

# L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH)

Cours de DES- phase socle, le 02/03/2021

Dr Eolia Brissot, MCU-PH  
Service d'Hématologie Clinique  
et de Thérapie Cellulaire  
Hôpital Saint-Antoine, Paris  
Eolia.brissot@aphp.fr

Dr Mathieu Leclerc, MCU-PH  
Service d'Hématologie Clinique  
et de Thérapie Cellulaire  
Hôpital Henri Mondor, Créteil  
Mathieu.leclerc@aphp.fr

# L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH)

- procédure thérapeutique
- curative
- de nombreuses hémopathies

Principe:

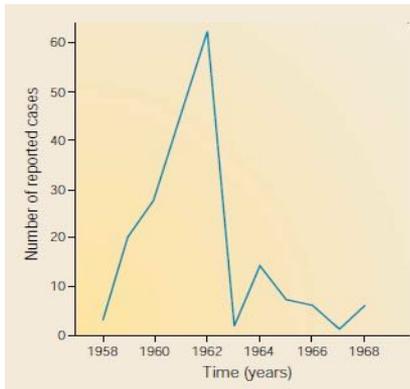
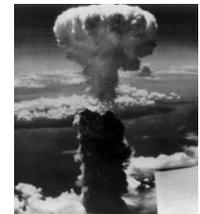
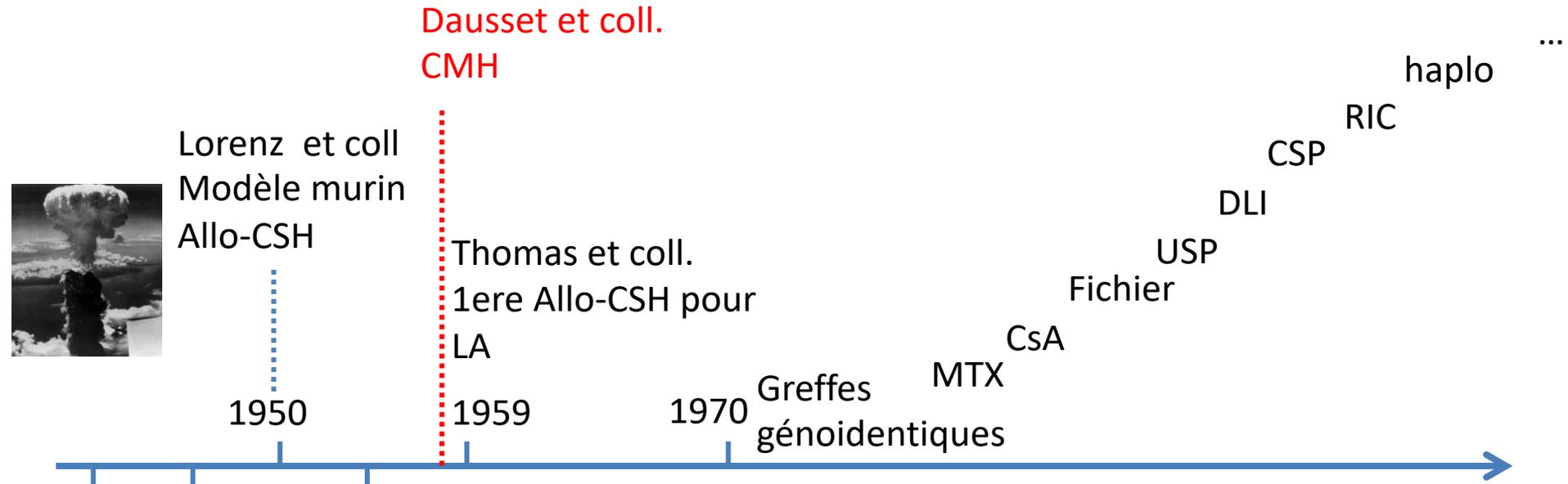
détruire la moelle osseuse du receveur → la reconstituer avec un greffon prélevé sur un donneur compatible

**Effet bénéfique:**  
**contrôle anti-tumoral:**  
**GVL ou GVT**

**Effet délétère:**  
**Réaction du greffon**  
**contre l'hôte: GVH**

**Thérapie cellulaire anti-tumorale**

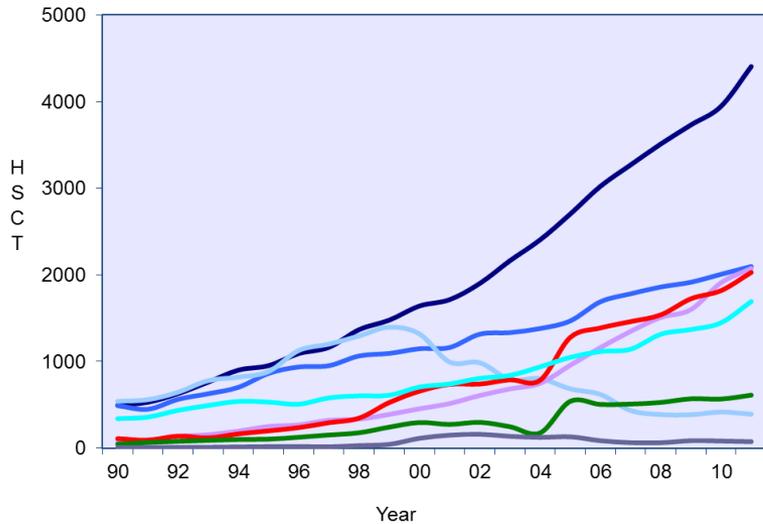
# Historique



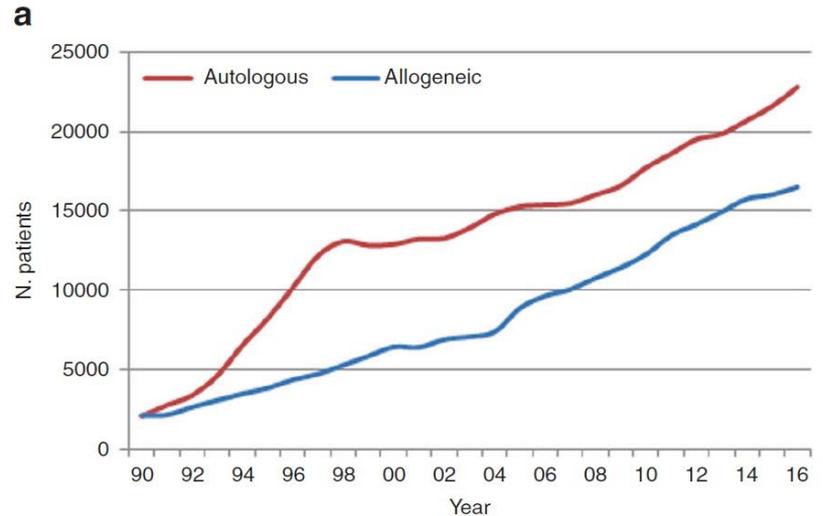
**Non prise, rejet**  
**« maladie secondaire »**

# Historique

→ constante augmentation des procédures d'allogreffe de CSH

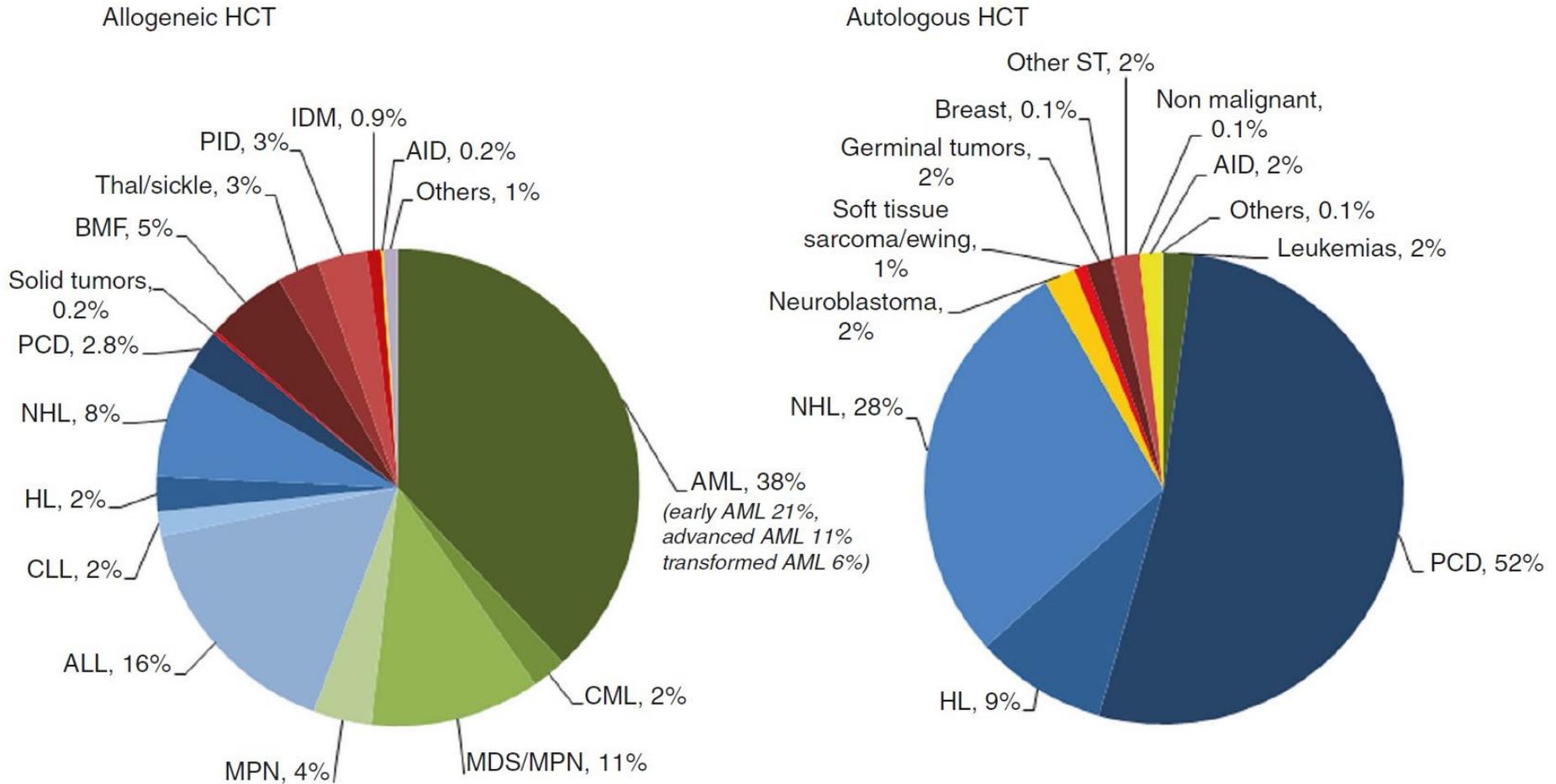


- Leucémie aiguë méloblastique
- Leucémie aiguë lymphoblastique
- Leucémie myéloïde chronique
- Sd myéloprolifératif/myélodysplasique
- Lymphome
- Dyscrasie plasmocytaire
- Tumeur solide
- Pathologie non maligne



*Rapports de l'EBMT*

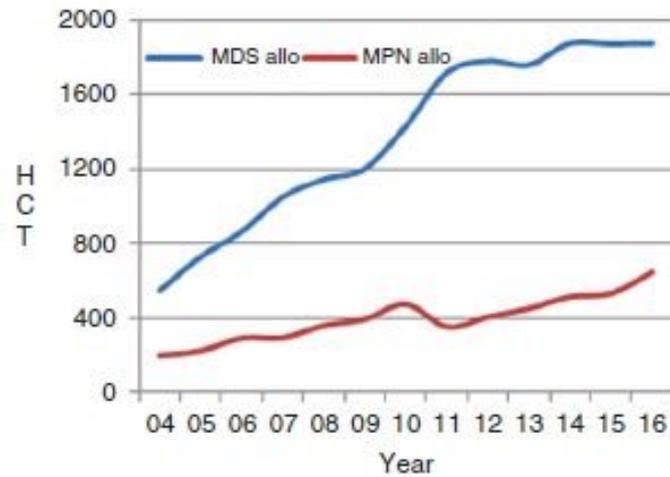
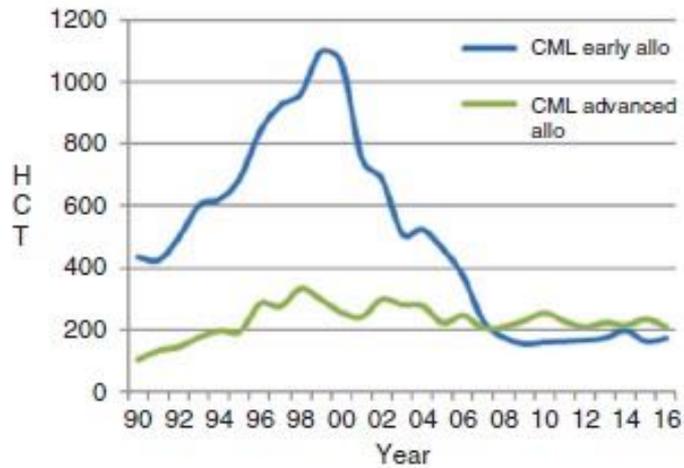
# Indications



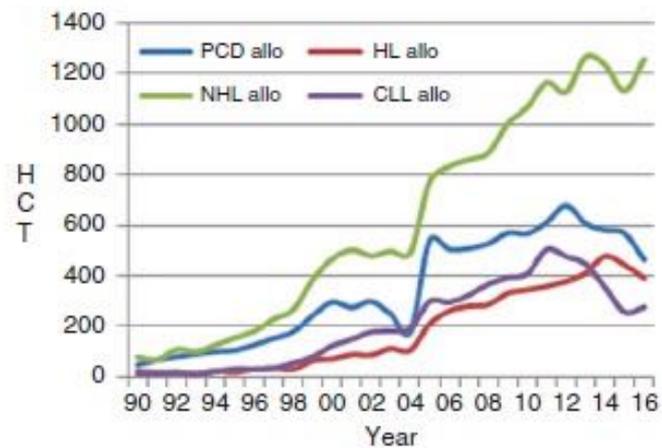
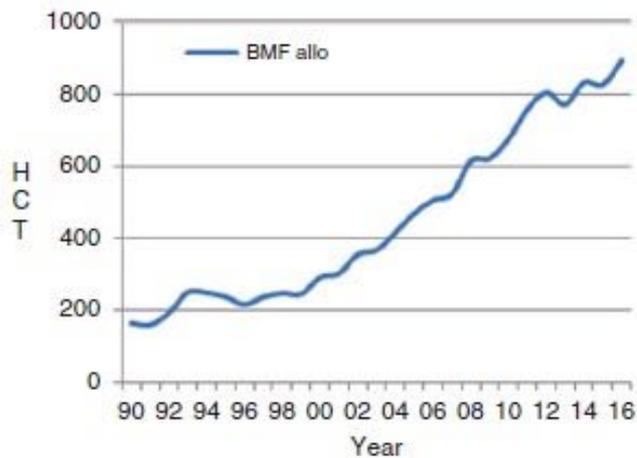
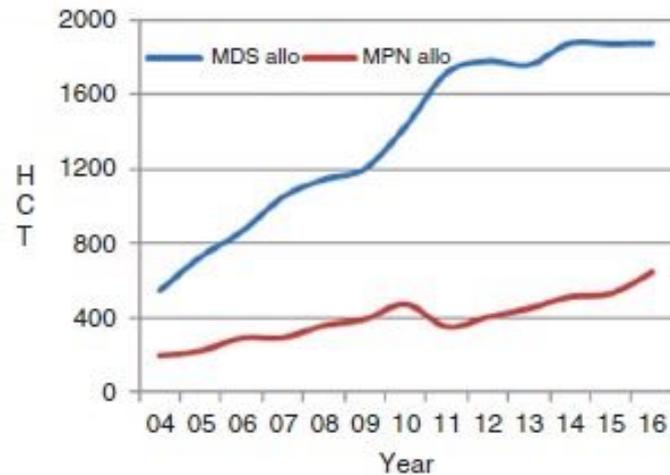
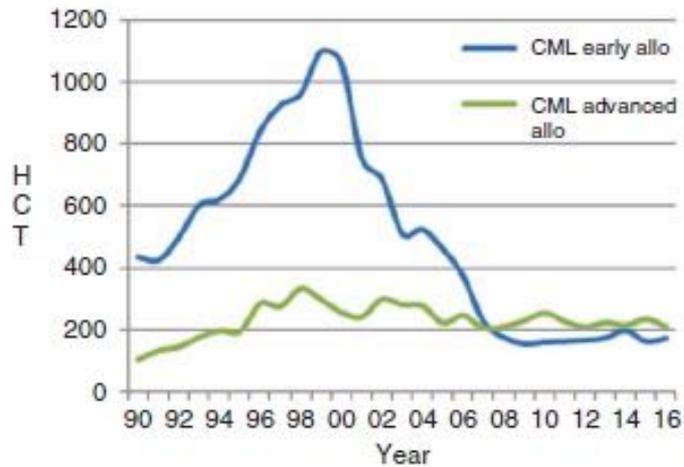
# Indications

- Leucémies aiguës myéloblastiques de mauvais pronostic
  - caryotype défavorable
  - caryotype normal mais biologie moléculaire défavorable
  - mauvaise réponse: réfractaire, rechute
- Leucémies aiguës lymphoblastiques de très haut risque
  - MRD +++
- aplasie médullaire en 1ere ligne si moins de 40 ans et un donneur familial
- leucémie myéloïde chronique ne répondant pas aux inhibiteurs de tyrosines kinases
- myélodysplasies de mauvais pronostic (score IPSS)

# Indications/Evolution



# Indications/Evolution

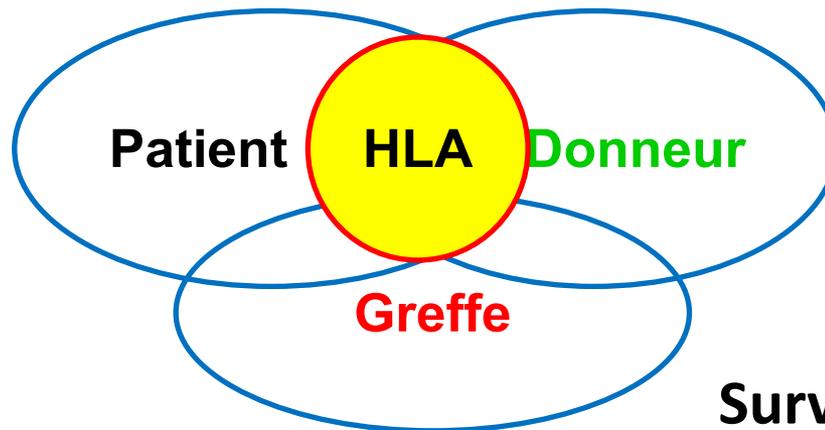


# Recherche du donneur (1)



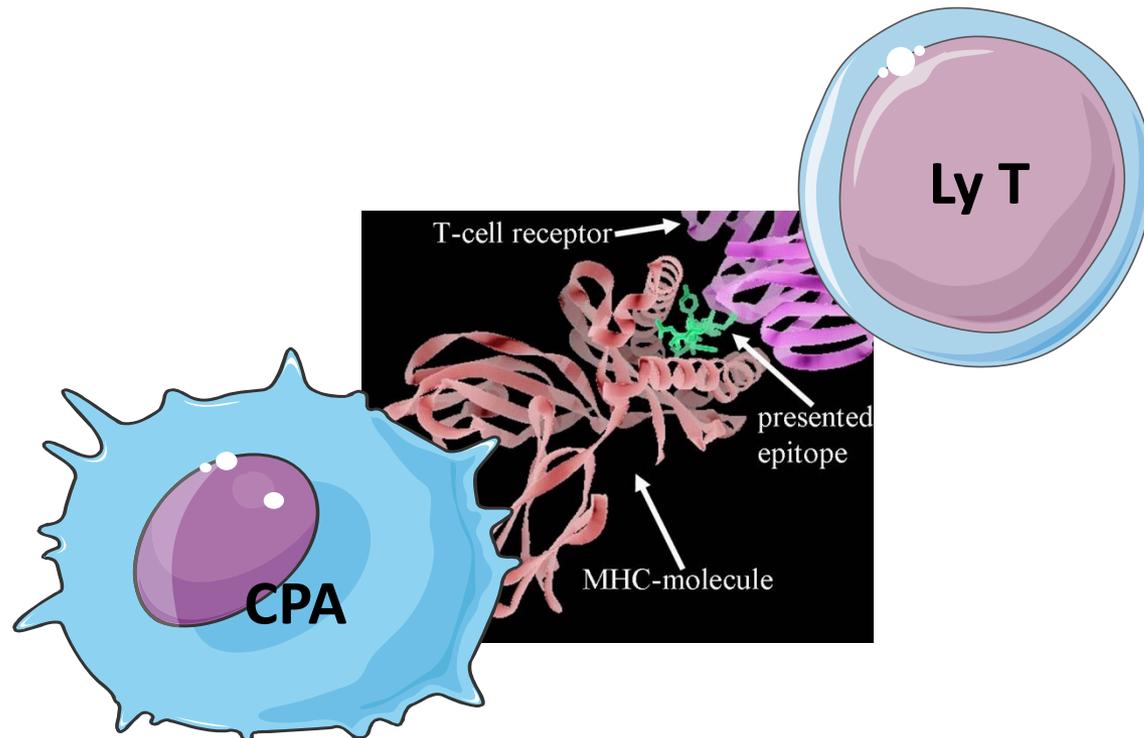
## 1. Compatibilité HLA → identité complète si possible

- familial: 1 chance sur 4 dans la fratrie
- sur le fichier de donneurs volontaires : 18 millions inscrits
- banques de sang de cordon placentaire



**Survie , Morbidité**

# Systeme HLA



# Systeme HLA

Complexe majeur d'histocompatibilité

-Déterminant principal de l'acceptation ou du rejet d'un organe/cellule non-soi

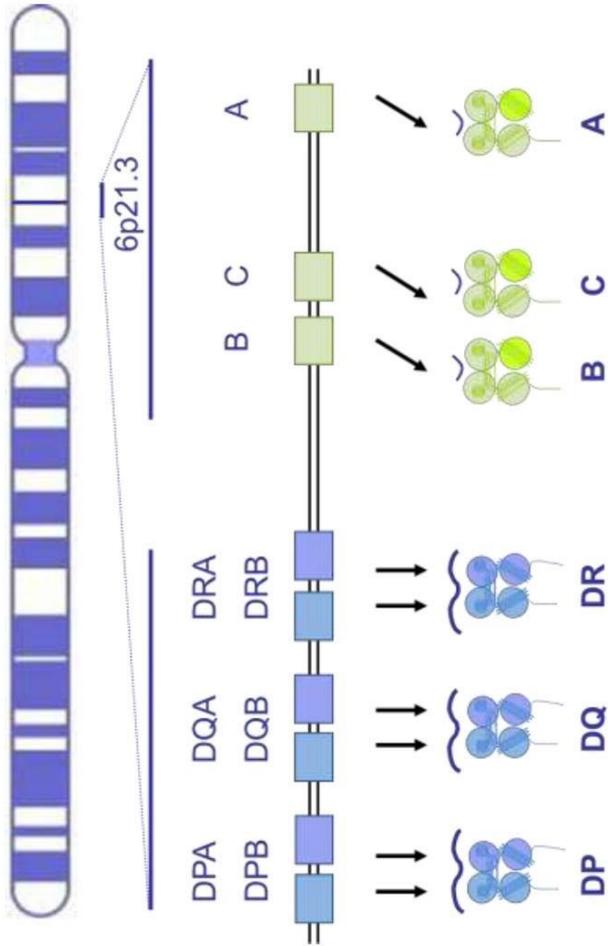
-À l'origine de sa découverte (Jean Dausset 1958, prix Nobel 1980) : le rejet de greffe

-Polymorphisme génétique extrême

-HLA = HumanLeucocyte Antigen (description historique sur des leucocytes)

- Rôle dans l'immunité adaptative et innée





## HLA de classe I : A, B, C

Toutes les cellules nucléées  
+ les plaquettes

## HLA de classe II : DR, DQ, DP

CPA(ç dendritiques, macroΦ, LyB),  
LyTactivés, ç endothéliales activées

# RECHERCHE DU DONNEUR (2)

2. Sexe

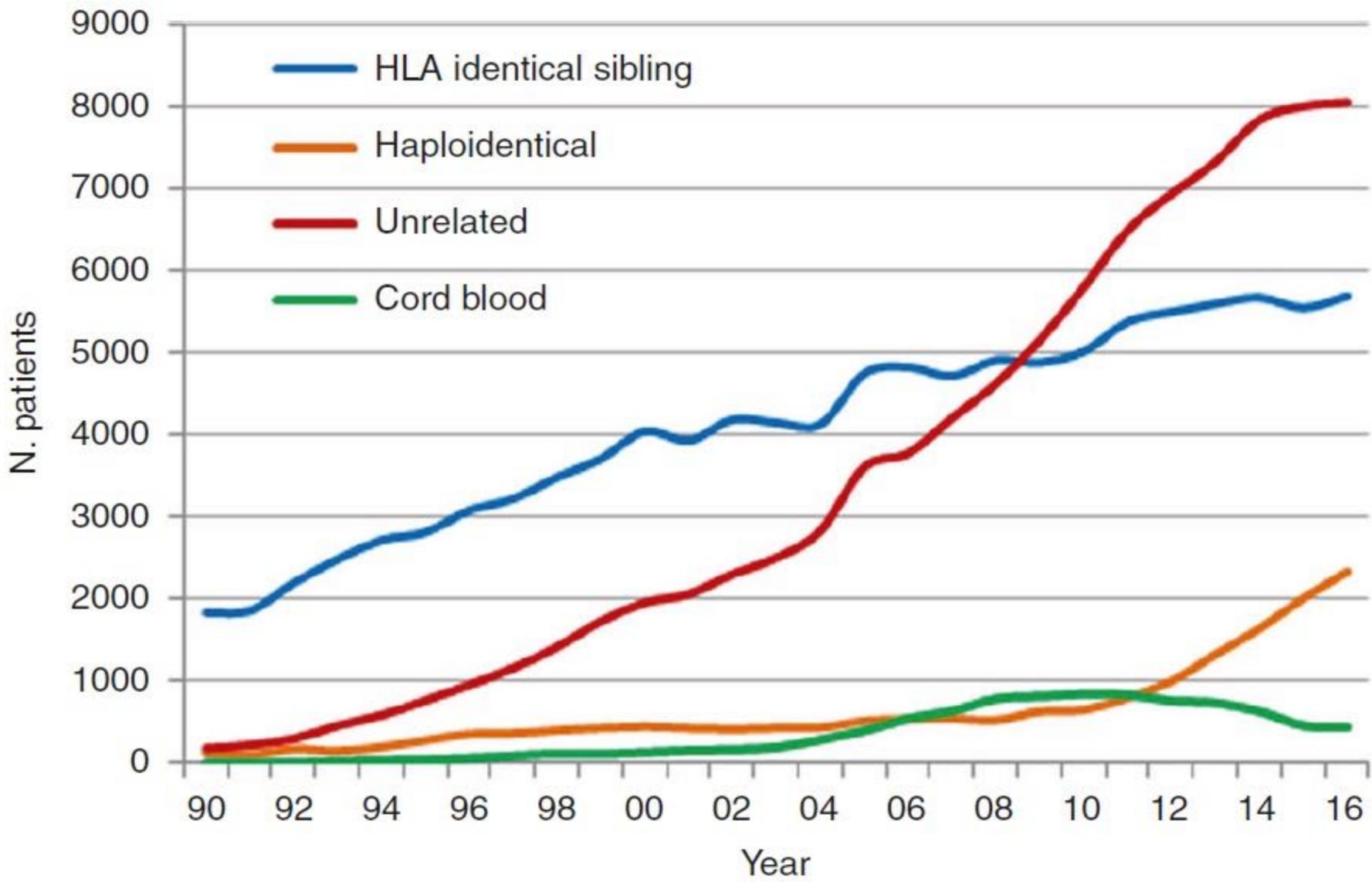
3. Age

4. Groupe sanguin ABO

5. Sérologies virales

# Quelques définitions

- **Géno-identique: greffe intra-familiale HLA-identique**
- **Phéno-identique : greffe avec un donneur volontaire HLA identique (MUD)**
- **Syngénique : greffe avec un jumeau monozygote**
- **Haplo-identique : semi-compatible (parent /enfant)**



# Sources du greffon

1. Moelle osseuse



2. Cellules souches périphériques



3. Sang de cordon placentaire

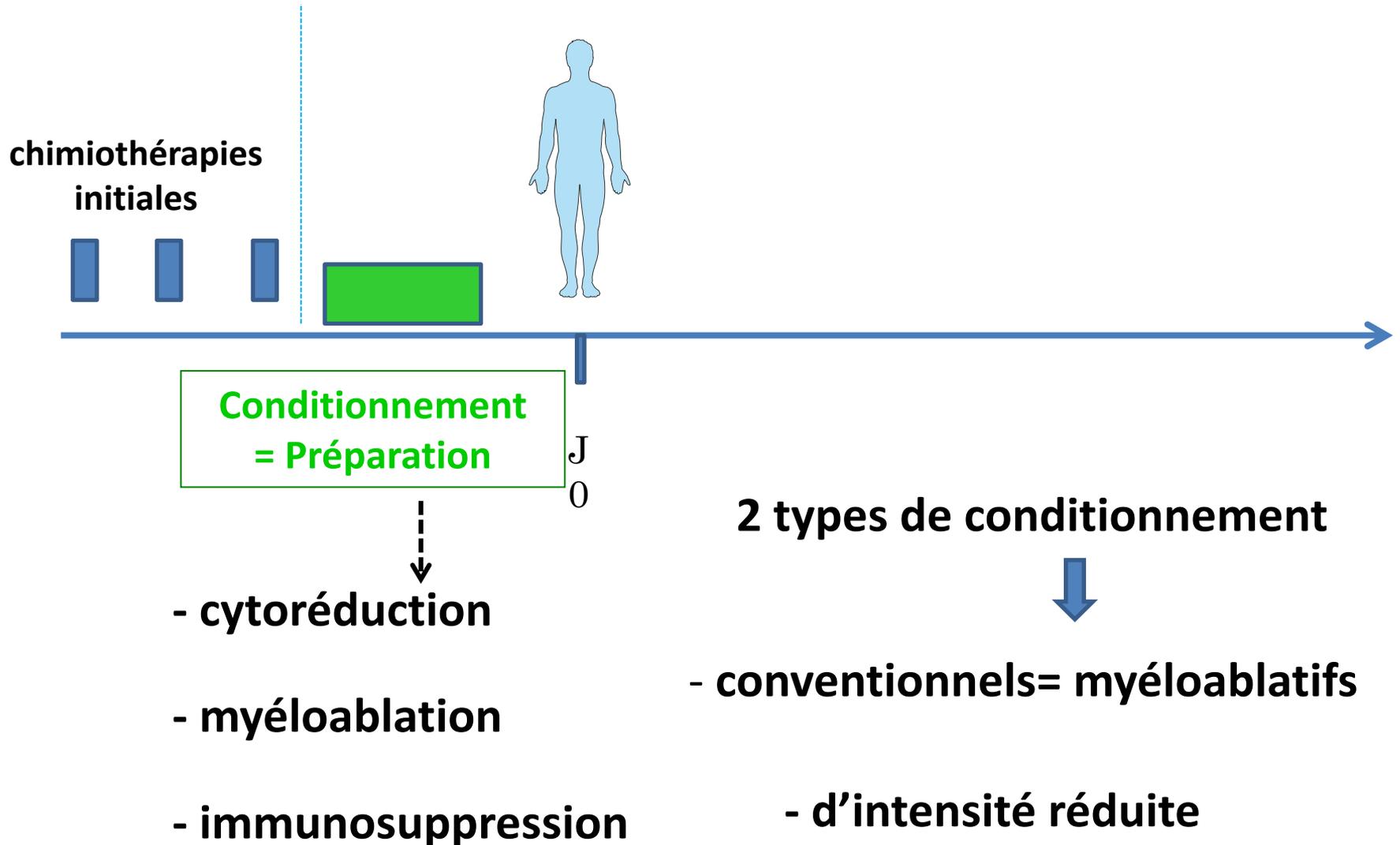




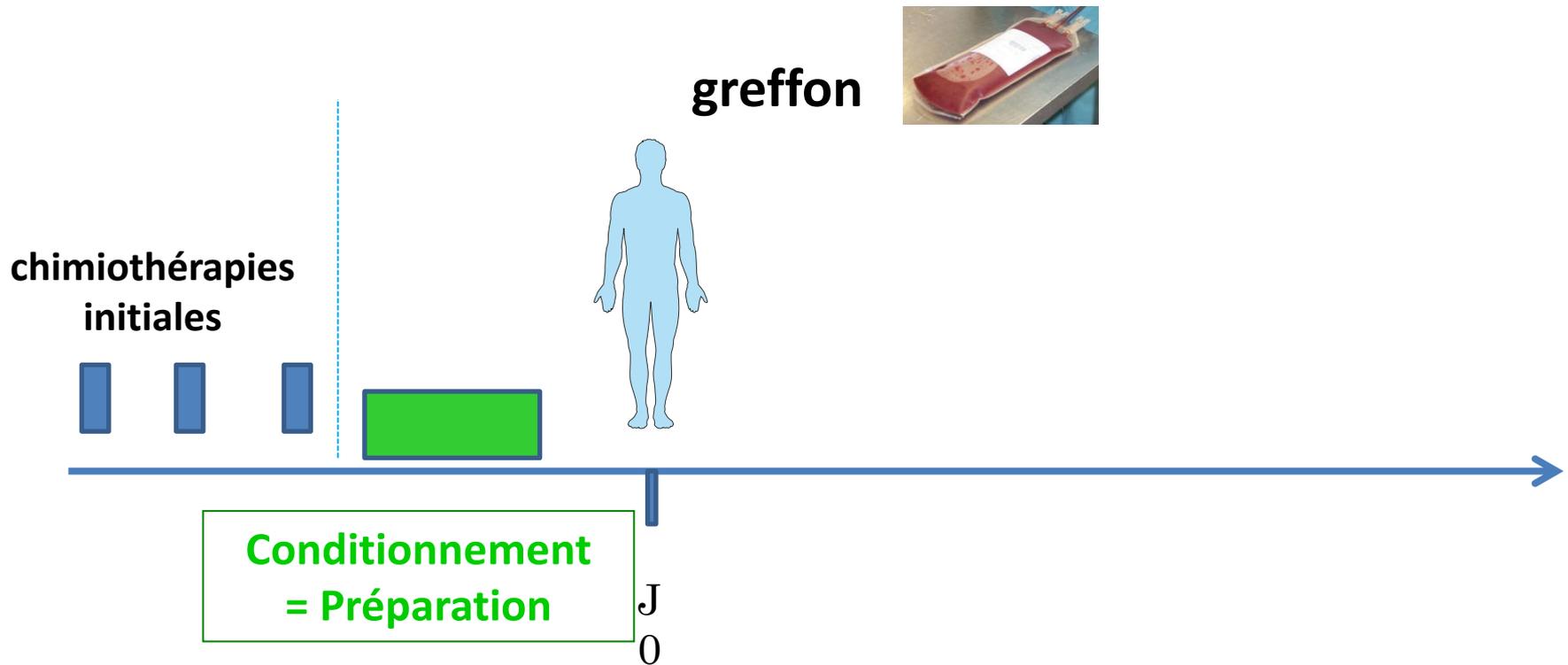


# Etapes de l'allogreffe

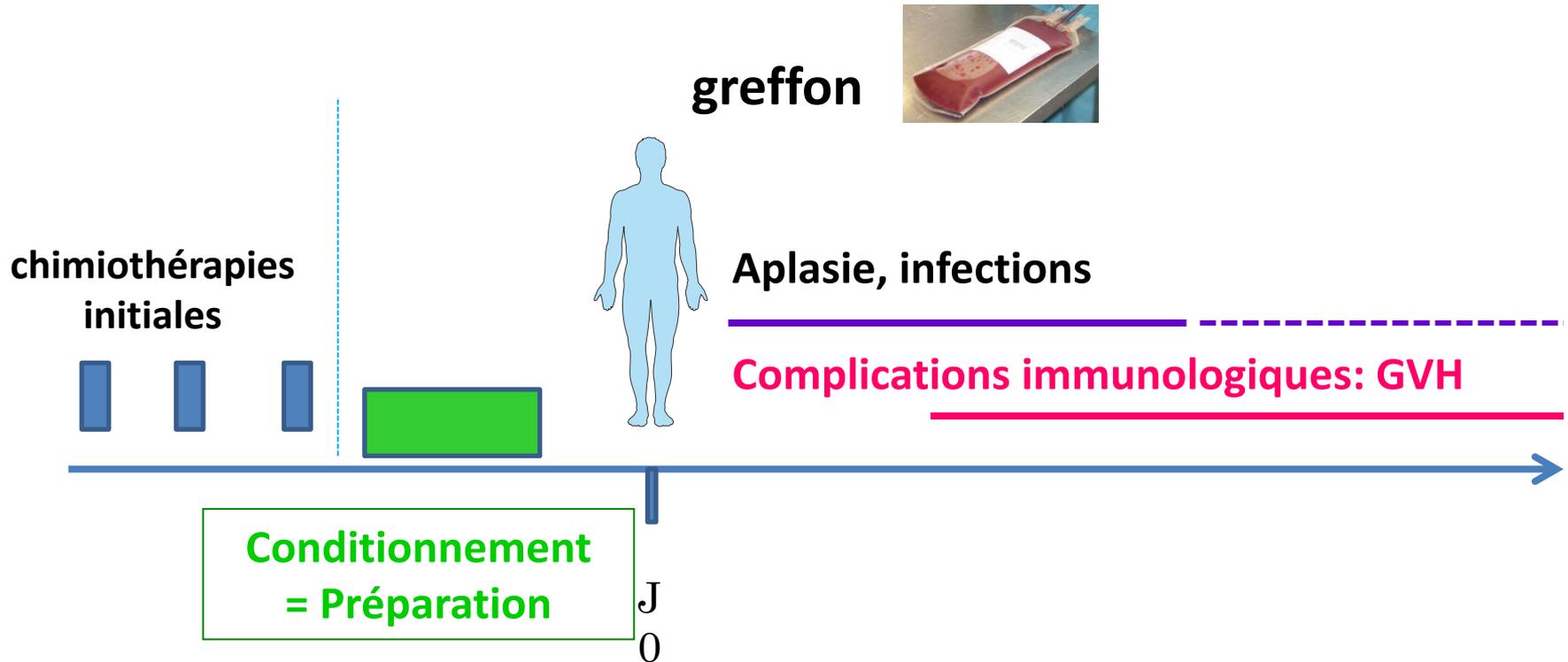
# Etapes de l'allogreffe



# Etapes de l'allogreffe



# Etapes de l'allogreffe



# Conditionnements

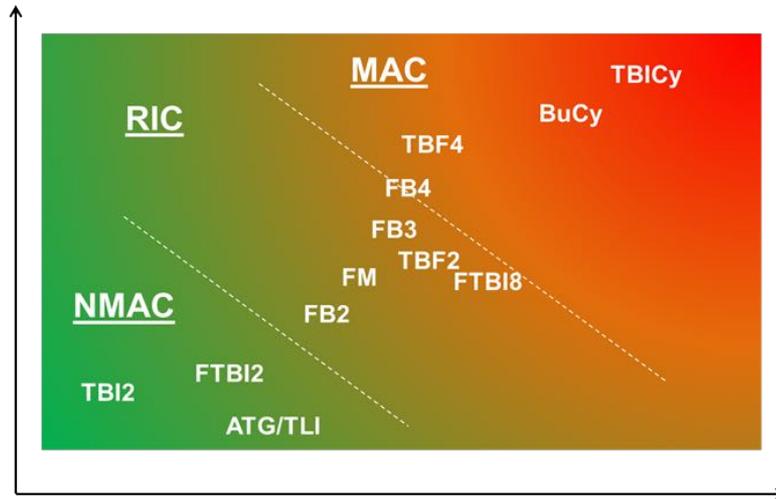
## Le dogme du conditionnement à la greffe

- assurer une immunosuppression profonde de l'hôte
- faire de la place pour le développement du greffon
- éradiquer la maladie

→ irradiation corporelle totale

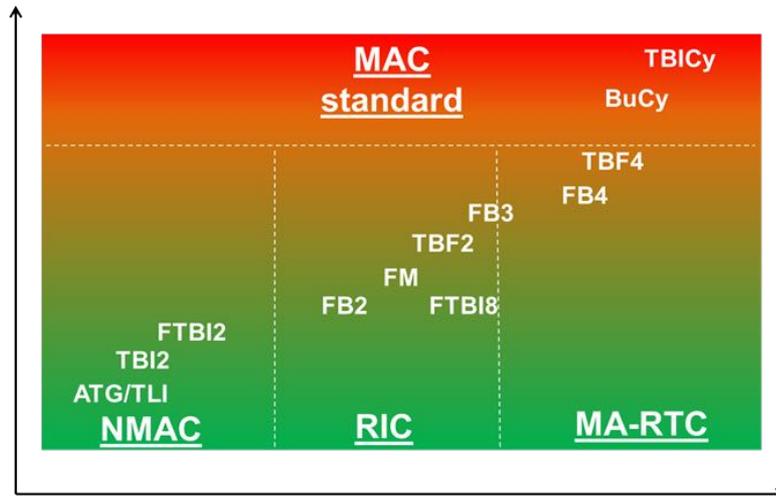
- Dans les années 90: 4 études randomisées ont comparé l'ICT au busulfan oral, en association au cyclophosphamide, montrant que globalement, l'utilisation du busulfan était une alternative acceptable à l'ICT
- Puis busulfan en IV
- **Conditionnements myéloablatifs standards** de type cyclophosphamide + ICT ou busulfan + cyclophosphamide

Myéloblation



Toxicité

Immunosuppression



Myéloblation

## Conditionnements à intensité réduite (RIC)

**intensité myéloablative plus faible, compatible avec une reconstitution hématologique autologue en l'absence de support cellulaire**

une avancée majeure qui a permis d'étendre la faisabilité de l'allogreffe à des populations jusqu'alors récusées, notamment par l'âge et/ou la présence de comorbidités

Équipe de Seattle: Gyurkocza B et coll, JCO 2010

faible de dose d'irradiation corporelle totale (2 Gy) associée ou à non la fludarabine (90 mg/m<sup>2</sup> dose totale)

274 patients: âge médian, 60 ans

LAM

donneur HLA identique intra familial (n=118) ou non apparenté (n=156)

→NRM était de 26%, restant comparable à ce qui est classiquement observé chez le sujet jeune après MAC

→incidence de la rechute 42%

Alternative possible

## Conditionnements à intensité réduite (RIC)

étude prospective de phase II multicentrique française (Blaise et al, Haematologica 2015)

### Objectif:

évaluer la faisabilité et l'efficacité d'un RIC associant de la fludarabine (150 mg/m<sup>2</sup> dose totale), du busulfan intra-veineux (6,4 mg/kg dose totale) et du SAL (5 mg/kg dose totale) (plateforme FB2SAL) chez 75 patients de plus de 55 ans allogreffés pour hémopathies malignes à partir d'un donneur HLA identique intra familial.

### Résultats:

- peu toxique: NRM 14% à 1 an
- relativement efficace (incidence de rechute pour les patients LAM/MDS 20%) qualité de vie préservée

# Conditionnements myéloablatifs à toxicité réduite

- myéloablatif: fortes doses d'alkylants
- faible toxicité: analogues des purines (le plus fréquemment la fludarabine) plutôt qu'à un agent alkylant supplémentaire et/ou à de forte dose d'ICT

## Rambaldi et coll, Lancet oncol 2015

252 patients atteints de LAM, âgés de 40 à 65 ans, pour recevoir un MA/RTC de type FB4 (n=125) ou un MAC standard de type BuCy (n=127).

- diminution de la NRM dans le bras FB4 (8%) comparée au bras BuCy (17%,  $p=0,026$ )
- un effet anti tumoral comparable (incidence de rechute à 2 ans FB4 vs. BuCy : 32% vs 30%,  $p=0,51$ ).

# Exemples de conditionnements

TBICy	irradiation corporelle totale 12 Gray cyclophosphamide 60 mg/kg/j x 2 j
BuCy	busulfan IV 3.2 mg/kg/j x 4 j (130 mg/m <sup>2</sup> /j) cyclophosphamide 60 mg/kg/j x 2 j
FB	fludarabine 30 mg/m <sup>2</sup> /j x 4-5 j busulfan IV 3.2 mg/kg/j x 2-4 j (130 mg/m <sup>2</sup> /j)
FM	fludarabine 30 mg/m <sup>2</sup> /j x 5 j melphalan 140 mg/m <sup>2</sup> /j x 1 j
FTBI	fludarabine 30 mg/m <sup>2</sup> /j x 3-4 j irradiation corporelle totale 2 à 8 Gray
TBI2	irradiation corporelle totale 2 Gray
TBF	fludarabine 40 mg/m <sup>2</sup> /j x 4 j thiotepa 5/kg/j x 1-2 j busulfan IV 3.2 mg/kg/j x 2-4 j (130 mg/m <sup>2</sup> /j)
ATG/TLI	SAL 1.5 mg/kg/j x 5/j irradiation lymphoïde totale 2 Gy

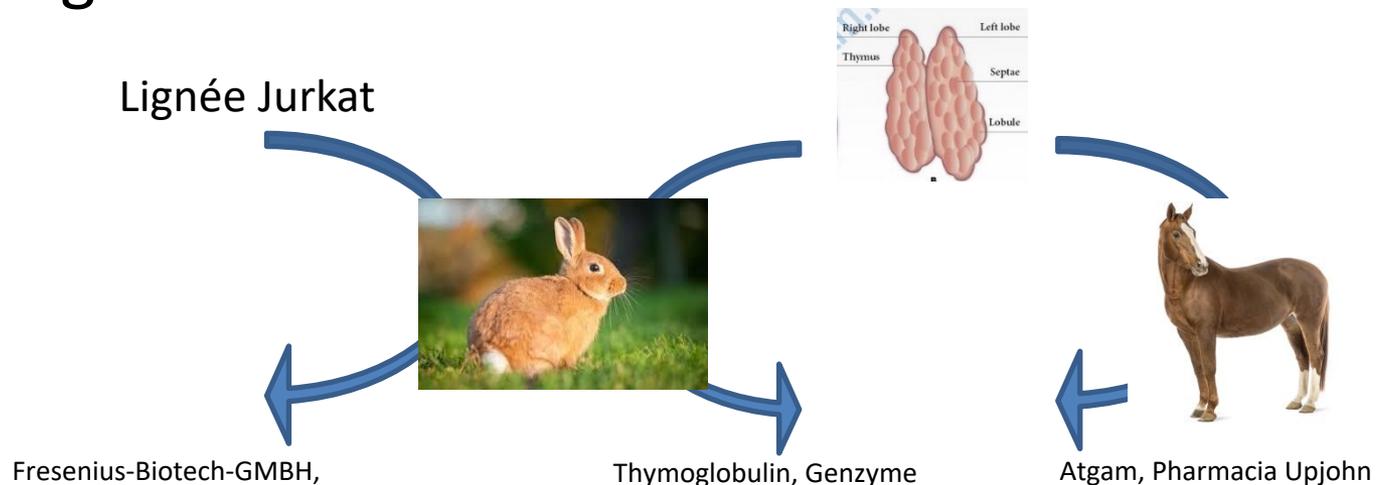
# Choix du conditionnement et de la prophylaxie de la GVH

Patient	Âge Co-morbidités	MAC/RIC/MA-RTC
La pathologie	LAL Aplasie médullaire	ICT
Le statut de la maladie	Rémission complète Progression	Conditionnement séquentiel
Le type de donneur	10/10 Haplo	cyclophosphamide 50 mg/kg/j à J3 et J4 + CSA/MMF
La source du greffon	MO CSP USP	SAL

# Le sérum anti-lymphocytaire (SAL)

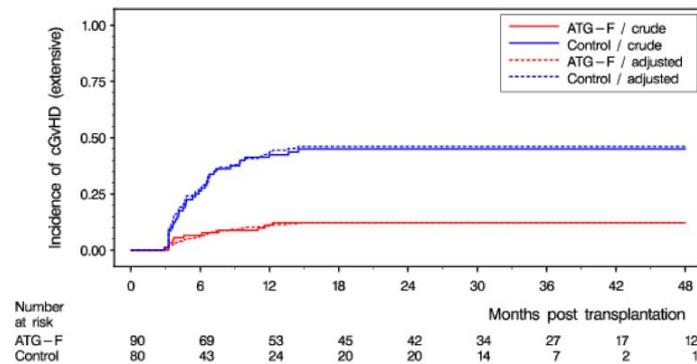
C'est une « vieille » molécule, utilisée initialement :

- en greffe de rein pour lutter contre le rejet
- pour le traitement des aplasies médullaires
- dans le conditionnement des hémopathies non malignes



# Le sérum anti-lymphocytaire (SAL)

- Expérience Européenne EBMT
- Greffe non apparentées, CSP > MO, HLA 8/8



## Extensive cGvHD

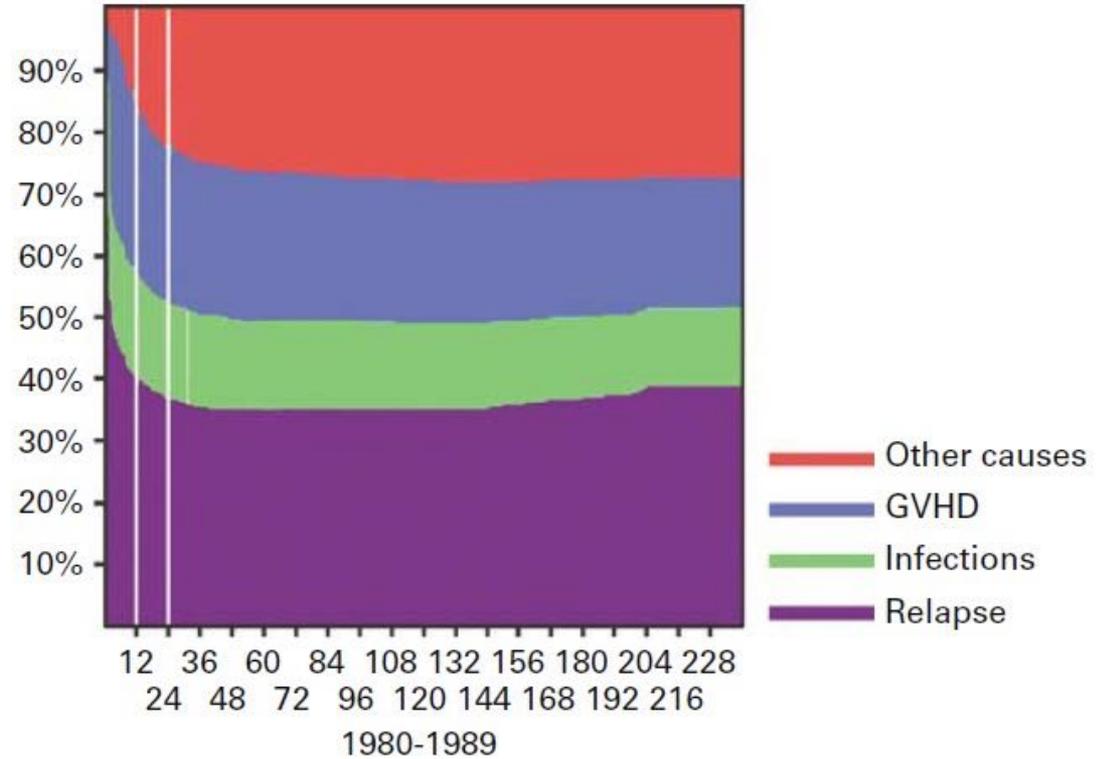
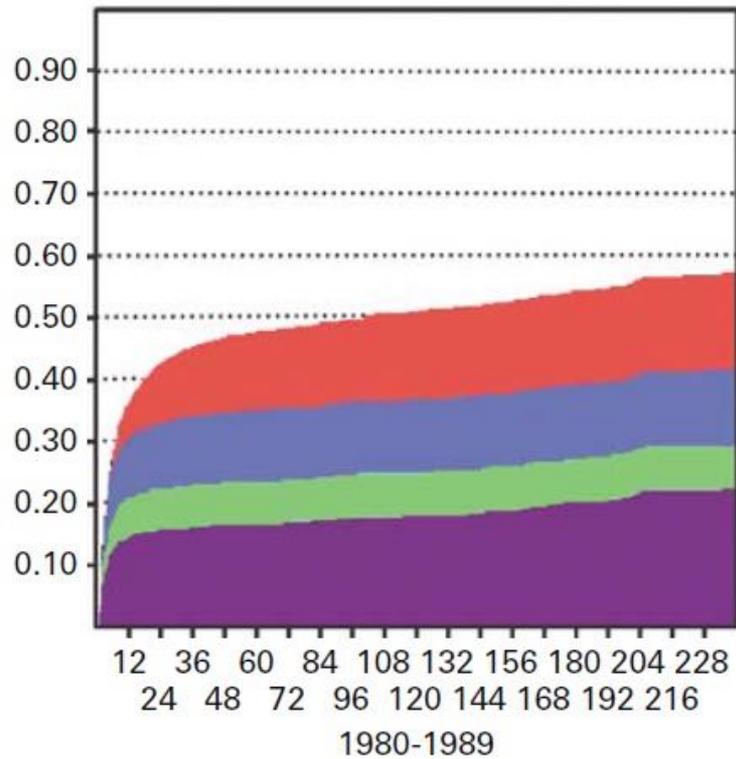
**3-year CI, 12.2% to 45.0%; HR =0.20, p<0.0001**

*Socié et al, Blood 2011*

# Allogreffe de CSH

2<sup>ème</sup> partie : complications  
infections / GVH / rechute (DLI)

# Décès post-allogreffe



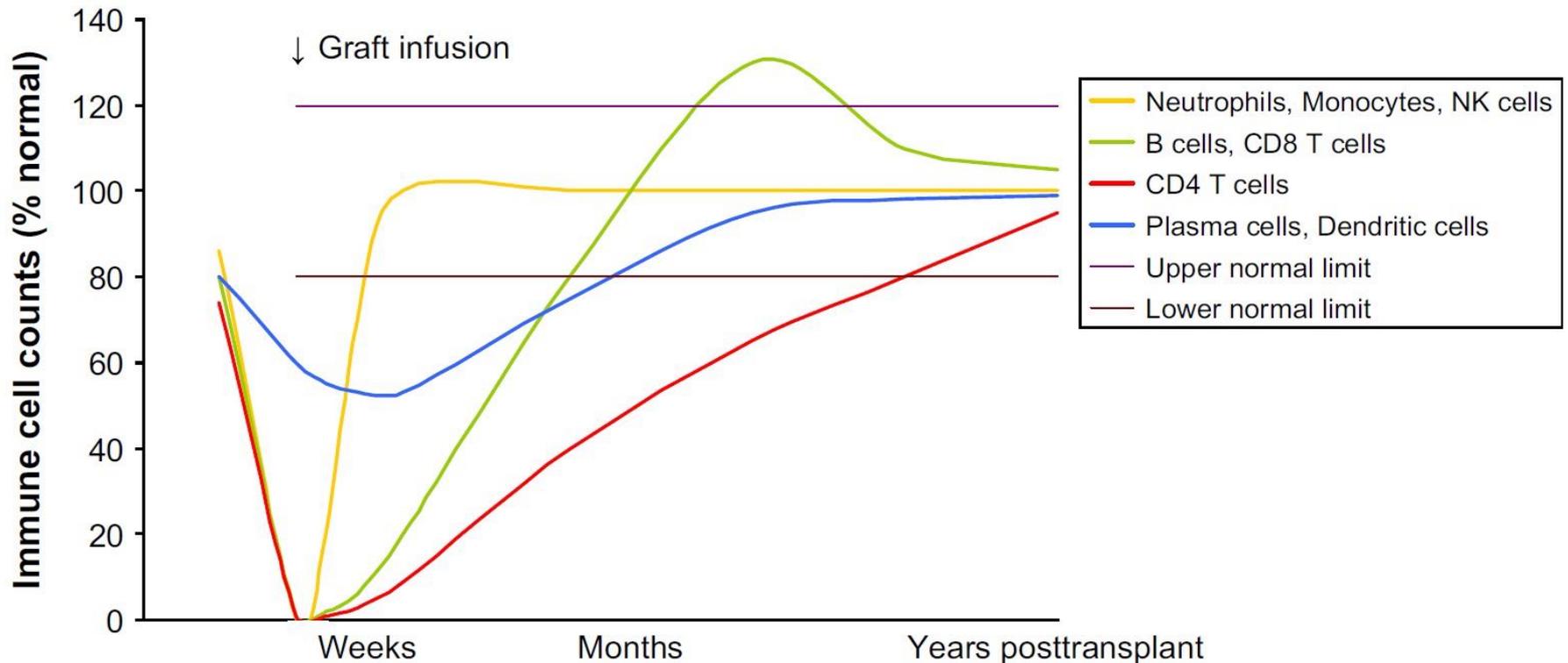
# **INFECTIONS**

# Infections post-allogreffe

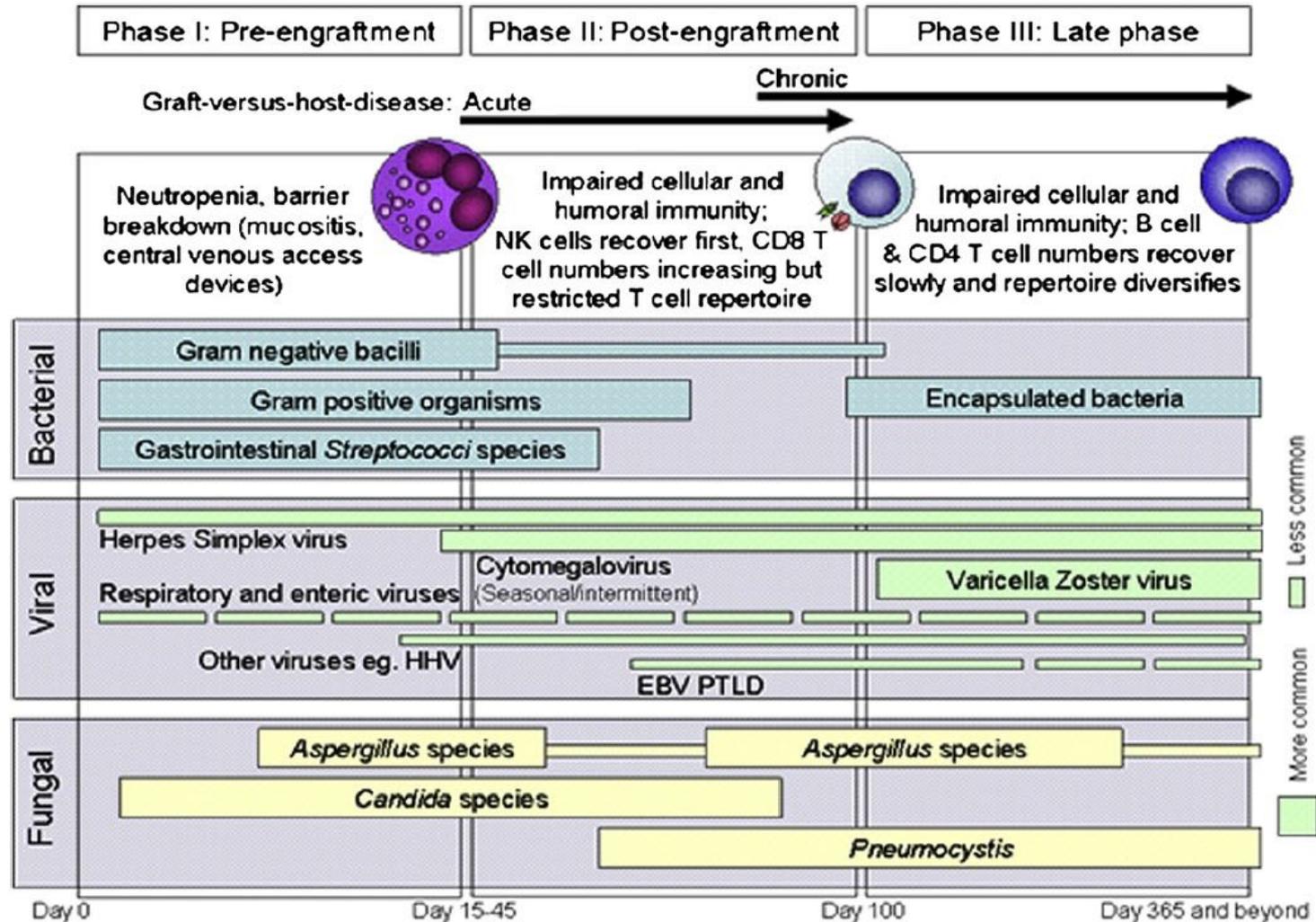
- Cause majeure de morbi-mortalité
- 11% des décès post-greffe
- 5% des greffés sont décédés d'infection à 10 ans
- Beaucoup de progrès récents : prévention, diagnostic, traitement
- Variété +++ des agents infectieux rencontrés
  - Bactéries (36% des décès d'origine infectieuse)
  - Virus (31%)
  - Champignons (28%)
  - Parasites (5%)
- Délai médian de décès d'infection après greffe = 3 mois

# Infections post-allogreffe

- Importance +++ du délai post-greffe
- Risque corrélé au degré de reconstitution immunitaire



# Infections post-allogreffe



# Infections bactériennes

- Risque non limité à la période d'aplasie!
- Importance de l'épidémiologie locale
- Prophylaxie des infections bactériennes en aplasie (quinolones)
  - Diminution de l'incidence des infections bactériennes et de la mortalité post-greffe
  - Recommandée (ECIL AI, IDSA BI, ASBMT BI)
  - Mais risque de résistance!
  - Abandonnée par la plupart des équipes
- Prophylaxie des infections à germes encapsulés (oracilline)
- Vaccinations recommandées
  - Haemophilus influenzae et pneumocoque
  - Diphtérie, tétanos, polyomyélite
  - Méningocoque

# Clostridium difficile

- Incidence en augmentation : 12 à 27% des patients allogreffés
- Population à haut risque (hospitalisations prolongées, exposition antibiotique, immunodépression, ...)
- Délai médian de survenue  $\approx$  J30
- Association avec la GVH +++
  - Dans les 2 sens
  - Mécanisme physiopathologique commun = altération du microbiote
- Traitement
  - Vancomycine per os
  - Fidaxomycine

# Clostridium difficile

The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JANUARY 31, 2013

VOL. 368 NO. 5

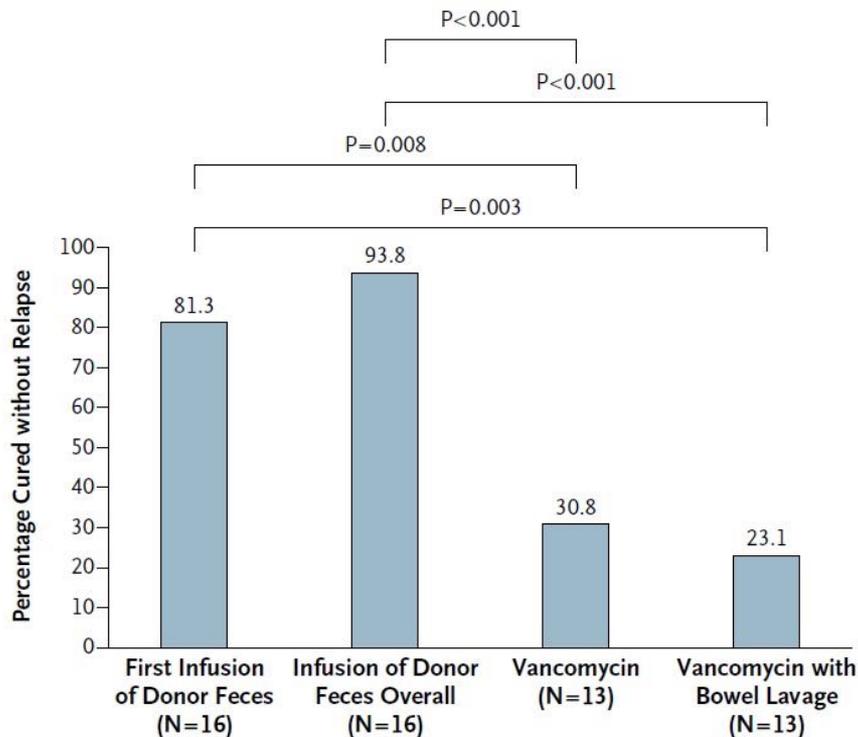
The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

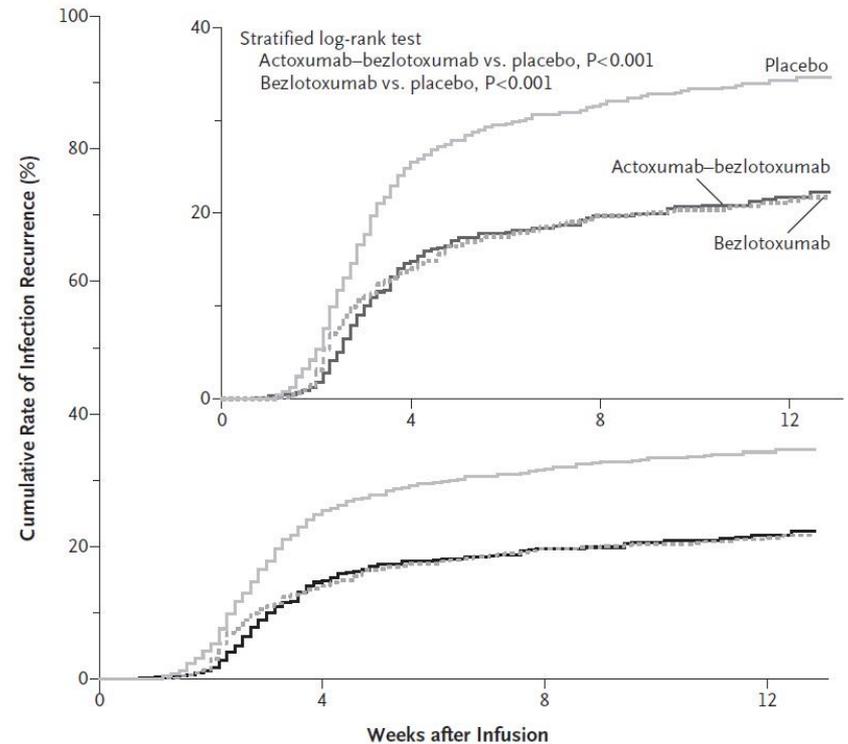
JANUARY 26, 2017

VOL. 376 NO. 4

## Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent *Clostridium difficile*



## Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent *Clostridium difficile* Infection



Van Nood *et al.*, NEJM 2013; Willcox *et al.*, NEJM 2017

# Infections virales

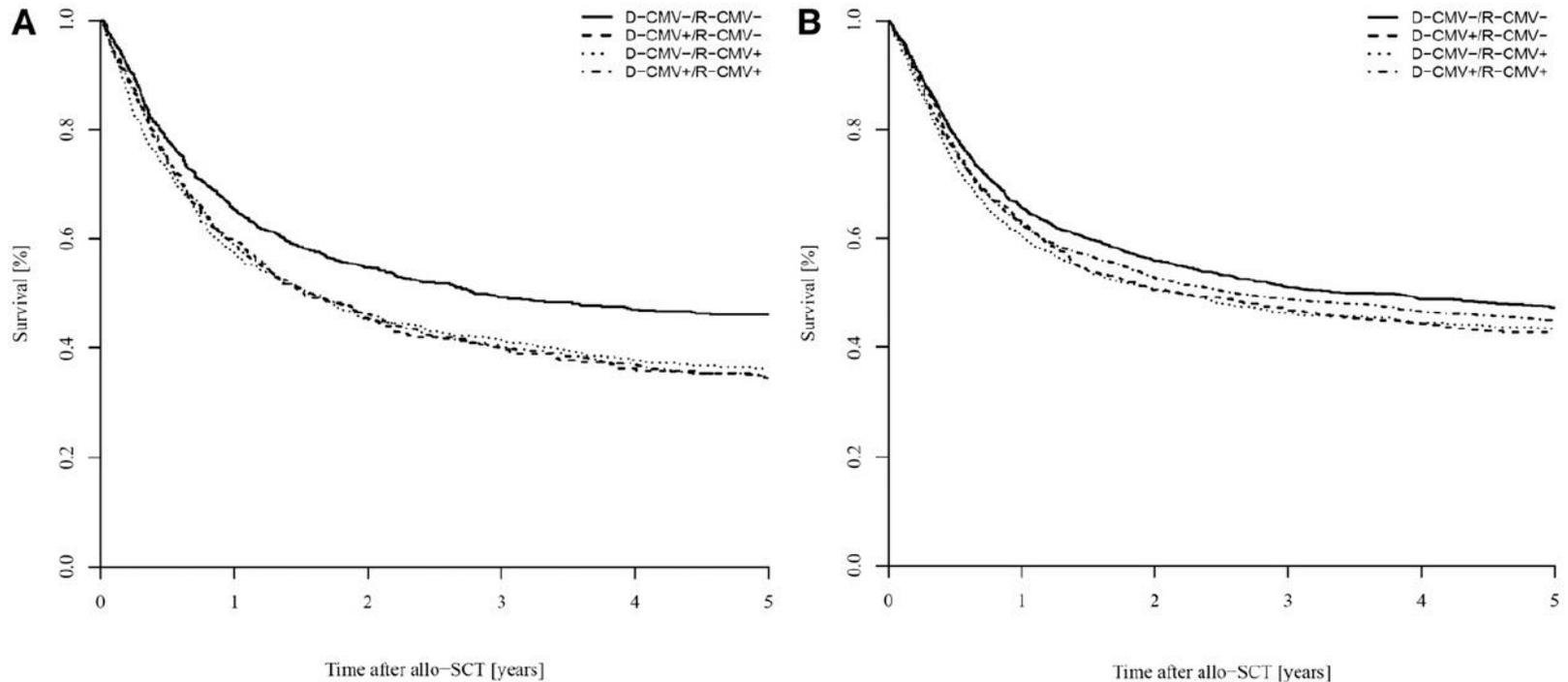
- 30% des décès d'origine infectieuse post-greffe de CSH
- Principalement herpes virus : CMV et EBV +++
- Réactivations liées à un déficit en LT spécifiques antiviraux
- Traitements antiviraux : toxicité et risque de développement de résistance

# CMV

- Réplication virale chez 60 à 85% des receveurs CMV+
- Primo-infection chez 20 à 40% des receveurs CMV- si donneur CMV+
- En l'absence de traitement, évolution dans 40 à 50% des cas vers une maladie à CMV
- Mortalité historique de la pneumopathie à CMV  $\approx$  90%
- Stratégies prophylactiques (quelle drogue?) et préemptives

# CMV

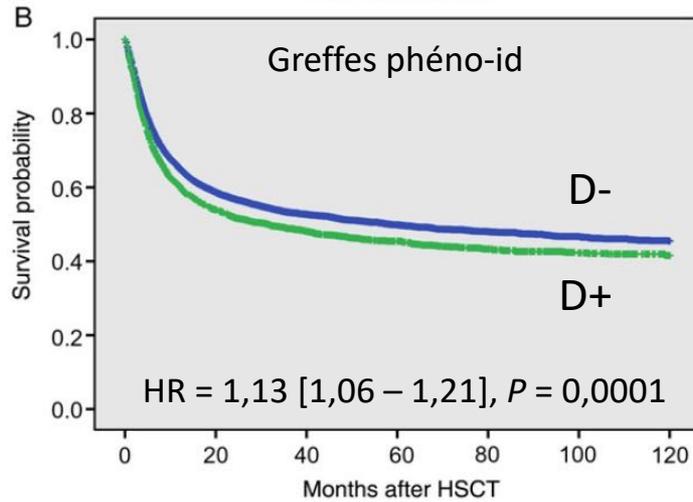
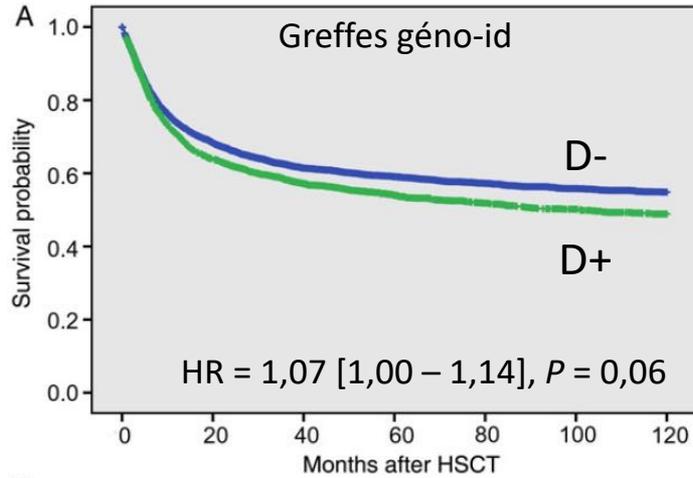
**CMV serostatus still has an important prognostic impact in de novo acute leukemia patients after allogeneic stem cell transplantation: a report from the Acute Leukemia Working Party of EBMT**



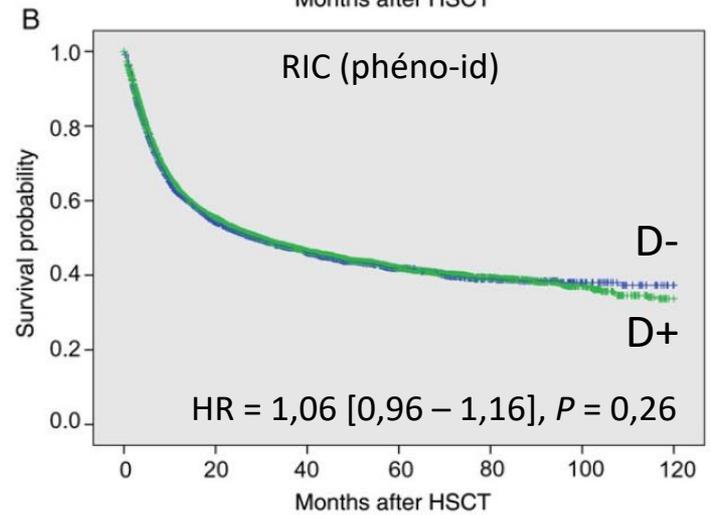
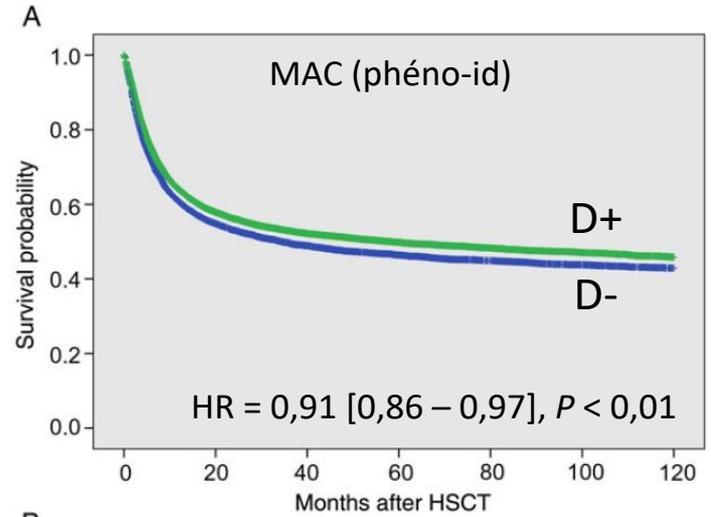
**Figure 1. Impact of donor/recipient CMV serostatus on OS. Impact in (A) ALL vs (B) AML.**

# CMV

R-



R+



# CMV

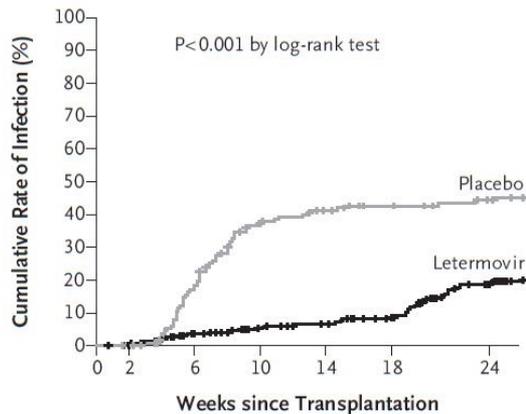
- Stratégie « classique » = pré-emptive
  - Traitement instauré devant un marqueur d'infection positif (PCR +++)
  - Surveillance hebdomadaire au moins jusqu'à J100
- Si PCR positive au-dessus d'un certain seuil (pas de consensus!)
  - Traitement par ganciclovir IV ou foscavir (AI ECIL)
  - Efficacité équivalente
  - Choix en fonction du profil de toxicité (essentiellement hématologique pour le ganciclovir et rénale pour le foscavir)
  - Durée = au moins 2 semaines +/- entretien
- Traitement de 2ème ligne
  - Ganciclovir ou foscavir en fonction du choix de la 1<sup>ère</sup> ligne
- Au-delà
  - Cidofovir
  - Thérapie cellulaire anti-virale

# CMV

ORIGINAL ARTICLE

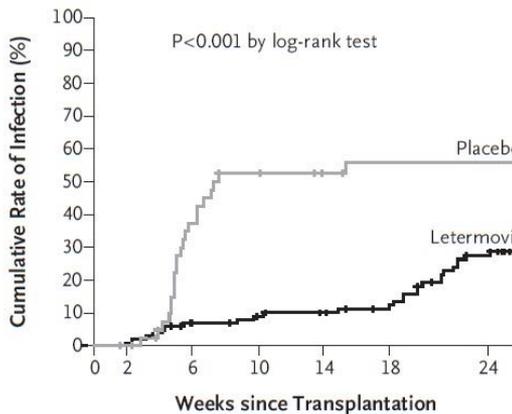
## Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation

**A** Clinically Significant CMV Infection



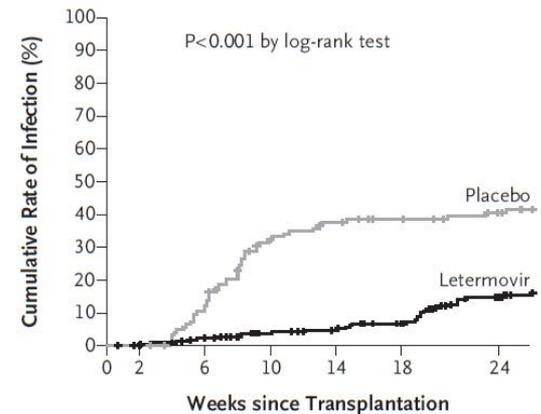
No. at Risk	0	2	6	10	14	18	24
Placebo	170	169	135	96	85	77	70
Letermovir	325	320	299	279	270	254	212

**B** Clinically Significant CMV Infection, High-Risk Subgroup



No. at Risk	0	2	6	10	14	18	24
Placebo	45	44	25	18	15	13	13
Letermovir	102	100	90	85	82	78	61

**C** Clinically Significant CMV Infection, Low-Risk Subgroup



No. at Risk	0	2	6	10	14	18	24
Placebo	125	125	110	78	70	64	57
Letermovir	223	220	209	194	188	176	151

# CMV

- Letermovir (Prevymis®)
  - Inhibiteur du complexe terminase
  - Spectre uniquement anti-CMV
  - Excellente tolérance
  - Posologie = 480 mg/j (en l'absence de ciclosporine) ou 240 mg/j (si patient sous ciclosporine)
  - Prix : 166 € le comprimé à 240 mg!
  - AMM en prophylaxie de la réactivation et de la maladie à CMV chez les receveurs CMV+ d'une greffe de CSH allogénique
  - A réserver aux patients de haut risque?

# EBV

- Virémie à EBV fréquente et généralement peu grave après allogreffe
- Risque = PTLD
- FDR PTLD après allogreffe
  - T-déplétion (in vivo ou ex vivo)
  - Mismatch sérologique EBV
  - Greffe de sang de cordon
  - Mismatch HLA
  - GVH aiguë ou chronique nécessitant un traitement immunosuppresseur intensif
  - Charge virale EBV élevée
  - Splénectomie

# EBV

- Stratégie pré-emptive
- Surveillance hebdomadaire de la PCR chez les patients à risque
- Traitement pré-emptif
  - Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>, 1 x/sem (All) max 4 doses
  - Réduction de l'immunosuppression, si possible (All)
  - Lymphocytes T cytotoxiques (CTL) spécifiques anti-EBV (si disponibles) (CII)
  - Les drogues antivirales ne sont pas recommandées en stratégie pré-emptive (DII)
- Traitement curatif PTLD
  - Idem pré-emptif en 1<sup>ère</sup> ligne
  - Discuter CTL ou chimio +/- ritux en 2<sup>ème</sup> ligne

# Autres virus

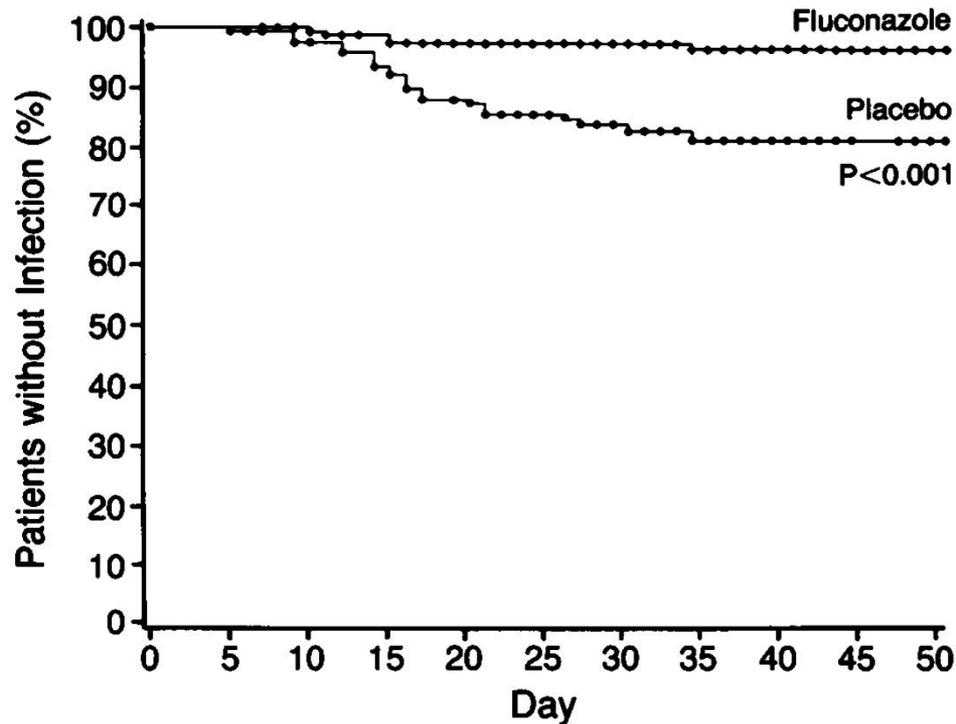
- Prophylaxie des réactivations HSV et VZV par valaciclovir
- Vaccination anti-grippale annuelle
- Prévention des infections virales saisonnières
  - Eviter les contacts avec les personnes malades et les enfants en bas âge
  - Grippe, VRS, rhinovirus, métapneumovirus, virus para-influenzae...
  - Le plus souvent, pas de traitement curatif!
  - Risque = infection respiratoire basse
- Cystites hémorragiques (BK virus +++, adénovirus...)

# Infections fongiques

- Incidence cumulée des IFI à 1 an de la greffe = 3,4%
  - 7,7% si greffe phéno
- Agents pathogènes les + fréquents
  - Aspergillus (40 à 70% des cas)
  - Candida ( $\approx$  25% des cas)
  - Zygomycetes (8% des cas)
  - Autres filamenteux (7% des cas)
- Mortalité à 1 an très élevée
  - $\approx$  75% en cas d'aspergillose invasive
  - $\approx$  65% en cas de candidose invasive
  - $\approx$  70% en cas de zygomycose invasive
  - $>$  90% en cas de fusariose invasive

# Infections fongiques

- Prophylaxie des infections fongiques en aplasie
  - Fluconazole 400 mg/j PO ou IV (recommandation AI ECIL)



# Infections fongiques

- Risque non limité à la période d'aplasie!
- Rôle de l'immunité adaptative dans les infections fongiques
  - Décrit au début des années 2000 : identification de la lymphopénie comme facteur de risque d'infection fongique invasive (notamment après allogreffe de CSH)
  - Délai médian de survenue d'une aspergillose après greffe  $\approx$  J100
  - Rôle majeur des T CD4<sup>+</sup> de type Th1, notamment via la sécrétion de TNF $\alpha$  et d'IFN $\gamma$
  - Implication également des Th17, en particulier dans les infections à candida
  - Rôle des CD8<sup>+</sup> moins clair

# Infections fongiques

- Prophylaxie des infections fongiques en cas de GVH (aiguë ou chronique) sous corticothérapie systémique
  - Posaconazole 300 mg/j PO ou IV (recommandation AI ECIL)
  - Si voie orale, privilégier la forme en comprimés

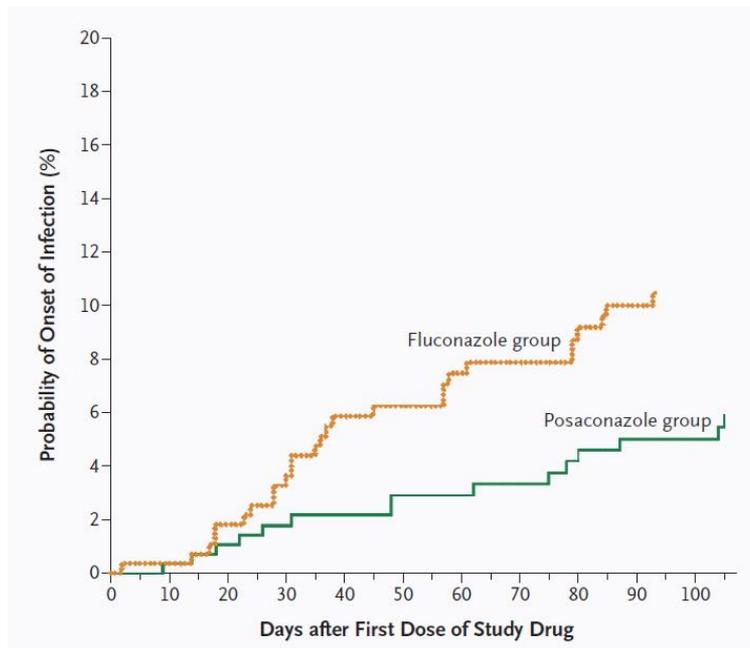


Figure 1. Time to Proven or Probable Invasive Fungal Infection.

# Pneumocystose

- Particularité de la pneumocystose chez les patients non HIV+
  - 90% des patients ont reçu des corticoïdes avant le diagnostic (survenue pendant décroissance ou juste après arrêt)
  - Début aigu +++, symptômes évoluant depuis 4 à 8 jours
  - Hypoxémie sévère
  - élévation modérée des LDH, mauvaise sensibilité et spécificité
  - Peu de kystes au LBA et plus de PNN
  - Mortalité très élevée (28 à 53% des cas)
  - Co-infections fréquentes (28 à 71% des cas)

# Pneumocystose

- Prophylaxie
  - Trimétoprime/sulfaméthoxazole (Bactrim®) (All ECIL)
  - A débiter dès la prise de greffe et au moins jusqu'à 6 mois (à poursuivre tant que le patient est sous IS)
  - Bactrim® (80/400) 1x/j ou Bactrim forte® (160/800) 3x/sem
  - Efficace également sur la prévention de la toxoplasmose
- Alternatives (2<sup>nde</sup> ligne +++)
  - Aérosols de pentamidine, 300 mg/mois (All)
  - Dapsone, 100 mg/j (All)
  - Atovaquone, 1500 mg/j (BII)

# Pneumocystose

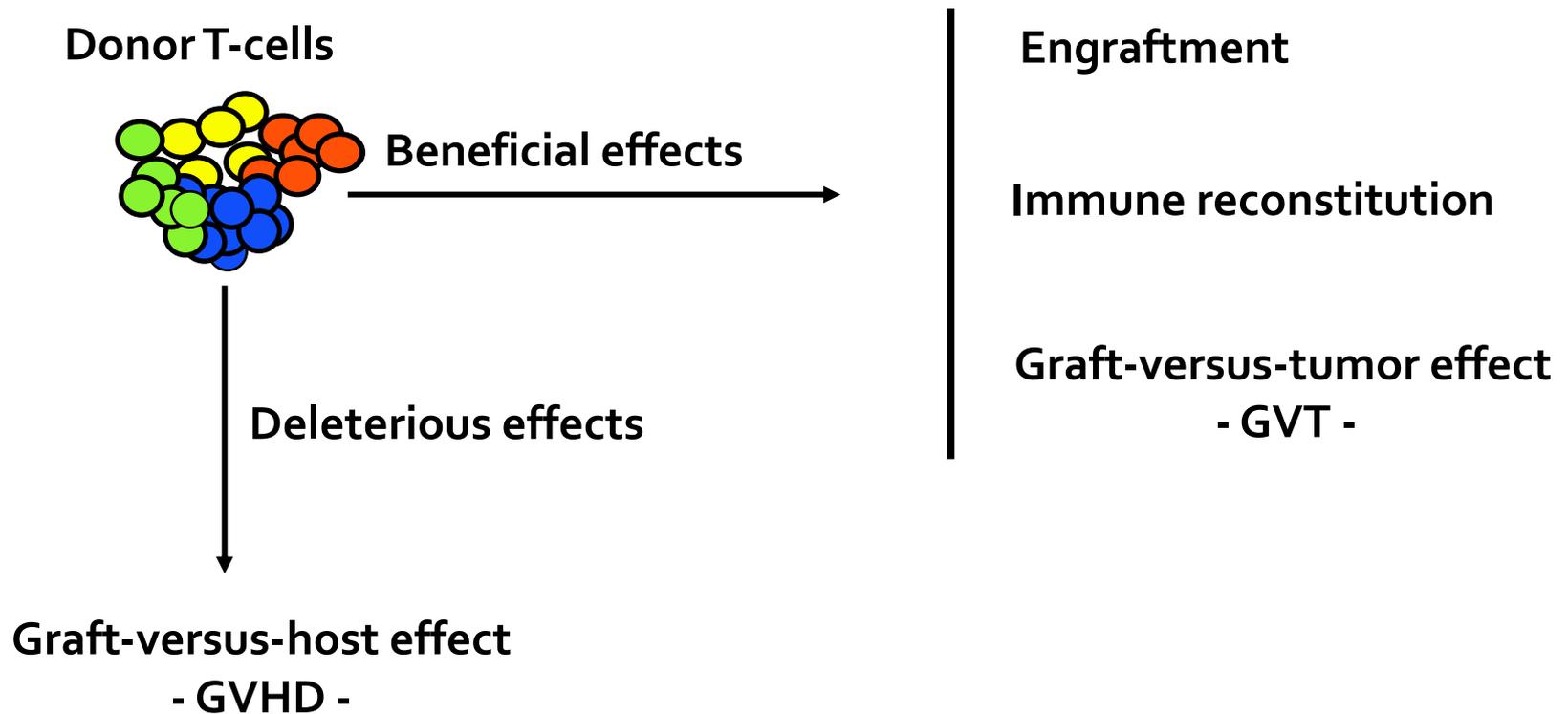
- Diagnostic
  - TDM (pneumopathie interstitielle bilatérale, opacités en verre dépoli dans 80-90% des cas, diffuses, à prédominance apicale ou en mosaïque)
  - LBA +++ : examen direct, IF, PCR quantitative
- Excellente VPN de la qPCR sur le LBA
- Débuter le traitement dès la suspicion clinique, sans attendre les résultats du LBA
- VPP de la qPCR variable et non clairement déterminée
- Le diagnostic de PjP est hautement improbable chez un patient prenant (et absorbant) correctement sa prophylaxie par Bactrim®

# Pneumocystose

- Traitement curatif
  - TMP/SMX 15-20 mg/kg (TMP) 75-100 mg/kg (SMX) pendant 3 semaines (2 semaines si forme non grave) IV ou PO
  - L'adjonction en routine d'une corticothérapie chez les patients en détresse respiratoire n'est pas recommandée (à discuter au cas par cas)
  - Prévoir une prophylaxie secondaire

**GVH**

# Alloréactivité



# Alloréactivité

Graft versus host disease



D



Anti-leukemic effect

R



Host versus graft reaction

# GVH : épidémiologie

- Incidence directement liée au degré de disparité HLA entre le donneur et le receveur
- Autres FDR
  - Age du receveur (et possiblement aussi celui du donneur)
  - Type de conditionnement reçu (incidence plus élevée en cas de MAC)
  - Source des cellules utilisées comme greffon (risque plus important avec des CSP par rapport à un greffon de MO, surtout en ce qui concerne la GVHc)
  - Différence de sexe entre le donneur et le receveur (risque plus élevé si D ♀ / R ♂)
- Incidence GVHa grade II-IV  $\approx$  50% (40% si greffe géno-identique)

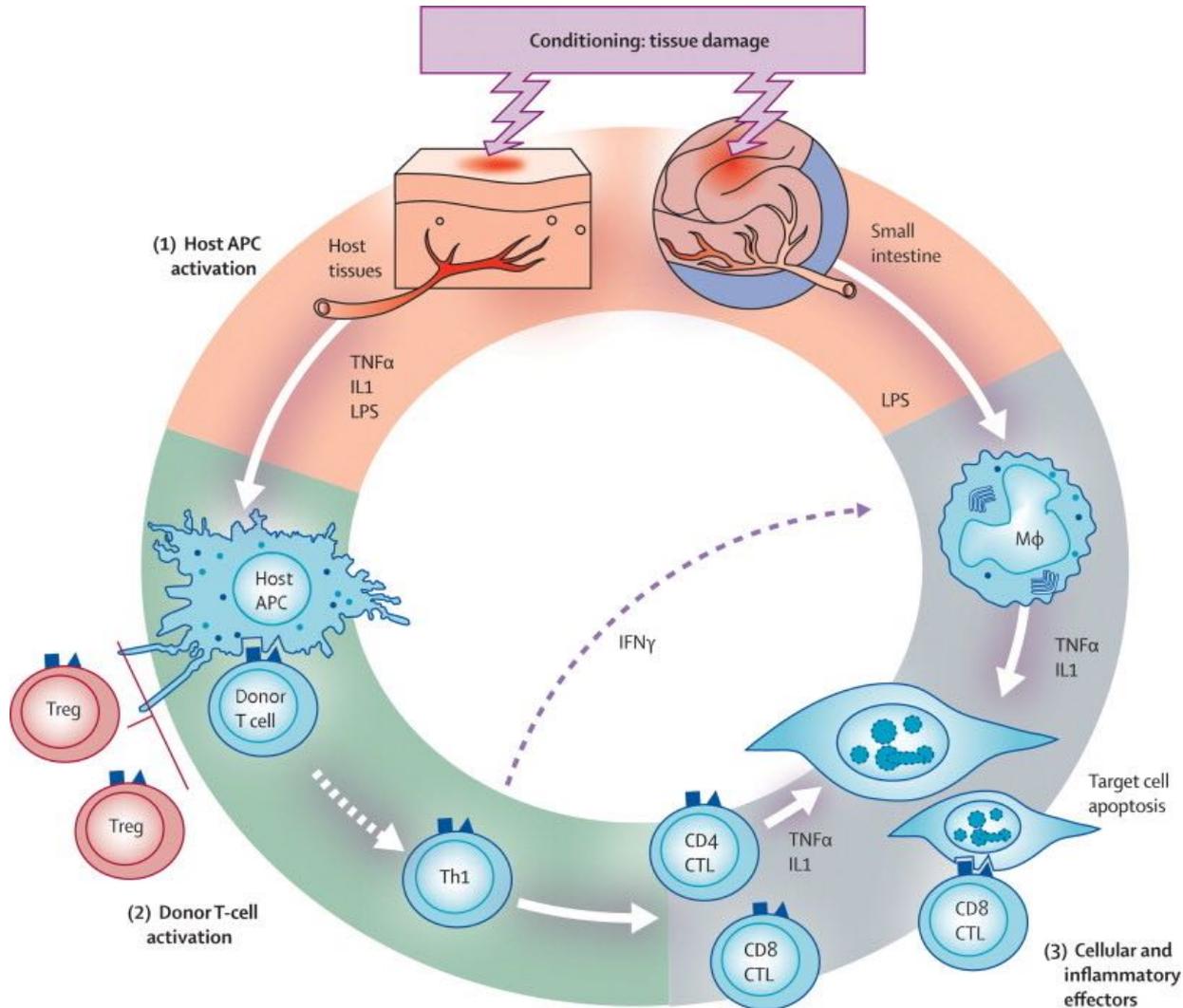
# GVH aiguë et chronique

- Distinction classique : avant ou après J100
- Actuellement, diagnostic clinique +++
  - GVH aiguë retardée (« Late-onset acute GVHD »)
  - Formes frontières GVH a/c (« Overlap syndrome »)
- GVH aiguë : 3 organes
  - Peau
  - Tube digestif
  - Foie
- GVH chronique
  - Peut théoriquement atteindre tous les organes
  - Gravité le plus souvent liée à la présence de lésions pulmonaires
  - Impact sur la qualité de vie +++

# GVHa : physiopathologie

- Critères de Billingham (1966)
  - 1) le greffon doit contenir des cellules immunocompétentes
  - 2) le receveur doit exprimer des antigènes tissulaires qui ne sont pas présents chez le donneur
  - 3) le patient doit être incapable de monter une réponse effectrice pour éliminer les cellules transplantées
- Révision de 2006
  - 4) les lymphocytes du donneur doivent être capables de migrer dans les tissus cibles de la GVH

# GVHa : physiopathologie



# GVHa : clinique

## Panel 1: Acute GVHD symptoms

### Skin

- Maculopapular skin rash

### Upper gastrointestinal tract

- Nausea, anorexia, or both, and positive histological findings

### Lower gastrointestinal tract

- Watery diarrhoea ( $\geq 500$  mL)
- Severe abdominal pain
- Bloody diarrhoea or ileus (after exclusion of infectious causes)

### Liver

- Cholestatic hyperbilirubinaemia



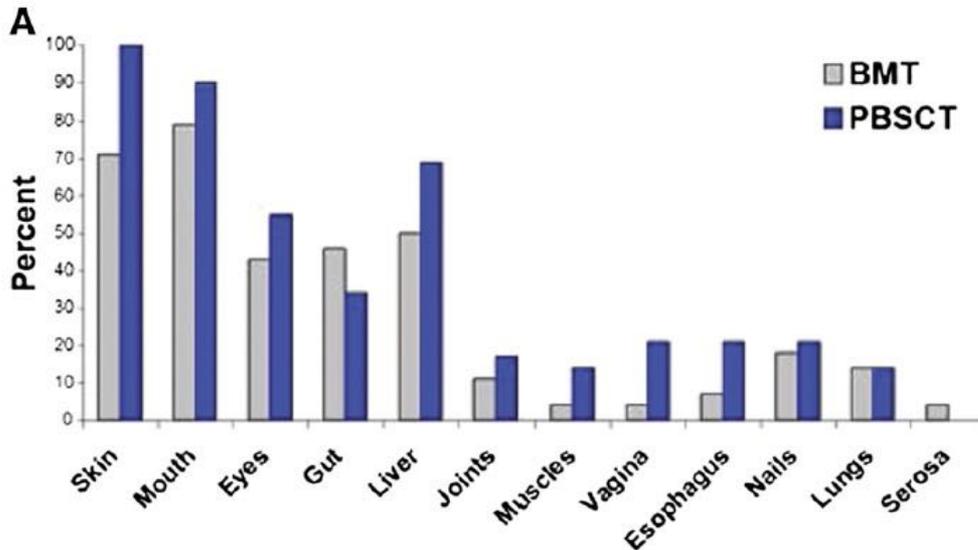
# GVHa : classification

Stade	PEAU	FOIE	TUBE DIGESTIF
1	Eruption maculopapuleuse touchant < 25 % de la surface corporelle	Bilirubine 34 à 50 µmol / l	Diarrhée > 500 ml / 24h ou nausées persistantes avec confirmation histologique digestive
2	Eruption maculopapuleuse touchant 25 à 50 % de la surface corporelle	Bilirubine 51 à 102 µmol / l	Diarrhée > 1 000 ml / 24h
3	Eruption maculopapuleuse touchant > 50% de la surface corporelle	Bilirubine 103 à 255 µmol / l	Diarrhée > 1 500 ml / 24h
4	Erythrodermie généralisée avec formation de bulles et desquamation	Bilirubine ≥ 256 µmol / l	Douleurs abdominales intenses avec ou sans iléus

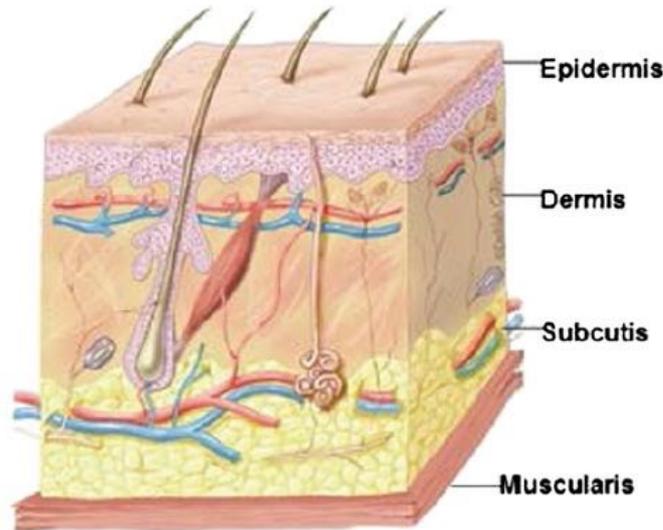
GRADE	ATTEINTE CUTANEE	ATTEINTE HEPATIQUE	ATTEINTE DIGESTIVE	ALTERATION DE L'ETAT GENERAL
I	1 ou 2	0	0	0
II	3	1	1	Discrète
III	-	2 à 4	2 ou 3	Marquée
IV	4	-	4	Extrême (Karnofsky < 30%)

D'après Glucksberg *et al.*, Transplantation 1974

# GVHc : clinique



**B**

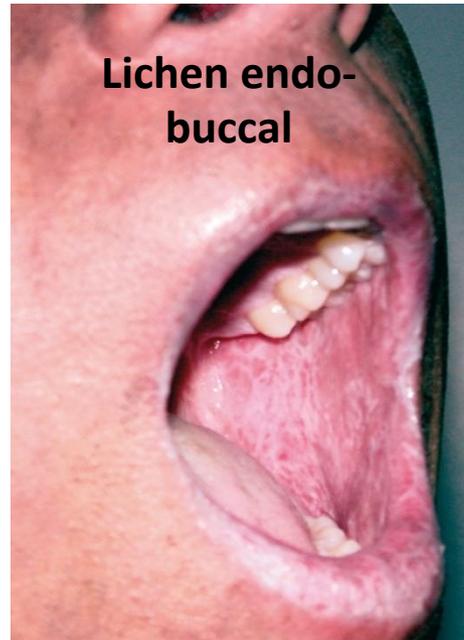
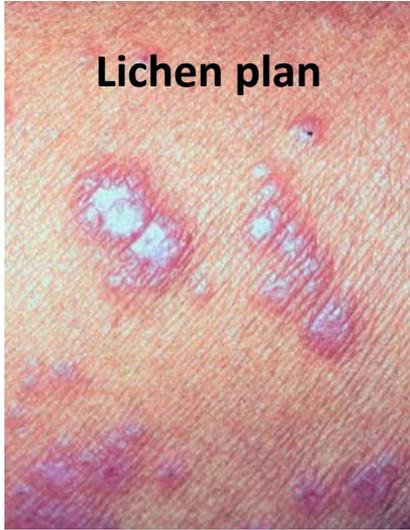


## Manifestations

- *Lichen planus-like feature*
- *Lichen sclerosus-like*
- *Poikiloderma*
- *Keratosis pilaris*
- Depigmentation
- Alopecia

- Dermal sclerosis
- Edema (early fasciitis / early sclerosis)
- *Deep Sclerosis*
- Fasciitis
- Myositis

# GVHc : clinique



# GVHc : clinique

## Panel 2: Chronic GVHD symptoms

### Skin

Dyspigmentation, new-onset alopecia, poikiloderma, lichen planus-like eruptions, or sclerotic features

### Nails

Nail dystrophy or loss

### Mouth

Xerostomia, ulcers, lichen-type features, restrictions of mouth opening from sclerosis

### Eyes

Dry eyes, sicca syndrome, cicatricial conjunctivitis

### Muscles, fascia, joints

Fasciitis, myositis, or joint stiffness from contractures

### Female genitalia

Vaginal sclerosis, ulcerations

### Gastrointestinal tract

Anorexia, weight loss, oesophageal web or strictures

### Liver

Jaundice, transaminitis

### Lungs

Restrictive or obstructive defects on pulmonary function tests, bronchiolitis obliterans, pleural effusions

### Kidneys

Nephrotic syndrome (rare)

### Heart

Pericarditis

### Marrow

Thrombocytopenia, anaemia, neutropenia

# GVHc : classification

	SCORE 0	SCORE 1	SCORE 2	SCORE 3
<b>PERFORMANCE SCORE:</b> [ ] KPS ECOG LPS	<input type="checkbox"/> Asymptomatic and fully active (ECOG 0; KPS or LPS 100%)	<input type="checkbox"/> Symptomatic, fully ambulatory, restricted only in physically strenuous activity (ECOG 1, KPS or LPS 80-90%)	<input type="checkbox"/> Symptomatic, ambulatory, capable of self-care, >50% of waking hours out of bed (ECOG 2, KPS or LPS 60-70%)	<input type="checkbox"/> Symptomatic, limited self-care, >50% of waking hours in bed (ECOG 3-4, KPS or LPS <60%)
<b>SKIN†</b> SCORE % BSA [ ] <i>GVHD features to be scored by BSA:</i>	<input type="checkbox"/> No BSA involved	<input type="checkbox"/> 1-18% BSA	<input type="checkbox"/> 19-50% BSA	<input type="checkbox"/> >50% BSA
<b>Check all that apply:</b> <input type="checkbox"/> Maculopapular rash/erythema <input type="checkbox"/> Lichen planus-like features <input type="checkbox"/> Sclerotic features <input type="checkbox"/> Papulosquamous lesions or ichthyosis <input type="checkbox"/> Keratosis pilaris-like GVHD				
<b>SKIN FEATURES SCORE:</b>	<input type="checkbox"/> No sclerotic features		<input type="checkbox"/> Superficial sclerotic features "not hidebound" (able to pinch)	<b>Check all that apply:</b> <input type="checkbox"/> Deep sclerotic features <input type="checkbox"/> "Hidebound" (unable to pinch) <input type="checkbox"/> Impaired mobility <input type="checkbox"/> Ulceration
<i>Other skin GVHD features (NOT scored by BSA)</i>				
<b>Check all that apply:</b> <input type="checkbox"/> Hyperpigmentation <input type="checkbox"/> Hypopigmentation <input type="checkbox"/> Poikiloderma <input type="checkbox"/> Severe or generalized pruritus <input type="checkbox"/> Hair involvement <input type="checkbox"/> Nail involvement <input type="checkbox"/> Abnormality present but explained entirely by non-GVHD documented cause (specify):				
<b>MOUTH</b> <i>Lichen planus-like features present:</i>	<input type="checkbox"/> No symptoms	<input type="checkbox"/> Mild symptoms with disease signs but not limiting oral intake significantly	<input type="checkbox"/> Moderate symptoms with disease signs with partial limitation of oral intake	<input type="checkbox"/> Severe symptoms with disease signs on examination with major limitation of oral intake
<input type="checkbox"/> <b>Yes</b> <input type="checkbox"/> <b>No</b> <input type="checkbox"/> Abnormality present but explained entirely by non-GVHD documented cause (specify):				

# GVHc : classification

	SCORE 0	SCORE 1	SCORE 2	SCORE 3
<b>EYES</b>	<input type="checkbox"/> No symptoms	<input type="checkbox"/> Mild dry eye symptoms not affecting ADL (requirement of lubricant eye drops $\leq 3$ x per day)	<input type="checkbox"/> Moderate dry eye symptoms partially affecting ADL (requiring lubricant eye drops $> 3$ x per day or punctal plugs), <b>WITHOUT</b> new vision impairment due to KCS	<input type="checkbox"/> Severe dry eye symptoms significantly affecting ADL (special eyewear to relieve pain) <b>OR</b> unable to work because of ocular symptoms <b>OR</b> loss of vision due to KCS
<i>Keratoconjunctivitis sicca (KCS) confirmed by ophthalmologist:</i>	<input type="checkbox"/> <b>Yes</b> <input type="checkbox"/> <b>No</b> <input type="checkbox"/> <b>Not examined</b>			
<input type="checkbox"/> <i>Abnormality present but explained entirely by non-GVHD documented cause (specify):</i>				
<b>GI Tract</b>	<input type="checkbox"/> No symptoms	<input type="checkbox"/> Symptoms without significant weight loss* ( $<5\%$ )	<input type="checkbox"/> Symptoms associated with mild to moderate weight loss* ( $5-15\%$ ) <b>OR</b> moderate diarrhea without significant interference with daily living	<input type="checkbox"/> Symptoms associated with significant weight loss* $>15\%$ , requires nutritional supplement for most calorie needs <b>OR</b> esophageal dilation <b>OR</b> severe diarrhea with significant interference with daily living
<b>Check all that apply:</b>	<input type="checkbox"/> Esophageal web/proximal stricture or ring <input type="checkbox"/> Dysphagia <input type="checkbox"/> Anorexia <input type="checkbox"/> Nausea <input type="checkbox"/> Vomiting <input type="checkbox"/> Diarrhea <input type="checkbox"/> Weight loss $\geq 5\%*$ <input type="checkbox"/> Failure to thrive			
<input type="checkbox"/> <i>Abnormality present but explained entirely by non-GVHD documented cause (specify):</i>				
<b>LIVER</b>	<input type="checkbox"/> Normal total bilirubin and ALT or AP $< 3$ x ULN	<input type="checkbox"/> Normal total bilirubin with ALT $\geq 3$ to $5$ x ULN or AP $\geq 3$ x ULN	<input type="checkbox"/> Elevated total bilirubin but $\leq 3$ mg/dL or ALT $> 5$ ULN	<input type="checkbox"/> Elevated total bilirubin $> 3$ mg/dL
<input type="checkbox"/> <i>Abnormality present but explained entirely by non-GVHD documented cause (specify):</i>				
<b>LUNGS**</b>				
<b>Symptom score:</b>	<input type="checkbox"/> No symptoms	<input type="checkbox"/> Mild symptoms (shortness of breath after climbing one flight of steps)	<input type="checkbox"/> Moderate symptoms (shortness of breath after walking on flat ground)	<input type="checkbox"/> Severe symptoms (shortness of breath at rest; requiring $O_2$ )
<b>Lung score:</b>	<input type="checkbox"/> FEV1 $\geq 80\%$	<input type="checkbox"/> FEV1 60-79%	<input type="checkbox"/> FEV1 40-59%	<input type="checkbox"/> FEV1 $\leq 39\%$
% FEV1	<input type="text"/>			
<i>Pulmonary function tests</i>				
<input type="checkbox"/> Not performed				
<input type="checkbox"/> <i>Abnormality present but explained entirely by non-GVHD documented cause (specify):</i>				

# GVHc : classification

	SCORE 0	SCORE 1	SCORE 2	SCORE 3
<b>JOINTS AND FASCIA</b>	<input type="checkbox"/> No symptoms	<input type="checkbox"/> Mild tightness of arms or legs, normal or mild decreased range of motion (ROM) <b>AND</b> not affecting ADL	<input type="checkbox"/> Tightness of arms or legs <b>OR</b> joint contractures, erythema thought due to fasciitis, moderate decrease ROM <b>AND</b> mild to moderate limitation of ADL	<input type="checkbox"/> Contractures <b>WITH</b> significant decrease of ROM <b>AND</b> significant limitation of ADL (unable to tie shoes, button shirts, dress self etc.)
<u>P-ROM score</u> (see below) Shoulder (1-7): ___ Elbow (1-7): ___ Wrist/finger (1-7): ___ Ankle (1-4): ___				
<input type="checkbox"/> Abnormality present but explained entirely by non-GVHD documented cause (specify): _____				
<b>GENITAL TRACT</b> (See Supplemental figure <sup>†</sup> )	<input type="checkbox"/> No signs	<input type="checkbox"/> Mild signs <sup>†</sup> and females with or without discomfort on exam	<input type="checkbox"/> Moderate signs <sup>†</sup> and may have symptoms with discomfort on exam	<input type="checkbox"/> Severe signs <sup>†</sup> with or without symptoms
<input type="checkbox"/> Not examined Currently sexually active <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No				
<input type="checkbox"/> Abnormality present but explained entirely by non-GVHD documented cause (specify): _____				
<b><u>Other indicators, clinical features or complications related to chronic GVHD (check all that apply and assign a score to severity (0-3) based on functional impact where applicable none – 0, mild -1, moderate -2, severe – 3)</u></b>				
<input type="checkbox"/> Ascites (serositis)___	<input type="checkbox"/> Myasthenia Gravis___		<input type="checkbox"/> Eosinophilia > 500/μl___	
<input type="checkbox"/> Pericardial Effusion___	<input type="checkbox"/> Peripheral Neuropathy___		<input type="checkbox"/> Platelets <100,000/μl___	
<input type="checkbox"/> Pleural Effusion(s)___	<input type="checkbox"/> Polymyositis___		<input type="checkbox"/> Others (specify):	
<input type="checkbox"/> Nephrotic syndrome___	<input type="checkbox"/> Weight loss>5%* without GI symptoms___			
<b>Overall GVHD Severity</b> (Opinion of the evaluator)	<input type="checkbox"/> No GVHD	<input type="checkbox"/> Mild	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Severe

# GVHc : classification

## NIH Global Severity of chronic GVHD

---

Mild chronic GVHD

1 or 2 Organs involved with no more than score 1 *plus*

Lung score 0

Moderate chronic GVHD

3 or More organs involved with no more than score 1

OR

At least 1 organ (not lung) with a score of 2

OR

Lung score 1

Severe chronic GVHD

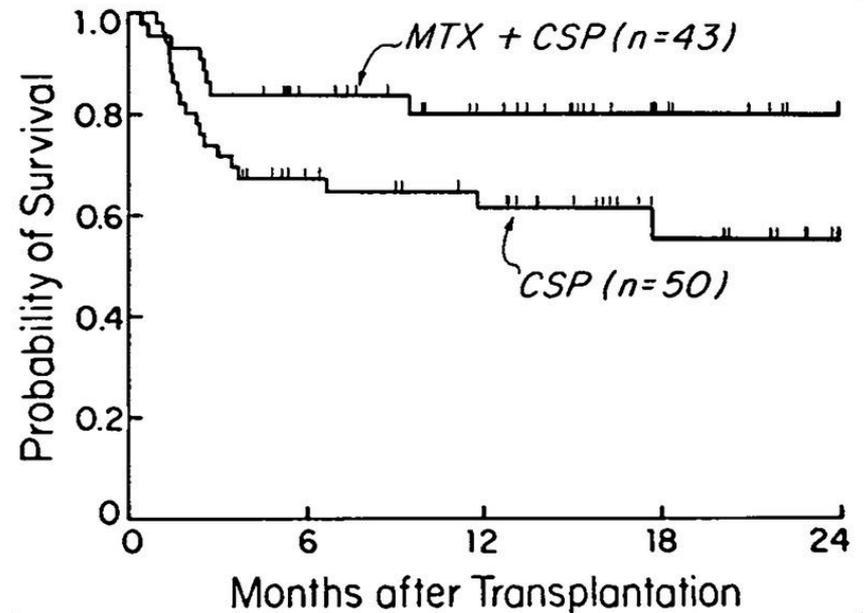
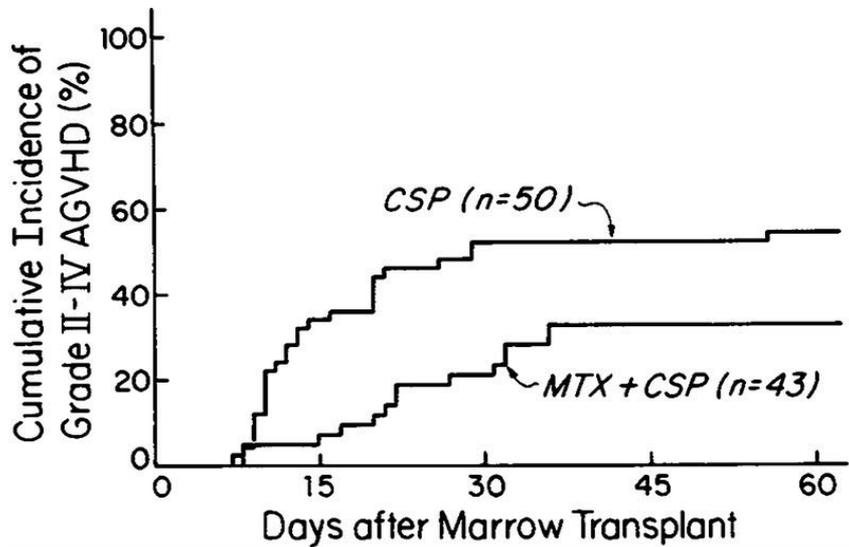
At least 1 organ with a score of 3

OR

Lung score of 2 or 3

# GVH : prophylaxie

- Standard = ciclosporine + méthotrexate (greffes MAC)



- Ciclosporine : 2 à 3 mg/kg/j IVSE, ciclosporinémie 150 à 300 ng/mL
- MTX : 15 mg/m<sup>2</sup> J1, 10 mg/m<sup>2</sup> J3, J6 +/- J11

# GVH : prophylaxie

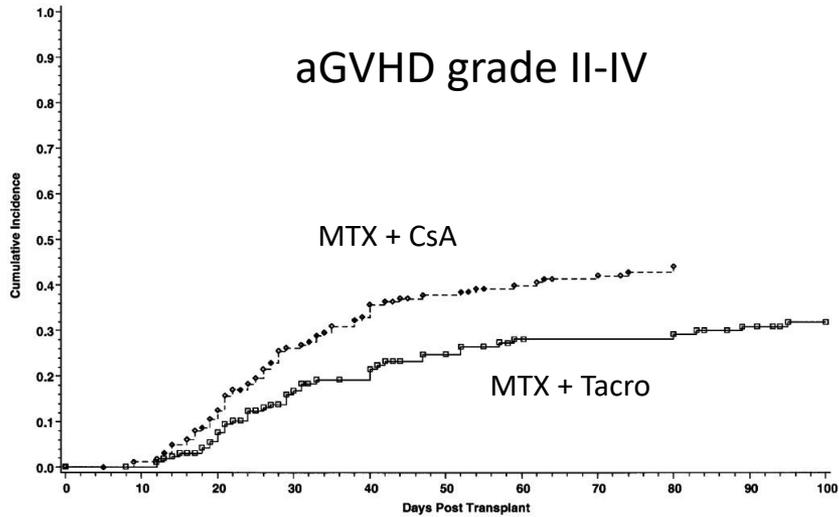


Fig 1. Cumulative incidence of grade II-IV acute GVHD of 165 patients who received cyclosporine/methotrexate, 44.4% (◊) and 164 patients who received tacrolimus/methotrexate, 31.9% (◻); absolute difference = 12.5%, 95% CI = -23.9 to -1.2 ( $P = .01$ , Wilcoxon).

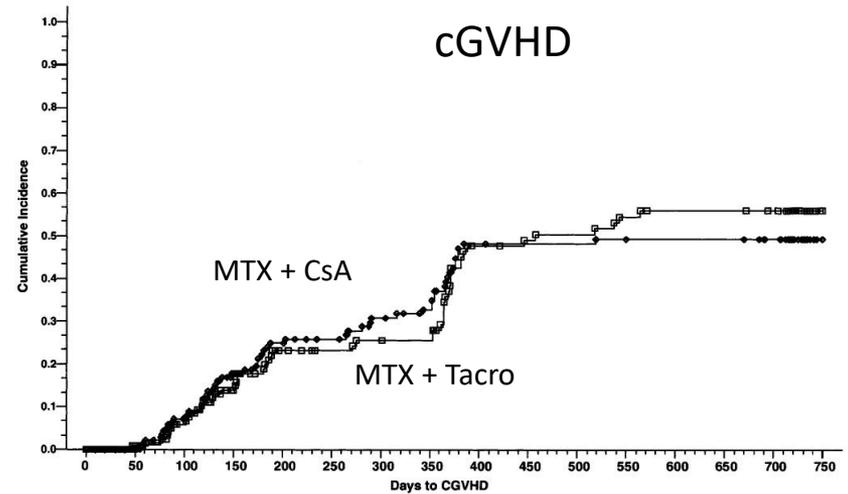


Fig 3. Cumulative incidence of chronic GVHD of 165 patients who received cyclosporine/methotrexate, 49.4% (◊) and 164 patients who received tacrolimus/methotrexate, 55.9% (◻); absolute difference = 6.5%, 95% CI = -8.0 to 21.1 ( $P = .8$ , Wilcoxon).

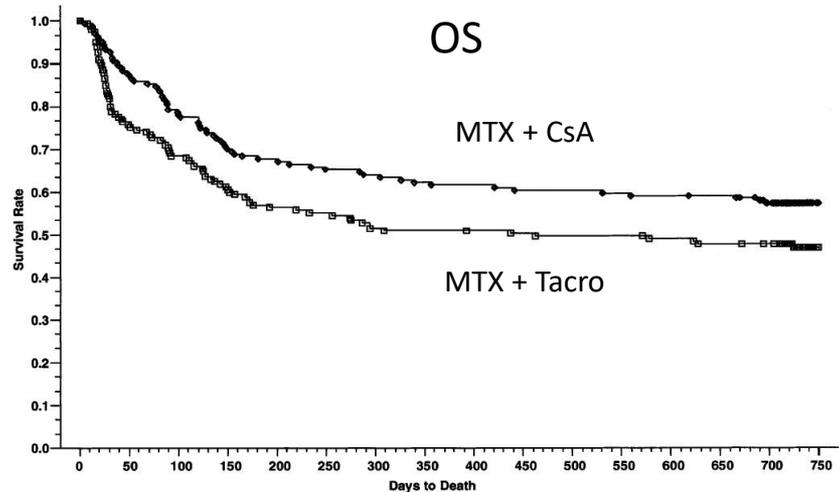
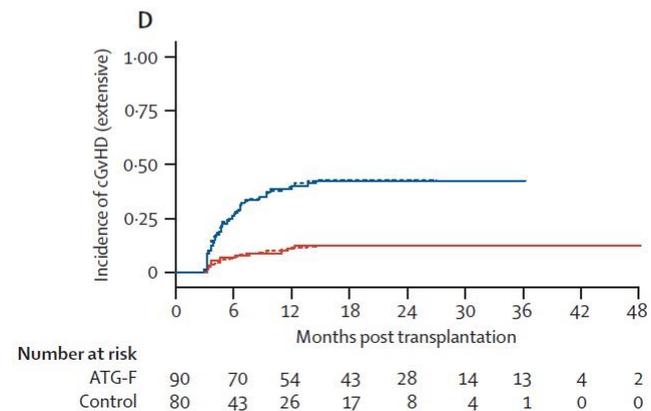
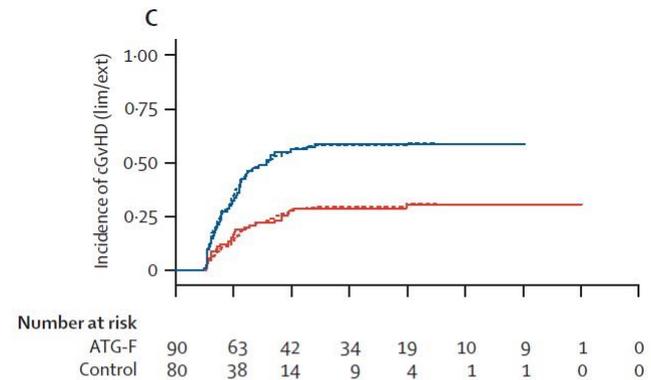
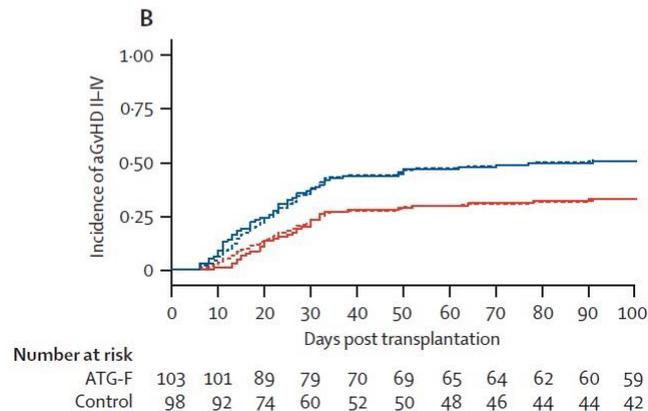
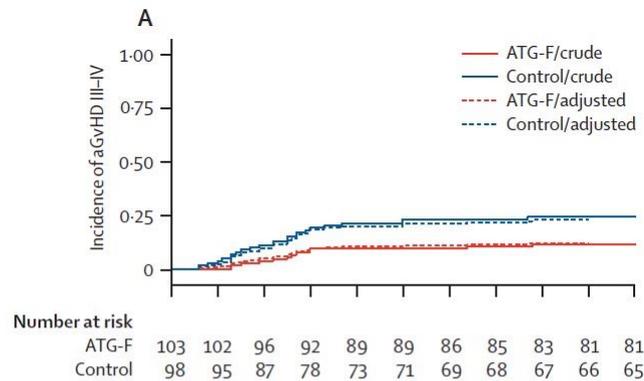


Fig 4. Overall survivals at 2 years of 165 patients who received cyclosporine/methotrexate, 57.2% (◊) and 164 patients who received tacrolimus/methotrexate 46.9% (◻); absolute difference = 10.3%, 95% CI interval = -21.1 to 0.5 ( $P = .02$ , Wilcoxon).

Ratanatharathorn *et al.*, Blood 1998

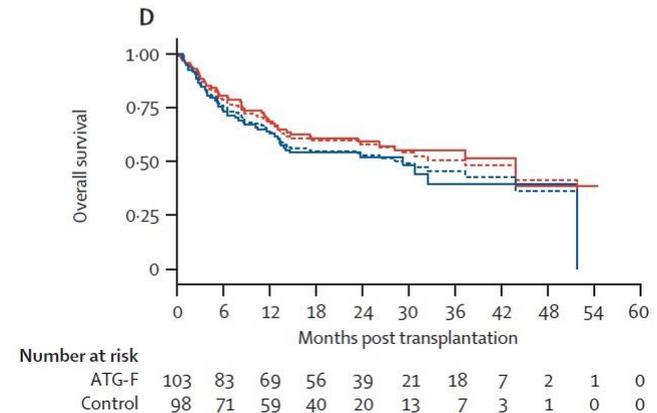
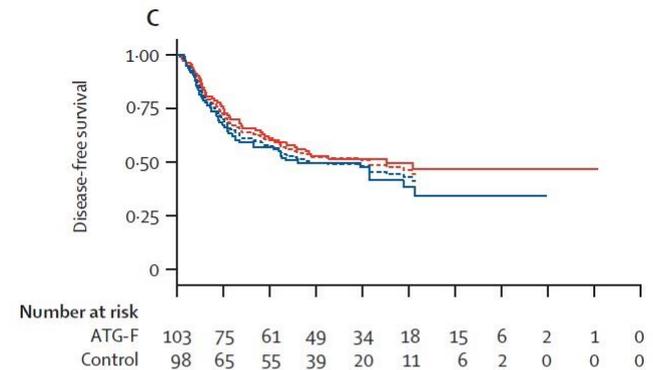
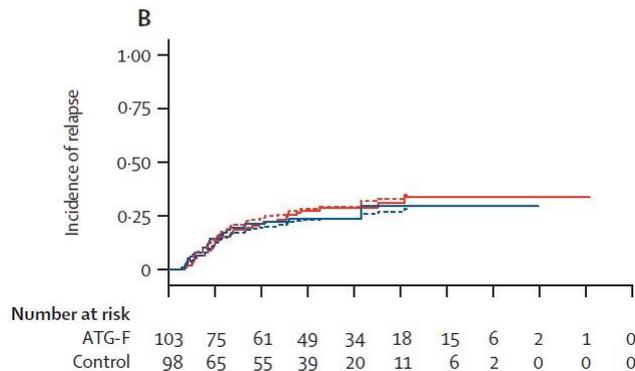
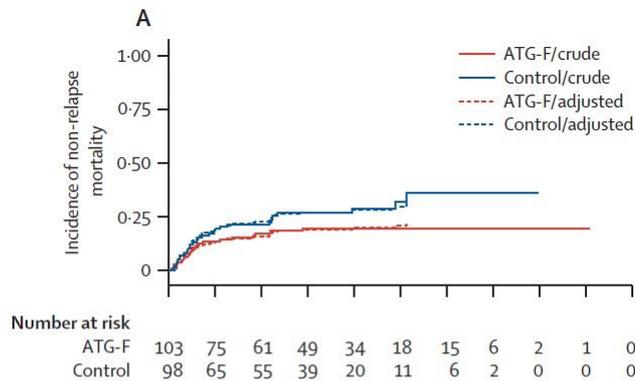
# GVH : prophylaxie

- Ajout du SAL dans les greffes phéno-identiques



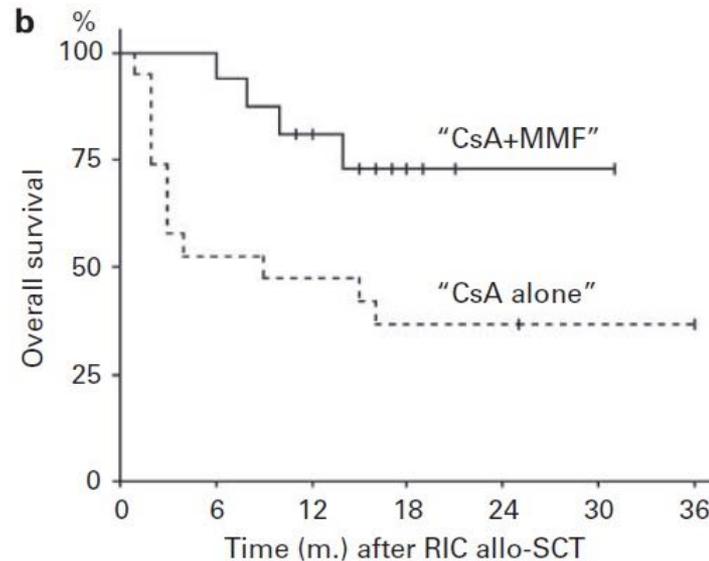
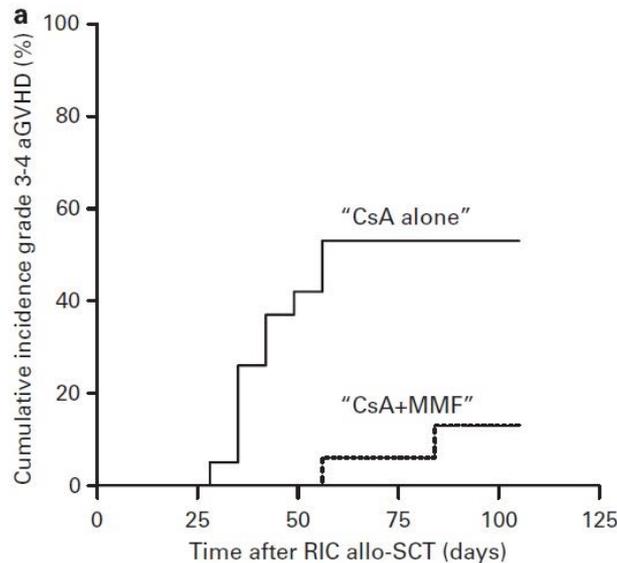
# GVH : prophylaxie

- Ajout du SAL dans les greffes phéno-identiques



# GVH : prophylaxie

- Greffes RIC
  - SAL généralement inclus dans le conditionnement
  - Prophylaxie par ciclo + SAL si allogreffe géno-identique
  - Ajout mycophénolate mofétil si allogreffe phéno-identique



# GVHa : traitement

- Standard = méthylprednisolone 2 mg/kg/j
- Exceptions
  - GVHa de stade cutané 1 ou 2 isolée : stéroïdes topiques
  - GVHa digestive haute isolée : méthylprednisolone ou prednisone 1 mg/kg/j +/- stéroïdes topiques
- Faire plus?
  - 10 vs 2 mg/kg/j : pas mieux!
- Faire moins?
  - 1 vs 2 mg/kg/j : pas pire...pour les grades II

# GVHa : traitement

- Faire mieux : MP2 + ?

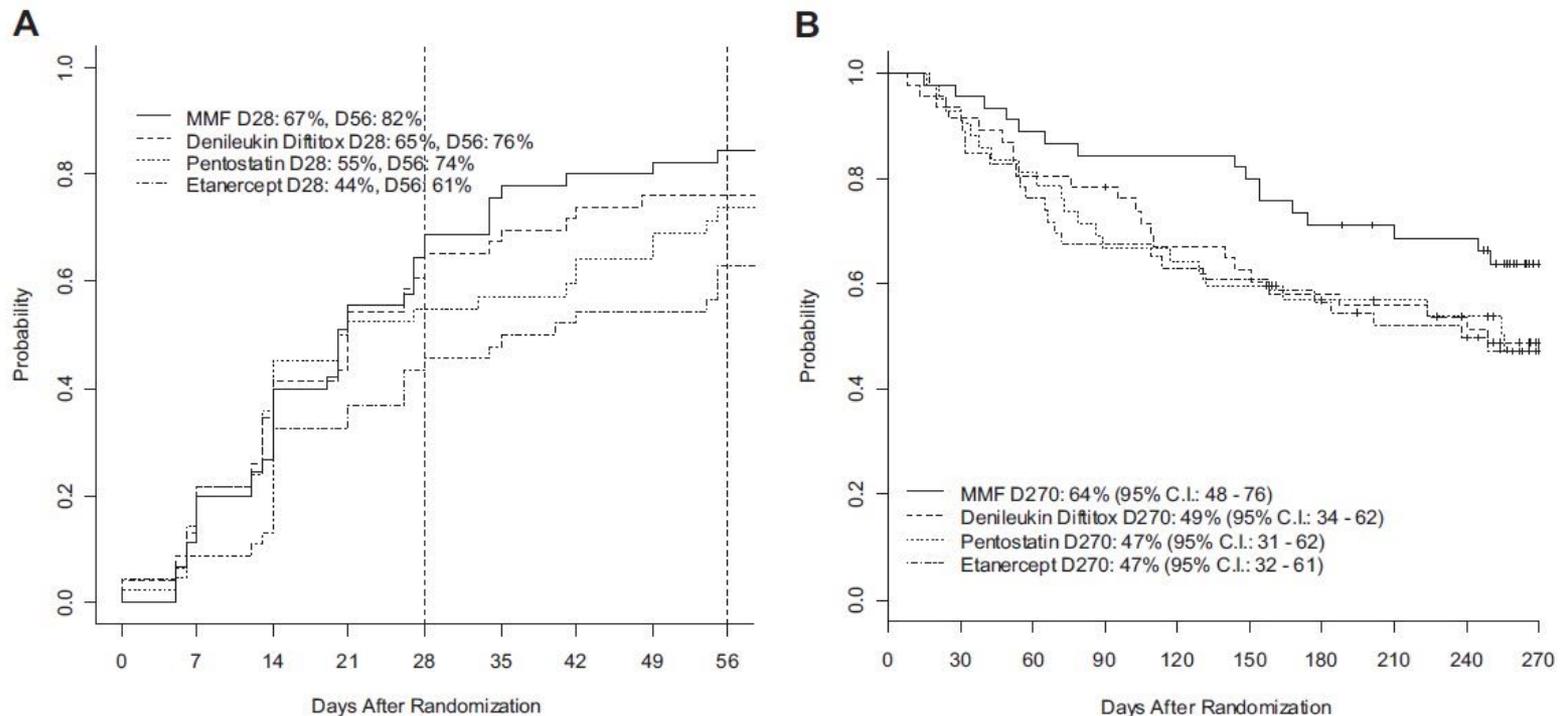


Figure 1. Long-term outcomes. (A) Cumulative incidence for CR by day 56 after randomization by treatment arm. (B) Overall survival at 9 months after randomization by treatment arm.

# GVHa : traitement

- Faire mieux : MP2 + MMF?

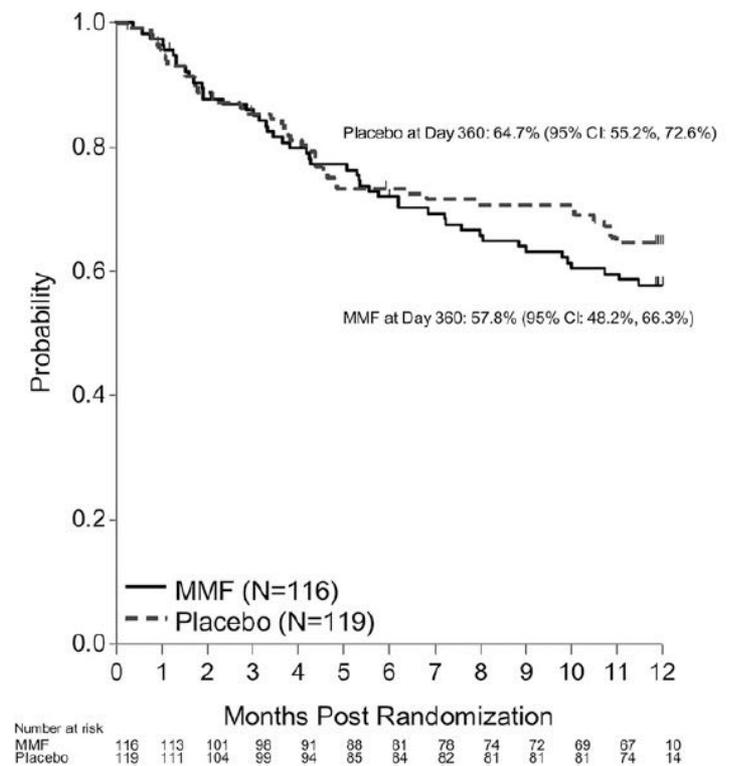
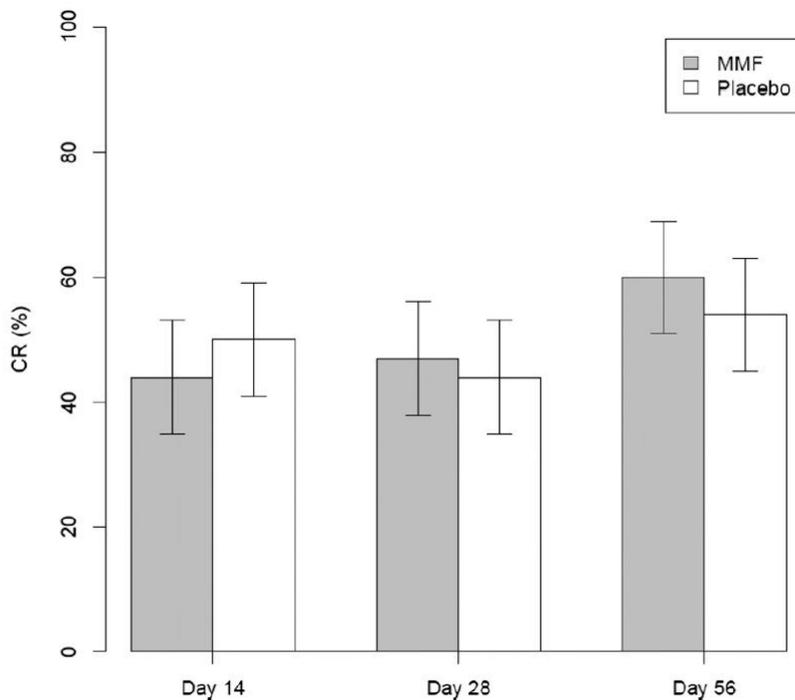


Figure 3. OS by study arm ( $P = .34$ ).

# GVHa : traitement de 2<sup>ème</sup> ligne

- Patients réfractaires au traitement de première ligne par corticoïdes : survie à long-terme (très) mauvaise, de l'ordre de 5 à 30%
- Aucun standard de traitement en 2<sup>ème</sup> ligne!
- ≈ 60% de réponses dont seulement 30% de RC
- Intérêt de l'etanercept dans les formes digestives?

# GVHa : traitement de 2<sup>ème</sup> ligne

Table 2. Summary of Studies Evaluating Agents for Second-Line Therapy of aGVHD<sup>a</sup>

Reference	Agent	Phase	No. of Patients	Response Assessment	CR Proportion	CR or PR Proportion	6-Month Survival
[34]	Methotrexate	Retro	12	Day 28 <sup>b</sup>	0.42	0.58	0.58
[35]	MMF	Retro	13	Best	0.15	0.46	0.66
[36]	MMF	Retro	10	Best	0	0.60	0.77
[32]	MMF	Retro	48	Best	0.31	<b>0.79</b>	0.47
[37]	MMF	Retro	27	Best	0.26		0.52
[22]	ECP	Retro	33	Best <sup>b</sup>	<b>0.55</b>	0.76	<b>0.76</b>
[23]	ECP	Retro	23	Best <sup>b</sup>	0.48	0.48	0.57
[38]	Basiliximab	2	23	Day 7 <sup>b</sup>	0.17	0.83	0.55
[39]	Dadizumab	2	43	Day 43	0.37	0.51	
[40]	Dadizumab	2	12	Day 28 <sup>b</sup>	0.08	0.50	0.33
[25]	Dadizumab	Retro	57	Day 43	0.33	0.54	<b>0.28</b>
[41]	Inolimomab	2	14	Best <sup>b</sup>	0.14	0.43	0.36
[42]	Denileukin diftitox	1	32	Best	0.38	0.53	
[43]	Denileukin diftitox	2	22	Best	0.18	<b>0.27</b>	
[27]	Alemtuzumab	2	18	Day 28 <sup>b</sup>	0.33	0.83	0.71
[26]	Alemtuzumab	2	10	Best <sup>b</sup>	0.20	0.50	<b>0</b>
[28]	Alemtuzumab	Retro	18	Day 56 <sup>b</sup>	0.28	0.62	0.61
[33]	Horse ATG	Retro	22	Day 28		0.18	
[24]	Horse ATG	Retro	58	Day 21 <sup>b</sup>	<b>0.07</b>	<b>0.28</b>	<b>0.17</b>
[20]	Horse ATG	Retro	79	Day 28	0.20	0.54	0.44
[44]	Horse ATG	2/3	47	Best <sup>b</sup>	0.32	0.57	0.45
[45]	Horse ATG	3	27	Best <sup>b</sup>	0.33	0.56	0.55
[46]	Etanercept	Retro	13	Day 56	0.38	0.46	0.77
[29]	Infliximab	Retro	21	Day 7 <sup>b</sup>	<b>0.62</b>	0.67	0.52
[30]	Horse ATG + etanercept	Retro	16	Best <sup>b</sup>	<b>0.69</b>	0.81	0.56
[47]	Dadiz + etanercept	2	21	Best <sup>b</sup>	0.38	0.67	0.57
[21]	Dadiz + infliximab	Retro	22	Day 42 <sup>b</sup>	0.45	0.82	<b>0.86</b>
[31]	Dadiz/inflix/horse ATG	Retro	12	Best <sup>b</sup>	<b>1.00</b>	<b>1.00</b>	0.73
[48]	Sirolimus	Retro	34	Best	0.44	0.76	0.48

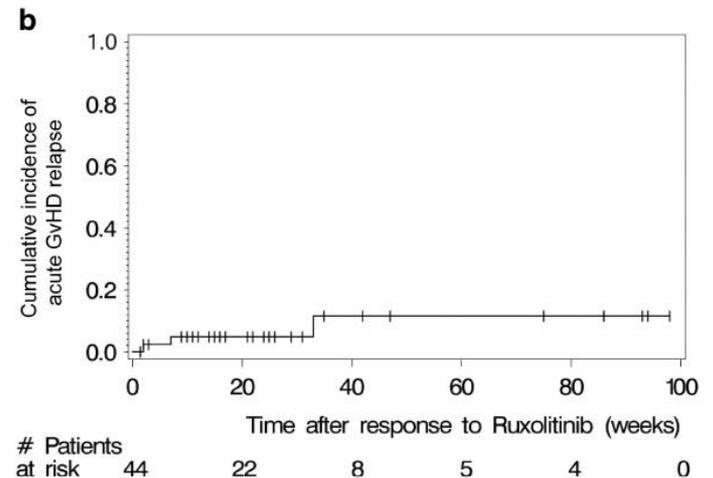
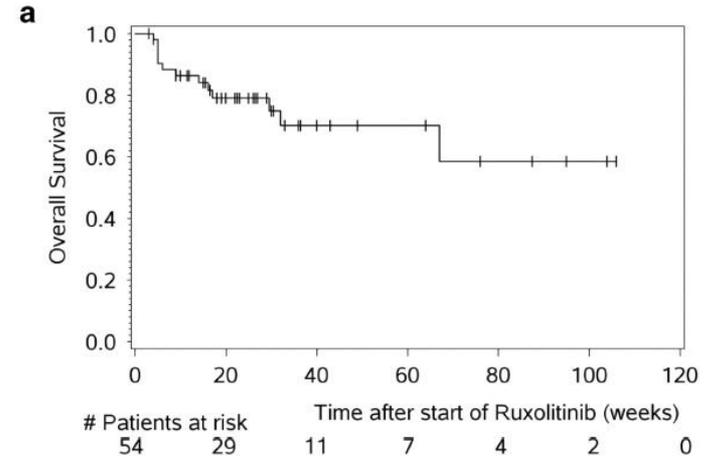
aGVHD indicates acute graft-versus-host disease; CR, complete response; PR, partial response; Retro, retrospective; MMF, mycophenolate mofetil; ECP, extracorporeal photopheresis; ATG, antithymocyte globulin.

<sup>a</sup>Treatment results that fall outside the 95% confidence interval for the aggregated overall average of all studies are shown in bold. See Figures 4, 5, and 6.

<sup>b</sup>The report did not indicate whether absence of further systemic treatment was a criterion for response. In all other reports, patients who had further systemic treatment were classified as not having a complete or partial response.

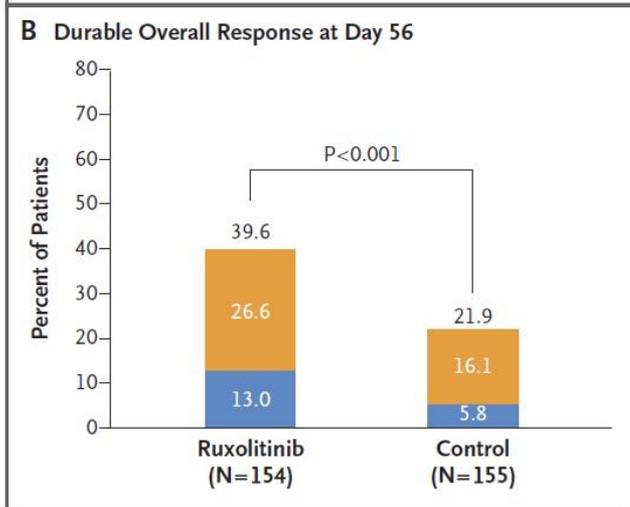
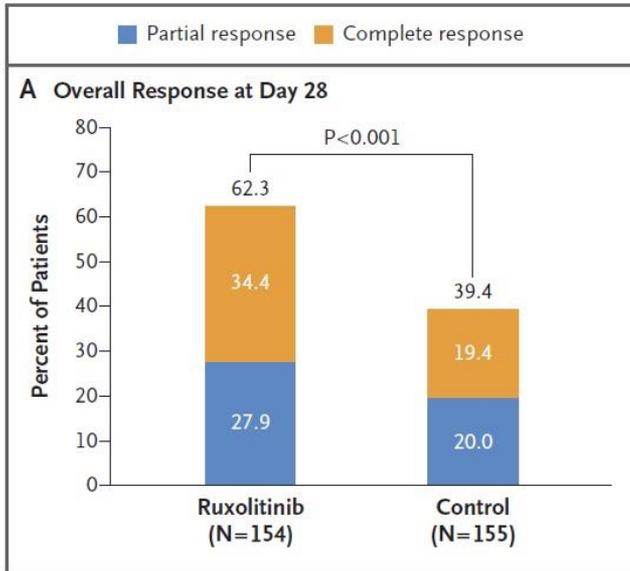
# GVHa : ruxolitinib

- 54 patients avec GVHa de grade III ou IV
- Nombre médian de lignes antérieures = 3
- 81,5% de réponses dont 46,3% de RC
- [85,4% de réponses dans la GVHc]

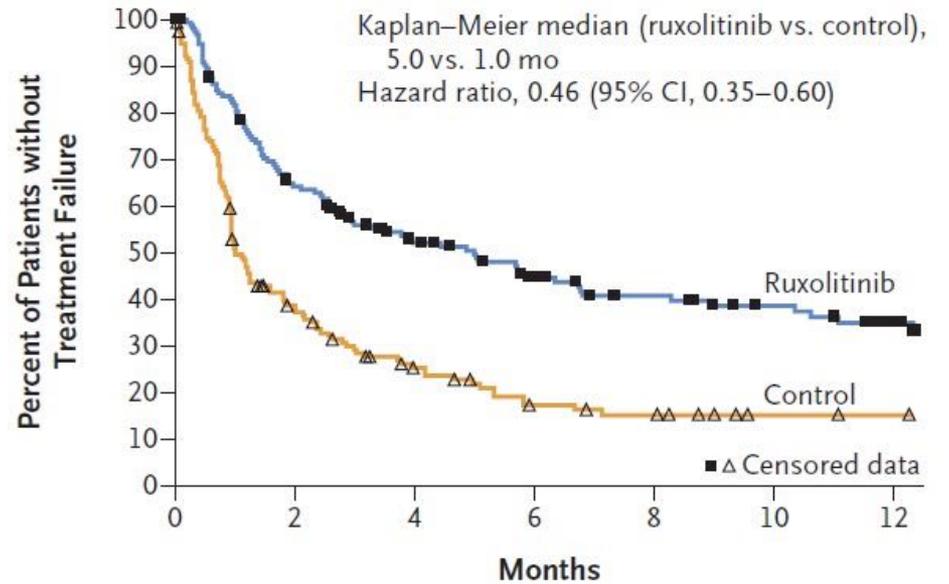


ORIGINAL ARTICLE

# Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease



Failure-free Survival



# GVHc : traitement

- Incidence cumulée de GVHc nécessitant un traitement systémique = 30 à 40%
- Standard = corticoïdes 1 mg/kg/j + ciclosporine
- Importance des traitements topiques (muqueuses +++)
- Prise en charge multi-disciplinaire

# GVHc : traitement de 2<sup>ème</sup> ligne

Table 6. Agents used for secondary treatment of chronic GVHD\*

Treatment	% Overall response*	Survival
ECP	65-70	70%-78% at 1 y
Rituximab	66-86	72% at 1 y
Imatinib	22-79	75%-84% at 1.5 y
Pentostatin	53-56	34%-60% at 1-3 y
Mesenchymal stem cells	50-74	78% at 2 y
Mycophenolate mofetil	26-64	67%-96% at 1 y
mTOR inhibitor	76	72% at 3 y
Interleukin-2	52	Not reported
<b>Other therapies summarized in other reviews**</b>		
Calcineurin inhibitor		
High-dose methylprednisolone		
Methotrexate		
Thalidomide		
Hydroxychloroquine		
Clofazimine		
Thoracoabdominal irradiation		
Alectcept		
Infliximab		
Etanercept <sup>70</sup>		

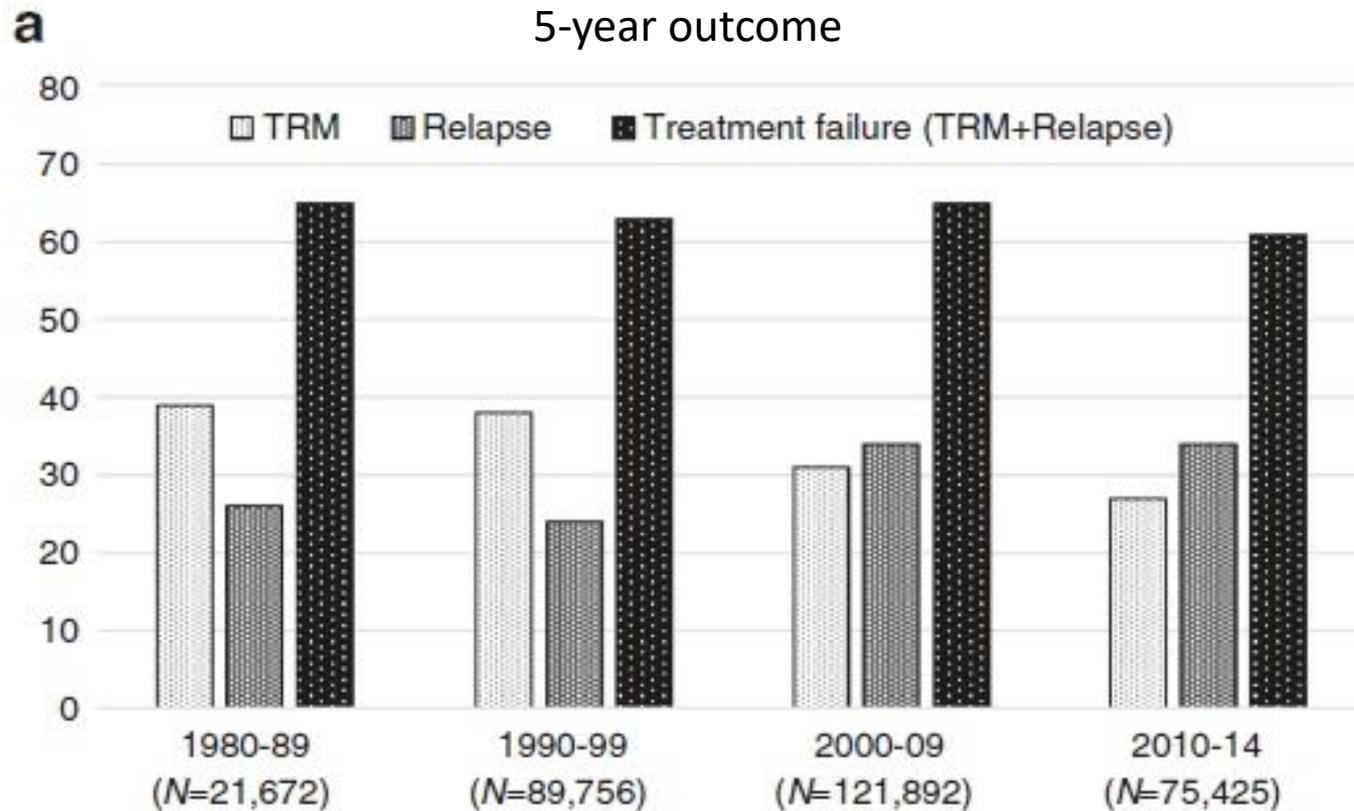
mTOR, mammalian target of rapamycin.

\*Simplified from Inamoto and Flowers<sup>36</sup>; see Flowers et al,<sup>35</sup> Wolff et al,<sup>63</sup> and Flowers and Deeg<sup>64</sup> for other reviews.

\*\*20%-82% overall response rates reported.

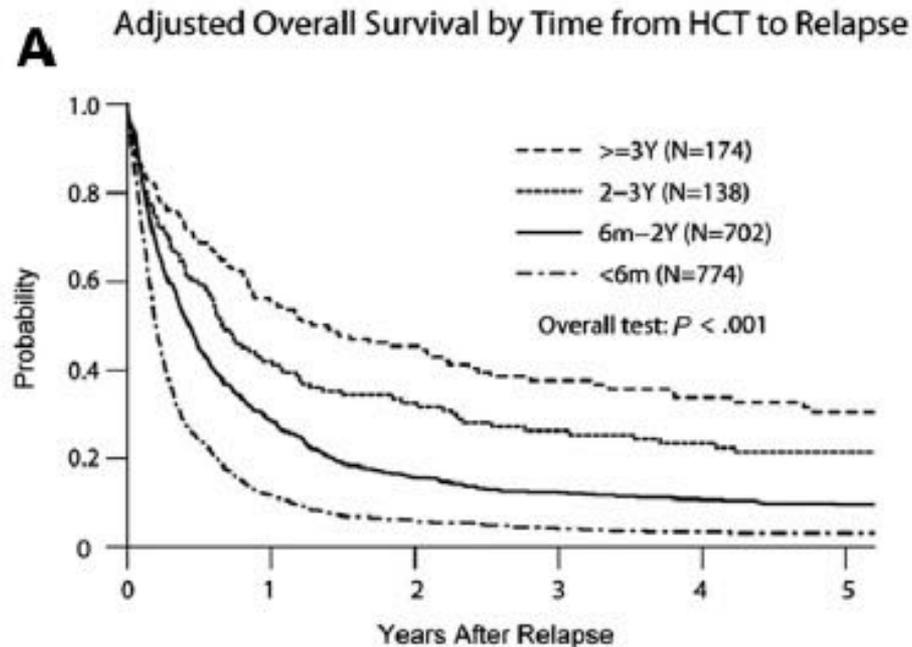
**RECHUTE**

# Rechute post-allogreffe



# Rechute post-allogreffe (LAM)

- Délai médian = 7 mois
- RC chez seulement 29% des patients
- Survie à 1 an = 23%
- Importance +++ du délai de survenue de la rechute



# Rechute post-allogreffe

- Options thérapeutiques
  - Baisse de l'immunosuppression
  - Réinjection des lymphocytes du donneur (DLI)
  - Chimiothérapie
  - Thérapeutiques ciblées (midostaurine, sorafenib,...)
  - Agents hypométhylants (Vidaza)
  - Inhibiteurs des points de contrôle immunologiques (anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-CTLA-4)
  - 2<sup>ème</sup> greffe

# DLI

## RAPID COMMUNICATION

### **Donor Leukocyte Transfusions for Treatment of Recurrent Chronic Myelogenous Leukemia in Marrow Transplant Patients**

By H.J. Kolb, J. Mittermüller, Ch. Clemm, E. Holler, G. Ledderose, G. Brehm, M. Heim, and W. Wilmanns

**Three patients with hematologic relapse after bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia were treated with interferon  $\alpha$  and transfusion of viable donor buffy coat. All had complete hematologic and cytogenetic remission, which persisted 32 to 91 weeks after treatment. In two patients graft-versus-host disease devel-**

**oped and was treated by immunosuppression. These results are an example of adoptive immunotherapy without cytoreductive chemotherapy or radiotherapy in human chimeras.**

**© 1990 by The American Society of Hematology.**

Littérature pauvre : peu d'études, faibles effectifs, hétérogénéité des cohortes, peu d'études prospectives...

# Rationnel

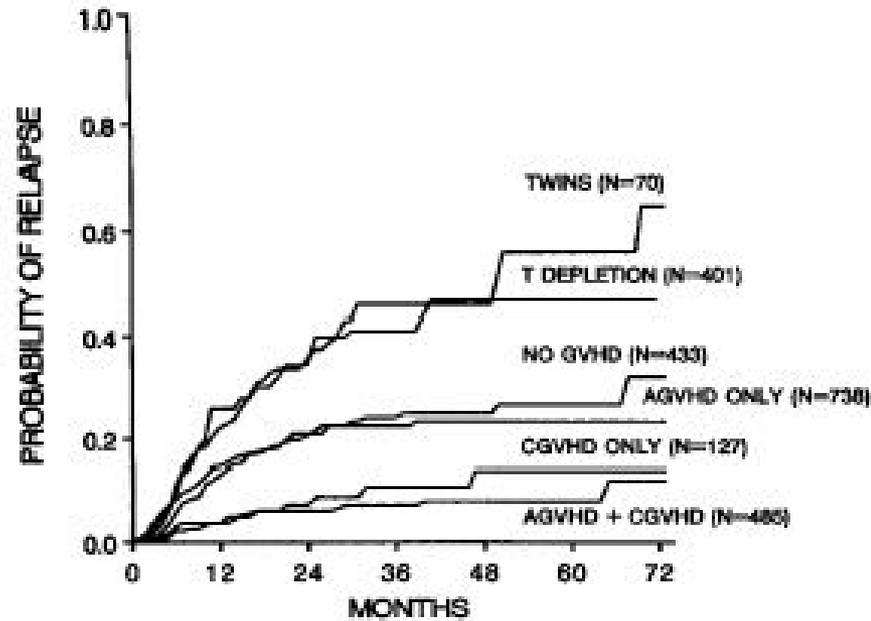


Fig 1. Actuarial probability of relapse after bone marrow transplantation for early leukemia according to type of graft and development of GVHD.

# Indications

- Traitement de la rechute post-allogreffe : DLI thérapeutique
  - Chimérisme mixte, MRD+ : DLI pré-emptive
  - DLI prophylactique (hémopathie à haut risque)
- Importance d'une intervention précoce +++
- Dépend de la disponibilité et de la volonté du donneur!

# Réponse aux DLI selon l'hémopathie

- LMC en phase chronique +++
- Hémopathies lymphoïdes indolentes, LCM, HL
- Résultats moins bons dans LAM, LAL, LNH agressifs, MM

# Réponse aux DLI selon l'hémopathie

Table 1. Efficacy and toxicity of DLIs in hematological malignancy (selected series).

Disease/study author	Patient number	Cell dose ( $\times 10^8/\text{kg}$ )	CR post DLI (%)	GvHD (acute > grade II/ chronic, extensive) (%)
CML/Kolb <i>et al.</i> [23]	3	4.40 – 7.40	100	66.6
CML/van Rhee <i>et al.</i> [30]	14	0.70 – 5.30	57	28a/28c
CML/Collins <i>et al.</i> [33]	56	0.50 – 3.62	100 (Cy)/73 (H)/33 (A)	46a/21c*
CML/Porter <i>et al.</i> [75]	25	0.005 – 5.21 <sup>‡</sup>	46	28a/12c
AML/Kolb <i>et al.</i> [32]	23	0.10 – 7.83 <sup>‡</sup>	29	41*
AML/Shiobara <i>et al.</i> [35]	32	0.01 – 7.40 <sup>‡</sup>	25	34a/33c*
AML/Schmid <i>et al.</i> [72]	171	0.001 – 2.250	35	43a/46c
AML/Porter <i>et al.</i> [75]	23	0.001 – 31.8	35	35a/17c
ALL/Kolb <i>et al.</i> [32]	22	0.30 – 11	0	41*
ALL/Collins <i>et al.</i> [33]	15	0.50 – 6.20 <sup>‡</sup>	18	46a/32c*
ALL/Shiobara <i>et al.</i> [35]	30	0.01 – 11.3 <sup>‡</sup>	20	34a/33c*
NHL/Russell <i>et al.</i> [76]	17	0.05 – 1	10	44a/89c
NHL/Bloor <i>et al.</i> [78]	17	0.01 – 1	76	15a/31c
NHL/Bishop <i>et al.</i> [80]	5	0.1 – 1	50	50
HL/Peggs <i>et al.</i> [85]	14	0.01 – 1	57	-
MM/Collins <i>et al.</i> [33]	5	1.63 – 5.53 <sup>‡</sup>	50	46a/32c*
MM/van de Donk <i>et al.</i> [95]	63	0.01 – 3	12	22a/43c
MM/Lokhorst <i>et al.</i> [96]	13	0.01 – 3.30	31	62a/15c

# DLI : quelle dose?

- La dose optimale reste à définir dans la plupart des hémopathies
- LMC : corrélation avec le stade de la maladie et le type de donneur
  - Besoin de doses plus faibles ( $<10^7$  cellules CD3<sup>+</sup>/kg) si rechute moléculaire ou cytogénétique ou si donneur phéno vs rechute hématologique ou donneur géno
- Le délai entre la greffe et la DLI semble influencer la probabilité de développer une GVH (et un effet GVL!)
- Autres facteurs influençant le déclenchement de l'alloréactivité : F→M, âge du receveur, mismatch (HLA ou mHAg)

## Effets « indésirables »

- GVH aiguë (environ 30% des pts) et chronique (50%)
  - Aplasie médullaire (5-10%; historiquement 20% chez pts avec LMC et rechute hématologique)
- Administration en escalade de dose +++ (même taux de rémission mais moins de GVH p/r à « bulk dose »)

# Exemples d'escalades de doses

	Rechute	MRD+/Prophylaxie	Chimérisme partiel
Fréquence	/6-8 semaines	/8 semaines	/8 semaines
Géno ou phéno 10/10	$1 \times 10^7$ CD3/kg $5 \times 10^7$ CD3/kg $1 \times 10^8$ CD3/kg	$5 \times 10^6$ CD3/kg $1 \times 10^7$ CD3/kg $5 \times 10^7$ CD3/kg	$1 \times 10^6$ CD3/kg $5 \times 10^6$ CD3/kg $1 \times 10^7$ CD3/kg
Mismatch 9/10	$1-5 \times 10^6$ CD3/kg $5 \times 10^6$ à $1 \times 10^7$ CD3/kg $1 \times 10^7$ à $1 \times 10^8$ CD3/kg	$1 \times 10^6$ CD3/kg $5 \times 10^6$ CD3/kg $1 \times 10^7$ CD3/kg	$0,5-1 \times 10^6$ CD3/kg $1,5 \times 10^6$ CD3/kg $0,5-1 \times 10^7$ CD3/kg

# Challenges!

- *Diminuer la GVH en préservant l'effet GVL*
- *Augmenter l'effet GVL*

# Conclusions

- Immunothérapie principalement pour des hémopathies malignes
- Les cellules souche hématopoïétique (CSH) correspondent à une sous-population très minoritaire de progéniteurs immatures multipotents (différentiation et auto-renouvellement)
- Les molécules du CMH sont des protéines spécifiques membranaires se trouvant sur les cellules présentatrices d'antigènes peptidiques
- le système CMH (HLA) est polyallélique, codominant et transmis en bloc
- 3 sources de greffon: MO, CSP, USP
- déroulement d'une allogreffe
- Complications principales: infectieuses et immunologiques
- GVH aigue et chronique
- Traitements immunosuppresseurs : 3 signaux et anti-prolifératif