

Allogreffe de CSH : principes généraux

Marie Robin, MD, PhD

Hématologie-Greffe

Hôpital Saint-Louis, APHP

Paris

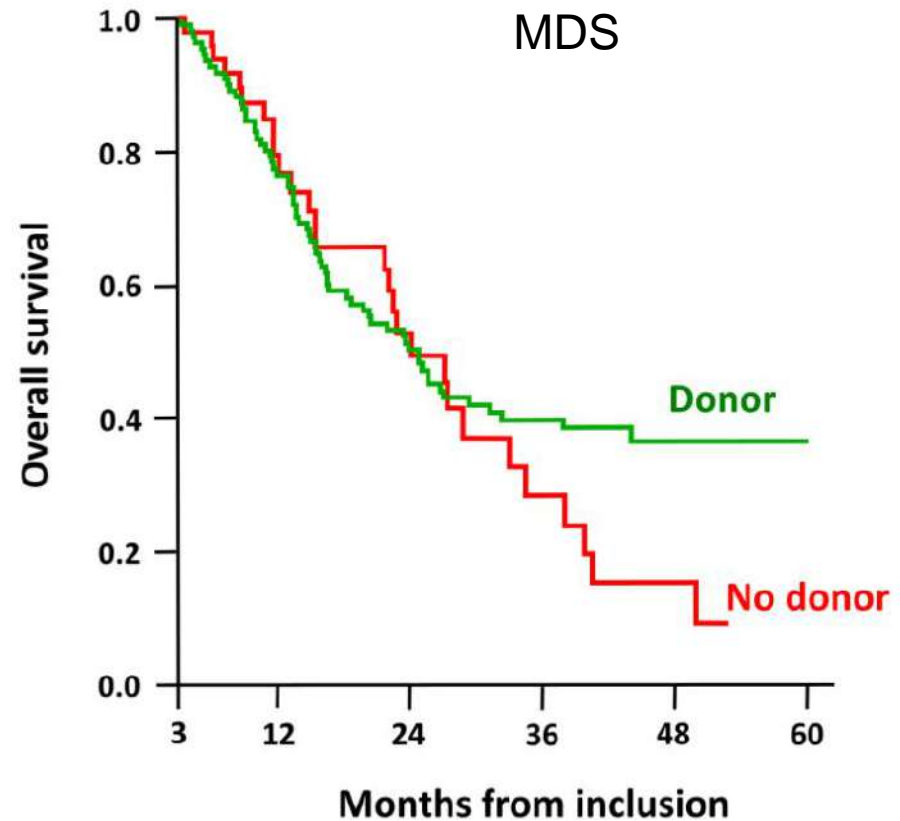
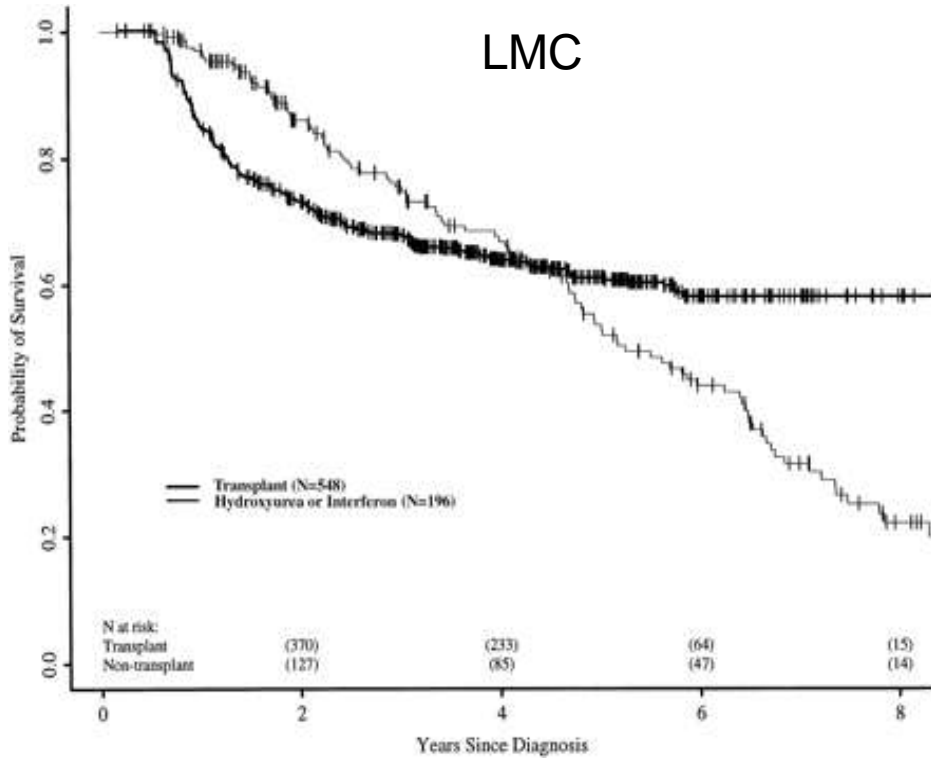
Objectif de la greffe de moelle

- Eradiquer la maladie grâce à:
 - La chimiothérapie / radiothérapie pré greffe
 - Le remplacement de la moelle osseuse du donneur
 - La destruction des cellules malignes par les lymphocytes t du greffon: graft-versus-leukemia effect (GVL)

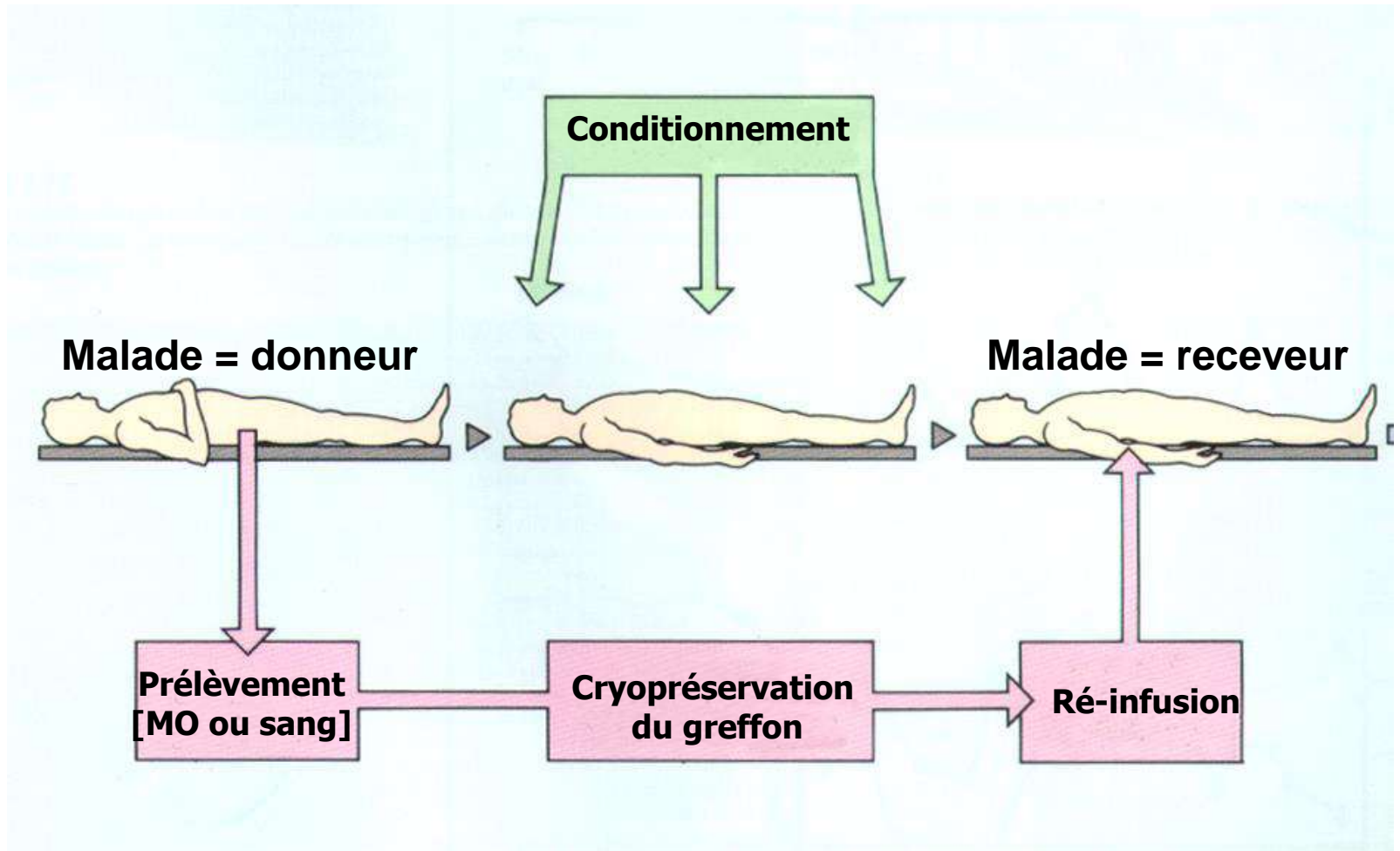
Les complications de la greffe

- La réaction du greffon contre l'hôte (GVH) ++
- Le déficit immunitaire
- Les toxicités d'organe
- La rechute
- Le rejet (< 5%)

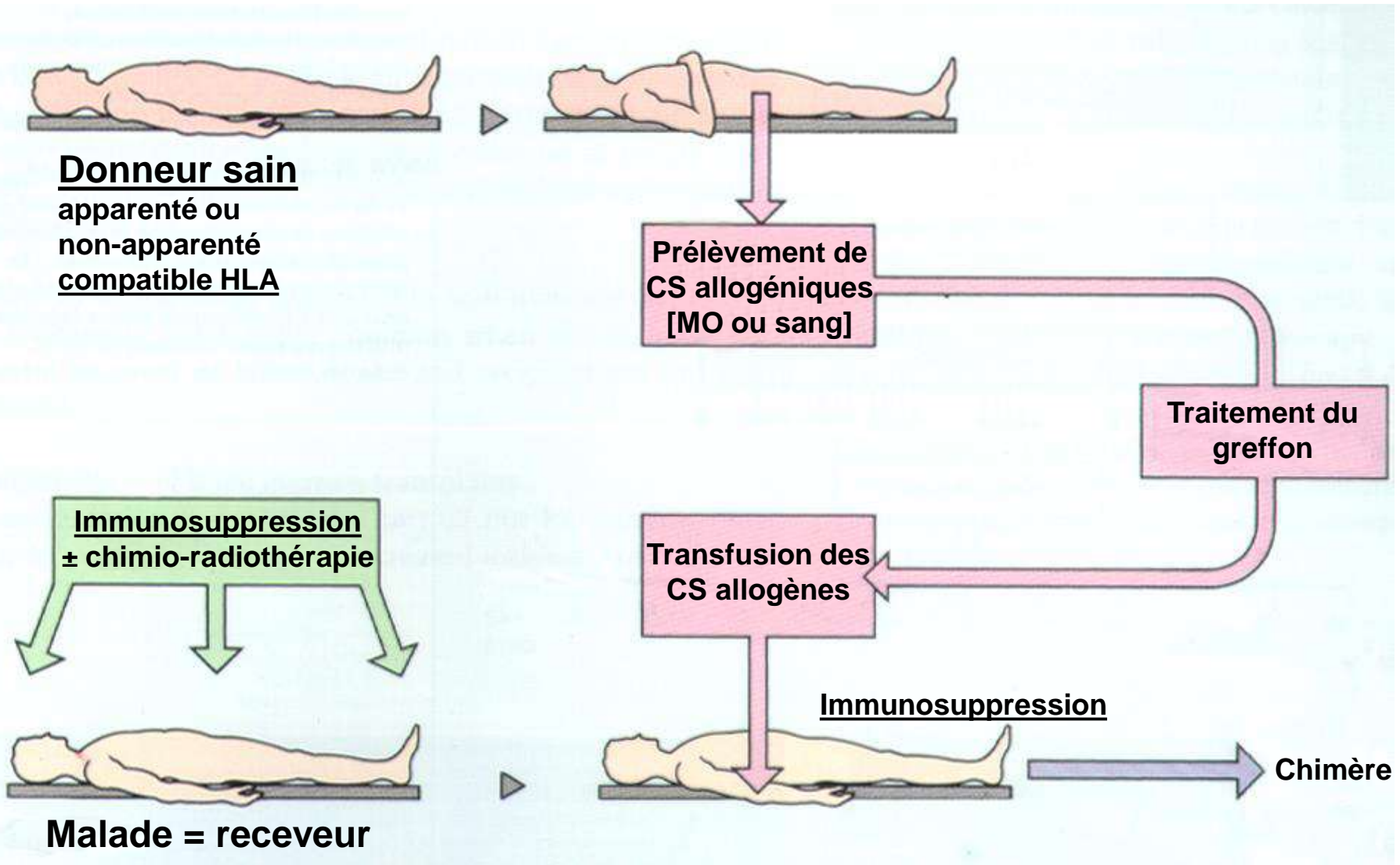
Un traitement curateur mais toxique



La greffe autologue



La greffe allogénique



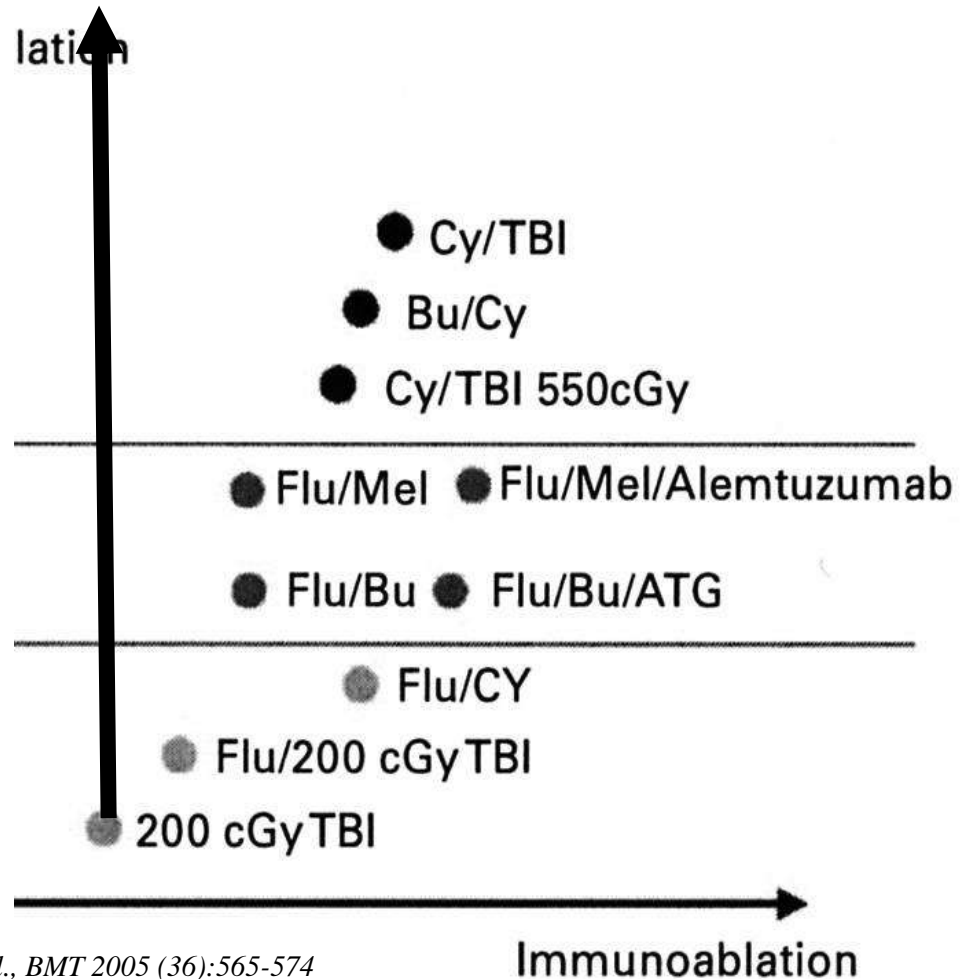
Les différents conditionnements

MYELOABLATIF: MAC

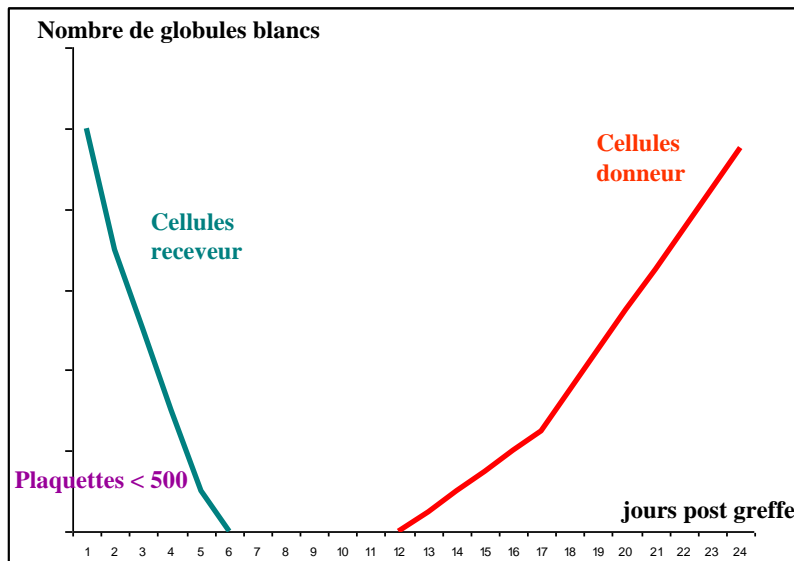
R
I
C
Reduced-Intensity Conditioning

**INTENSITE REDUITE:
RIC**

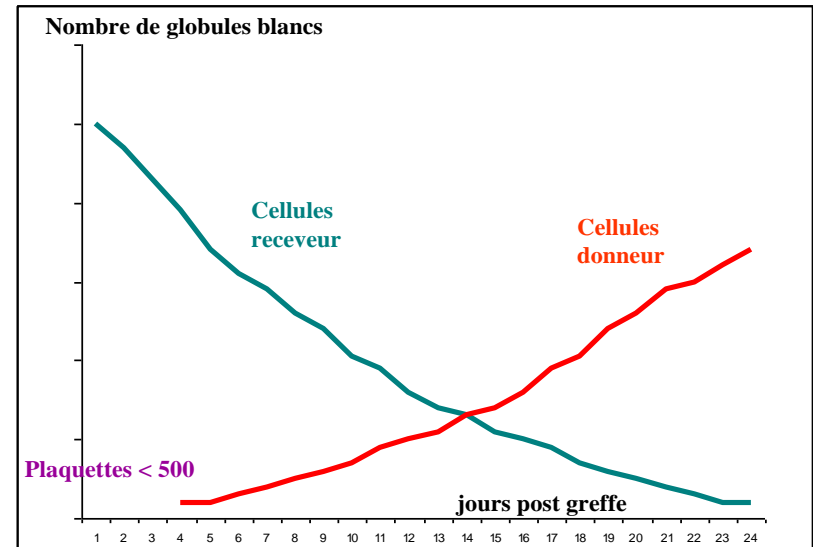
« **MINIGREFFE** »



Reconstitution hématologique comparative: atténué versus standard



standard



atténué

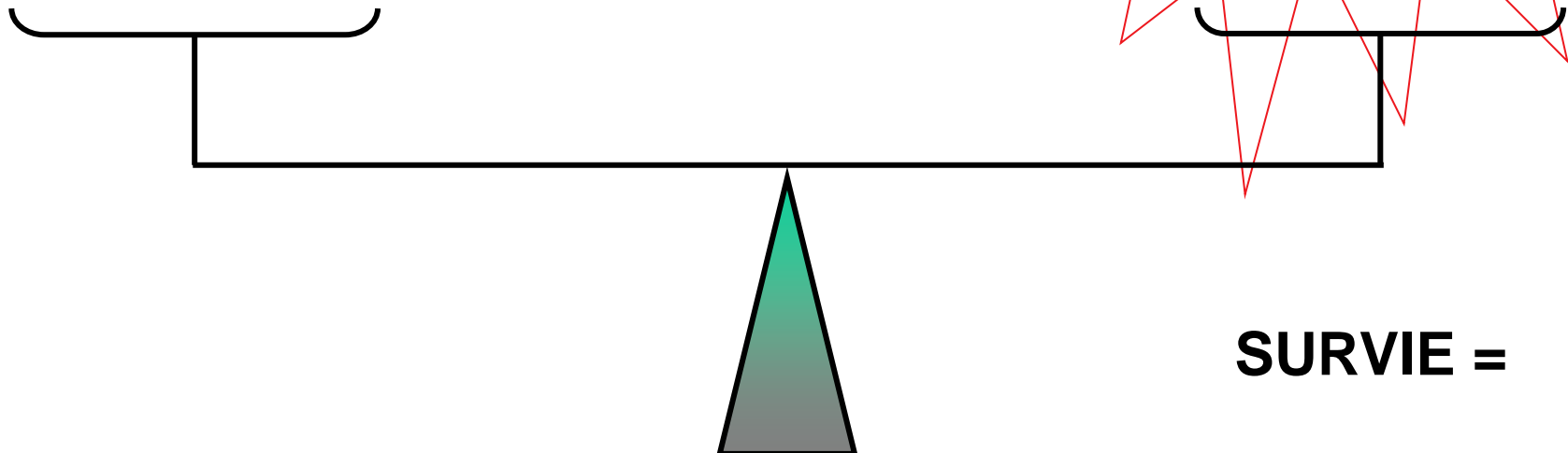
Avantages et inconvénients du conditionnement d'intensité réduite

Diminution :

- des infections (?)
- des toxicités viscérales
- de l'aplasie
- de la durée d'hospitalisation
- de la TRM

Augmentation :

- la limite d'âge de la greffe

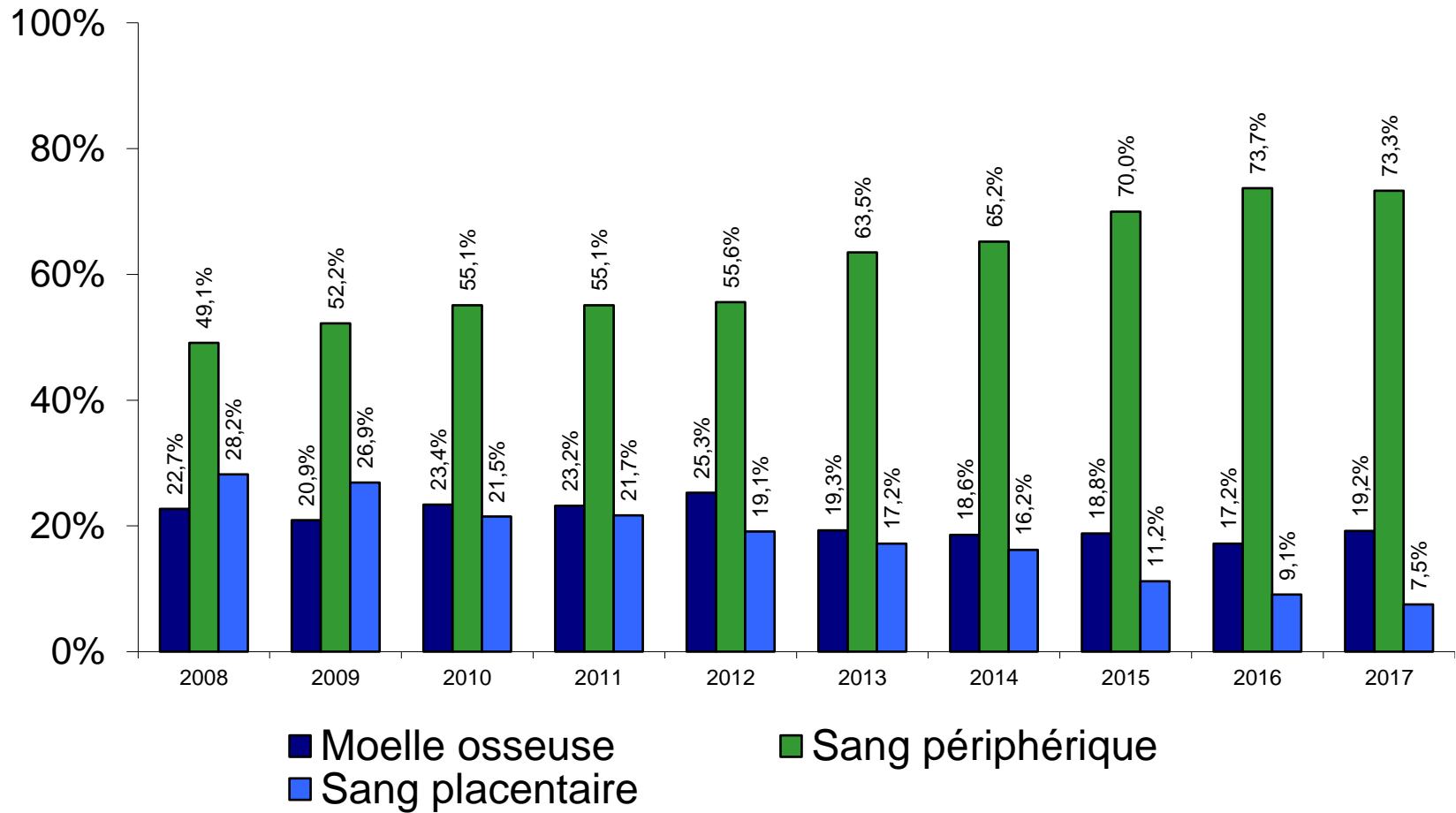


Le donneur de CSH

- Frère ou sœur « **géno identique** »
- Autre donneur apparenté (parent...) « **haplo-identique** »
- **donneur volontaire anonyme non apparenté (fichier international de donneurs de moelle)**
- **sang placentaire non apparenté (banques de sang de cordon ombilical)**

Moelle, Cellules Souches Périphériques, Sang placentaire

Source de CSH



Nb de cellules greffées selon la source de CSH chez un adulte

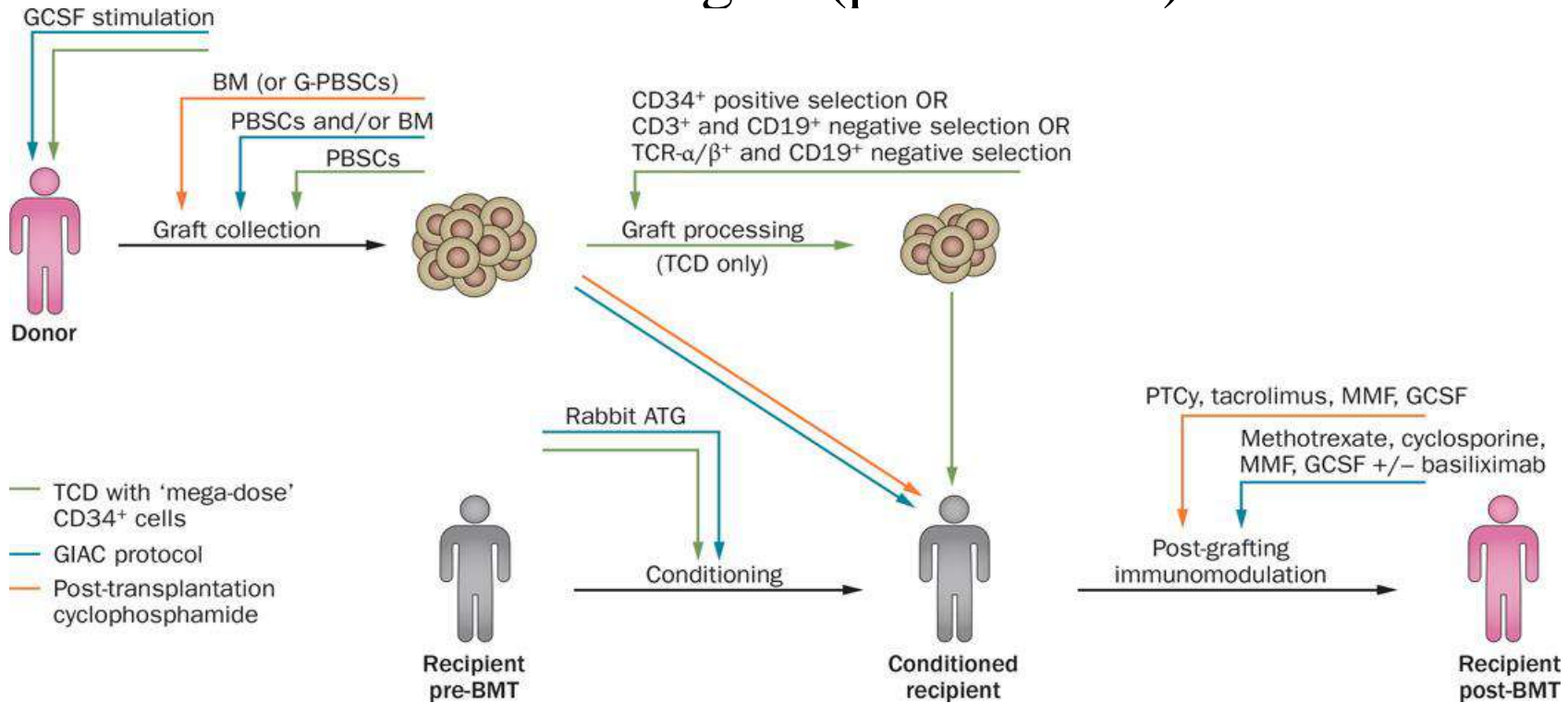
Source	CN totales $10^8/\text{kg}$	CD34+ $10^6/\text{kg}$	CD3+ $10^7/\text{kg}$
SCO	0,17	0,12	0,4
	X 5 à 10		
MO	2	2,8	2,2
	X 2 à 4		
CSP	9	7	27

Rationnel « sang placentaire »	BM/PB	CB
Information sur HLA A/B/DRB1	16/56% 3	50/80%
Délai	-6 m	<1m
Donneur identifié non disponible	30%	<1%
Rares haplotypes	2%	29%
Facteur limitant	HLA	Cel Nuc
Difficultés à fixer une date de G	+++	0
DLI	Non	Oui
Transmission virale	Oui	Non
Transm. maladie congénitale	non	Oui
Risque pour donneur	Oui	Non

BM: bone marrow; PB: peripheral blood= cellules souches périphériques = CSP, CB: cord blood

Greffe haplo-identique

Trois stratégies (plateformes)



Kanakry CG *et al.* Nat Rev Clin Oncol 2016

Perugia :

Beijing (GIAC) :

Hopkins :

T-déplétion du greffon

Priming par **G-CSF**, prophylaxie GVHD intensive (**ATG** + immunosuppresseur)

Prophylaxie GVHD par **cyclophosphamide post-greffe**

« greffons HLA partiellement compatibles »

	HAPLO	CORDON	NON APPARENTE
Délai de l'expérience	+	++	+++
Disponibilité	>90%	>90%	20-80%
Faisabilité si pt avec anti-HLA	+	++	+++
Donneur jeune	+ ou +++	+++	++
Délai de recrutement du donneur	rapide	rapide	lent
Délai prélèvement - infusion	rapide	long	long
Facilité d'un 2 ^e prélèvement (lymphocytes)	+++	impossible	++
Rapidité de prise de greffe	+	+	+++
Rapidité de la reconstitution immunitaire	+	+	++

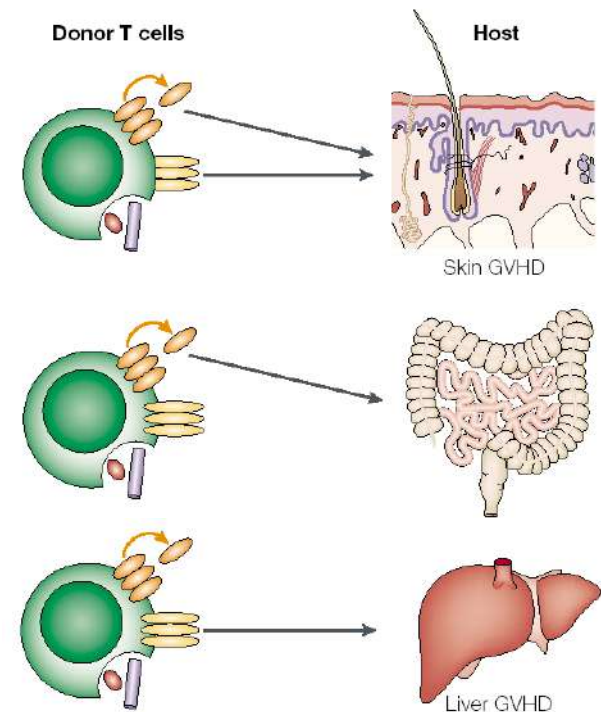
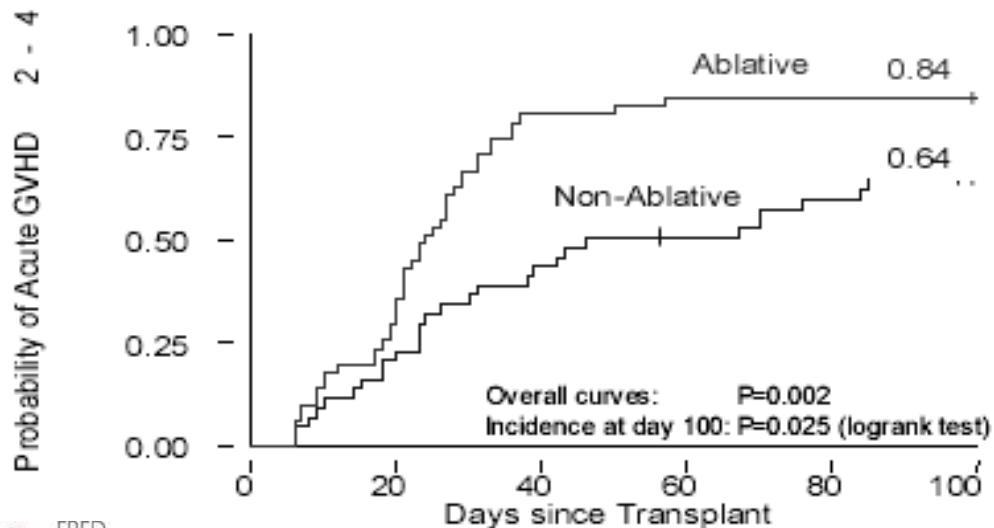
Indications de l'allogreffe

- **Il s'agit du traitement curateur de 1^{ère} intention pour certaines pathologies:**
- Aplasie médullaire: survie > 90%
- Myélodysplasie, myélofibrose, hémoglobinopathie et hémopathies congénitales: **le seul traitement curateur** (survie entre 40 et 70%)
- **Leucémies aiguës:** avantage de survie variable, première indication d'allogreffe
- Lymphome et myélome: avantage de survie variable

La réaction du greffon contre l'hôte

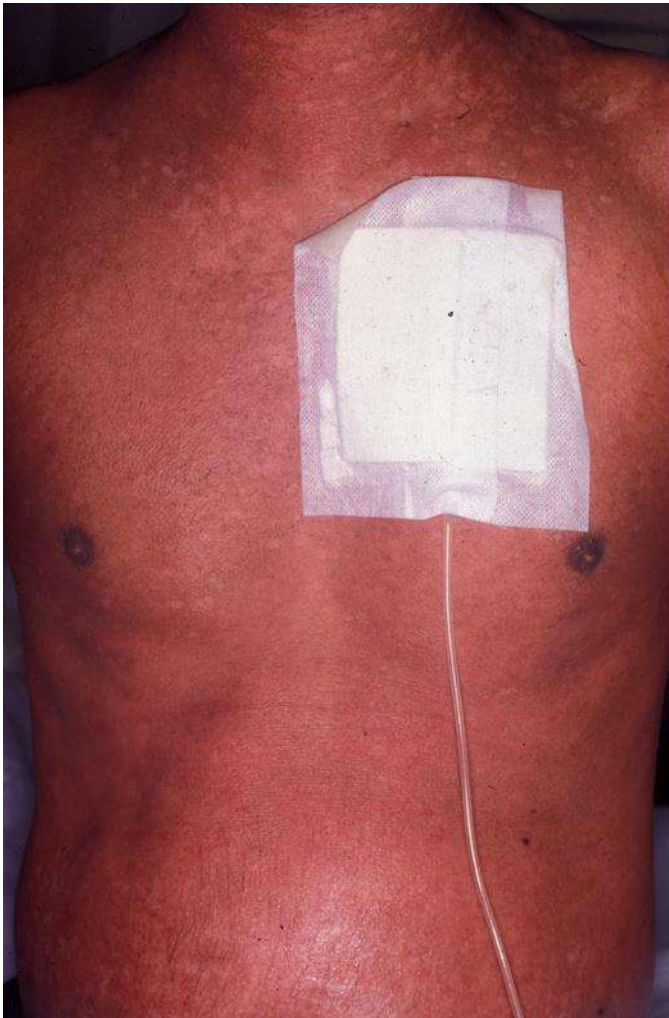
Qu'est ce que la GVHD aiguë

Probability of Acute GVHD Grades II-IV



survient en général dans les 100 premiers jours de la greffe

Qu'est ce que la GVHD aiguë



Qu'est ce que la GVHD chronique ?

après les 100 premiers jours de la greffe
avec atteinte:

- ✓ De la peau
- ✓ Du foie
- ✓ Du tube digestif
- ✓ Du poumon
- ✓ Des muqueuses buccales et ou génitales
- ✓ Des yeux

Qu'est ce que la GVHD chronique ?



Conséquence de la GVHD

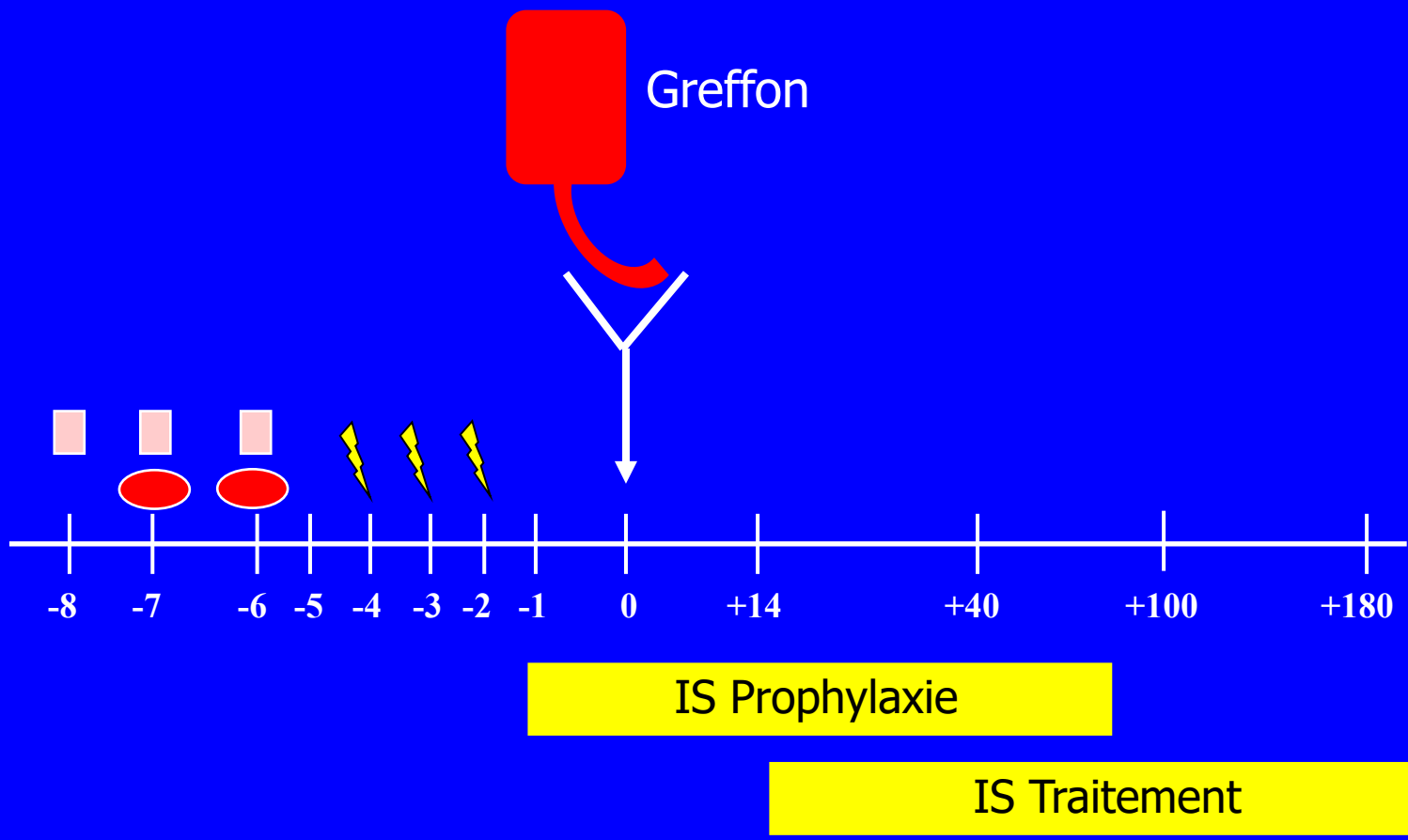
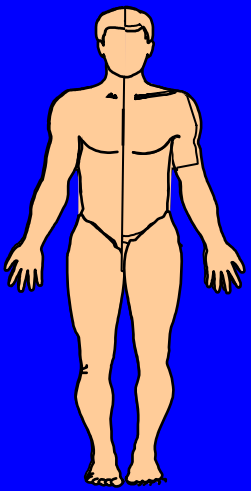
- Déficit immunitaire: infections
- Principale cause de morbidité et mortalité après la rechute
- Source de complications à long terme

Facteurs de risque reconnus de la réaction du greffon contre l'hôte

- Age (adulte >> enfant)
- Mismatch HLA et / ou greffe non apparentée
- Traitements antérieurs
- Donneur femme pour receveur homme
- CSP > MO > SP

Prophylaxie de la GvH

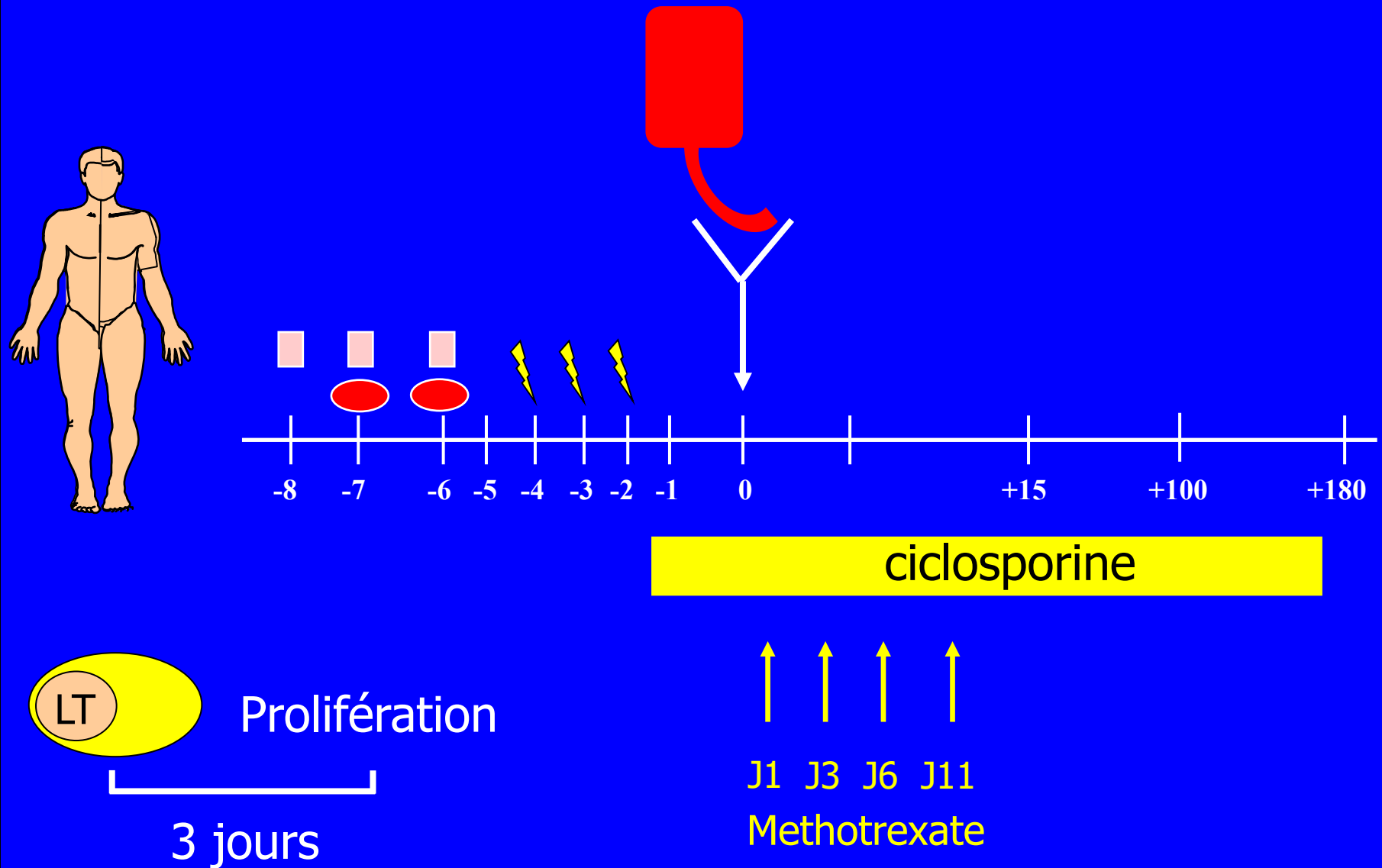
Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques



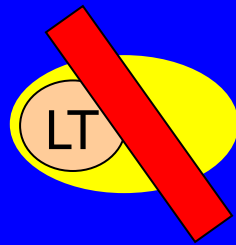
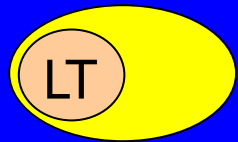
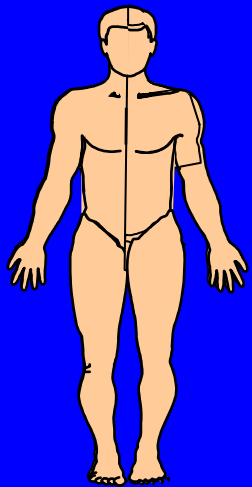
Ciclosporine (1978)

- Inhibition activation (et prolifération) des lymphocytes T
- Effets secondaires
 - Rein: HTA, IR, hyperkaliémie
 - Neurologiques: convulsion, dépression
 - Cutanée: hypertrichose
- Associée au MTX à la phase précoce (1985)

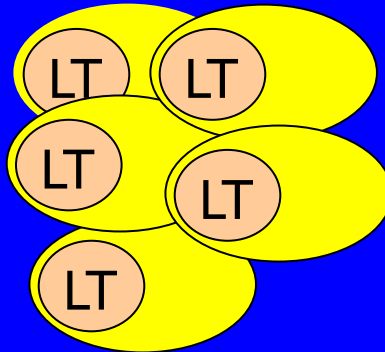
Allogreffe de Moelle



Prophylaxie de la GvH



Irradiation



Ciclosporine (1978)

+MTX (1985)

Tacrolimus (1994)

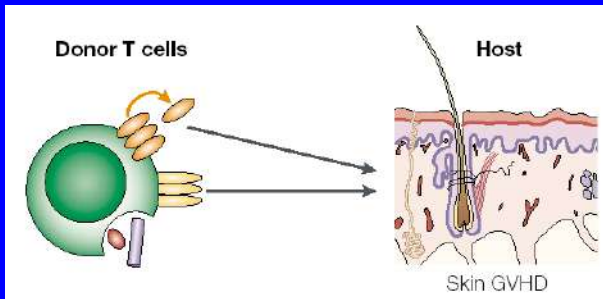
SAL: 4 recent rando trials

- Rapamycine (1999) + Tacrolimus
- Cellcept (1995) + Ciclosporine
- Cyclophosphamide (2010) postG
- Bortezomib (2012)
- Inhibiteurs de JAK (20--)

Traitement de la GvH

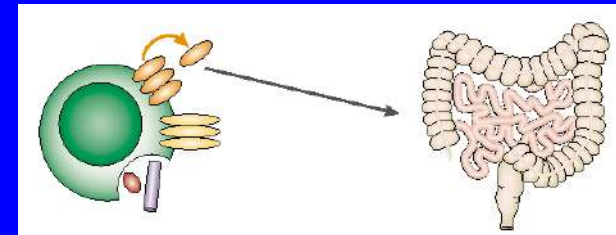
Traitement par Corticoïdes (2 mg/Kg) (1973 - ?)

Gvh Cutanée



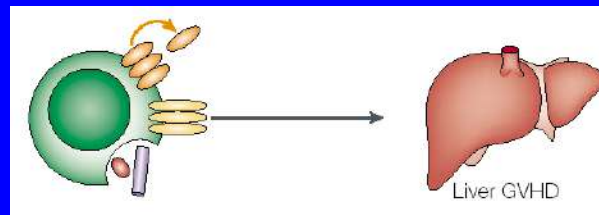
-Crème émolliente

Gvh Digestive



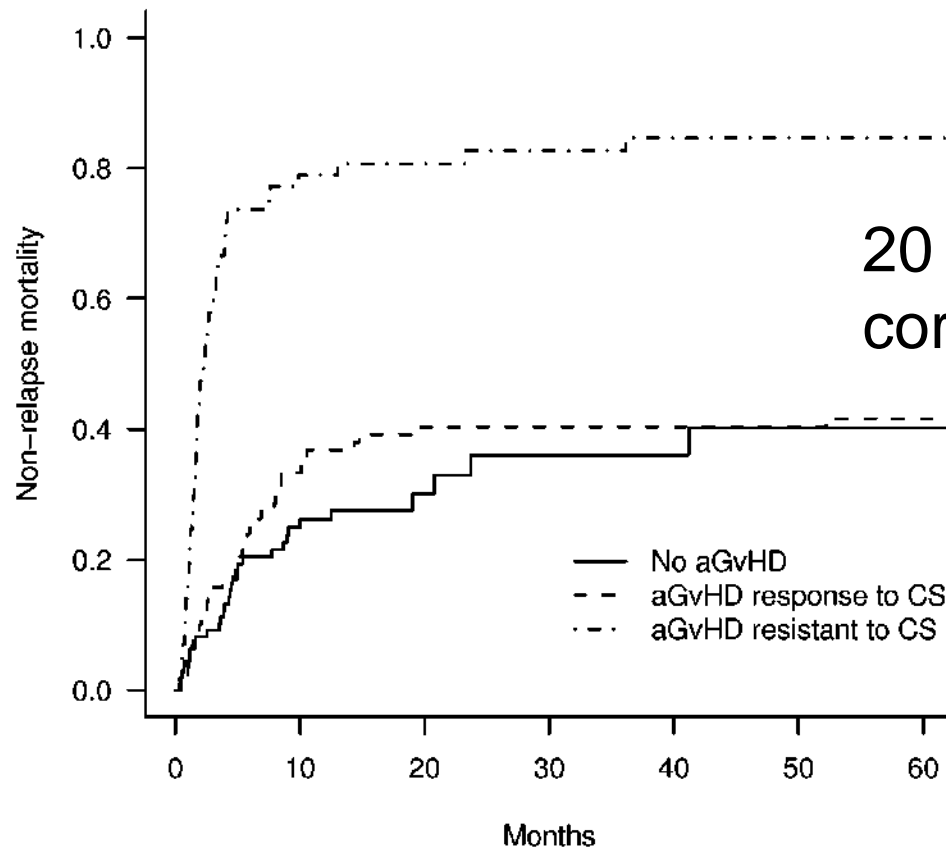
-A jeun
-Alim. Parentérale

Gvh Hépatique



-Delursan

Importance de la sensibilité aux corticoïdes

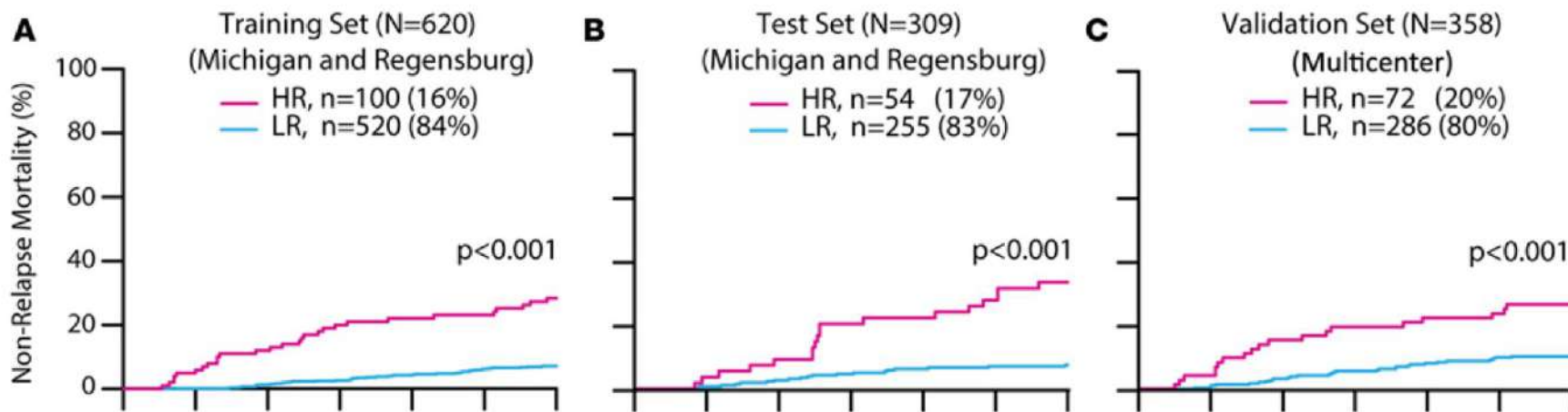


20 à 30% de
cortico-résistance

Robin et al
2009

Biomarqueurs de GVHD?

Biomarqueurs prédictifs de réponses aux corticoïdes et de mortalité non liée à la rechute: REG3alpha et ST2
« MAGIC markers »



Traitement de seconde ligne

- **ruxolitinib JAKAVI**
- Photophérèse extra corporelle
- Serum anti-lymphocytaire
- Corticoïdes forte dose (5mg/kg/J)
- Alpha-1 antitrypsine
- Anticorps monoclonaux (anti TNF)

Complications infectieuses

- **Bactéries (=patients d'hémato)**
- **Virus++**
- **Fongiques++**
- **Parasitaires**

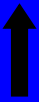
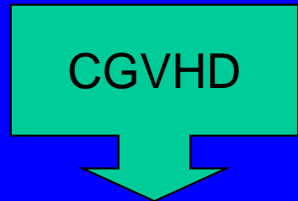
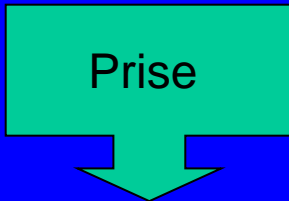
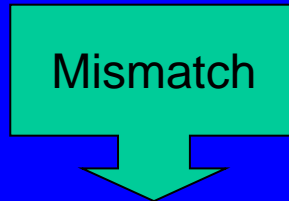
AMOX  

ACYCLOVIR  

ANTIFUNGIQUE  

BACTRIM 

CD > 400;
No IS



CMV/EBV/ADV/TOXO x 1/semaine

Ag aspergillaire x 2 / semaine

CS > 1 mg/kg/J

PCR x 1 / mois

CB

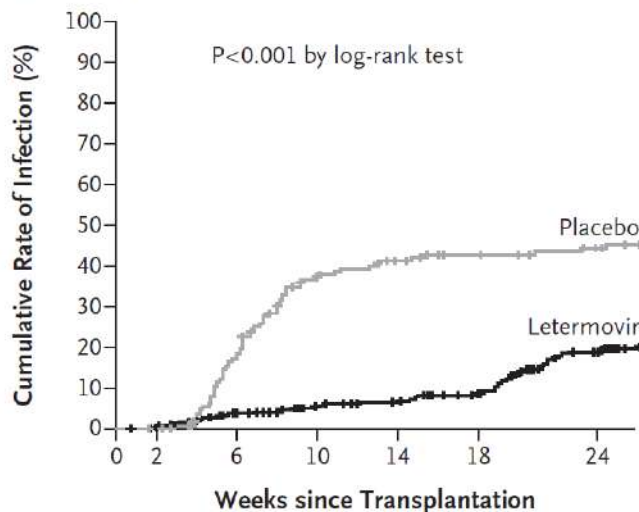
Réaction

= greffon
décongelé

Progrès récents en prophylaxie

- Anti-fongique: posaconazole; voriconazole
- Prophylaxie CMV: letermovir

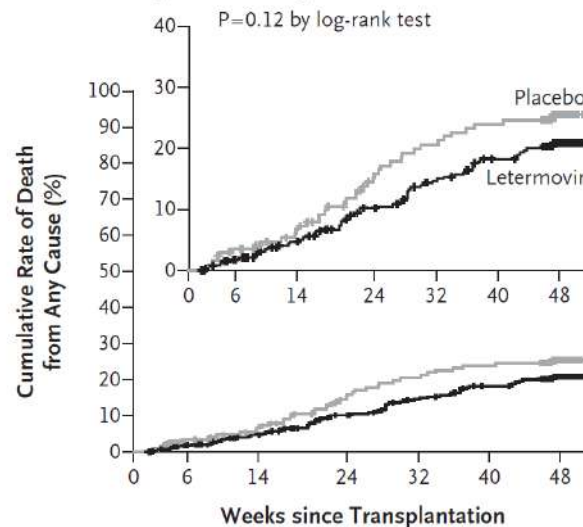
A Clinically Significant CMV Infection



No. at Risk

Placebo	170	169	135	96	85	77	70
Letermovir	325	320	299	279	270	254	212

D Death from Any Cause through Wk 48



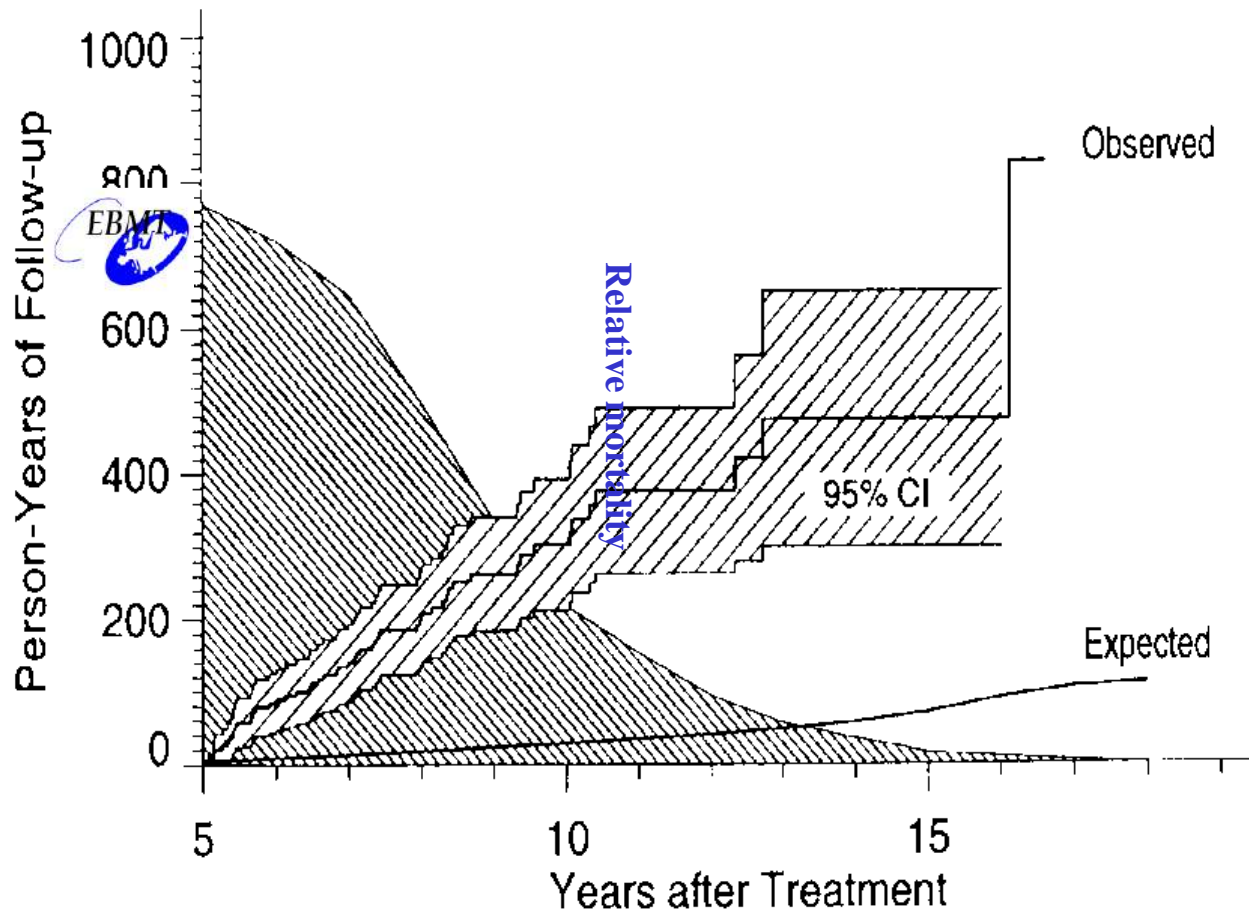
No. at Risk

Placebo	170	161	147	125	117	112	71
Letermovir	325	311	290	262	242	226	138

Le long terme de l'allogreffe

Le risque de décès reste supérieur à la population générale **sauf pour les aplasies idiopathiques**

T. Duell et al. *Ann. Int. Med.* 1997; 126:184-192



Principales causes de décès à long terme

TABLE 2. PRIMARY CAUSES OF DEATH AMONG PATIENTS WHO WERE DISEASE-FREE TWO YEARS AFTER TRANSPLANTATION.*

G. Socié et al.
N. Engl. J. Med.
1999; 341:14-21



CAUSE OF DEATH	AML (N=214)	ALL (N= 167)	CML (N=238)	APLASTIC ANEMIA (N= 60)	TOTAL (N= 679)
	number of patients (percent)				
Relapse	117 (56)	79 (48)	108 (47)	0	304 (46)
GVHD	47 (23)	38 (23)	81 (36)	38 (66)	204 (31)
Infection without GVHD	11 (5)	7 (4)	14 (6)	7 (12)	39 (6)
Bacterial	5	2	5	3	15
Viral	2	1	3	2	8
Fungal	0	1	0	0	1
Protozoal	0	1	0	0	1
Infectious pneumonia†	2	0	4	1	7
Other infection†	2	2	2	1	7
New cancer	15 (7)	16 (10)	8 (4)	1 (2)	40 (6)
Organ failure	11 (5)	14 (9)	10 (4)	5 (9)	40 (6)
Other‡	7 (3)	10 (6)	7 (3)	7 (12)	31 (5)
Unknown	6	3	10	2	21



Surveillance à long terme

Non malignant complications

- ❖ Endocrine
 - Thyroid
 - Gonadal function
 - Growth & development
- ❖ Lung
- ❖ Bone
- ❖ Eyes
- ❖ Infections ...

Malignant complications

Quality of life issues

Current issues
And
Probable future problems



Au total, en 2021

- **S'il existe une indication hématologique de greffe**
- **Si le patient ne présente pas de contre indication extra hématologique (âge, comorbidités)**
- **Un donneur sera trouvé dans la grande majorité des cas**

Décision de greffe

Maladie

- de novo/secondaire
- type FAB
- cytogénétique
- bio mol
- RC
- MRD

Patient

- âge
- comorbidité
- et autre...

Greffe

- type de donneur
- conditionnement
- prophylaxie de la GVHD
- traitement post-greffe

Au total, en 2021

- **Les résultats de la greffe dépendent:**
 - du type de maladie et du statut de la maladie
 - de l'état général du patient et de son âge
 - Du conditionnement
 - De la source de cellules
 - De la survenue ou non d'une réaction du greffon contre l'hôte et autres complications post-greffe +/- prévisible