observés (soit un taux de mortalité de 36%), cinq étaient en lien avec la maladie (soit un taux de mortalité liée à la maladie de 12%) dont 5 dans le groupe traité à 12Gy.

- Neuf décès étaient liés à la toxicité (soit un taux de mortalité liée à la toxicité de 22 %), dont 5 patients dans le groupe traité à 12 Gy et 4 patients dans le groupe traité à 8 Gy.

-Notons que sur les 9 patients décédés de toxicité, 4 présentés une progression de leur maladie.

Les décès par toxicité étaient principalement en lien avec des GVH.

\* Dans le groupe de patient traité à 12 Gy, un patient est décédé suite à une GVH aigue digestive à 4 mois de la greffe, un autre est décédé d'une GVH corticorésistante à 7 mois de la greffe. En revanche, un patient est décédé d'une GVH pulmonaire sévère suite à une deuxième allogreffe après une récurrence survenant à distance de l'ICT. Un patient a présenté une détresse respiratoire aigüe dans un contexte septique sur une probable infection à metapneumovirus. Un patient a présenté une défaillance multiviscérale à un an de la greffe dans un contexte de cardiopathie ischémique et d'insuffisance rénale aigue. Notons cependant que ce patient présentait également une récurrence de sa maladie.

\* Dans le groupe de patients traités à 8 Gy, un patient est décédé suite à une GVH digestive et cutanée sévère survenant précocement à 1 mois de la greffe. Un patient est décédé d'une défaillance hépatique probablement liée à une MVO à 4 mois de la greffe. A noter qu'il présentait également une GVH hépatique de grade 2 et qu'il était atteint d'une hépatite C. Un des patients est décédé d'une GVH sévère faisant suite à une deuxième allogreffe pour récurrence à distance de l'ICT. Un autre patient très altéré sur le plan de l'état général est décédé d'un choc septique.

- Un décès était lié à une autre cause (soit une mortalité liée à une cause autre de 2,4 %). Dans le groupe traité à 8 Gy, un patient a présenté un état de mal épileptique sans que la cause ne soit identifiée.

\*Dans, le groupe de patients de meilleur pronostic à savoir ceux en RC1 (n=24) on observe 6 décès (25%) dont 2 liés à la maladie (8,4%) et 4 liés à la toxicité (17%).

\*Dans le groupe de patients de plus mauvais pronostic à savoir ceux en RC2 et en RP (n= 18) on observe 9 décès (50%) dont 3 liés à la maladie (16,7%), 5 liés à la toxicité (27,8%) et 1 lié à une autre cause (5,5%).

\*Chez les patients LAL phi -, on observe 7 rechutes (soit 41,2%). Aux dernières nouvelles, 9 patients étaient vivants (soit 52,9%) dont un patient en progression. Sur les 8 décès observés, 4 étaient en lien avec la maladie (soit 23,5%), et quatre (23,5%) étaient en lien avec la toxicité.

\*Chez les patients LAL phi +, on observe 4 rechutes (soit 21,1%). Aux dernières nouvelles, 13 patients étaient vivants (soit 68,4%) dont un patient en progression. Sur les 5 décès observés, 1 était en lien avec la maladie (soit 5,6%), trois étaient dus à la toxicité (soit 16,7%) et un était dû à une autre cause (5,6%).

## 5.6 Analyse de survie

Le suivi médian était de 25,2 mois [IC 95 : 13,44-41,9 mois].

La survie globale à 6 mois était de 85,39 % [70,31-93,16 %] pour une survie sans récurrence de 68,15 % [51,51-80,13 %], à 12 mois de 74,38 % [57,43-85,38] et 57,27 % [40,38-71 %] respectivement et à 24 mois de 60,93 % [42,52-75,05 %] et 57,27 % [40,38-71,00%]. (Figure 6 et 7)

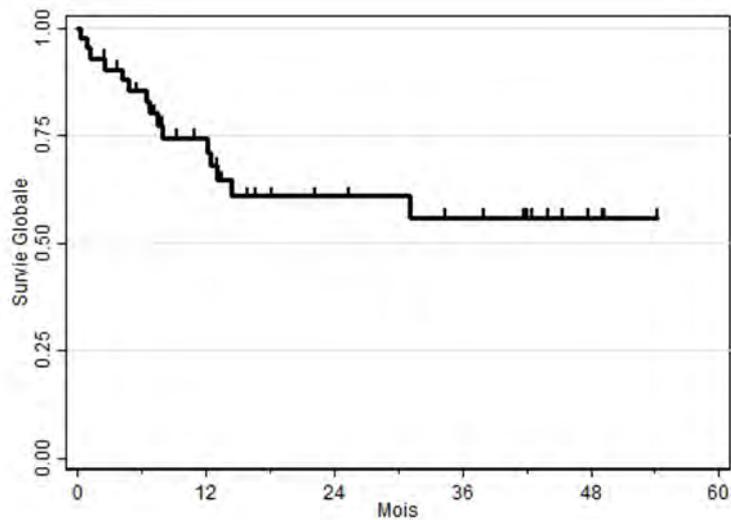


Figure 6 : Courbe de Survie globale

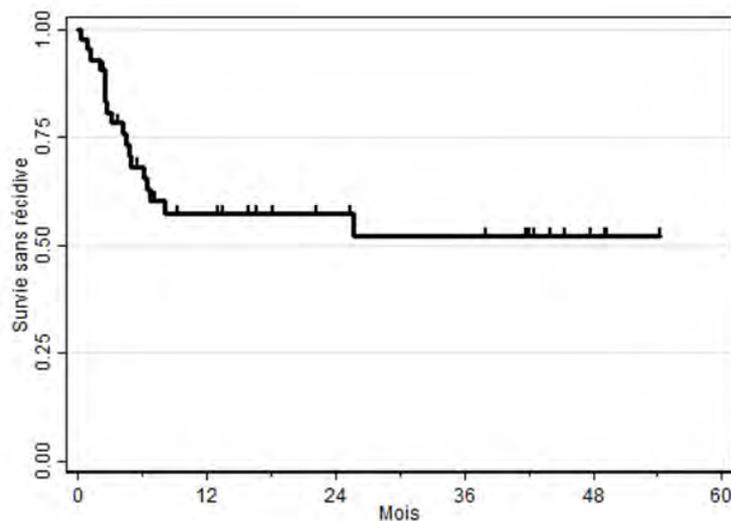


Figure 7 : Courbe de Survie sans récurrence

VI. Analyse dosimétrique : étude dosimétrique prospective à partir des données scanographiques de 10 patients pour une irradiation de type TMI et TMLI

### 6.1. Justification de l'étude

### 6.1.1. Bénéfice clinique à l'escalade de dose

Les technologies modernes permettent de réduire la toxicité en réduisant la dose aux organes à risque. La question qui se pose est de savoir si une éventuelle escalade de dose au volume tumoral aurait un bénéfice clinique. Différentes études ont essayé dans le passé de répondre à cette question, en utilisant toutefois des techniques d'irradiation corporelle totale classiques. Elles suggèrent une amélioration des résultats en termes de rechute sans retentissement sur la survie globale du fait d'une majoration des toxicités.

Marks et al. ont montré en 2006 chez des patients atteints de LAL en seconde rémission complète bénéficiant d'une allogreffe une réduction du taux de rechute lorsque la dose était supérieure ou égale à 13 Gy en association avec un traitement par cyclophosphamide à 17 vs 46% (p=.0016). (162)

Kal et al. ont montré en 2006 dans une revue de la littérature prenant en considération 312 patients une diminution significative du taux de rechute chez des patients atteints de leucémies aiguës traitées avec une dose équivalent biologique de 13,9-18,5 Gy à 18 % vs 28 % (à 11,6-13,9 Gy). (163)

### 6.2.2. Considération de l'escalade de dose en TMI/TMLI

Considérant la diminution des rechutes associée à l'escalade de dose, et la possibilité de réaliser une radiothérapie plus conformée aux volumes cibles plusieurs études ont évalué la possibilité de réaliser une escalade de dose en TMI et TMLI.

Les patients présentant une leucémie à haut risque ou à très haut risque pourraient bénéficier d'une escalade de dose particulièrement dans les sites les plus à risque de maladie résiduelle (moelle osseuse, ganglion) afin de réduire ce risque de rechute. En effet, il existe actuellement peu de stratégie pour réduire le risque de rechute en cas de maladie active ou de MRD détectable.

L'irradiation totale de la moelle osseuse et des ganglions (TMLI) permettrait de délivrer un traitement plus intense avec une haute conformation en traitant les sites à haut risque de rechute tout en limitant la dose aux autres organes.

### 6.2.3 Justificatif de l'étude/faisabilité de l'escalade de dose en TMI/TMLI

Nous avons étudié à travers une analyse dosimétrique prospective la faisabilité à délivrer une dose myéloablatrice ciblée à la moelle osseuse et aux principales aires ganglionnaires en tomothérapie hélicoïdale, tout en réduisant la dose aux OAR.

## 6.3. Matériel et méthode

### 6.3.1. Patients

Les données tomographiques corps entier de 10 patients ayant bénéficié à Toulouse d'une ICT délivrée en tomothérapie ont été utilisées.

Les patients étaient 5 hommes et 5 femmes afin d'être le plus représentatif possible en termes de taille et de morphologie.

### 6.3.2. Contours

Un radiothérapeute contourait les organes à risque sur le scanner head first en utilisant le logiciel Eclipse 11.0. Les organes à risque étaient les poumons, les reins, le cœur, la thyroïde, les yeux, le tube digestif, l'estomac, la cavité buccale et les cristallins.

### 6.3.3. Définition des volumes cibles

Pour chaque patient nous avons réalisé un plan de traitement pour une irradiation en TMI (Total Marrow Irradiation) et par TMLI (Total Marrow and Lymphoid Irradiation) dans laquelle les régions cibles étaient définies comme le squelette, les principales chaînes ganglionnaires sus et sous diaphragmatique, le foie, la rate et les sites sanctuaires tels que le cerveau et les testicules.

Pour le traitement en TMI le volume cible correspondait à la moelle osseuse. Nous avons considéré que le PTV moelle osseuse pouvait être assimilé au squelette. Les os maxillaire et mandibulaire étaient exclus du volume cible afin de limiter la dose à la cavité buccale.

On ajoutait une marge de 5 mm pour définir le PTV paroi thoracique afin de prendre en considération les mouvements dus à la respiration.

Pour le traitement en TMLI les volumes cibles comprenaient les principales chaînes ganglionnaires sus et sous diaphragmatique, le foie, la rate, les sites dits sanctuaires tels que le cerveau et les testicules.

Les ganglions mésentériques ainsi que l'anneau de Waldeyer étaient exclus afin de limiter la dose au tractus gastro intestinal et à la cavité buccale.

Une marge de 5 mm était ajoutée pour définir les PTV ganglions sus diaphragmatique, sous diaphragmatique, rate, foie et testicules le cas échéant. Aucune marge n'était ajoutée au niveau du cerveau pour définir le PTV.

Les organes à épargner étaient les suivants : les poumons, les reins, le cœur, la thyroïde, les yeux, le tube digestif, la cavité buccale, l'estomac et les cristallins.

### 6.3.4. Prescription

Dans le plan de traitement en TMI la dose prescrite à la moelle osseuse était de 16 Gy en 8 fractions de 2 Gy sur 4 jours sauf au niveau de la paroi thoracique à laquelle la dose prescrite était de 12 Gy en 8 fractions de 1,5 Gy afin de limiter la dose délivrée aux poumons.

Dans le plan de traitement en TMLI, la dose prescrite à la moelle osseuse était de 16 Gy en 8 fractions de 2 Gy sur 4 jours sauf au niveau de la paroi thoracique où la dose prescrite était de 12 Gy en 8 fractions de 1,5 Gy. La dose prescrite aux autres volumes cibles à savoir le foie, la rate, les aires lymphatiques et les sites dits sanctuaires (cerveau et testicules) était également de 12 Gy en 8 fractions de 1,5 Gy.

### 6.3.5. Validation dosimétrique

L'objectif était d'apporter 95 % de la dose prescrite à 85 % du volume cible (PTV) tout en limitant la dose aux organes à risque.

La distribution de dose aux organes à risque en TMI et en TMLI était comparée à celle observée en cas d'ICT standard.

Nous avons également pour objectif de réduire notre dose médiane D50 (dose reçue par 50 % du volume) de nos organes à risque.

Nous avons pris pour référence les D50 obtenues pour une prescription de dose de 16 Gy au PTV moelle osseuse par Stein et al dans leur essai de phase I d'escalade de dose en TMLI rapportées ci-dessous. (tableau 11)

Tableau 11 : D50 observées aux organes à risque lors d'une irradiation en TMLI avec une dose de prescription à la moelle osseuse de 16 Gy

	Min	Median	Max
Cristallin	1.7	2.4	5.1
Cavité orale	2.5	3.9	7.7
Rectum	3.4	5.4	9.2
Esophage	3.1	5	7.1
Yeux	2.1	4.5	11.5
Estomac	4.1	6.6	10.5
Thyroïde	2.9	7.2	12
Parotide	4.6	6.4	9
Poumons	5.1	6.8	8.6
Cœur	4.8	6.8	9.6
Reins	3.7	6.1	8,1
Intestin grêle	4.9	7.5	11.6
Vessie	4.8	8.8	12.2

Stein et al. 2017

#### 6.4. Résultats de l'analyse dosimétrique

##### 6.4.1. Traitement en TMI

##### a. Homogénéité de la dose / couverture des PTV

\*On observait une bonne couverture du PTV moelle osseuse avec une D85 (dose reçue par 85 % du volume) médiane à la moelle osseuse de 15,41 Gy (de 15,26 à 15,62 Gy) soit supérieure à 95 % de la dose prescrite (soit 15,2 Gy).

\*La D95 médiane au PTV moelle osseuse était de 14,51 Gy (de 11,93 à 15,29 Gy).

\*La D85 médiane et la D95 médiane au PTV paroi thoracique étaient respectivement de 11,495 Gy (de 11,34 à 12,08 Gy) ce qui est supérieure à 95 % de la dose prescrite (soit 11,4 Gy) et de 10,8 Gy (de 10,15 à 11,1 Gy).

\*La D85 médiane et la D95 médiane au PTV cerveau était de 11,805 Gy (de 11,64 à 11,98 Gy) et de 11,495 Gy (de 11,19 à 11,78 Gy) ce qui est supérieure à 95 % de la dose prescrite.

#### b. Dose aux organes à risque à épargner

On observe une diminution de la D50 aux organes à risque (OAR) de 81 à 46 % en comparaison avec une ICT à 12 Gy. La D50 médiane était particulièrement réduite aux cristallins de 2,295 Gy (de 1,8 à 4,04 Gy), à la cavité orale de 4,475 Gy (de 3,94 à 6,7 Gy), aux yeux de 4,755 Gy (de 2,95 à 6,99 Gy), à l'œsophage de 4,33 Gy (de 3,9 à 5,94 Gy), au rectum de 4,875 Gy (de 3,94 à 7,41 Gy), aux parotides de 4,97 Gy (de 3,9 à 7,1 Gy), à l'estomac de 4,955 Gy (de 4,5 à 6,43 Gy), à la thyroïde de 4,76 Gy (de 3,95 à 6,27 Gy), à la vessie de 5,325 Gy (de 3,74 à 7,5 Gy), aux reins de 5,5 Gy (de 5,25 à 7,2 Gy). Elle était un peu plus importante à l'intestin grêle de 6,535 Gy (de 4,42 à 7,72 Gy), au cœur de 6,475 Gy (de 4,5 à 7,4 Gy).

La D50 aux poumons était de 6,66 Gy (de 5,8 à 7,42 Gy).

### 6.4.2. Traitement en TMLI

#### a. Homogénéité de la dose / couverture des PTV

\*On observait une bonne couverture du PTV moelle osseuse avec une D85 (dose reçue par 85 % du volume) médiane à la moelle osseuse de 15,32 Gy (de 15,23 à 15,58 Gy) soit supérieure à 95 % de la dose prescrite (soit 15,2 Gy). (Figure 7)

\*La D95 médiane au PTV moelle osseuse était de 14,525 Gy (de 14,07 à 15,02 Gy) ce qui est inférieure à 95 % de la dose prescrite.

\*La D85 médiane et la D95 médiane au PTV paroi thoracique étaient respectivement de 11,41 Gy (de 11,1 à 12,27 Gy) ce qui est supérieure à 95 % de la dose prescrite (soit 11,4 Gy) et de 10,38 Gy (de 9,86 à 11,31 Gy).

\*Concernant la couverture des aires ganglionnaires, la D85 médiane et la D95 médiane au PTV ganglion sous diaphragmatique était de 11,74 Gy (de 11,54 à 12,2 Gy) et de 11,435 Gy (de 10,95 à 12,7 Gy) ce qui est supérieure à 95 % de la dose prescrite.

\*La D85 médiane et la D95 médiane au PTV ganglions sus diaphragmatique était de 11,41 Gy (de 11,1 à 11,7 Gy) et de 10,31 Gy (de 9,44 à 10,85 Gy) ce qui est légèrement inférieur à 95 % de la dose prescrite.

\*La D85 médiane et la D95 médiane au foie était de 11,42 Gy (de 11,3 à 11,51 Gy) et de 10,675 Gy (de 10,2 à 10,87 Gy) ce qui est inférieur à 95 % de la dose prescrite.

\*La D85 médiane et la D95 médiane à la rate était de 11,555 Gy (de 11,2 à 11,71 Gy) et de 11,115 Gy (de 10,48 à 11,4 Gy) ce qui est inférieur à 95 % de la dose prescrite.

\*Concernant les sites dits sanctuaires, la D85 médiane et la D95 médiane au PTV cerveau était de 11,865 Gy (de 11,6 à 12,45 Gy) et de 11,665 Gy (de 11,33 à 12,03 Gy) ce qui est supérieure à 95 % de la dose prescrite.

\*La D85 médiane et la D95 médiane au PTV testicules était de 11,815 Gy (de 11,62 à 11,98 Gy) et de 11,545 Gy (de 11,29 à 11,91 Gy) ce qui est supérieure à 95 % de la dose prescrite.

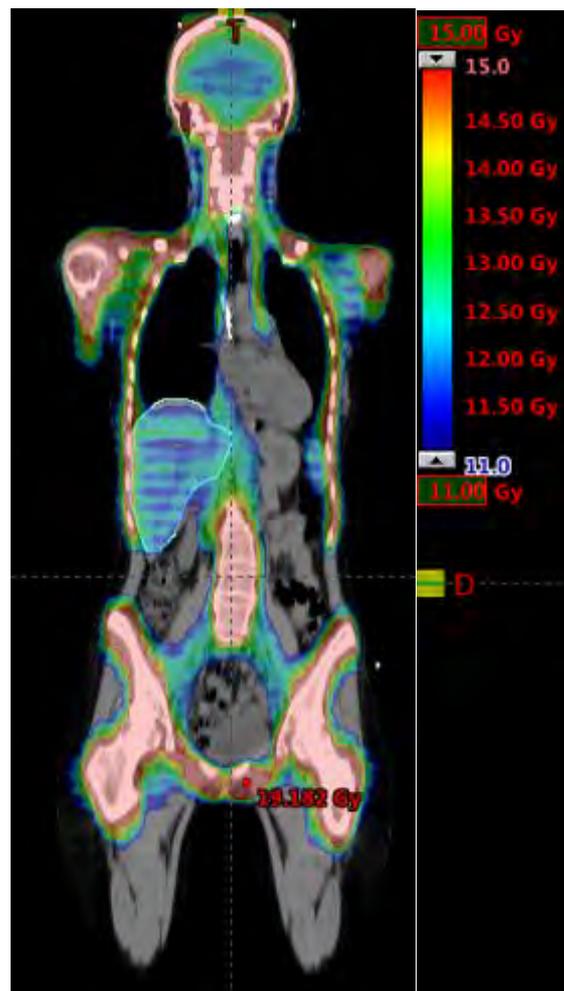


Figure 8: exemple de dosimétrie en visualisation color wash d'une irradiation en TMLI

b. Dose aux organes à risque

\*On observe une diminution de la D50 aux organes à risque de 70 à 34 % en comparaison avec une ICT à 12 Gy.

\*La D50 était particulièrement réduite aux cristallins de 3,585 Gy (de 2,85 à 4,9 Gy), à la cavité orale de 3,99 Gy (de 3,76 à 4,57 Gy), aux yeux de 5,34 Gy (de 4,36 à 5,68 Gy), à l'œsophage de 5,165 Gy (de

4,23 à 6,3 Gy), au rectum de 5,87 Gy (de 4,4 à 7,9 Gy), aux parotides de 5,455 Gy (de 4,26 à 7,16 Gy), à la vessie de 5,9 Gy (de 4,6 à 7,9 Gy), aux reins de 6,085 Gy (de 5,4 à 7,3 Gy).

\* Elle était un peu plus importante à l'intestin grêle de 7,845 Gy (de 6,1 à 10,06 Gy), au cœur de 7,67 Gy (de 5,14 à 8,6 Gy), à l'estomac de 7,245 Gy (de 5,53 à 8,34 Gy) et à la thyroïde de 7,935 (de 6,2 à 8,83 Gy).

La D50 aux poumons était de 7,205 Gy (de 6,54 à 8,2 Gy).

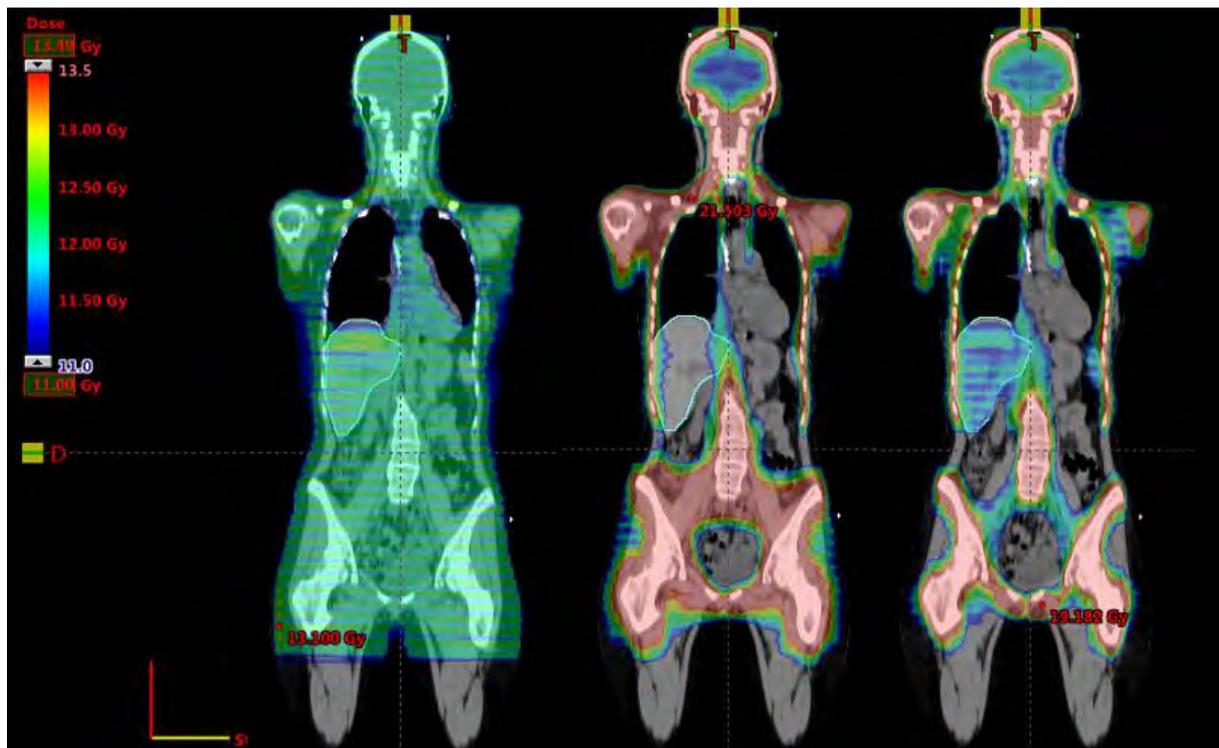


Figure 9: exemples de dosimétries en visualisation color wash pour une irradiation respectivement en ICT, en TMI et en TMLI

## VII. Discussion

### 7.1. Considération de la première analyse rétrospective / Faisabilité de l'ICT en tomothérapie

Notre étude montre la faisabilité de l'Irradiation Corporelle Totale comme conditionnement prégreffe avec une tolérance globale acceptable.

Plusieurs études ont rapporté la faisabilité et la bonne tolérance de l'Irradiation Corporelle Totale en tomothérapie:

Deux d'entre elles définissaient le PTV comme le corps entier en excluant certains organes considérés comme à risque de toxicité (164,165).

Gruen et al. ont seulement défini les poumons comme organe à risque, tandis que Peñagaricano et al. ont également inclus les reins.

Peñagaricano et al. ont pris en compte la mobilité des poumons et des reins en suivant la respiration en réalisant un scanner 4D. La dose prescrite au PTV était dans les 2 études une dose quotidienne de 2 Gy pour un total de 12 Gy. La dose moyenne délivrée aux poumons était de 7,3-9,3 Gy, ce qui reste en dessous du cut-off de 9,4 Gy (93). La dose moyenne aux reins était de 7,2 à 8,7 Gy.

Gruen et al. retrouvaient une dose moyenne aux poumons de 9,14 Gy(164). Une épargne hautement conformée aux poumons était également réalisable dans notre étude avec une dose médiane de 8,776 Gy (avec un objectif de dose moyenne aux poumons compris entre 8 et 9 Gy).

Zhuang et al. ont montré que la tomotherapie hélicoïdale permettait une meilleure protection des poumons avec une réduction de la dose médiane de 35 à 40% en comparaison avec une irradiation corporelle totale conventionnelle utilisant des caches pulmonaires et un boost en électrons pour l'irradiation de la paroi thoracique (166).

Hui et al., ont également rapporté que la tomotherapie permettait une réduction de dose aux organes à risque de 35-70% en comparaison avec la technique standard (167).

Nos résultats sont similaires à ceux obtenus par Gruen et al. qui retrouvaient une amélioration de la distribution et de l'homogénéité de la dose avec une D95 médiane au PTV de 11,7 Gy, correspondant à une couverture moyenne du PTV de 97,5 % (164). Zhuang et al. retrouvaient également une meilleure couverture du volume cible en tomotherapie (166).

Nous avons également obtenu une distribution de dose hautement conformée au volume cible, incluant le volume cible paroi thoracique avec une D95% médiane de 10,745 Gy.

Nous retrouvons une D95% médiane de 11,582 Gy et une D98% médiane de 11,415 Gy. Ainsi, les objectifs dosimétriques étaient atteints. En effet, 95% du volume (et même 98% du volume) recevaient 95% de la dose (11.4 Gy). La couverture à la paroi thoracique était un peu moins bonne du fait des contraintes sur les poumons. La médiane de la D50 aux poumons était de 8,7 Gy (8,5–9,3 Gy).

Salz et al. ont également montré que l' ICT réalisée en tomotherapie permet d'obtenir une meilleure homogénéité en comparaison avec des méthodes conventionnelles utilisant des caches pulmonaires. Le facteur de modulation semblait avoir un impact important sur le temps de traitement et l'homogénéité. L'impact du pas semblait marginal et une homogénéité quasi identique était obtenue avec une taille de champs ou une mâchoire de 5 cm et 2,5 cm. (168).

Hui et al. ont également décrit une dose de couverture homogène à tout le corps (+ /- 10 % ). Une sélection judicieuse du pas, du facteur de modulation et de la taille du champ permettait un traitement avec une couverture de dose homogène en un temps de traitement acceptable (167).

Le champ maximal de la tomotherapie est limité à 60×160cm (153), ce qui impose un traitement en 2 segments pour la plupart des patients. Ceci implique d'obtenir une distribution de dose homogène au niveau de la zone jonctionnelle. Certaines équipes choisissent de traiter la partie supérieure en tomotherapie et de traiter les membres inférieurs avec des champs antéro postérieurs ce qui conduit à une incertitude dosimétrique au niveau de la zone de jonction.

La zone de jonction peut est traitée en superposant les isodoses 50 % des deux modalités de traitement (154–158,166). D'autres équipes ne précisent pas comment est traitée la zone de jonction.

Zeaverino et al. ont rapporté l'utilisation d'un nouveau champ jonctionnel en HT-ICT en créant un volume cible transitionnel entre le champ supérieur et le champ inférieur. Ils observent une variation de dose de 10 % par rapport à la dose prescrite, versus 24 %, 31 % ou 44 % si un accélérateur linéaire est utilisé sans gap, avec un gap de 5 mm, ou avec 5 mm d'overlap respectivement (169).

Pour Sun et al. avec la technique de pénombre dégradée, l'hétérogénéité de dose était de 5,8 +/- 1% dans la zone jonctionnelle.

Nous avons utilisé la technique dite field junction (champ jonctionnel) décrite par Sun et al. et Chea et al. dans leur publication. Ils décrivent une hétérogénéité de dose comprise entre 2.5 et 7.5% dans la zone de jonction (170).

Avec notre technique de pénombre dégradée, nous étions capables de délivrer une dose homogène au niveau de la zone jonctionnelle en utilisant la tomothérapie hélicoïdale. La dose médiane était très homogène autour de 12 Gy (des PTV D2 à D5), avec une D50 médiane allant de 11,973 à 12,083 Gy.

Afin de prendre en considération les erreurs d'installation (supérieur à 1 cm) ou de mouvements durant le traitement, nous avons utilisé un bolus virtuel avec une densité de 0.4 kg/m<sup>3</sup> et d'une épaisseur de 8 mm. Ce bolus virtuel n'était positionné qu'au niveau des jambes. Il n'était utilisé que durant la dosimétrie et n'était pas positionné lors du traitement. L'impact sur la dose délivrée est négligeable.

Le traitement par ICT en tomothérapie permet d'obtenir une couverture et une distribution de dose homogène. De plus, la technique dite de pénombre dégradée permet d'obtenir une dose homogène au niveau de la zone jonctionnelle. Le temps de traitement est par ailleurs acceptable.

Tous les patients ont pu compléter l'ensemble de la procédure, et ont pu recevoir la greffe de cellules souches préveue.

La toxicité associée à l'irradiation corporelle totale demeure importante. La survenue de pneumopathie interstitielle, l'altération de la fonction rénale et la MVO sont corrélées à la dose totale.

La toxicité était à la fois plus fréquente et de grade plus élevé dans les trois premiers mois. On observait en effet 30 toxicités de grade 3/4 les 3 premiers mois contre 11 les mois suivants.

On observait une GVH chez 19 patients (45,2%) durant les 3 premiers mois (dont 5 de grade 3/4 et 14 de grade 1/2). Au-delà de 3 mois 7 patients (16,7%) présentaient une GVH dont 5 de grade 1/2 et 2 de grade 3/4.

Dans leurs études Gruen et al. et Peñagaricano et al. rapportaient un effet GVH aigu de grade V chez 10 à 50 % des patients, mais ce taux doit tenir compte du faible nombre de patients (n= 4-10). Il n'y avait pas de toxicité d'un grade > 3 par ailleurs.

Nous avons observé une MVO de grade V aigue chez un patient atteint d'une hépatite C avant le début du traitement et présentant également une GVH avec une atteinte hépatique.

Nous n'avons pas observé de pneumopathie interstitielle avec une dose médiane aux poumons de 8,7 Gy.

Avec un suivi de 15 mois, Gruen et al. dans leur cohorte de 10 patients traités par irradiation corporelle totale à 12 Gy n'observaient pas de complications pulmonaires (164).

La toxicité tardive associée à l'irradiation corporelle totale demeure un facteur important à prendre en considération pour déterminer le régime de traitement.

Nous retrouvons une mortalité liée à la toxicité qui n'est pas négligeable sur les 15 décès, 9 (60 %) liés à la toxicité. Ceci était d'autant plus marquée chez les patients traités à 8 Gy (avec 80 % de mortalité liée à la toxicité contre 50 % chez les patients traités à 12 Gy).

Il s'agit en effet de patients plus âgés et donc plus fragiles.

Par ailleurs, la mortalité par toxicité était non négligeable (66%) dans le groupe de patients de meilleur pronostic à savoir ceux qui étaient en RC1.

Il serait donc intéressant de sélectionner les patients qui pourraient bénéficier d'un traitement myéloablatif moins toxique.

Les résultats en termes de contrôle de la maladie étaient comparables à ceux observés dans la littérature avec une survie globale à 6 mois de 85,39 %, pour une survie sans récurrence de 68,15 %, à 12 mois de 74,38 % et 57,27 % respectivement et à 24 mois de 60,93 % et 57,27 % respectivement. (1,171–174)

Notons, que la population considérée était hétérogène. Dix-huit patients (43 %) présentés des maladies à haut risque (dont 14 en seconde réponse complète et 4 en réponse partielle), tandis que 24 (57%) étaient en première réponse complète. Le taux de mortalité était moins élevé dans le groupe de meilleur pronostic. En effet, on observait 6 décès (25 %) contre 9 décès dans le groupe de mauvais pronostic (50 %).

De plus, les résultats cliniques concernent à la fois les patients ayant bénéficié d'une ICT à 8 Gy (n= 12) et à 12 Gy (n=30). L'âge médian des patients traités à 8 Gy était de 57,5 ans contre 34 ans dans le groupe traité à 12 Gy ce qui est associé à un plus mauvais pronostic (172).

Nous avons séparé les données concernant les patients atteints de LAL phi – et ceux atteints de LAL phi +. Cependant, le nombre de patients inclus était trop faible pour obtenir une survie globale et une survie sans récurrence pour chaque population.

Les limites de notre étude étaient le nombre limité de patients, son caractère rétrospectif et le recul limité.

Au vu de l'importante mortalité liée à la toxicité observée sur l'ensemble des patients ayant bénéficié d'une ICT à l'IUCT il pourrait être intéressant de délivrer une irradiation plus conformée avec différents niveaux de dose en fonction du risque de maladie résiduelle afin de limiter la toxicité tout en contrôlant la maladie.

## 7.2. Considération de notre analyse dosimétrique concernant la technique TMI et TMLI

Nous avons par ailleurs, mené une analyse dosimétrique reprenant 10 dossiers de patients ayant bénéficié d'une irradiation corporelle totale en tomothérapie hélicoïdale à l'oncopole dans le cadre de leur conditionnement pré greffe.

Nous avons défini des volumes cible d'irradiation se limitant à la moelle osseuse (TMI) d'une part, et ciblant les régions lymphoïdes, la moelle osseuse et les sites dits sanctuaires : cerveau et testicules (TMLI ) d'autre part.

D'autres études se sont intéressées à la faisabilité et à la tolérance clinique d'un tel traitement.

### 7.2.1. Comparaison de nos résultats dosimétriques à ceux de la littérature

Nos résultats sont en accord avec ces différentes études. En effet nous montrons qu'une irradiation ciblée en TMLI ou en TMI permettent de réduire de façon considérable la dose aux organes non-cible en comparaison avec un traitement en ICT classique à 12 Gy.

Le tableau 12 rapporte les D50 aux organes à risque retrouvées dans les différentes études en TMLI. Les valeurs inférieures à celles que nous avons obtenu sont affichées en rouge.

Les tableaux 13 et 14 rapportent le rapport entre la dose médiane aux principaux organes à risque et la dose de prescription afin de pouvoir comparer les différentes études en TMI et TMLI.

Nous avons également rapporté les valeurs que nous avons obtenu dans notre analyse dosimétrique.

Les valeurs inférieures à celles que nous obtenions sont affichées en rouge.

		D50 aux OAR												
etude	dose prescrite	Cristallin	Cavité orale	Thyroïde	Parotide	Estomac	Rectum	Osophage	Intestin grêle	Poumons	Yeux	Cœur	Reins	Vessie
Wong 2009	TMLI 12 Gy	2,5	3	5,2	5,3	4,5	4,8	4,9	4,8	5,7	6,2	6,2	6,7	7,5
Schultleiss 2007	TMLI 12 Gy	1,6	2,6	3,9	3,5	3,6		4,1	4,5	5,1	5,4	4,9	6,9	7,4
	enfant TMLI 12 Gy	1,9	2,9	3,9	3,7	3,2	5,7	3,8	3,7	4,7	6,2	4,6	6,1	6,4
Rosenthal 2011	TMLI 12 Gy	2,4	3	6,2	5,7	4,5	5,2	4,8	5	5,8	5,8	6,6	7,4	9,1
Wong 2012	TMLI 12 Gy	ND	2,9	ND	ND	ND	ND	4,8	6,1	6,3	ND	7,5	7,7	ND
	TMI 13,5 Gy + 12 Gy TLI	ND	5,3	ND	ND	ND	ND	5	6,6	6,6	ND	8	5,5	ND
	TMI 15 Gy + 12 Gy TLI	ND	4,2	ND	ND	ND	ND	5,2	6,2	6	ND	6,2	6,2	ND
Stein 2017	TMI 16 Gy TLI 12 Gy	2,4	3,9	7,2	6,4	6,6	5,4	5	7,5	6,8	4,5	6,8	6,1	8,8
Notre étude	TMI 16 Gy /TLI 12 Gy	3,585	3,99	7,935	5,455	7,245	5,87	5,165	7,845	7,205	5,34	7,67	6,08	5,92

Tableau 12 : Dose médiane aux organes à risque dans les principales études en TMLI

Etude	Dose prescrite	Nombre de patients	Objectif dosimétrique	dDéfinition volume	D50 aux OAR												
					Cristallin	Cavité orale	Thyroïde	Parotide	Estomac	Rectum	Osophage	Intestin grêle	Poumons	Yeux	Cœur	Reins	Vessie
Wong 2009	12 Gy (1,5 Gy x2 /j)	8 patients ( 5 LAM, 1 LAL, 1 MM, 1 lymphome NH)	85% du GTV reçoit la dose prescrite	GTV = squelette - (mandibule + maxillaire) + rate + foie + N	21%	25%	43%	44%	38%	40%	41%	40%	48%	52%	52%	56%	63%
Schultleiss 2007	12 Gy	1 femme de 20 ans		volume cible = squelette + système lymphatique + foie + rate + sites dits sanctuaires	13%	22%	33%	29%	30%	ND	34%	38%	43%	45%	41%	58%	62%
	12 Gy	enfant de 5 ans			16%	24%	33%	31%	27%	48%	32%	31%	39%	52%	38%	51%	53%
Rosenthal	12 Gy	33 patients de plus de 50 ans GTV= squelette - mandibule et maxillaire + chaînes ganglionnaire +rate	85 % du GTV doit recevoir la dose prescrite	GTV = squelette - (mandibule + maxillaire) + rate + foie + N	20%	25%	52%	48%	38%	43%	40%	42%	48%	48%	55%	62%	76%
Wong 2012	TMLI 12 gy	3 patients	85 % du volume cible reçoit la dose prescrite	GTV = squelette + rate + foie + principales chaînes ganglionnaires + cerveau + testicule	0%	24%	ND	ND	ND	ND	40%	51%	53%	ND	63%	64%	ND
	TMLI 13,5 Gy + TMI 12 Gy	3 patients	85 % du volume cible reçoit la dose prescrite	GTV 13,5 Gy = squelette+ testicule + N / 12 Gy : rate , foie , côte , sternum , crâne , cerveau , N péri hépatique et péri splénique	0%	39%	ND	ND	ND	ND	37%	49%	49%	ND	59%	41%	ND
	TMLI 15 Gy + TMI 12 gy	6 patients	85% du volume cible reçoit la dose prescrite	GTV 15 Gy = squelette+ testicule + N / 12 Gy : rate , foie , côte , sternum , crâne , cerveau , N péri hépatique et péri splénique	0%	28%	ND	ND	ND	ND	35%	41%	40%	ND	41%	41%	ND
Stein 2017	TMLI 16 Gy (en fraction biquotidienne de 1,5 Gy)	6 patients LAL et LAM		CTV 16 Gy = squelette - mandibule + N - anneau waldeyer +testicule CTV 12 Gy = foie + cerveau + système porte hépatique	15%	24%	45%	40%	41%	34%	31%	47%	43%	28%	43%	38%	55%
Notre étude dosimétrique	TMLI 16 Gy	10 patients	85 % du volume cible reçoit 95 % de la dose prescrite	PTV 16 Gy = squelette - (mandibule et maxillaire) PTV 12 Gy = CTV cage thoracique + 5 mm + CTV ganglions + 5mm + CTV testicule + 5 mm + CTV cerveau	22%	25%	50%	34%	45%	37%	32%	49%	45%	33%	48%	38%	37%

Tableau 13 : Rapport entre la dose médiane aux organes à risque et la dose de prescription dans les différentes études en TMLI

Etude	Dose	Nombre de patients	objectif dosimétrique	définition volume cible	D50 aux OAR												
					Cristallin	cavité orale	thyroïde	parotide	estomac	rectum	œsophage	intestin grêle	poumons	yeux	cœur	reins	vessie
Wong 2009 (tmothérapie)	10, 12, 14 et 16 Gy (2 Gy biquotidien)	13 patients MM	85 % du GTV reçoit dose prescrite	GTV = squelette - (mandibule+ maxillaire)	14%	19%	37%	38%	38%	39%	40%	40%	49%	50%	50%	60%	63%
Patel 2014 (réalisé avec accélérateur linéaire)	12 Gy (1,5 Gy x2 /jour)	14 patients/ 2 traités à 12 Gy	95% du PTV moelle osseuse reçoit 99 % de la dose prescrite	PTV = squelette côte/ sternum/ crâne/mandibule/tête fémorale/ partie supérieure du fémur	38%	42%	ND	ND	ND	ND	ND	ND	58%	ND	63%	62%	ND
Wong 2006 (tmothérapie)	TMI 12 Gy	2 patients dont 1 enfant de 5 ans	au moins 80 % du volume cible doit recevoir la dose prescrite	volume cible = moelle osseuse/ squelette	13%	18%	31%	33%	26%	0%	33%	29%	36%	55%	52%	47%	58%
	TMI 20 Gy	2 patients dont 1 enfant de 5 ans	au moins 80 % du volume cible doit recevoir la dose prescrite	volume cible = moelle osseuse/ squelette	10%	15%	25%	24%	25%	ND	27%	25%	34%	35%	32%	44%	37%
Schultleiss 2007	TMI 12 gy	6 patients myelome multiple		PTV =squelette + 5 mm au niveau des membres / marge au niveau des côtes définie par TDM inspiration / expiration	19%	21%	37%	38%	38%	40%	41%	42%	53%	50%	51%	62%	63%
Somlo 2011	TMI 12 Gy	4 patients myélome multiple	85 % du volume cible reçoit la dose prescrite	GTV = squelette - (mandibule+ maxillaire)	15%	20%	42%	40%	39%	42%	43%	43%	54%	50%	54%	63%	63%
	TMI 16 Gy	6 patients myelome multiple	85 % du volume cible reçoit la dose prescrite	GTV = squelette - (mandibule+ maxillaire)	14%	20%	39%	42%	37%	42%	41%	41%	47%	51%	51%	60%	59%
Hui 2017	TMI 15gy (en fraction de 3 Gy)	6 patients (enfants et adultes) LA		PTV = squelette osseux avec marge de + 5 à 15 mm en fonction du site	17%	65%	ND	57%	67%	67%	60%	58%	53%	35%	53%	60%	70%
	TMI 18 Gy (en fraction de 3 Gy)	6 patients (enfants et adultes) LA		PTV=squelette osseux + marge de 5 à 15 mm	13%	75%	ND	53%	73%	68%	83%	77%	49%	33%	61%	61%	71%
notre analyse dosimétrique 10 patients	TMI 16 Gy	10 patients	85 % du PTV reçoit 95 % de la dose	PTV 16 Gy = squelette osseux - (mandibule + maxillaire) PTV 12 Gy = CTV cage thoracique + 5mm	14%	28%	30%	31%	31%	30%	27%	41%	42%	30%	40%	34%	33%

Tableau 14 : Rapport entre la dose médiane aux organes à risque et la dose de prescription dans les différentes études en TMI

Les figures 10 et 11 rapportent le rapport entre dose médiane (D50) aux principaux organes à risque et la dose de prescription retrouvées dans des études en TMI et en TMLI.

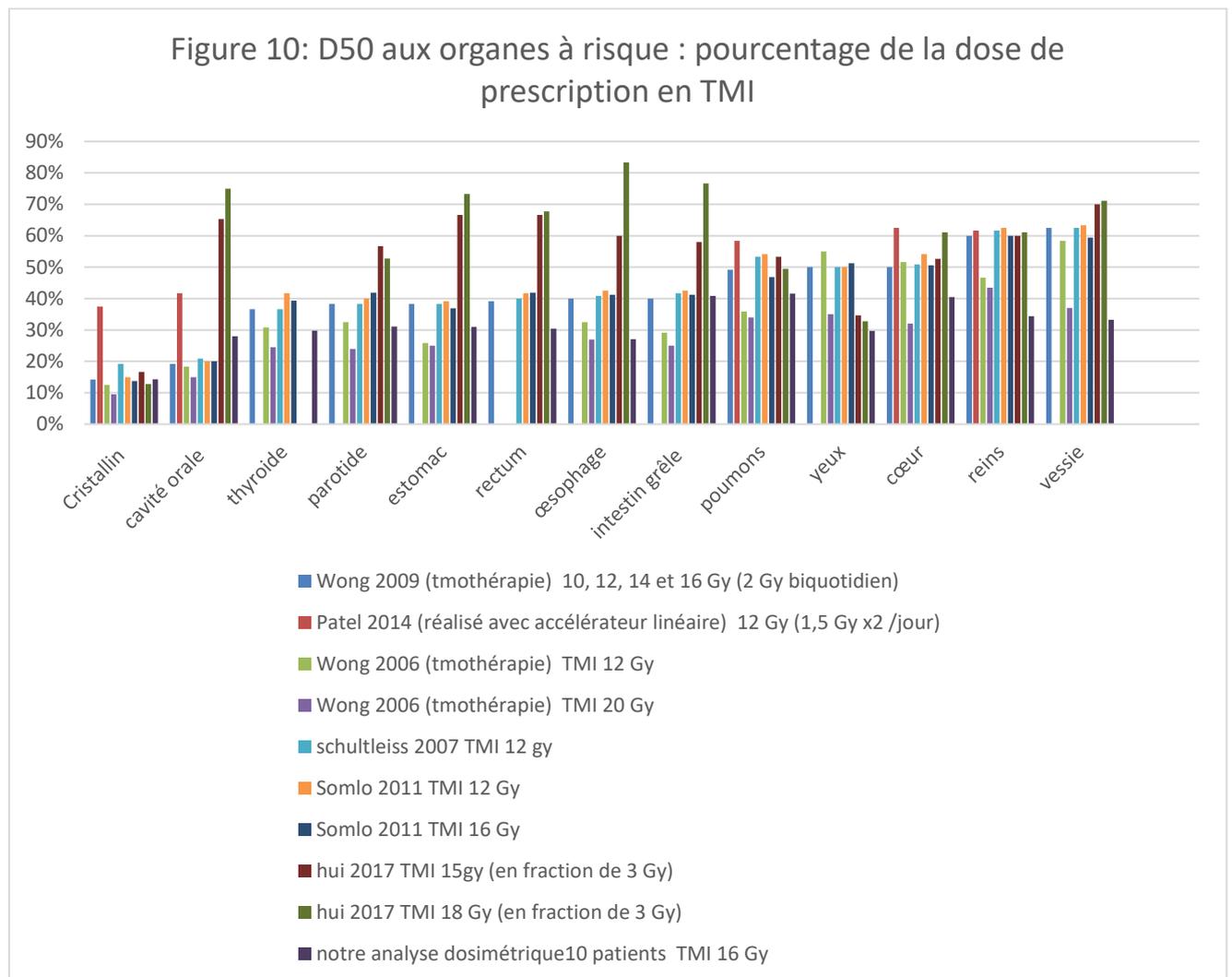
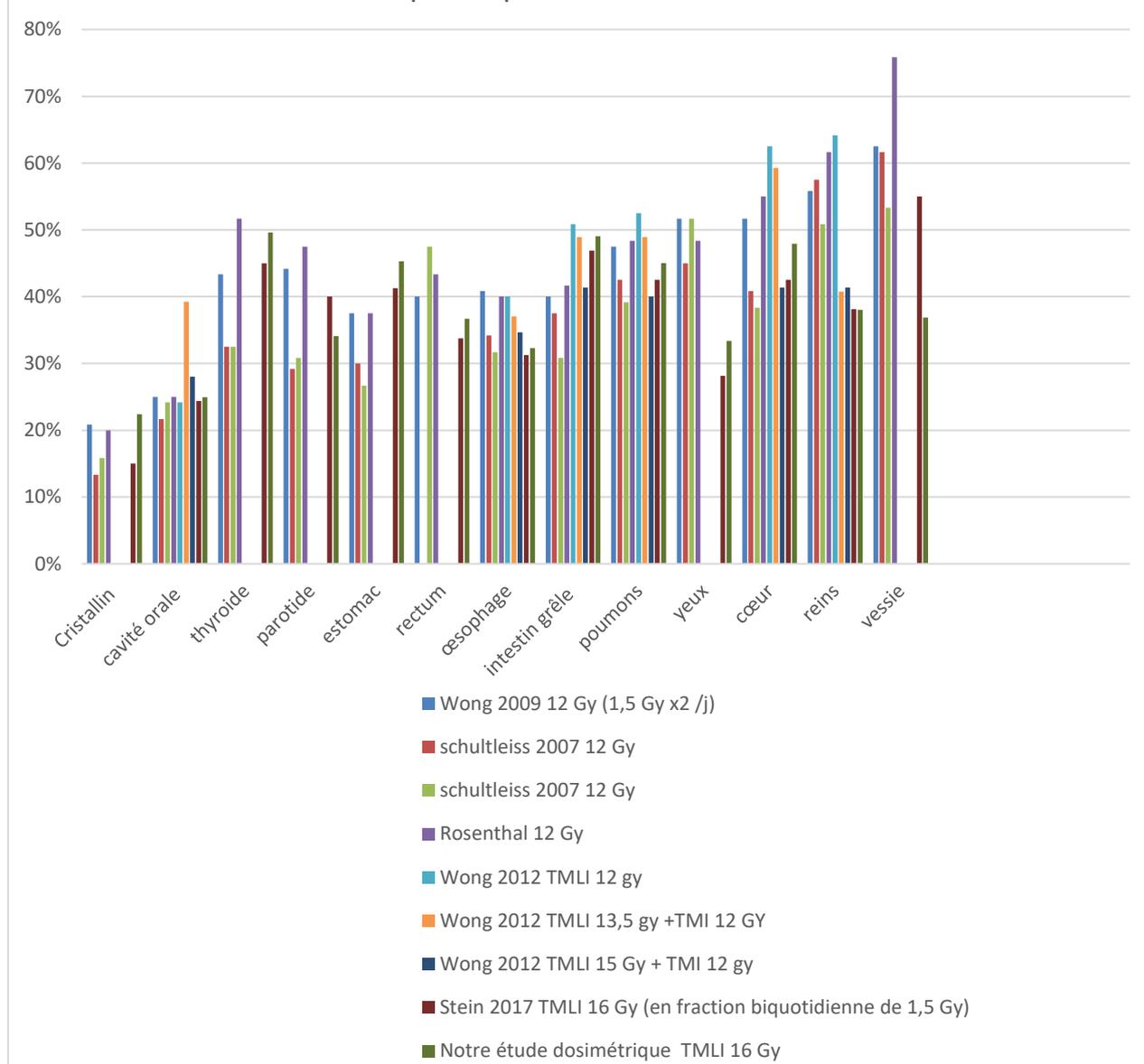


Figure 11. D50 aux organes à risque : pourcentage de la dose de prescription en TMLI



Notre analyse évaluait les résultats dosimétriques d'une irradiation ciblée en TMI et en TMLI en tomothérapie hélicoïdale tandis que Patel et al. et Aydogan et al. s'intéressaient à la faisabilité d'une irradiation en TMI en modulation d'intensité réalisée avec un accélérateur linéaire muni d'un collimateur multilame. Dans leurs études trois plans de traitement en IMRT étaient nécessaires avec 3 isocentres distincts. Le premier pour la tête et le cou, le second pour la poitrine et le troisième pour le pelvis. Les membres inférieurs étaient traités par des champs antéro-postérieurs.

Nous avons réussi à obtenir une bonne couverture en TMI et en TMLI. Quarante-cinq pourcents du volume cible recevait 95 % de la dose.

En TMLI nous obtenons une D50 aux OAR de 22 à 50 % de la dose prescrite (soit de 3,585 à 7,935 Gy) ce qui est comparable à l'ensemble des résultats obtenus dans les différentes études (154–156,175,176).

En TMI nous observons une D50 aux organes à risque entre 14 et 47 % de la dose de prescription (de 2,24 à 7,52 Gy) ce qui est également comparable à l'ensemble des résultats observés dans les différentes études (154,155,158,177–179).

Il est difficile de comparer nos résultats avec les données de la littérature. Les doses de prescription étaient différentes d'une étude à l'autre.

Pour certaines, la dose était de 12 Gy à la moelle osseuse (154,177). D'autres évaluaient la faisabilité d'une escalade de dose ciblée en TMI à 16 Gy (155,158), à 15 Gy et 18 Gy (179), et jusqu'à 20 Gy (178).

Concernant l'irradiation en TMLI, la dose de prescription était de 12 Gy aux volumes cibles pour certaines études (154–156). Wong et al. évaluaient la faisabilité d'une escalade de dose délivrant 13,5 et 15 Gy à la moelle osseuse, aux principales aires ganglionnaires et aux testicules associée à une irradiation conformée au crâne, aux côtes, au sternum et au cerveau à la dose de 12 Gy (175). Stein et al. ont évalué comme dans notre analyse la faisabilité d'une escalade de dose délivrée au squelette osseux, aux principales aires ganglionnaires et aux testicules à la dose de 16 Gy associée à une irradiation conformée au cerveau, et au foie à la dose de 12 Gy (176).

D'autres part la définition des volumes cibles variaient d'une étude à l'autre.

Certaines excluaient la mandibule et l'os maxillaire du volume cible moelle osseuse afin de limiter la dose à la cavité buccale (154–156,176), d'autres l'incluaient dans le volume cible (177,180) tandis que d'autres ne le précisaient pas (175,176,178).

Certaines incluaient les sites dits sanctuaires, cerveau et testicules dans les volumes cibles (154,155,175,176,178). D'autres ne semblaient pas les inclure (156). Stein et al. excluaient l'anneau de Waldeyer et les ganglions mésentériques des aires ganglionnaires principales afin de limiter la dose reçue par la cavité buccale et le tractus gastro-intestinal comme dans notre analyse dosimétrique.

De plus, dans la plupart des études il n'est pas précisé la marge utilisée autour des CTV afin de définir le PTV. Lorsqu'elles sont précisées elles varient également. Pour leur irradiation en TMI Hui et al. prenaient une marge de 5 à 15 mm en fonction du site pour définir le PTV moelle osseuse autour du squelette osseux (179). Schultleiss et al. utilisaient une marge de 5 mm au niveau des membres. La marge prise au niveau de la paroi thoracique était définie à partir des scanners en inspiration et en expiration (154). D'autres ne précisaient pas la marge utilisée autour des GTV (Gross Tumor Volume) (156,175,178). Dans notre analyse dosimétrique nous avons utilisé une marge de 5 mm pour définir le PTV au niveau des principales aires ganglionnaires et de la paroi thoracique. La dose médiane au niveau de l'intestin grêle est probablement légèrement plus élevée du fait de cette marge.

Les objectifs de couverture étaient également variables d'une étude à l'autre. Certaines avaient pour objectif que 85 % du volume cible reçoivent la dose prescrite (155,156,158,175). Pour Patel et al. 95 % du volume cible moelle osseuse devait recevoir 99 % de la dose prescrite (177). Pour Schultleiss et al. 95 % du volume cible devait recevoir la dose prescrite (154). Dans notre étude, il fallait que 85 % du volume cible reçoive 95 % de la dose prescrite ce qui est un peu moins exigeant. Pour Wong et al. il fallait qu'au moins 80 % du volume cible reçoive la dose prescrite (178). D'autres ne précisaient pas les objectifs de couverture (176,179,180).

Enfin, pour que les études soient comparables il aurait fallu que les patients soient de taille et de morphologie comparables. Wong et al. ont utilisé les données scanographiques d'un enfant et d'une femme dans leur étude (155) tandis que les autres études concernaient des adultes.

Nous avons pris en considération les données retrouvées par Wong et al. et Schulteiss dans leur prise en charge de patients atteints de myélome multiple bien qu'il s'agisse de pathologies différentes de la LAL pour leur expérience de la TMI. (154,155)

Nous avons pris pour référence les D50 aux organes à risque retrouvées par Stein et al. pour une irradiation en TMLI avec une prescription de 16 Gy au PTV moelle osseuse ce qui se rapproche de notre analyse.

Les médianes des D50 aux différents OAR que nous observons se rapprochent de celles retrouvées par Stein et al.

Cependant, elles restent légèrement plus élevées pour quelques organes notamment aux cristallins de 3,585 Gy (de 2,85 à 4,9 Gy) vs 2,4 Gy (de 1,7 à 5,1 Gy), aux yeux de 5,34 Gy (de 4,36 à 5,68 Gy) vs 4,5 Gy (de 2,1 à 11,5 Gy), à l'intestin grêle de 7,845 Gy (de 6,1 à 10,06 Gy) vs 7,5 Gy (de 4,9 à 11,6 Gy), au cœur de 7,67 Gy (de 5,14 à 8,6 Gy) vs 6,8 Gy (de 4,8 à 9,6 Gy), à l'estomac de 7,245 (de 5,53 à 8,34 Gy) vs 6,6 Gy (4,1 à 10,5 Gy), à la thyroïde de 7,935 Gy (de 6,2 à 8,83 Gy) vs 7,2 Gy (de 2,9 à 12 Gy), aux poumons de 7,205 Gy (de 6,54 à 8,2 Gy) vs 6,8 Gy (de 5,1 à 8,6 Gy) à l'œsophage de 5,165 Gy (de 4,23 à 6,3 Gy) vs 5 Gy (de 3,1 à 7,1 Gy), au rectum de 5,87 Gy (de 4,4 à 7,9 Gy) vs 5,4 Gy (de 3,4 à 9,2 Gy).

Elles étaient comparables à la cavité orale de 3,99 Gy (de 3,76 à 4,57 Gy)) vs 3,9 Gy (de 2,5 à 7,7 Gy).

Elles étaient moins importantes aux parotides de 5,455 Gy (de 4,26 à 7,16 Gy) vs 6,4 Gy (de 4,6 à 9 Gy), à la vessie de 5,9 Gy (de 4,6 à 7,9 Gy) vs 8,8 Gy (de 4,8 à 12,2 Gy), aux reins de 6,085 Gy (de 5,4 à 7,3 Gy) vs 6,1 Gy (de 3,7 à 8,1 Gy).

Les doses médianes retrouvées aux organes à risque dans notre analyse suggèrent qu'il est possible d'escalader la dose en TMLI en délivrant 16 Gy à la moelle osseuse et 12 Gy aux autres volumes cibles. Wong et al. dans leur analyse dosimétrique menée chez 2 patientes de 5 et 20 ans rapportaient la faisabilité d'une potentielle escalade de dose jusqu'à 20 Gy à la moelle osseuse associée à une irradiation du foie, de la rate et du cerveau de 12 Gy tout en maintenant une dose inférieure aux autres organes (en comparaison à celle délivrée lors d'une ICT à 12 Gy).

La dose médiane aux poumons était évaluée à 6,8 Gy en TMI à 20 Gy contre 8,84 Gy lors d'une ICT standard à 12 Gy. Dans notre analyse nous obtenions une D50 aux poumons à 6,66 Gy (soit 42% de la dose de prescription) lors d'une TMI à 16 Gy et de 7,205 Gy (soit 45 % de la dose prescrite à la moelle osseuse) lors d'une TMLI à 16 Gy ce qui reste inférieur à la dose délivrée lors d'une ICT classique. (178)

Comme dans notre analyse dosimétrique, pour l'ensemble des patients traités en HT-TMI et en HT-TMLI la dose médiane aux organes non cible augmentait avec l'escalade de dose mais restait inférieure à celles observées en cas d'ICT standard à 12 Gy (154,158,178). Ceci laisse envisager une escalade de dose en TMLI pouvant délivrer jusqu'à 20 Gy au PTV moelle osseuse (176,178).

La réduction de dose aux organes à risque permettrait de réduire la toxicité notamment la survenue de pneumopathie interstitielle, de mucite, de maladie veino-occlusive, ou d'atteinte rénale.

Cela permettrait une réduction de dose au niveau de régions ayant déjà été irradiées ou chez des patients présentant une défaillance d'organe.

Cela pourrait représenter un enjeu thérapeutique majeur spécialement dans les régimes de conditionnement concernant une population jeune avec une espérance de vie importante.

Ainsi qu'à des patients âgés ou présentant des comorbidités avec pour but de réduire le risque de rechute sans majorer la mortalité liée à la toxicité.

### 7.2.2 Faisabilité d'un traitement en TMI /TMLI

Notons que dans la plupart des études de phase I, la tolérance du traitement était plutôt acceptable bien qu'il s'agît la plupart du temps de patients plus fragiles ne pouvant pas bénéficier d'un conditionnement myéloablatif classique de par leur âge (>50 ans) ou leur comorbidités.

\*Pour Patel et al. la tolérance était plutôt bonne chez les patients ayant bénéficié d'un traitement en TMI jusqu'à 9 Gy en association avec un traitement par fludarabine suivi d'une chimiothérapie par busulfan. Ils ont présenté des toxicités de grade 1 et 2. En revanche, ils ont observé des DLT à 12 Gy suggérant que la dose maximale tolérée en association avec le fludarabine et le busulfan est de 9 Gy. Par ailleurs, la greffe était un succès pour tous les patients. Avec un suivi médian de 1126 jours la survie globale était de 50 % et l'EFS de 43 % chez leurs 14 patients atteints d'hémopathie à un stade avancé (9 LAL, 2 MM en rechute, 2 LAL, 1 LMC). (177)

\*Wong et al ont principalement observé des toxicités de grade 2 et 3 pour leur 8 patients présentant des hémopathies avancées (5 atteints de LAM, 1 de LAL, 1 d'un lymphome non hodgkinien et 1 d'un myélome multiple) ayant bénéficié d'une irradiation TMLI de 12 Gy délivrés en 1,5 Gy biquotidien associée à une chimiothérapie d'intensité réduite par melphalan et fludarabine. Aucune toxicité de grade 4 non hématologique n'était observée. Par ailleurs, avec un suivi médian de 5,6 mois (de 1,6 à 12 mois) 7 patients sur 8 étaient en vie et restaient en rémission.(155).

\*Rosenthal et al. dans leur essai de phase I/II observaient un profil de toxicité identique chez les patients bénéficiant d'une allogreffe après fludarabine/melphalan/TMLI (à la dose de 12 Gy) à celles rapportées par les études de transplantation post fludarabine/melphalan. Ils n'observaient pas de toxicité de grade IV non hématologique relative au traitement. De plus, tous les patients étaient greffés avec succès. A J30 et J100 la mortalité était de 3% et 15% respectivement. Sur les trente-trois patients atteints d'hémopathies à un stade avancé (19 LAM, 3 LAL, 4 lymphome non hodgkinien, 3 myélome multiple, 2 leucémies myéloïde chronique, 1 leucémie myélomonocytaire, 1 leucémie myélodysplasique) on observait à un an un OS, une EFS, et une NRM respectivement de 75, 65 et de 19%. A 2 ans, elles étaient de 46, 40 et 25%. L'incidence cumulée de rechute était de 0,06 à J100, de 0,16 à un an et de 0,35 à 2 ans (156)

Par ailleurs, même s'il ne s'agissait pas de l'objectif premier de ces études les résultats cliniques premiers étaient plutôt prometteurs. Les patients inclus ne pouvaient pas bénéficier d'une ICT dans le cadre d'un conditionnement myéloablatif classique du fait de leur âge ou de leur comorbidité.

L'ensemble de ces études montrent que la TMI/TMLI en tomothérapie est faisable et représenterait un moyen prometteur de délivrer une ICT tout en limitant la dose aux organes non cible sans compromettre le traitement des zones à risque de rechute.

Nous avons en effet constaté dans l'analyse rétrospective des patients ayant bénéficié d'un conditionnement par ICT en tomothérapie à l'IUCT Oncopole que ce traitement est responsable d'une toxicité importante à l'origine d'une mortalité non négligeable.

Une irradiation plus conformée en tomothérapie en TMI / TMLI en association avec un traitement par chimiothérapie pourrait constituer un conditionnement myéloablatif d'intensité moindre dans l'optique de réduire la mortalité liée à la toxicité.

### 7.2.3. Association d'une irradiation ciblée en TMI / TMLI à une chimiothérapie d'intensité réduite

En extrapolant les avantages dosimétriques offerts par la modulation d'intensité, on pourrait envisager la possibilité d'élargir les indications d'une irradiation corporelle totale à une population plus vaste.

Les régimes de conditionnement utilisant des techniques d'irradiation corporelle totale standard sont difficiles à délivrer chez des patients âgés ou avec des « comorbidités » du fait des effets toxiques importants.

C'est pour cette raison que chez les patients fragiles ou âgés de plus de 50 ans on privilégie des chimiothérapies d'intensification seules combinant de la fludarabine et du melphalan, en général moins toxiques mais avec une capacité tumoricide insuffisante surtout pour des maladies à haut risque.

Comme retrouvé dans plusieurs études une irradiation en TMLI permet de diminuer la dose aux organes à risque et ainsi d'améliorer le profil de toxicité.

Ainsi, il pourrait être envisagé de réaliser de tels traitements en association avec des conditionnement d'intensité réduite chez des patients âgés ou présentant des comorbidités atteints de maladie agressive ne leur permettant pas de bénéficier d'un traitement myéloablatif standard.

Jensen et al. ont montré que l'addition de la TMLI au conditionnement par fludarabine / melphalan est bien tolérée avec des résultats favorable. Ils ont réalisé une étude prospective incluant 61 patients traités en TMLI à une dose de 12 Gy (1.5 Gy 2 fois/jour, sur 4 jours), fludarabine (25mg/m<sup>2</sup>/J pour 5 jours), et melphalan (140mg/m<sup>2</sup>/J pour 1 jour).

Le suivi médian était de 7,4 ans. La plupart des patients étaient suivis pour une leucémie aigüe (72%). Quarante-neuf pourcents des patients avaient des risques élevés ou très élevés. L'âge médian des patients était de 55 ans. A deux ans la survie globale, la survie sans récurrence, l'incidence cumulée de récurrence (CIR), et la mortalité non liée à la récurrence étaient de 54 % (95%[CI],41%-66%),49%(95%CI,36%-61%),21% (95% CI, 13%-35%), et 30% (95% CI, 20%-43%), respectivement.

A 5 ans OS, EFS, CIR, et NRM étaient de 42% (95% CI, 30%-54%), 41% (95% CI, 28%-53%), 26 (95% CI, 17%-40%), et 33% (95% CI, 23%-47%, respectivement). (181)

D'autres études observent que l'addition de la TMLI au traitement par melphalan/fludarabine semble améliorer le contrôle des maladies notamment celles à un stade avancé (155,156,181–183)

Le profil de toxicité en cas de traitement par TMLI /fludarabine/melphalan était comparable à celui retrouvé dans les études associant fludarabine/melphalan (182,184–186).

Ces études montrent qu'une irradiation en TMLI est réalisable en association à des chimiothérapies d'intensité réduite avec un profil de toxicité acceptable et des résultats favorables.

De plus, on pourrait envisager de réaliser une escalade de dose ciblée en TMI TMLI dans un objectif de contrôle de la maladie pour des LAL de mauvais pronostic tout en limitant la toxicité.

#### 7.2.4. Escalade de dose ciblée en TMI et en TMLI

##### a. Faisabilité de l'escalade de dose en TMI et en TMLI

\*Somlo et al. ont conduit une étude prospective d'escalade de dose en TMI délivrée en tomothérapie avant une autogreffe de moelle chez 22 patients atteints de myélome multiple en réponse ou présentant une maladie stable(158). Le schéma commençait à 10 Gy, avec une escalade par pallier de 2 Gy. Le traitement par TMI était associé à 200 mg/m<sup>2</sup> de melphalan.

La dose a été limitée à 18 Gy devant l'apparition d'une pneumopathie de grade 3 réversible, d'une insuffisance cardiaque congestive, d'une entérite, et d'une hypotension de grade 3. Ainsi la dose maximale tolérée était limitée à 16 Gy.(158).

##### Données dans les leucémies

Des essais ont rapporté la faisabilité d'une escalade de dose ciblée en TMI et TMLI dans la prise en charge de la LAL.

\*Corvo et al ont délivré un boost de 2 Gy à la moelle en tomothérapie hélicoïdale en TMI après une irradiation corporelle totale de 12 Gy chez des patients en rechute d'une leucémie aiguë (10 LAM et 5 LAL) de mauvais pronostic bénéficiant d'une allogreffe de cellules souches. 8 patients étaient en rechute et 7 en seconde ou en troisième rémission complète. Ils bénéficiaient également d'une chimiothérapie par cyclophosphamide (120mg/kg).

Ce traitement permettait d'obtenir des doses médianes aux organes à risque proches de 12 Gy (de 11,02 à 13,42 Gy) tout en délivrant 14 Gy à la moelle osseuse.

La tolérance était identique à une irradiation classique en ICT. On n'observait pas d'effets secondaires aigus tels que des nausées et des vomissements durant le traitement en TMI.

De plus, la greffe était un succès chez tous les patients. Ils étaient tous en réponse complète après l'allogreffe.

Avec un suivi médian de 310 jours (180 à 510 jours) seuls 2 patients ont rechuté à J120 et J160. Or, le pic d'incidence de rechute se situe entre J60 et J90 chez des patients présentant une maladie avancée (160).

\*Wong et al., ont étudié chez des patients atteints de leucémie aiguë myéloïde et lymphoïde à un stade avancé la possibilité de réaliser une escalade de dose en TMLI en association avec des chimiothérapies intensifiées. Les patients inclus étaient en rechute, en échec d'induction ou au-delà d'une seconde rémission.

Deux conditionnements étaient étudiés :

-Le premier associait un traitement par radiothérapie en TMLI délivrant 12 Gy (n=3) ; 13,5 Gy (n=3) ou 15 Gy (n=6) (en fraction de 1,5 Gy délivrés en deux fractions quotidiennes sur 4 à 5 jours) associé à une chimiothérapie par étoposide et cyclophosphamide.

Douze patients étaient inclus (5 atteints de LAM et 6 de LAL). 6 patients présentaient un échec de l'induction et 6 étaient en première rechute.

Les traitements étaient relativement bien tolérés à 12 et 13,5 Gy. A 15 Gy tous les patients présentaient une mucite et une fatigue de grade 3. Cependant, on n'observait pas de toxicité limitant la dose. A J100 le taux de NRM était de 8 %. Ce taux est plutôt favorable en comparaison avec ceux rapportés par

d'autres études associant un traitement par ICT (10-12 Gy) au cyclophosphamide et à l'étoposide de 37-50% (187,188).

Ils observaient une réponse complète à 30 jours pour 11 patients sur 12. Cinq demeuraient en rémission complète à 13,5-37,7mois.

-le deuxième essai associait à un traitement par TMLI (12 ou 13, 5 Gy) à une chimiothérapie par busulfan et étoposide. Vingt patients étaient inclus (13 en échec de l'induction, 5 en rechute première et 2 présentaient une seconde rechute). La toxicité était plus importante. A 12 Gy les 3 patients présentaient une mucite de grade 3. A 13,5 Gy une toxicité limitant la dose a été observée chez les 2 patients. L'un a présenté une MVO et le deuxième une mucite de grade 4 nécessitant une intubation.

On n'observait pas de toxicité limitante dans le premier schéma ce qui suggère la possibilité de réaliser une escalade de dose en TMLI à 15 Gy associée à une chimiothérapie par cyclophosphamide et étoposide. En revanche, dans le deuxième essai on observait des stomatites et une hépatotoxicité de grade 4 à 13,5 Gy ce qui ne permet pas l'escalade de dose en association avec le busulfan/Etoposide. (175)

\*Hui et al., ont montré la faisabilité d'une escalade de dose en TMI jusqu' à 15 Gy (en fraction de 3 Gy) en association avec un traitement par fludarabine et cyclophosphamide avec une toxicité acceptable chez des enfants et des patients adultes atteints de leucémie à haut risque dans un essai de phase I.

Les patients inclus avaient une maladie réfractaire à la chimiothérapie ou présentaient une maladie résiduelle pré greffe.

Douze patients étaient inclus dans l'étude dont 10 atteints de LAM. Au moment du traitement 4 patients présentaient une leucémie active et 8 avaient un MRD détectable. Quatre enfants et 8 patients adultes ont reçu un conditionnement avec du cyclophosphamide et de la fludarabine précédant une irradiation de la moelle osseuse.

Bien que la DLT, définie par un échec de greffe ou une toxicité d'organe excessive n'était pas atteinte, des patients ont expérimenté une TRM à 18 Gy limitant la dose à 15 Gy.

A un an la survie globale pour l'ensemble des 12 patients était de 42% (95% [CI], 15%-67%) et la survie sans rechute était de 22% (95% CI, 4%-49%). Le taux de rechute était de 36% (95% CI, 10%-62%), et la mortalité non liée à la rechute était de 42% (95% CI, 14%-70%). (179).

\*Stein et al. ont montré que le traitement par TMLI/cyclophosphamide/Etoposide est bien toléré jusqu' à des doses de 20 Gy avec un faible taux de mortalité liée à la toxicité à 100 jours et à un an sans majoration de risque de GVH avec des doses plus élevées d'irradiation. Ils ont réalisé une étude de phase I chez 51 patients atteints d'une leucémie aigüe (33 LAM et 16 LAL) de mauvais pronostic bénéficiant d'une escalade de dose en TMLI (de 12 à 20 Gy) par fraction biquotidienne de 1,5 Gy suivi d'une chimiothérapie par Cyclophosphamide et Etoposide.

Les 6 patients traités à 20 Gy soit le plus haut niveau de dose n'ont pas présenté de DLT. Aucun patient n'a présenté de MVO pour tous les niveaux de dose.

La mortalité post transplantation non liée à la rechute était seulement de 3.9% (IC 95%, .7 à 12.0) à J100 et de 8% (IC 95% , 2.5 à 18.0) à 1 an.

Ils observaient un taux de rémission complète à J30 de 88 % pour l'ensemble des 51 patients atteints d'une LAL (33 LAM et 16 LAL) active ou réfractaire et de 100% pour tous ceux traités à 20 Gy. La survie globale à 1 an était de 55,5 % (IC 95%, 40.7 à 68.1) et de 41,5 % à 2ans (IC 95% 40,7 à 68,1 %) (176).

Dans la plupart de ces études de phase I d'escalade de dose en TMI, bien que l'objectif principal était d'évaluer la faisabilité, la tolérance et la toxicité de tels traitements les résultats sur le contrôle de la maladie étaient encourageants.

Ainsi, l'ensemble de ces résultats témoignent de la faisabilité et de la bonne tolérance d'une escalade de dose ciblée en TMI-TMI dans la prise en charge des leucémies à haut risque de récurrence.

De plus, un tel traitement permettrait d'augmenter la dose de façon ciblée aux zones à haut risque de rechute tout en limitant la dose aux organes à risque et ainsi la toxicité.

Les résultats premiers en termes de contrôle de la maladie nous inciteraient à mener un essai de phase II.

#### b. Questions soulevées par l'escalade de dose en TMI et en TMI

##### Considération des traitements associés

La dose délivrée en TMI ainsi que l'escalade de dose réalisée doivent être considérées en tenant compte des produits de chimiothérapie associés ainsi que de la séquence thérapeutique.

Par exemple, Stein et al. ont rapporté les résultats de 2 régimes de conditionnement incluant une escalade de dose en TMI. Le premier conditionnement correspondait à une irradiation en TMI suivi d'une chimiothérapie (étoposide et cyclophosphamide), tandis que pour le second la chimiothérapie (par busulfan) était délivrée avant la TMI, suivi par une dose unique d'étoposide. Bien que les traitements étaient différents, le premier essai était bien toléré, avec une escalade de dose jusqu'à 15 Gy, tandis que dans le second on observait des DLTs significatives de grade 4. De même, pour Patel et al. l'irradiation en TMI la fludarabine était délivrée simultanément suivi d'un traitement par busulfan. Les investigateurs ont observé des DLT à 12 Gy et ont conclu que la dose maximale tolérée était de 9 Gy.

Hui et al. ont également administré la chimiothérapie (par fludarabine et cyclophosphamide) avant la TMI et ont observé que 18 Gy était une dose toxique mais non strictement limitante.

Stein et al. dans leur essai rapportaient la faisabilité une escalade de dose en TMI à 20 Gy suivi d'un traitement par étoposide et cyclophosphamide.

L'ensemble de ces résultats laissent suggérer une meilleure tolérance de l'escalade de TMI lorsqu'elle est réalisée avant la chimiothérapie. A noter par ailleurs, que des toxicités étaient observées dès lors que la TMI était associée à une chimiothérapie radiosensibilisante de type busulfan ou Etoposide.

##### Atteinte de la moelle osseuse

Un inconnu demeure quant au dommage créé par l'escalade de dose sur le micro-environnement de la moelle osseuse pouvant compromettre la greffe des cellules hématopoïétiques. En effet, une escalade de dose en TMI pourrait conduire à une altération du stroma et des dommages résiduels sur la moelle et léser les cellules du stroma médullaire et donc entraîner une aplasie tardive, voire un rejet de greffon plusieurs mois après l'irradiation (189).

Cependant, la plupart des études de phase I rapportent un succès de la greffe des patients ayant bénéficié d'une escalade de dose ciblée en TMI/TMLI (160,175,176). Hui et al. dans leur escalade de dose ciblée en TMI à 15 Gy et 18 Gy rapportent un échec de greffe sur 12 patients (179).

#### Risque de rechute extra médullaire

Environ 5 à 20% des patients bénéficiant d'une ICT avant de transplantation de cellules hématopoïétiques présentent une rechute extra médullaire. La TMLI permet une irradiation conformée plus ciblée. L'épargne des organes non cible soulève la question d'un risque plus élevé de rechute extra médullaire en comparaison avec une ICT classique. Cependant Wong et al. ne rapportent pas de majoration de l'incidence de rechute extra médullaire après un conditionnement en TMI chez leur 12 patients (175).

Hui et al n'ont pas rapporté de rechute extra médullaire dans leur essai de phase I d'escalade de dose en TMI sur l'ensemble de leur 12 patients (179).

Stein et al observent une récurrence extra médullaire pour 7 patients sur 51 traités en TMLI ce qui est comparable au traitement en ICT classique (176).

Kim et al n'observent pas d'avantage de rechute extra médullaire (de 12,9%) chez leurs 101 patients traités en TMLI. Par ailleurs, les rechutes extra médullaires observées étaient aussi fréquentes dans les régions ayant reçues plus de 10 Gy que dans celles ayant reçues moins de 10 Gy. Seule une atteinte extra médullaire précédant la transplantation était liée à un risque accru de récurrence extra médullaire (190).

En effet, on pourrait craindre une majoration du taux de rechute extra médullaire du fait d'une diminution de dose à certains organes. Cependant, même si cette dose est réduite elle n'est pas nulle. Pour les patients présentant un nombre limité de sites extra médullaires, le volume cible pourrait inclure ces sites. Pour les patients présentant une atteinte extra médullaire comme une infiltration cutanée, une modification de la distribution de dose pourrait être envisagée par rapport à une ICT standard. La cible serait alors définie comme le corps entier auquel serait soustrait les structures à éviter tel que les poumons.

#### Durée de préparation au traitement et temps d'irradiation

La TMI et la TMLI nécessite un long temps de contourage : 8 h pour la HT-TMI et 12- 16 h pour la HT-TMLI. Les études rapportent une durée moyenne en salle de traitement de 2 h, qui serait réduit à 90 minutes avec l'expérience et un temps de traitement de 50 min (154–157) .

## CONCLUSION

L'irradiation corporelle totale en tomothérapie héliocoïdale est une technique satisfaisante d'un point de vue dosimétrique. Dans notre série de 42 patients nous observons des résultats conformes aux données de la littérature en termes de contrôle de la maladie et de toxicité. Il est évident que la procédure d'allogreffe est à l'origine d'une toxicité associée à une mortalité non négligeable.

L'apport de la radiothérapie en modulation d'intensité peut permettre de délivrer une dose plus importante avec une haute conformation en traitant les sites à haut risque de rechute tout en limitant la dose aux tissus considérés comme non cible.

Les patients présentant une leucémie à haut risque ou à très haut risque (définis selon le résultat MRD) pourraient bénéficier d'une escalade de dose particulièrement dans les sites atteints (moelle osseuse, ganglion) afin de réduire ce risque de rechute. En effet, il existe actuellement peu de stratégie pour réduire le risque de rechute en cas de maladie active ou de MRD détectable.

De plus, la littérature montre que l'intensification de la chimiothérapie ou de l'irradiation corporelle totale induit une toxicité excessive.

Aux vues de l'ensemble des premiers résultats publiés il serait intéressant au sein d'un essai de phase 2 d'évaluer l'efficacité clinique d'une escalade de dose en TMLI chez des patients à haut risque de rechute.

Par ailleurs, on est amené à proposer une allogreffe de moelle à des patients de plus en plus âgés avec des comorbidités et il pourrait être intéressant de tester dans un essai une irradiation de type TMI TMLI à dose standard dont l'objectif serait la réduction de la toxicité tout en maintenant le contrôle de la pathologie leucémique.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Jabbour E, O'Brien S, Konopleva M, Kantarjian H. New insights into the pathophysiology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 1 août 2015;121(15):2517-28.
2. Yin SN, Hayes RB, Linet MS, Li GL, Dosemeci M, Travis LB, et al. An expanded cohort study of cancer among benzene-exposed workers in China. *Benzene Study Group. Environ Health Perspect*. déc 1996;104 Suppl 6:1339-41.
3. Kurzrock R, Kantarjian HM, Druker BJ, Talpaz M. Philadelphia chromosome-positive leukemias: from basic mechanisms to molecular therapeutics. *Ann Intern Med*. 20 mai 2003;138(10):819-30.
4. Advani AS, Pendergast AM. Bcr–Abl variants: biological and clinical aspects. *Leuk Res*. août 2002;26(8):713-20.
5. Cilloni D, Saglio G. Molecular Pathways: BCR-ABL. *Clin Cancer Res*. 15 févr 2012;18(4):930-7.
6. Beldjord K, Chevret S, Asnafi V, Huguet F, Boulland M-L, Leguay T, et al. Oncogenetics and minimal residual disease are independent outcome predictors in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 12 juin 2014;123(24):3739-49.
7. Dombret H, Cluzeau T, Huguet F, Boissel N. Pediatric-like therapy for adults with ALL. *Curr Hematol Malig Rep*. juin 2014;9(2):158-64.
8. Ribera J-M, Oriol A, Sanz M-A, Tormo M, Fernández-Abellán P, del Potro E, et al. Comparison of the results of the treatment of adolescents and young adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia with the Programa Español de Tratamiento en Hematología pediatric-based protocol ALL-96. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 avr 2008;26(11):1843-9.
9. Hayakawa F, Sakura T, Yujiri T, Kondo E, Fujimaki K, Sasaki O, et al. Markedly improved outcomes and acceptable toxicity in adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia following treatment with a pediatric protocol: a phase II study by the Japan Adult Leukemia Study Group. *Blood Cancer J*. 17 oct 2014;4:e252.
10. Gökbüget N, Kneba M, Raff T, Trautmann H, Bartram C-R, Arnold R, et al. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood*. 30 août 2012;120(9):1868-76.
11. Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM, Tallman MS, Buck G, Fielding AK, et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). *Blood*. 15 févr 2008;111(4):1827-33.
12. Gupta V, Richards S, Rowe J, Acute Leukemia Stem Cell Transplantation Trialists' Collaborative Group. Allogeneic, but not autologous, hematopoietic cell transplantation improves survival only among younger adults with acute lymphoblastic leukemia in first remission: an individual patient data meta-analysis. *Blood*. 10 janv 2013;121(2):339-50.

13. Dhédin N, Huynh A, Maury S, Tabrizi R, Beldjord K, Asnafi V, et al. Role of allogeneic stem cell transplantation in adult patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 16 avr 2015;125(16):2486-96.
14. Roberts KG, Li Y, Payne-Turner D, Harvey RC, Yang Y-L, Pei D, et al. Targetable kinase-activating lesions in Ph-like acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 11 sept 2014;371(11):1005-15.
15. Maury S, Chevret S, Thomas X, Heim D, Leguay T, Huguet F, et al. Rituximab in B-Lineage Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 15 sept 2016;375(11):1044-53.
16. Hunault-Berger M, Leguay T, Thomas X, Legrand O, Huguet F, Bonmati C, et al. A randomized study of pegylated liposomal doxorubicin versus continuous-infusion doxorubicin in elderly patients with acute lymphoblastic leukemia: the GRAALL-SA1 study. *Haematologica*. févr 2011;96(2):245-52.
17. Hunault-Berger M, Leguay T, Huguet F, Leprêtre S, Deconinck E, Ojeda-Urbe M, et al. A Phase 2 study of L-asparaginase encapsulated in erythrocytes in elderly patients with Philadelphia chromosome negative acute lymphoblastic leukemia: The GRASPALL/GRAALL-SA2-2008 study. *Am J Hematol*. sept 2015;90(9):811-8.
18. Tavernier E, Boiron J-M, Huguet F, Bradstock K, Vey N, Kovacovics T, et al. Outcome of treatment after first relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia initially treated by the LALA-94 trial. *Leukemia*. sept 2007;21(9):1907-14.
19. Chalandon Y, Thomas X, Hayette S, Cayuela J-M, Abbal C, Huguet F, et al. Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 11 juin 2015;125(24):3711-9.
20. Jabbour E, Kantarjian H, Ravandi F, Thomas D, Huang X, Faderl S, et al. Combination of hyper-CVAD with ponatinib as first-line therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: a single-centre, phase 2 study. *Lancet Oncol*. nov 2015;16(15):1547-55.
21. Othus M, Kantarjian H, Petersdorf S, Ravandi F, Godwin J, Cortes J, et al. Declining rates of treatment-related mortality in patients with newly diagnosed AML given « intense » induction regimens: a report from SWOG and MD Anderson. *Leukemia*. févr 2014;28(2):289-92.
22. Estey EH. Acute myeloid leukemia: 2014 update on risk-stratification and management. *Am J Hematol*. nov 2014;89(11):1063-81.
23. Bishop JF, Lowenthal RM, Joshua D, Matthews JP, Todd D, Cobcroft R, et al. Etoposide in acute nonlymphocytic leukemia. Australian Leukemia Study Group. *Blood*. 1 janv 1990;75(1):27-32.
24. Estey EH, Thall PF, Cortes JE, Giles FJ, O'Brien S, Pierce SA, et al. Comparison of idarubicin + ara-C-, fludarabine + ara-C-, and topotecan + ara-C-based regimens in treatment of newly diagnosed acute myeloid leukemia, refractory anemia with excess blasts in transformation, or refractory anemia with excess blasts. *Blood*. 15 déc 2001;98(13):3575-83.
25. Löwenberg B, van Putten W, Theobald M, Gmür J, Verdonck L, Sonneveld P, et al. Effect of priming with granulocyte colony-stimulating factor on the outcome of chemotherapy for acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 21 août 2003;349(8):743-52.

26. Pigneux A, Perreau V, Jourdan E, Vey N, Dastugue N, Huguet F, et al. Adding lomustine to idarubicin and cytarabine for induction chemotherapy in older patients with acute myeloid leukemia: the BGMT 95 trial results. *Haematologica*. oct 2007;92(10):1327-34.
27. Thol F, Schlenk RF, Heuser M, Ganser A. How I treat refractory and early relapsed acute myeloid leukemia. *Blood*. 16 juill 2015;126(3):319-27.
28. Schlenk RF, Döhner K, Krauter J, Fröhling S, Corbacioglu A, Bullinger L, et al. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 1 mai 2008;358(18):1909-18.
29. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Hunter AE, Kjeldsen L, Yin J, et al. Optimization of chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: results of the medical research council AML15 trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 sept 2013;31(27):3360-8.
30. Koreth J, Schlenk R, Kopecky KJ, Honda S, Sierra J, Djulbegovic BJ, et al. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. *JAMA*. 10 juin 2009;301(22):2349-61.
31. Schetelig J, Schaich M, Schäfer-Eckart K, Hänel M, Aulitzky WE, Einsele H, et al. Hematopoietic cell transplantation in patients with intermediate and high-risk AML: results from the randomized Study Alliance Leukemia (SAL) AML 2003 trial. *Leukemia*. mai 2015;29(5):1060-8.
32. Cornelissen JJ, Versluis J, Passweg JR, van Putten WLJ, Manz MG, Maertens J, et al. Comparative therapeutic value of post-remission approaches in patients with acute myeloid leukemia aged 40-60 years. *Leukemia*. mai 2015;29(5):1041-50.
33. Gorin N-C, Labopin M, Meloni G, Pigneux A, Esteve J, Mohamad M, et al. Impact of FLT3 ITD/NPM1 mutation status in adult patients with acute myelocytic leukemia autografted in first remission. *Haematologica*. févr 2013;98(2):e12-14.
34. Krönke J, Schlenk RF, Jensen K-O, Tschürtz F, Corbacioglu A, Gaidzik VI, et al. Monitoring of minimal residual disease in NPM1-mutated acute myeloid leukemia: a study from the German-Austrian acute myeloid leukemia study group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 juill 2011;29(19):2709-16.
35. Huang X-J, Liu D-H, Liu K-Y, Xu L-P, Chen H, Han W, et al. Treatment of acute leukemia with unmanipulated HLA-mismatched/haploidentical blood and bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. févr 2009;15(2):257-65.
36. Petropoulos D, Worth LL, Mullen CA, Madden R, Mahajan A, Choroszy M, et al. Total body irradiation, fludarabine, melphalan, and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for advanced pediatric hematologic malignancies. *Bone Marrow Transplant*. mars 2006;37(5):463-7.
37. Bredeson C, LeRademacher J, Kato K, Dipersio JF, Agura E, Devine SM, et al. Prospective cohort study comparing intravenous busulfan to total body irradiation in hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 5 déc 2013;122(24):3871-8.
38. Bunin N, Aplenc R, Kamani N, Shaw K, Cnaan A, Simms S. Randomized trial of busulfan vs total body irradiation containing conditioning regimens for children with acute lymphoblastic leukemia: A Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium study. *Bone Marrow Transplant*. sept 2003;32(6):543-8.

39. Granados E, Camara R de L, Madero L, Diaz MA, Martin-Regueira P, Steegmann JL, et al. Hematopoietic cell transplantation in acute lymphoblastic leukemia: better long term event-free survival with conditioning regimens containing total body irradiation. *Haematologica*. 1 janv 2000;85(10):1060-7.
40. Davies SM, Ramsay NK, Klein JP, Weisdorf DJ, Bolwell B, Cahn JY, et al. Comparison of preparative regimens in transplants for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. janv 2000;18(2):340-7.
41. Vriesendorp HM, Herman MG, Saral R. Future analyses of total body irradiation. *Int J Radiat Oncol*. mars 1991;20(3):635-7.
42. Hartman A-R, Williams SF, Dillon JJ. Survival, disease-free survival and adverse effects of conditioning for allogeneic bone marrow transplantation with busulfan/ cyclophosphamide vs total body irradiation: a meta-analysis. *Bone Marrow Transplant*. sept 1998;22(5):439-43.
43. Blaise D, Maraninchi D, Michallet M, Reiffers J, Jouet JP, Milpied N, et al. Long-term follow-up of a randomized trial comparing the combination of cyclophosphamide with total body irradiation or busulfan as conditioning regimen for patients receiving HLA-identical marrow grafts for acute myeloblastic leukemia in first complete remission. *Blood*. 1 juin 2001;97(11):3669-71.
44. Dusenbery KE, Daniels KA, McClure JS, McGlaver PB, Ramsay NKC, Blazar BR, et al. Randomized comparison of cyclophosphamide-total body irradiation versus busulfan-cyclophosphamide conditioning in autologous bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia. *Int J Radiat Oncol*. 1 janv 1995;31(1):119-28.
45. Michel G, Gluckman E, Esperou-Bourdeau H, Reiffers J, Pico JL, Bordignon 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*. 1 juin 1994;12(6):1217-22.
46. Ringden O, Ruutu T, Remberger M, Nikoskelainen J, Volin L, Vindelov L, et al. A randomized trial comparing busulfan with total body irradiation as conditioning in allogeneic marrow transplant recipients with leukemia: a report from the Nordic Bone Marrow Transplantation Group. *Blood*. 1 mai 1994;83(9):2723-30.
47. Hendry JH. The cellular basis of long-term marrow injury after irradiation. *Radiother Oncol*. juin 1985;3(4):331-8.
48. Uckun FM, Song CW. Radiobiological features of human pluripotent bone marrow progenitor cells (CFU-GEMM). *Int J Radiat Oncol*. nov 1989;17(5):1021-5.
49. Ozawa K, Miura Y, Suda T, Motoyoshi K, Takaku F. Radiation sensitivity of leukemic progenitor cells in acute nonlymphocytic leukemia. *Cancer Res*. mai 1983;43(5):2339-41.
50. Kimler BF, Park CH, Yakar D, Mies RM. Radiation response of human normal and leukemic hemopoietic cells assayed by in vitro colony formation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. avr 1985;11(4):809-16.
51. Cosset JM, Socie G, Dubray B, Girinsky T, Fourquet A, Gluckman E. Single dose versus fractionated total body irradiation before bone marrow transplantation: radiobiological and clinical considerations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 30 sept 1994;30(2):477-92.

52. Storb R, Raff RF, Appelbaum FR, Graham TC, Schuening FG, Sale G, et al. Comparison of fractionated to single-dose total body irradiation in conditioning canine littermates for DLA-identical marrow grafts. *Blood*. 15 août 1989;74(3):1139-43.
53. Storb R, Raff RF, Appelbaum FR, Deeg HJ, Graham TC, Schuening FG, et al. Fractionated versus single-dose total body irradiation at low and high dose rates to condition canine littermates for DLA-identical marrow grafts. *Blood*. 1 juin 1994;83(11):3384-9.
54. Salomon O, Lapidot T, Terenzi A, Lubin I, Rabi I, Reisner Y. Induction of donor-type chimerism in murine recipients of bone marrow allografts by different radiation regimens currently used in treatment of leukemia patients. *Blood*. 1 nov 1990;76(9):1872-8.
55. Thomas E, Storb R, Clift RA, Fefer A, Johnson FL, Neiman PE, et al. Bone-marrow transplantation (first of two parts). *N Engl J Med*. 17 avr 1975;292(16):832-43.
56. Thomas ED, Storb R, Clift RA, Fefer A, Johnson L, Neiman PE, et al. Bone-marrow transplantation (second of two parts). *N Engl J Med*. 24 avr 1975;292(17):895-902.
57. Shank B, Chu FCH, Dinsmore R, Kapoor N, Kirkpatrick D, Teitelbaum H, et al. Hyperfractionated total body irradiation for bone marrow transplantation. results in seventy leukemia patients with allogeneic transplants. *Int J Radiat Oncol*. nov 1983;9(11):1607-11.
58. Thomas ED, Clift RA, Hersman J, Sanders JE, Stewart P, Buckner CD, et al. Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia in first remission using fractionated or single-dose irradiation. *Int J Radiat Oncol*. mai 1982;8(5):817-21.
59. Girinsky T, Benhamou E, Bourhis J-H, Dhermain F, Guillot-Valls D, Ganansia V, et al. Prospective Randomized Comparison of Single-Dose Versus Hyperfractionated Total-Body Irradiation in Patients With Hematologic Malignancies. *J Clin Oncol*. 1 mars 2000;18(5):981-981.
60. Belkacemi Y, Labopin M, Giebel S, Loganadane G, Miszczyk L, Michallet M, et al. Single-Dose Daily Fractionation Is Not Inferior to Twice-a-Day Fractionated Total-Body Irradiation Before Allogeneic Stem Cell Transplantation for Acute Leukemia: A Useful Practice Simplification Resulting From the SARASIN Study. *Int J Radiat Oncol*. nov 2018;102(3):515-26.
61. Abugideiri M, Nanda RH, Butker C, Zhang C, Kim S, Chiang K-Y, et al. Factors Influencing Pulmonary Toxicity in Children Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the Setting of Total Body Irradiation-Based Myeloablative Conditioning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 févr 2016;94(2):349-59.
62. Carruthers SA, Wallington MM. Total body irradiation and pneumonitis risk: a review of outcomes. *Br J Cancer*. 1 juin 2004;90(11):2080-4.
63. Girinsky T, Benhamou E, Bourhis J-H, Dhermain F, Guillot-Valls D, Ganansia V, et al. Prospective Randomized Comparison of Single-Dose Versus Hyperfractionated Total-Body Irradiation in Patients With Hematologic Malignancies. *J Clin Oncol*. 1 mars 2000;18(5):981-981.
64. Weiner RS, Bortin MM, Gale RP, Gluckman E, Kay HE, Kolb HJ, et al. Interstitial pneumonitis after bone marrow transplantation. Assessment of risk factors. *Ann Intern Med*. févr 1986;104(2):168-75.

65. Sampath S, Schultheiss TE, Wong J. Dose response and factors related to interstitial pneumonitis after bone marrow transplant. *Int J Radiat Oncol.* nov 2005;63(3):876-84.
66. Ozsahin M, Pène F, Touboul E, Gindrey-Vie B, Dominique C, Lefkopoulos D, et al. Total-body irradiation before bone marrow transplantation. Results of two randomized instantaneous dose rates in 157 patients. *Cancer.* 1 juin 1992;69(11):2853-65.
67. Beyzadeoglu M, Oysul K, Dirican B, Arpacı F, Balkan A, Surenkok S, et al. Effect of dose-rate and lung dose in total body irradiation on interstitial pneumonitis after bone marrow transplantation. *Tohoku J Exp Med.* avr 2004;202(4):255-63.
68. Gao RW, Weisdorf DJ, DeFor TE, Ehler E, Dusenbery KE. Influence of Total Body Irradiation Dose Rate on Idiopathic Pneumonia Syndrome in Acute Leukemia Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Int J Radiat Oncol.* janv 2019;103(1):180-9.
69. Lawton CA, Barber-Derus S, Murray KJ, Casper JT, Ash RC, Gillin MT, et al. Technical modifications in hyperfractionated total body irradiation for T-lymphocyte deplete bone marrow transplant. *Int J Radiat Oncol.* août 1989;17(2):319-22.
70. Girinsky T, Socie G, Ammarguella H, Cosset JM, Briot E, Bridier A, et al. Consequences of two different doses to the lungs during a single dose of total body irradiation: results of a randomized study on 85 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 nov 1994;30(4):821-4.
71. Anderson JE, Appelbaum FR, Schoch G, Barnett T, Chauncey TR, Flowers MED, et al. Relapse after allogeneic bone marrow transplantation for refractory anemia is increased by shielding lungs and liver during total body irradiation. *Biol Blood Marrow Transplant.* mars 2001;7(3):163-70.
72. Hui SK, Das RK, Thomadsen B, Henderson D. CT-based analysis of dose homogeneity in total body irradiation using lateral beam. *J Appl Clin Med Phys.* sept 2004;5(4):71-9.
73. Shank B, O'Reilly RJ, Cunningham I, Kernan N, Yaholom J, Brochstein J, et al. Total body irradiation for bone marrow transplantation: The Memorial Sloan-Kettering cancer center experience. *Radiother Oncol.* janv 1990;18:68-81.
74. Buchali A, Feyer P, Groll J, Massenkeil G, Arnold R, Budach V. Immediate toxicity during fractionated total body irradiation as conditioning for bone marrow transplantation. *Radiother Oncol.* févr 2000;54(2):157-62.
75. Spitzer TR, Grunberg SM, Dicato MA. Antiemetic strategies for high-dose chemoradiotherapy-induced nausea and vomiting. *Support Care Cancer.* 1 avr 1998;6(3):233-6.
76. Feyer P, Zimmermann JS, Titlbach OJ, Buchali A, Hinkelbein M, Budach V. Radiotherapy-induced emesis. An overview. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft Al.* nov 1998;174 Suppl 3:56-61.
77. Hewitt M, Cornish J, Pamphilon D, Oakhill A. Effective emetic control during conditioning of children for bone marrow transplantation using ondansetron, a 5-HT<sub>3</sub> antagonist. *Bone Marrow Transplant.* juin 1991;7(6):431-3.
78. Hunter AE, Prentice HG, Potheary K, Coumar A, Collis C, Upward J, et al. Granisetron, a selective 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist, for the prevention of radiation induced emesis during total body irradiation. *Bone Marrow Transplant.* juin 1991;7(6):439-41.

79. Valls A, Grañena A, Carreras E, Ferrer E, Algara M. Total body irradiation in bone marrow transplantation: fractionated vs single dose. Acute toxicity and preliminary results. *Bull Cancer (Paris)*. 1989;76(8):797-804.
80. Emami B, Lyman J, Brown A, Cola L, Goitein M, Munzenrider JE, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol*. mai 1991;21(1):109-22.
81. Tichelli A, Gratwohl A, Speck B, Osterwalder B, Nissen C, Lori A, et al. [Adverse effects of total body irradiation for bone marrow transplantation: prevention and therapy. Experience at Basel, July 1979-March 1986]. *Schweiz Med Wochenschr*. 8 nov 1986;116(45):1560-6.
82. Feyer P, Hoffmann FA, Standke E, Kubel M, Helbig W. Acute and late effects in the course of and after total body irradiation with following bone marrow transplantation in patients with different forms of leukaemia. *Folia Haematol Leipz Ger* 1928. 1989;116(3-4):487-91.
83. Latz D, Schraube P, Wannenmacher M. [Acute tolerance in hyperfractionated accelerated whole-body irradiation]. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft Al*. déc 1996;172(12):685-9.
84. Keane TJ, van Dyk J, Rider WD. Idiopathic interstitial pneumonia following bone marrow transplantation: The relationship with total body irradiation. *Int J Radiat Oncol*. oct 1981;7(10):1365-70.
85. Devergie A, Blaise D, Attal M, Tigaud JD, Jouet JP, Vernant JP, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia in first chronic phase: a randomized trial of busulfan-cytosan versus cytosan-total body irradiation as preparative regimen: a report from the French Society of Bone Marrow Graft (SFGM). *Blood*. 15 avr 1995;85(8):2263-8.
86. Bölling T, Kreuziger DC, Ernst I, Elsayed H, Willich N. Retrospective, Monocentric Analysis of Late Effects after Total Body Irradiation (TBI) in Adults. *Strahlenther Onkol*. 26 avr 2011;187(5):311.
87. Torres JLPY, Bross DS, Lam W, Wharam MD, Santos GW, Order SE. Risk factors in interstitial pneumonitis following allogenic bone marrow transplantation. *Int J Radiat Oncol • Biol • Phys*. 1 août 1982;8(8):1301-7.
88. Cosset JM, Baume D, Pico JL, Shank B, Girinski T, Benhamou E, et al. Single dose versus hyperfractionated total body irradiation before allogeneic bone marrow transplantation: a non-randomized comparative study of 54 patients at the Institut Gustave-Roussy. *Radiother Oncol*. juin 1989;15(2):151-60.
89. Baume D, Cosset JM, Pico JL, Girinski T, Le Bail N, Nabholz JM, et al. [Comparison between single-dose and hyperfractionated total-body irradiation for the conditioning of allogenic grafts of the bone marrow. A retrospective study of 54 patients with malignant hematologic diseases]. *Bull Cancer (Paris)*. 1988;75(4):361-72.
90. Inoue T, Mori T, Sugawara T, Iino Y, Masaoka T. [Total body irradiation for bone marrow transplantation: results of a national survey]. *Gan No Rinsho Jpn J Cancer Clin*. juin 1988;34(7):831-5.
91. Sugawara T, Inoue T, Mori T, Iino Y, Masaoka T. [Effects of regimens of total body irradiation on interstitial pneumonitis after bone marrow transplantation]. *Gan No Rinsho Jpn J Cancer Clin*. mars 1988;34(3):311-20.

92. Lohr F, Wenz F, Schraube P, Flentje M, Haas R, Zierhut D, et al. Lethal pulmonary toxicity after autologous bone marrow transplantation/peripheral blood stem cell transplantation for hematological malignancies. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. juill 1998;48(1):45-51.
93. Volpe AD, Ferreri AJM, Annaloro C, Mangili P, Rosso A, Calandrino R, et al. Lethal pulmonary complications significantly correlate with individually assessed mean lung dose in patients with hematologic malignancies treated with total body irradiation. *Int J Radiat Oncol*. févr 2002;52(2):483-8.
94. Van Dyk J, Keane TJ, Kan S, Rider WD, Fryer CJH. Radiation pneumonitis following large single dose irradiation: A re-evaluation based on absolute dose to lung. *Int J Radiat Oncol*. avr 1981;7(4):461-7.
95. Barrett A, Depledge MH, Powles RL. Interstitial pneumonitis following bone marrow transplantation after low dose rate total body irradiation. *Int J Radiat Oncol*. juill 1983;9(7):1029-33.
96. Neiman PE, Thomas ED, Reeves WC, Ray CG, Sale G, Lerner KG, et al. Opportunistic infection and interstitial pneumonia following marrow transplantation for aplastic anemia and hematologic malignancy. *Transplant Proc*. déc 1976;8(4):663-7.
97. Bortin MM, Kay HE, Gale RP, Rimm AA. Factors associated with interstitial pneumonitis after bone-marrow transplantation for acute leukaemia. *Lancet Lond Engl*. 20 févr 1982;1(8269):437-9.
98. Bearman SI, Anderson GL, Mori M, Hinds MS, Shulman HM, McDonald GB. *J Clin Oncol*. 1 sept 1993;11(9):1729-36.
99. Jones RJ, Lee KS, Beschorner WE, Vogel VG, Grochow LB, Braine HG, et al. Venocclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation*. déc 1987;44(6):778-83.
100. McDonald GB, Sharma P, Matthews DE, Shulman HM, Thomas ED. Venocclusive Disease of the Liver after Bone Marrow Transplantation: Diagnosis, Incidence, and Predisposing Factors. *Hepatology*. 1984;4(1):116-22.
101. McDonald GB. Veno-occlusive Disease of the Liver and Multiorgan Failure after Bone Marrow Transplantation: A Cohort Study of 355 Patients. *Ann Intern Med*. 15 févr 1993;118(4):255.
102. Ganem G, Saint-Marc Girardin MF, Kuentz M, Cordonnier C, Marinello G, Teboul C, et al. Venocclusive disease of the liver after allogeneic bone marrow transplantation in man. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. mai 1988;14(5):879-84.
103. Shulman HM, Fisher LB, Schoch HG, Henne KW, McDonald GB. Venocclusive disease of the liver after marrow transplantation: Histological correlates of clinical signs and symptoms. *Hepatology*. 1994;19(5):1171-81.
104. Deeg HJ, Sullivan KM, Buckner CD, Storb R, Appelbaum FR, Clift RA, et al. Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia in first remission: toxicity and long-term follow-up of patients conditioned with single dose or fractionated total body irradiation. *Bone Marrow Transplant*. déc 1986;1(2):151-7.

105. Sutton L, Kuentz M, Cordonnier C, Blaise D, Devergie A, Guyotat D, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: factors predictive of transplant-related mortality and influence of total body irradiation modalities. *Bone Marrow Transplant.* déc 1993;12(6):583-9.
106. Coppel JA, Richardson PG, Soiffer R, Martin PL, Kernan NA, Chen A, et al. Hepatic Venous Occlusive Disease following Stem Cell Transplantation: Incidence, Clinical Course, and Outcome. *Biol Blood Marrow Transplant.* févr 2010;16(2):157-68.
107. Rodriguez TE. Neurologic complications of bone marrow transplantation. *Handb Clin Neurol.* 2014;121:1295-304.
108. Gerstein J, Meyer A, Sykora K-W, Frühauf J, Karstens JH, Bremer M. Long-Term Renal Toxicity in Children Following Fractionated Total-Body Irradiation (TBI) Before Allogeneic Stem Cell Transplantation (SCT). *Strahlenther Onkol.* 10 nov 2009;185(11):751.
109. Miralbell R, Bieri S, Mermillod B, Helg C, Sancho G, Pastoors B, et al. Renal toxicity after allogeneic bone marrow transplantation: the combined effects of total-body irradiation and graft-versus-host disease. *J Clin Oncol.* 1 févr 1996;14(2):579-85.
110. Borg M, Hughes T, Horvath N, Rice M, Thomas AC. Renal toxicity after total body irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 nov 2002;54(4):1165-73.
111. Miralbell R, Sancho G, Bieri S, Carrió I, Helg C, Brunet S, et al. Renal insufficiency in patients with hematologic malignancies undergoing total body irradiation and bone marrow transplantation: a prospective assessment. *Int J Radiat Oncol.* mars 2004;58(3):809-16.
112. Irvine D, Vincent L, Graydon JE, Bubela N, Thompson L. The prevalence and correlates of fatigue in patients receiving treatment with chemotherapy and radiotherapy. A comparison with the fatigue experienced by healthy individuals. *Cancer Nurs.* oct 1994;17(5):367-78.
113. Van Dyk J, Keane TJ, Kan S, Rider WD, Fryer CJH. Radiation pneumonitis following large single dose irradiation: A re-evaluation based on absolute dose to lung. *Int J Radiat Oncol.* avr 1981;7(4):461-7.
114. Leiper AD. Late effects of total body irradiation. *Arch Dis Child.* mai 1995;72(5):382-5.
115. Shank B. The balancing act: Pneumonitis vs. relapse in cytoreductive regimens containing total body irradiation. *Int J Radiat Oncol.* août 1996;36(1):261-2.
116. Socié G, Clift RA, Blaise D, Devergie A, Ringden O, Martin PJ, et al. Busulfan plus cyclophosphamide compared with total-body irradiation plus cyclophosphamide before marrow transplantation for myeloid leukemia: long-term follow-up of 4 randomized studies. *Blood.* 15 déc 2001;98(13):3569-74.
117. Curtis RE, Rowlings PA, Deeg HJ, Shriner DA, Socié G, Travis LB, et al. Solid Cancers after Bone Marrow Transplantation. *N Engl J Med.* 27 mars 1997;336(13):897-904.
118. Hasegawa W, Pond GR, Rifkind JT, Messner HA, Lau A, Daly AS, et al. Long-term follow-up of secondary malignancies in adults after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* janv 2005;35(1):51-5.

119. Thomas BC, Stanhope R, Plowman PN, Leiper AD. Growth following single fraction and fractionated total body irradiation for bone marrow transplantation. *Eur J Pediatr.* nov 1993;152(11):888-92.
120. Ringdén O, Remberger M, Ruutu T, Nikoskelainen J, Volin L, Vindeløv L, et al. Increased risk of chronic graft-versus-host disease, obstructive bronchiolitis, and alopecia with busulfan versus total body irradiation: long-term results of a randomized trial in allogeneic marrow recipients with leukemia. Nordic Bone Marrow Transplantation Group. *Blood.* 1 avr 1999;93(7):2196-201.
121. Belkacemi Y, Labopin M, Vernant J-P, Prentice HG, Tichelli A, Schattenberg A, et al. Cataracts after total body irradiation and bone marrow transplantation in patients with acute leukemia in complete remission: a study of the european group for blood and marrow transplantation. *Int J Radiat Oncol.* juin 1998;41(3):659-68.
122. Majhail NS, Ness KK, Burns LJ, Sun C-L, Carter A, Francisco L, et al. Late Effects in Survivors of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma Treated with Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: A Report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Biol Blood Marrow Transplant.* oct 2007;13(10):1153-9.
123. Savani BN, Donohue T, Kozanas E, Shenoy A, Singh AK, Childs RW, et al. Increased Risk of Bone Loss without Fracture Risk in Long-Term Survivors after Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* mai 2007;13(5):517-20.
124. Marnitz S, Zich A, Martus P, Budach V, Jahn U, Neumann O, et al. Long-term results of total body irradiation in adults with acute lymphoblastic leukemia. *Strahlenther Onkol.* 1 mai 2014;190(5):453-8.
125. Faraci M, Calevo MG, Lanino E, Caruso S, Messina C, Favr C, et al. Osteonecrosis after allogeneic stem cell transplantation in childhood. A case-control study in Italy. *Haematologica.* 1 janv 2006;91(8):1096-9.
126. Kananen K, Volin L, Laitinen K, Alfthan H, Ruutu T, Välimäki MJ. Prevention of Bone Loss after Allogeneic Stem Cell Transplantation by Calcium, Vitamin D, and Sex Hormone Replacement with or without Pamidronate. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 juill 2005;90(7):3877-85.
127. Grigg AP, Shuttleworth P, Reynolds J, Schwarzer AP, Szer J, Bradstock K, et al. Pamidronate Reduces Bone Loss after Allogeneic Stem Cell Transplantation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 oct 2006;91(10):3835-43.
128. Fink JC, Leisenring WM, Sullivan KM, Sherrard DJ, Weiss NS. Avascular Necrosis Following Bone Marrow Transplantation: A Case-Control Study. *Bone.* janv 1998;22(1):67-71.
129. Robin M, Guardiola P, Devergie A, Yeshurun M, Shapiro S, Esperou H, et al. A 10-year median follow-up study after allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in chronic phase from HLA-identical sibling donors. *Leukemia.* sept 2005;19(9):1613-20.
130. Leiper AD, Stanhope R, Lau T, Grant DB, Blacklock H, Chessells JM, et al. The effect of total body irradiation and bone marrow transplantation during childhood and adolescence on growth and endocrine function. *Br J Haematol.* déc 1987;67(4):419-26.
131. Cohen A, Duell T, Socié G, van Lint MT, Weiss M, Tichelli A, et al. Nutritional status and growth after bone marrow transplantation (BMT) during childhood: EBMT Late-Effects Working Party

- retrospective data. European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* mai 1999;23(10):1043-7.
132. Sanders JE, Pritchard S, Mahoney P, Amos D, Buckner CD, Witherspoon RP, et al. Growth and development following marrow transplantation for leukemia. *Blood.* nov 1986;68(5):1129-35.
  133. Weisdorf DJ, Snover DC, Haake R, Miller WJ, McGlave PB, Blazar B, et al. Acute upper gastrointestinal graft-versus-host disease: clinical significance and response to immunosuppressive therapy. *Blood.* 1 août 1990;76(3):624-9.
  134. Sanders JE, Guthrie KA, Hoffmeister PA, Woolfrey AE, Carpenter PA, Appelbaum FR. Final adult height of patients who received hematopoietic cell transplantation in childhood. *Blood.* 1 févr 2005;105(3):1348-54.
  135. Papadimitriou A, Urena M, Hamill G, Stanhope R, Leiper AD. Growth hormone treatment of growth failure secondary to total body irradiation and bone marrow transplantation. *Arch Dis Child.* juin 1991;66(6):689-92.
  136. Jung YJ, Jeon YJ, Cho WK, Lee JW, Chung N-G, Jung MH, et al. Risk factors for short term thyroid dysfunction after hematopoietic stem cell transplantation in children. *Korean J Pediatr.* juill 2013;56(7):298-303.
  137. Ogilvy-Stuart AL, Clark DJ, Wallace WH, Gibson BE, Stevens RF, Shalet SM, et al. Endocrine deficit after fractionated total body irradiation. *Arch Dis Child.* sept 1992;67(9):1107-10.
  138. Sanders JE, Hoffmeister PA, Woolfrey AE, Carpenter PA, Storer BE, Storb RF, et al. Thyroid function following hematopoietic cell transplantation in children: 30 years' experience. *Blood.* 8 janv 2009;113(2):306-8.
  139. Toubert ME, Socié G, Gluckman E, Aractingi S, Espérou H, Devergie A, et al. Short- and long-term follow-up of thyroid dysfunction after allogeneic bone marrow transplantation without the use of preparative total body irradiation. *Br J Haematol.* août 1997;98(2):453-7.
  140. Madden LM, Ngwube AI, Shenoy S, Druley TE, Hayashi RJ. Late toxicity of a novel allogeneic stem cell transplant using single fraction total body irradiation for hematologic malignancies in children. *J Pediatr Hematol Oncol.* mars 2015;37(2):e94-101.
  141. Liesner RJ, Leiper AD, Hann IM, Chessells JM. Late effects of intensive treatment for acute myeloid leukemia and myelodysplasia in childhood. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* mai 1994;12(5):916-24.
  142. Sanders JE, Buckner CD, Leonard JM, Sullivan KM, Witherspoon RP, Deeg HJ, et al. Late effects on gonadal function of cyclophosphamide, total-body irradiation, and marrow transplantation. *Transplantation.* sept 1983;36(3):252-5.
  143. Claessens JJM, Beerendonk CCM, Schattenberg AVMB. Quality of life, reproduction and sexuality after stem cell transplantation with partially T-cell-depleted grafts and after conditioning with a regimen including total body irradiation. *Bone Marrow Transplant.* mai 2006;37(9):831-6.
  144. Socié G, Curtis RE, Deeg HJ, Sobocinski KA, Filipovich AH, Travis LB, et al. New malignant diseases after allogeneic marrow transplantation for childhood acute leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* janv 2000;18(2):348-57.

145. Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE, Clift RA, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation*. oct 1974;18(4):295-304.
146. Pasquini MC. Impact of graft-versus-host disease on survival. *Best Pract Res Clin Haematol*. juin 2008;21(2):193-204.
147. Nash RA, Pepe MS, Storb R, Longton G, Pettinger M, Anasetti C, et al. Acute graft-versus-host disease: analysis of risk factors after allogeneic marrow transplantation and prophylaxis with cyclosporine and methotrexate [see comments]. *Blood*. 1 oct 1992;80(7):1838-45.
148. Gale RP, Bortin MM, Bekkum DW van, Biggs JC, Dicke KA, Gluckman E, et al. Risk factors for acute graft-versus-host disease. *Br J Haematol*. 1987;67(4):397-406.
149. Teshima T, Reddy P, Zeiser R. Reprint of: Acute Graft-versus-Host Disease: Novel Biological Insights. *Biol Blood Marrow Transplant*. 1 mars 2016;22(3, Supplement):S3-8.
150. Dominique C, Schwartz LH, Lescrainier J, Keraudy K, Belkacemi Y, Foulquier JN, et al. A modified 60C teletherapy unit for total body irradiation. *Int J Radiat Oncol*. nov 1995;33(4):951-7.
151. Miralbell R, Rouzaud M, Grob E, Nouet P, Bieri S, Majno SB, et al. Can a total body irradiation technique be fast and reproducible? *Int J Radiat Oncol*. juill 1994;29(5):1167-73.
152. Springer A, Hammer J, Winkler E, Track C, Huppert R, Böhm A, et al. Total body irradiation with volumetric modulated arc therapy: Dosimetric data and first clinical experience. *Radiat Oncol Lond Engl*. 22 mars 2016;11:46.
153. Beavis AW. Is tomotherapy the future of IMRT? *Br J Radiol*. 1 avr 2004;77(916):285-95.
154. Schultheiss TE, Wong J, Liu A, Olivera G, Somlo G. Image-guided total marrow and total lymphatic irradiation using helical tomotherapy. *Int J Radiat Oncol*. mars 2007;67(4):1259-67.
155. Wong JYC, Rosenthal J, Liu A, Schultheiss T, Forman S, Somlo G. Image-Guided Total-Marrow Irradiation Using Helical Tomotherapy in Patients With Multiple Myeloma and Acute Leukemia Undergoing Hematopoietic Cell Transplantation. *Int J Radiat Oncol*. janv 2009;73(1):273-9.
156. Rosenthal J, Wong J, Stein A, Qian D, Hitt D, Naeem H, et al. Phase 1/2 trial of total marrow and lymph node irradiation to augment reduced-intensity transplantation for advanced hematologic malignancies. *Blood*. 6 janv 2011;117(1):309-15.
157. Shueng P-W, Lin S-C, Chong N-S, Lee H-Y, Tien H-J, Wu L-J, et al. Total Marrow Irradiation with Helical Tomotherapy for Bone Marrow Transplantation of Multiple Myeloma: First Experience in Asia. *Technol Cancer Res Treat*. 1 févr 2009;8(1):29-37.
158. Somlo G, Spielberger R, Frankel P, Karanes C, Krishnan A, Parker P, et al. Total Marrow Irradiation: A New Ablative Regimen as Part of Tandem Autologous Stem Cell Transplantation for Patients with Multiple Myeloma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 janv 2011;17(1):174-82.
159. Mackie TR, Holmes T, Swerdloff S, Reckwerdt P, Deasy JO, Yang J, et al. Tomotherapy: A new concept for the delivery of dynamic conformal radiotherapy. *Med Phys*. 1993;20(6):1709-19.

160. Corvò R, Zeverino M, Vagge S, Agostinelli S, Barra S, Taccini G, et al. Helical tomotherapy targeting total bone marrow after total body irradiation for patients with relapsed acute leukemia undergoing an allogeneic stem cell transplant. *Radiother Oncol.* mars 2011;98(3):382-6.
161. Moliner G, Izar F, Ferrand R, Bardies M, Ken S, Simon L. Virtual bolus for total body irradiation treated with helical tomotherapy. *J Appl Clin Med Phys.* 08 2015;16(6):164–176.
162. Marks DI, Forman SJ, Blume KG, Pérez WS, Weisdorf DJ, Keating A, et al. A Comparison of Cyclophosphamide and Total Body Irradiation with Etoposide and Total Body Irradiation as Conditioning Regimens for Patients Undergoing Sibling Allografting for Acute Lymphoblastic Leukemia in First or Second Complete Remission. *Biol Blood Marrow Transplant.* avr 2006;12(4):438-53.
163. Kal HB, Loes van Kempen-Harteveld M, Heijenbrok-Kal MH, Struikmans H. Biologically effective dose in total-body irradiation and hematopoietic stem cell transplantation. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft Al.* nov 2006;182(11):672-9.
164. Gruen A, Ebell W, Wlodarczyk W, Neumann O, Kuehl JS, Stromberger C, et al. Total Body Irradiation (TBI) using Helical Tomotherapy in children and young adults undergoing stem cell transplantation. *Radiat Oncol.* 15 avr 2013;8(1):92.
165. Peñagaricano JA, Chao M, Van Rhee F, Moros EG, Corry PM, Ratanatharathorn V. Clinical feasibility of TBI with helical tomotherapy. *Bone Marrow Transplant.* juill 2011;46(7):929-35.
166. Zhuang AH, Liu A, Schultheiss TE, Wong JYC. Dosimetric Study and Verification of Total Body Irradiation Using Helical Tomotherapy and its Comparison to Extended SSD Technique. *Med Dosim.* déc 2010;35(4):243-9.
167. Hui SK, Kapatoes J, Fowler J, Henderson D, Olivera G, Manon RR, et al. Feasibility study of helical tomotherapy for total body or total marrow irradiation. *Med Phys.* oct 2005;32(10):3214-24.
168. Salz H, Bohrisch B, Howitz S, Banz N, Weibert K, Wiezorek T, et al. Intensity-modulated Total Body Irradiation (TBI) with TomoDirect™. *Radiat Oncol.* 6 mars 2015;10(1):58.
169. Zeverino M, Agostinelli S, Taccini G, Cavagnetto F, Garelli S, Gusinu M, et al. Advances in the implementation of helical tomotherapy–based total marrow irradiation with a novel field junction technique. *Med Dosim.* sept 2012;37(3):314-20.
170. Sun R, Cuenca X, Itti R, Nguyen Quoc S, Vernant J-P, Mazon J-J, et al. First French experiences of total body irradiations using helical TomoTherapy®. *Cancer/Radiothérapie.* août 2017;21(5):365-72.
171. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet.* juin 2013;381(9881):1943-55.
172. Sive JI, Buck G, Fielding A, Lazarus HM, Litzow MR, Luger S, et al. Outcomes in older adults with acute lymphoblastic leukaemia (ALL): results from the international MRC UKALL XII/ECOG2993 trial. *Br J Haematol.* mai 2012;157(4):463-71.

173. Huguet F, Leguay T, Raffoux E, Thomas X, Beldjord K, Delabesse E, et al. Pediatric-inspired therapy in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: the GRAALL-2003 study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 févr 2009;27(6):911-8.
174. Mathisen MS, Jabbour E, Kantarjian HM. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL) with a focus on emerging investigational and targeted therapies. *Oncol Williston Park N*. sept 2012;26(9):851-9.
175. Wong JYC, Forman S, Somlo G, Rosenthal J, Liu A, Schultheiss T, et al. Dose Escalation of Total Marrow Irradiation With Concurrent Chemotherapy in Patients With Advanced Acute Leukemia Undergoing Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Int J Radiat Oncol*. janv 2013;85(1):148-56.
176. Stein A, Palmer J, Tsai N-C, Al Malki MM, Aldoss I, Ali H, et al. Phase I Trial of Total Marrow and Lymphoid Irradiation Transplantation Conditioning in Patients with Relapsed/Refractory Acute Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. avr 2017;23(4):618-24.
177. Patel P, Aydogan B, Koshy M, Mahmud D, Oh A, Saraf SL, et al. Combination of Linear Accelerator–Based Intensity-Modulated Total Marrow Irradiation and Myeloablative Fludarabine/Busulfan: A Phase I Study. *Biol Blood Marrow Transplant*. déc 2014;20(12):2034-41.
178. Wong JYC, Liu A, Schultheiss T, Popplewell L, Stein A, Rosenthal J, et al. Targeted Total Marrow Irradiation Using Three-Dimensional Image-Guided Tomographic Intensity-Modulated Radiation Therapy: An Alternative to Standard Total Body Irradiation. *Biol Blood Marrow Transplant*. mars 2006;12(3):306-15.
179. Hui S, Takahashi Y, Holtan SG, Azimi R, Seelig D, Yagi M, et al. Early assessment of dosimetric and biological differences of total marrow irradiation versus total body irradiation in rodents. *Radiother Oncol*. sept 2017;124(3):468-74.
180. Aydogan B, Mundt AJ, Roeske JC. Linac-Based Intensity Modulated Total Marrow Irradiation (IM-TMI). *Technol Cancer Res Treat*. 1 oct 2006;5(5):513-9.
181. Jensen LG, Stiller T, Wong JYC, Palmer J, Stein A, Rosenthal J. Total Marrow Lymphoid Irradiation/Fludarabine/ Melphalan Conditioning for Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. févr 2018;24(2):301-7.
182. Giralt S, Thall PF, Khouri I, Wang X, Braunschweig I, Ippolitti C, et al. Melphalan and purine analog-containing preparative regimens: reduced-intensity conditioning for patients with hematologic malignancies undergoing allogeneic progenitor cell transplantation. *Blood*. 1 févr 2001;97(3):631-7.
183. Fung HC, Cohen S, Rodriguez R, Smith D, Krishnan A, Somlo G, et al. Reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for patients whose prior autologous stem cell transplantation for hematologic malignancy failed. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. oct 2003;9(10):649-56.
184. Giralt S, Aleman A, Anagnostopoulos A, Weber D, Khouri I, Anderlini P, et al. Fludarabine/melphalan conditioning for allogeneic transplantation in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. sept 2002;30(6):367-73.

185. Ritchie DS, Morton J, Szer J, Roberts AW, Durrant S, Shuttleworth P, et al. Graft-versus-host disease, donor chimerism, and organ toxicity in stem cell transplantation after conditioning with fludarabine and melphalan. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. juill 2003;9(7):435-42.
186. de Lima M, Anagnostopoulos A, Munsell M, Shahjahan M, Ueno N, Ippoliti C, et al. Nonablative versus reduced-intensity conditioning regimens in the treatment of acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome: dose is relevant for long-term disease control after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 1 août 2004;104(3):865-72.
187. Giralt SA, LeMaistre CF, Vriesendorp HM, Andersson BS, Dimopoulos M, Gajewski J, et al. Etoposide, cyclophosphamide, total-body irradiation, and allogeneic bone marrow transplantation for hematologic malignancies. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. sept 1994;12(9):1923-30.
188. Brown RA, Wolff SN, Fay JW, Pineiro L, Collins RH, Lynch JP, et al. High-dose etoposide, cyclophosphamide, and total body irradiation with allogeneic bone marrow transplantation for patients with acute myeloid leukemia in untreated first relapse: a study by the North American Marrow Transplant Group. *Blood*. 1 mars 1995;85(5):1391-5.
189. Galotto M. Stromal damage as consequence of high-dose chemo/radiotherapy in bone marrow transplant recipients. *Exp Hematol*. sept 1999;27(9):1460-6.
190. Kim JH, Stein A, Tsai N, Schultheiss TE, Palmer J, Liu A, et al. Extramedullary relapse following total marrow and lymphoid irradiation in patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 mai 2014;89(1):75-81.

---

**ETUDE RETROSPECTIVE CONCERNANT LES DONNEES CLINIQUES DES PATIENTS AYANT BENEFICIE D'UNE IRRADIATION CORPORELLE TOTALE EN TOMOTHERAPIE HELICOIDALE A L'IUCT.  
VERS UNE IRRADIATION CORPORELLE TOTALE PLUS MODULEE DE TYPE IRRADIATION MEDULLAIRE TOTALE +/- IRRADIATION LYMPHOIDE TOTALE : DONNEES DOSIMETRIQUES CONCERNANT 10 PATIENTS**

---

RESUME EN FRANÇAIS : L'irradiation corporelle totale associée à une chimiothérapie d'intensification joue un rôle important dans le conditionnement avant greffe de moelle osseuse des patients atteints de leucémies aiguës. Nous décrivons de façon rétrospective les données cliniques concernant les 42 premiers patients (dont 36 atteints de leucémie aiguë lymphoïde) ayant bénéficié d'une ICT à 8 ou 12 Gy en tomothérapie hélicoïdale à l'IUCT. Le suivi médian était de 25.2 mois. Nous décrivons la technique d'irradiation qui permet d'obtenir une bonne couverture des volumes cibles et une bonne homogénéité de dose. La survie globale à 24 mois était de 60,93% pour une survie sans récurrence de 57,27%. Neuf décès étaient liés à la toxicité (22%) principalement en lien avec une GVH. Nous avons réalisé une analyse dosimétrique prospective évaluant la faisabilité à délivrer une dose myéloablatrice ciblée à la moelle osseuse, aux principales aires ganglionnaires et aux sites sanctuaires en tomothérapie hélicoïdale, tout en réduisant la dose aux organes non cible. L'étude concernait 10 patients. Nous avons défini des volumes cible se limitant à la moelle osseuse (TMI), et ciblant les régions lymphoïdes, la moelle osseuse et les sites dits sanctuaires (TMLI). La dose prescrite à la moelle osseuse était de 16 Gy. La dose à la paroi thoracique et aux autres organes cibles était de 12 Gy. On observe une bonne couverture des volumes cibles associée à une diminution de la D50 aux organes à risque de 34 à 70% en comparaison avec une ICT à 12 Gy lors de l'irradiation en TMLI et de 46 à 81% lors de l'irradiation en TMI. L'irradiation corporelle totale en tomothérapie hélicoïdale est une technique satisfaisante d'un point de vue dosimétrique et clinique avec un bon contrôle de la maladie. Cependant, la procédure d'allogreffe est à l'origine d'une toxicité associée à une mortalité non négligeable. L'apport de la radiothérapie de type TMI/TMLI est de délivrer une dose plus importante aux sites à haut risque de rechute tout en limitant la dose aux tissus à épargner notamment le tube digestif et les poumons. Cette stratégie thérapeutique nécessite d'être évaluée dans des essais thérapeutiques.

---

TITRE EN ANGLAIS : retrospective study concerning the clinical data of patients who received total body irradiation in helicoïdal tomotherapy in iuct. To a total body irradiation more modulated as total marrow and total lymph node irradiation : dosimetric data for 10 patients

---

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique d'oncologie radiothérapie

---

MOTS-CLÉS : irradiation corporelle totale, leucémie aiguë lymphoïde, allogreffe de cellules souches hématopoïétique, TMLI, TMI

---

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier  
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,  
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

---

Directeur de thèse : Françoise IZAR