

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:

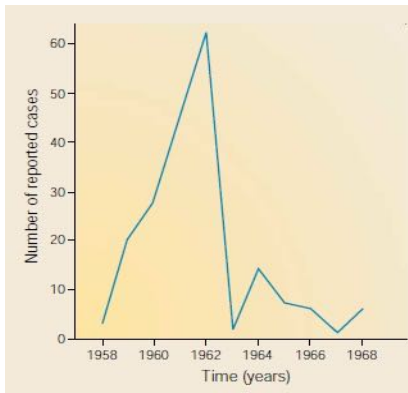
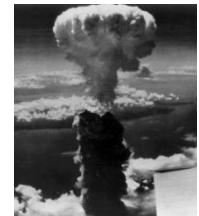
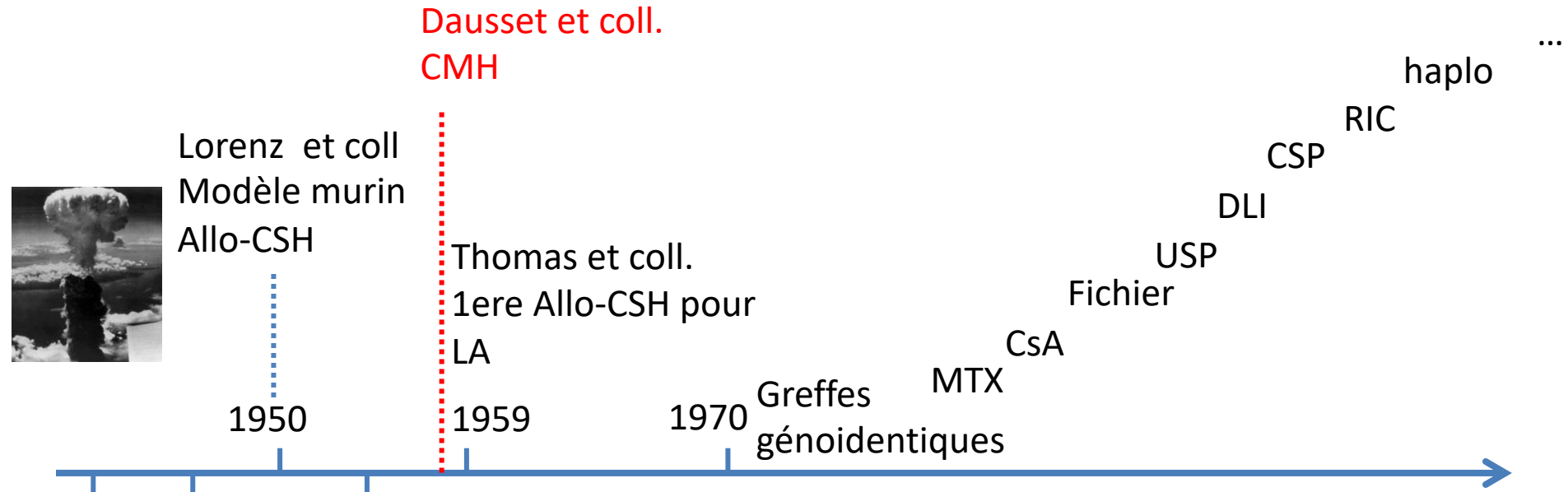
détruire la moelle osseuse du receveur → la reconstituer avec un greffon prélevé sur un donneur compatible

Effet bénéfique:
contrôle anti-tumoral:
GVL ou GVT

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

Thérapie cellulaire anti-tumorale

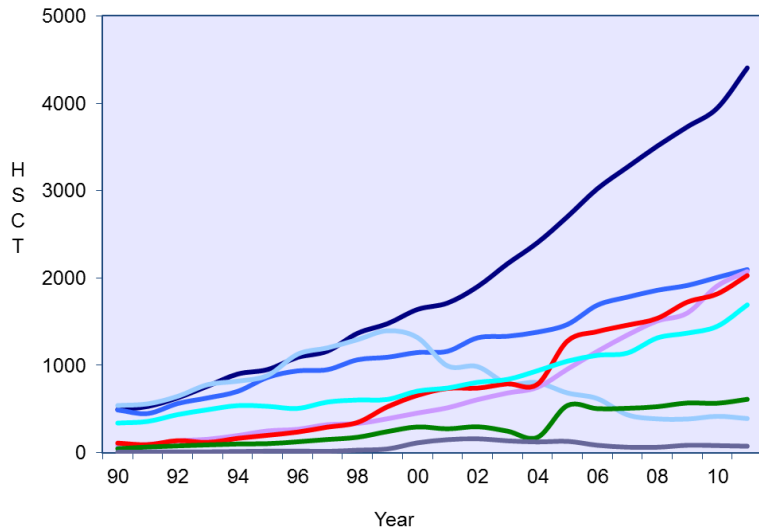
Historique



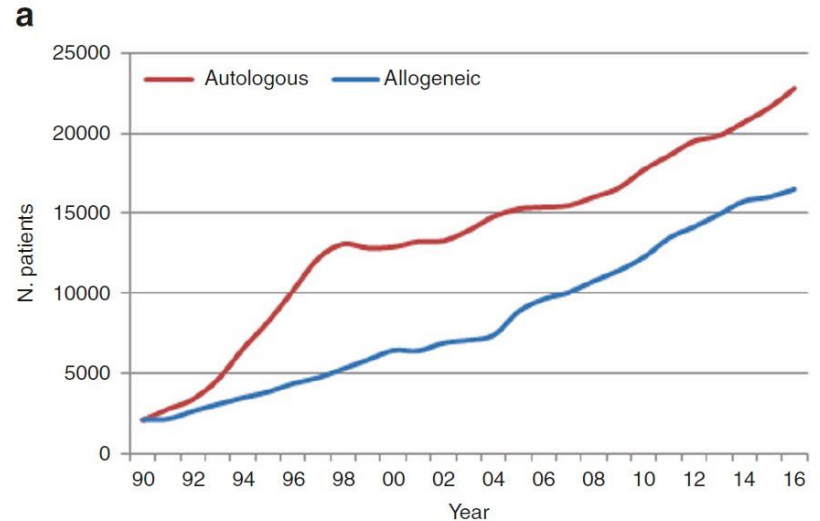
**Non prise, rejet
« maladie secondaire »**

Historique

→ constante augmentation des procédures d'allogreffe de CSH

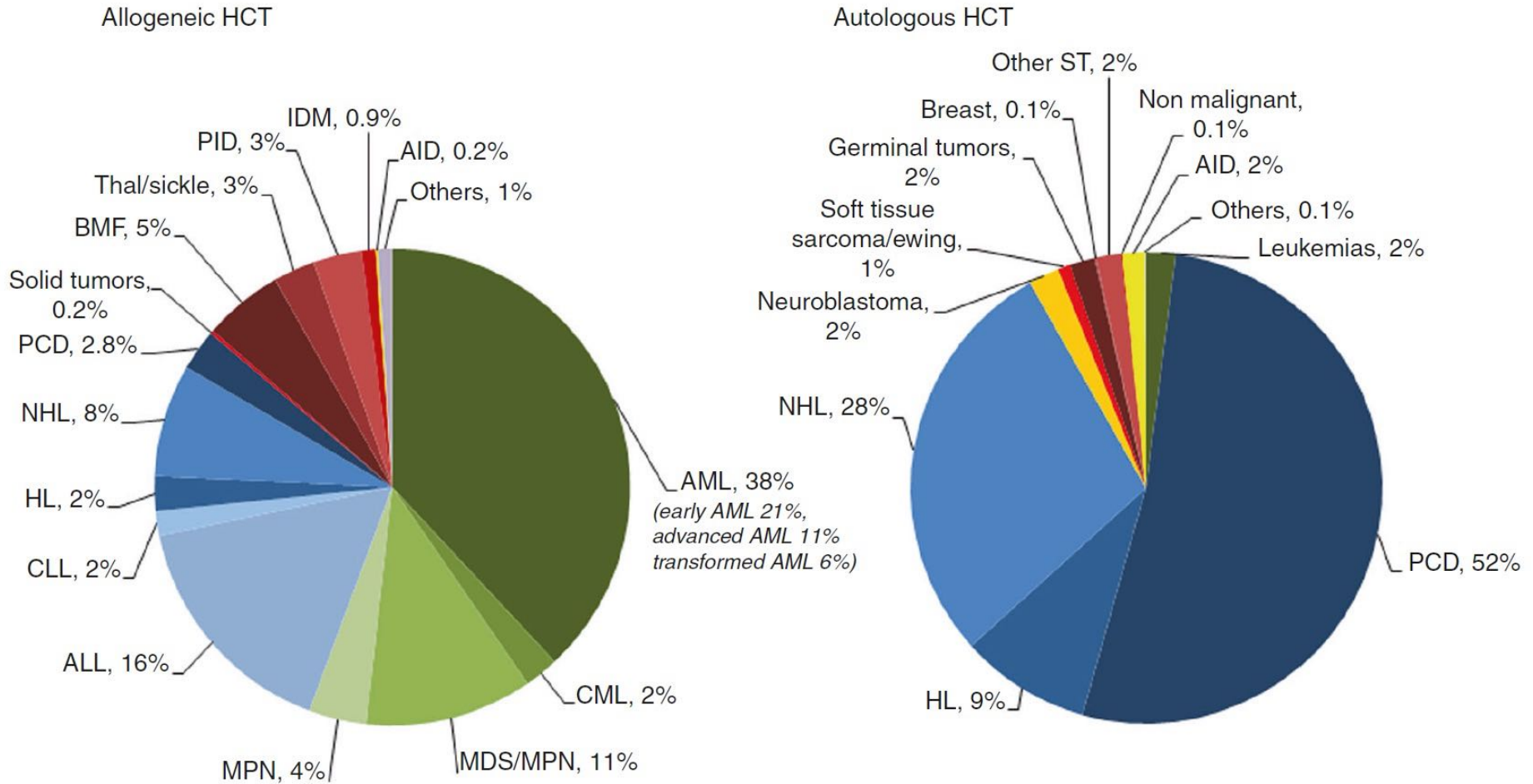


- Leucémie aiguë méloblastique
- Leucémie aiguë lymphoblastique
- Leucémie myéloïde chronique
- Sd myéloprolifératif/myélodysplasique
- Lymphome
- Dyscrasie plasmocytaire
- Tumeur solide
- Pathologie non maligne



Rapports de l'EBMT

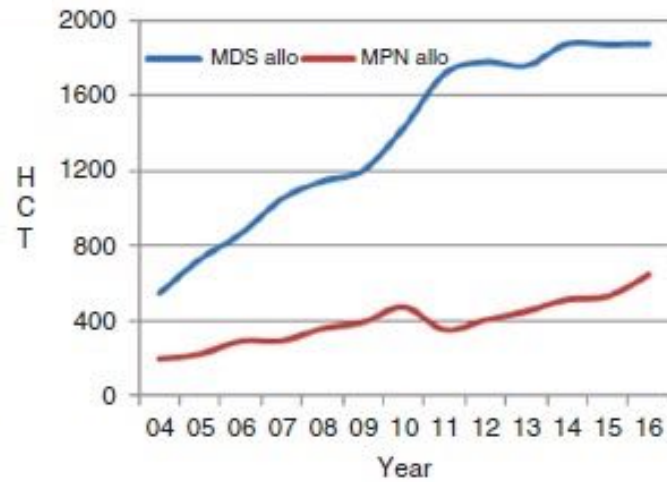
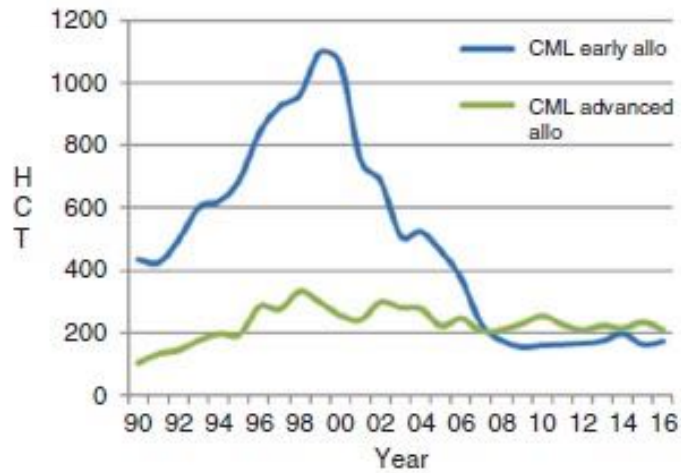
Indications



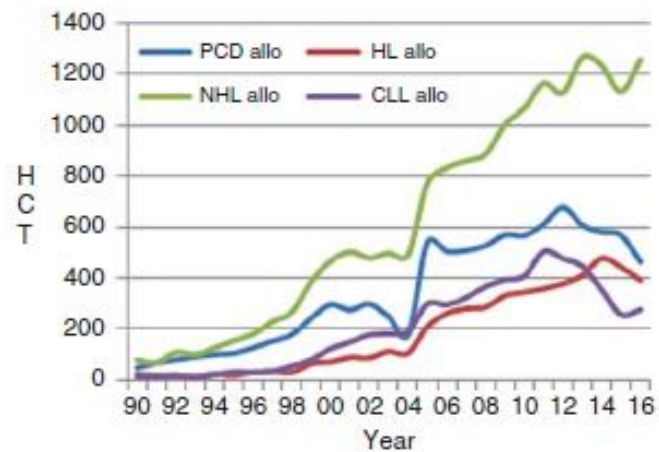
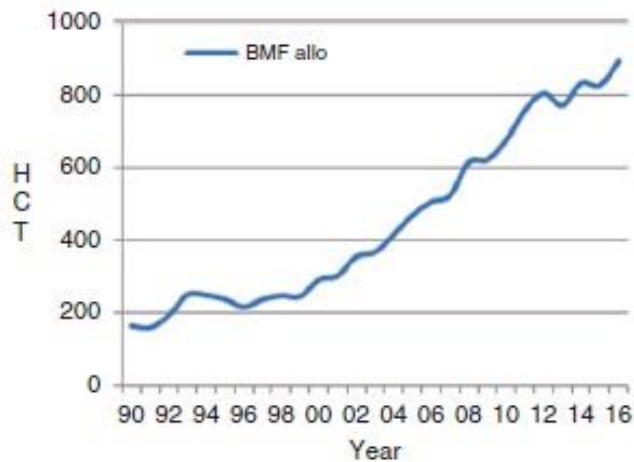
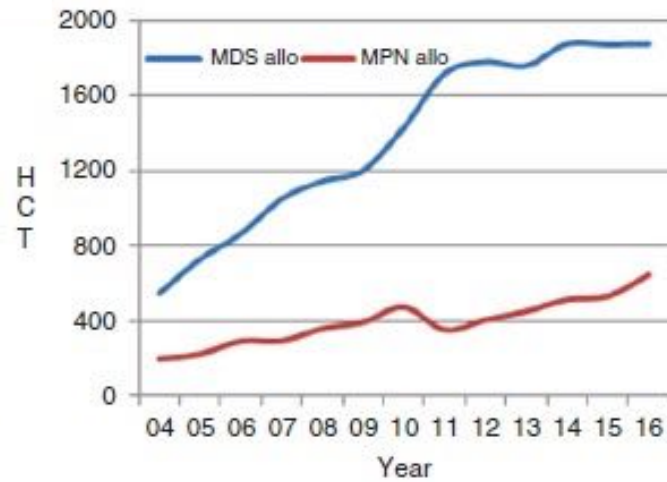
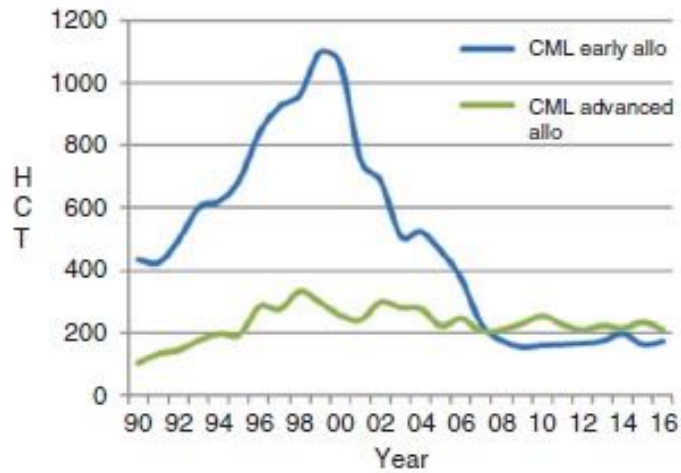
Indications

- 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

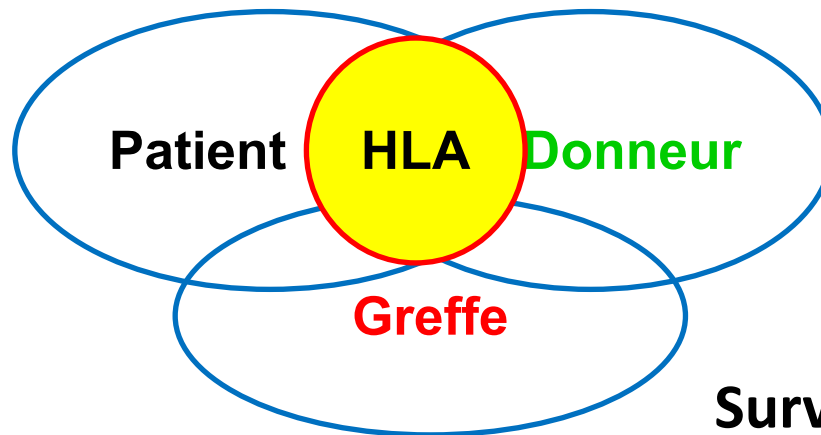


Recherche du donneur (1)



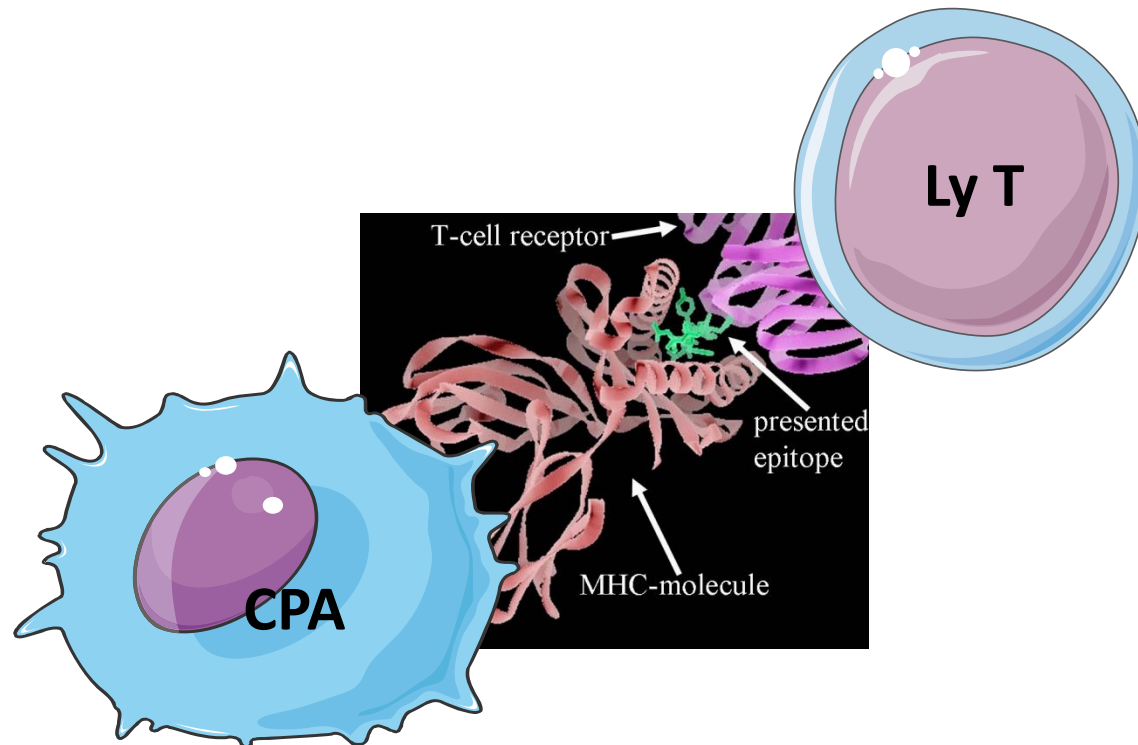
1. Compatibilité HLA → identité complète si possible

- 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

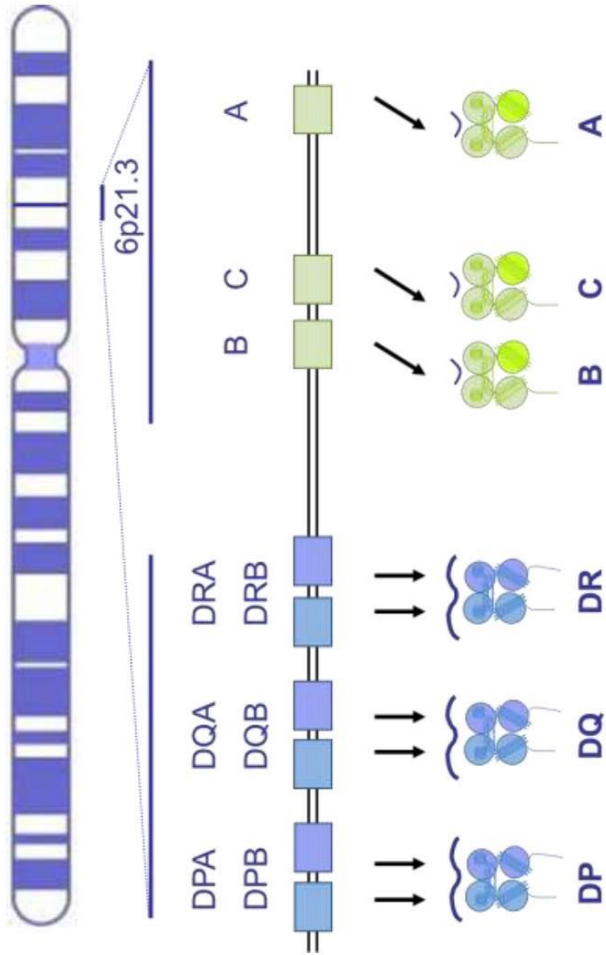
-À l'origine de sa découverte (Jean Dausset 1958, prix Nobel 1980) : le rejet de greffe

-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

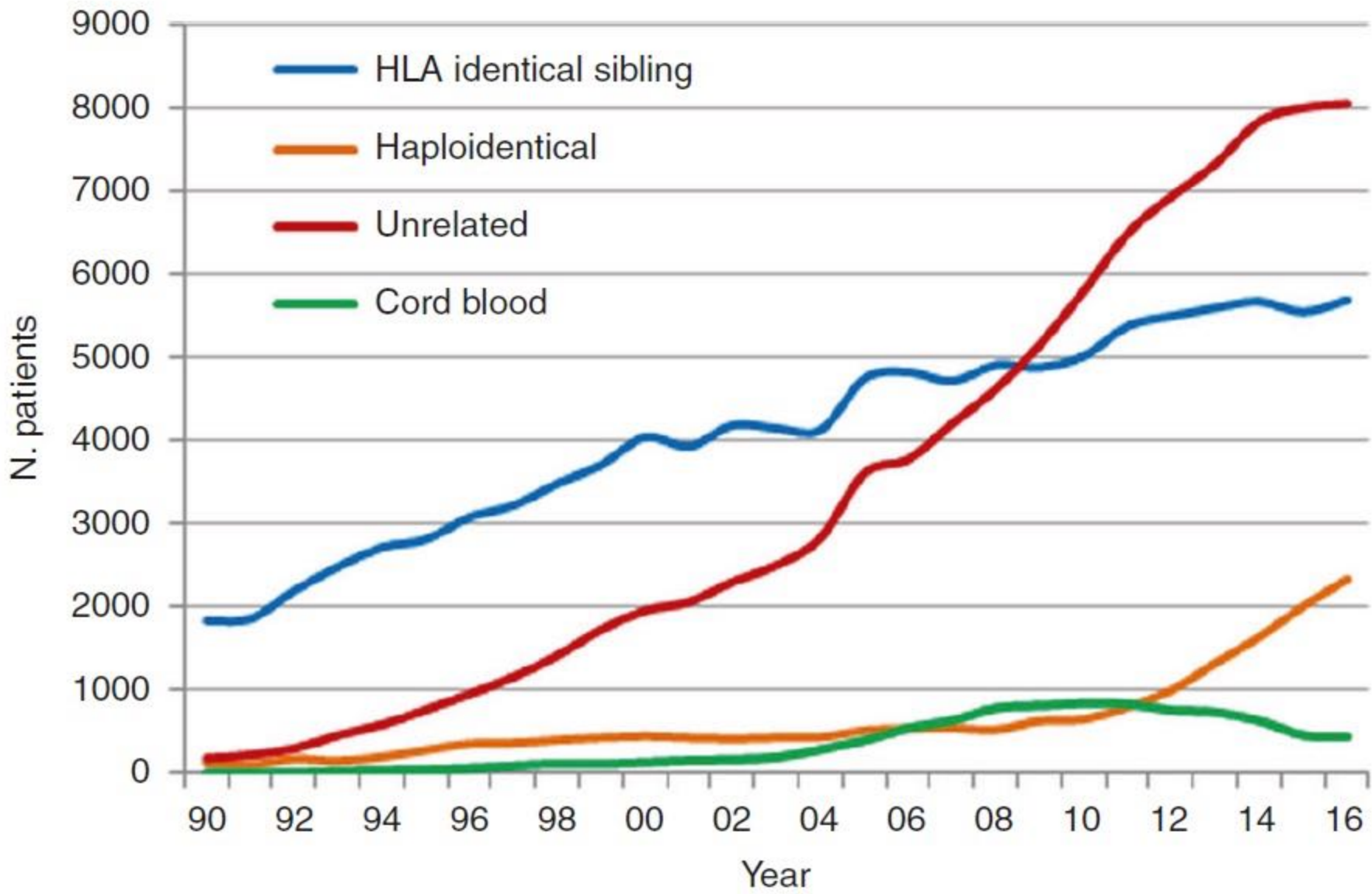
3. Age

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

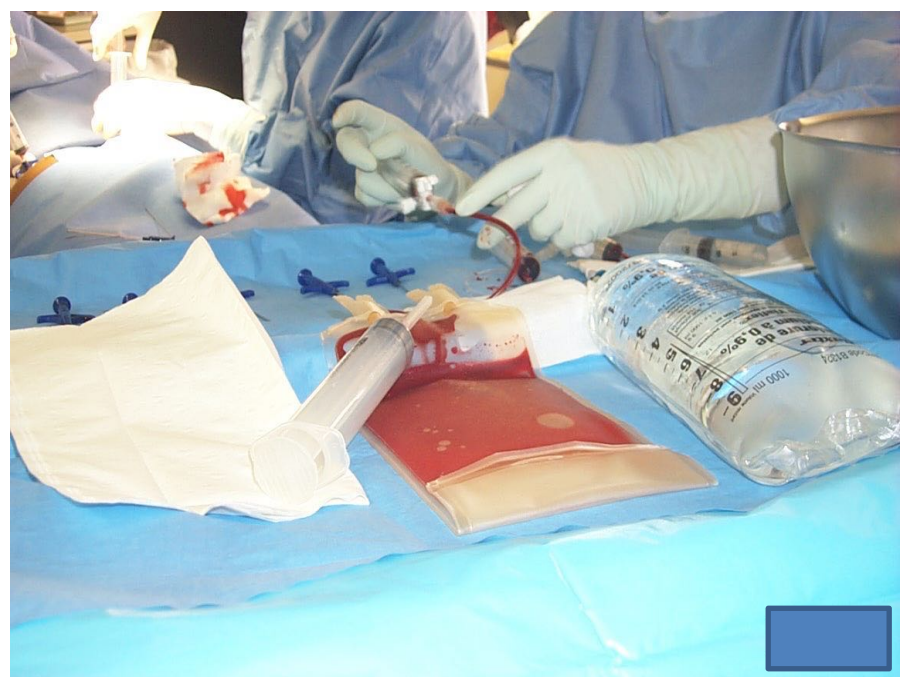


2. Cellules souches périphériques



3. Sang de cordon placentaire

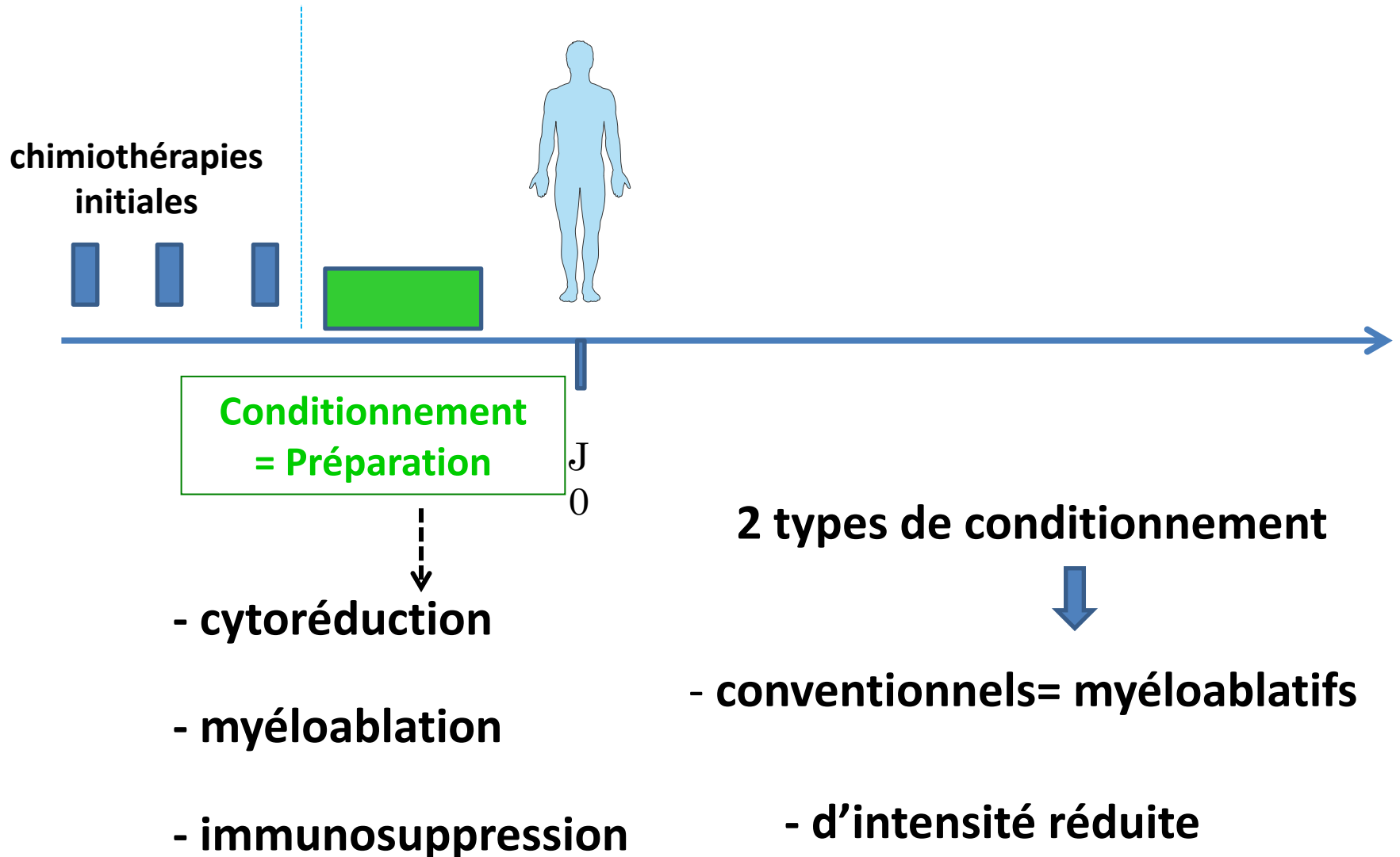




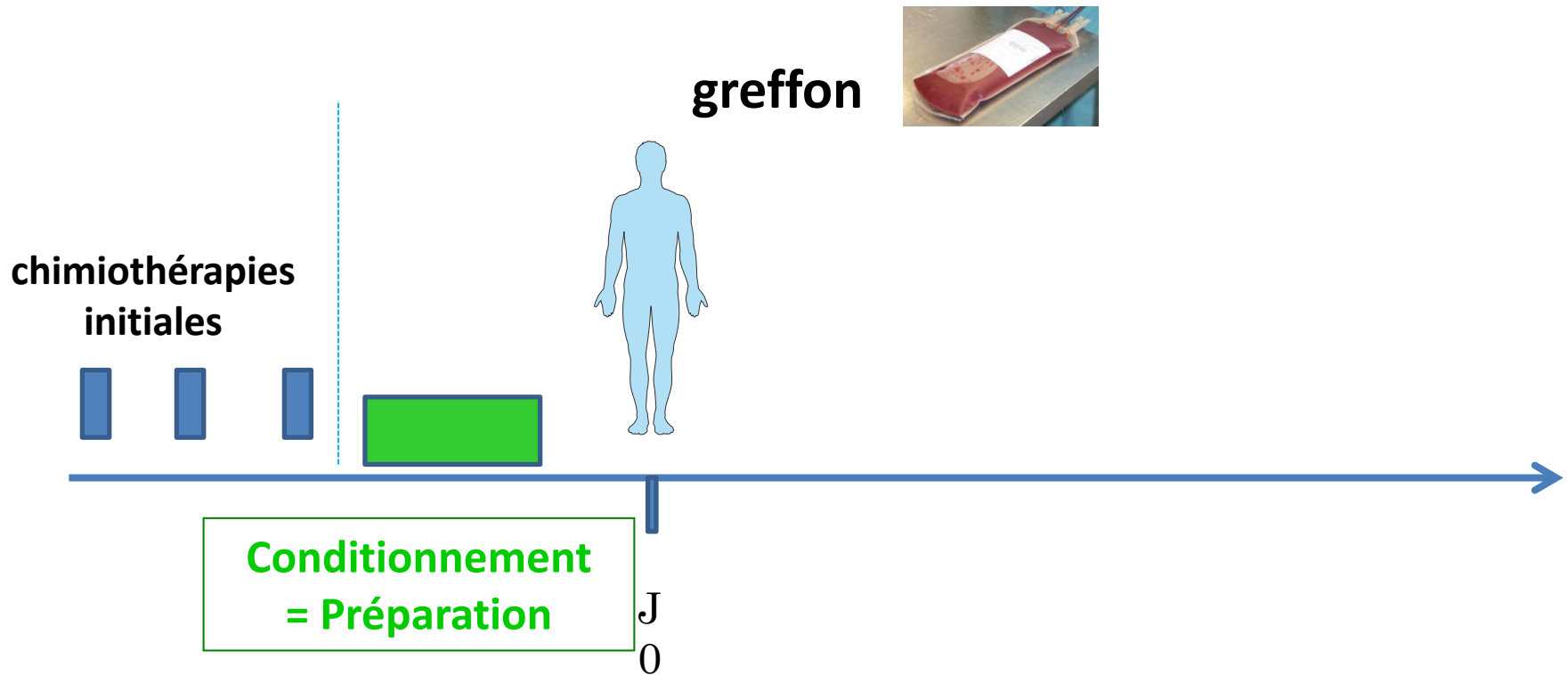


Etapes de l'allogreffe

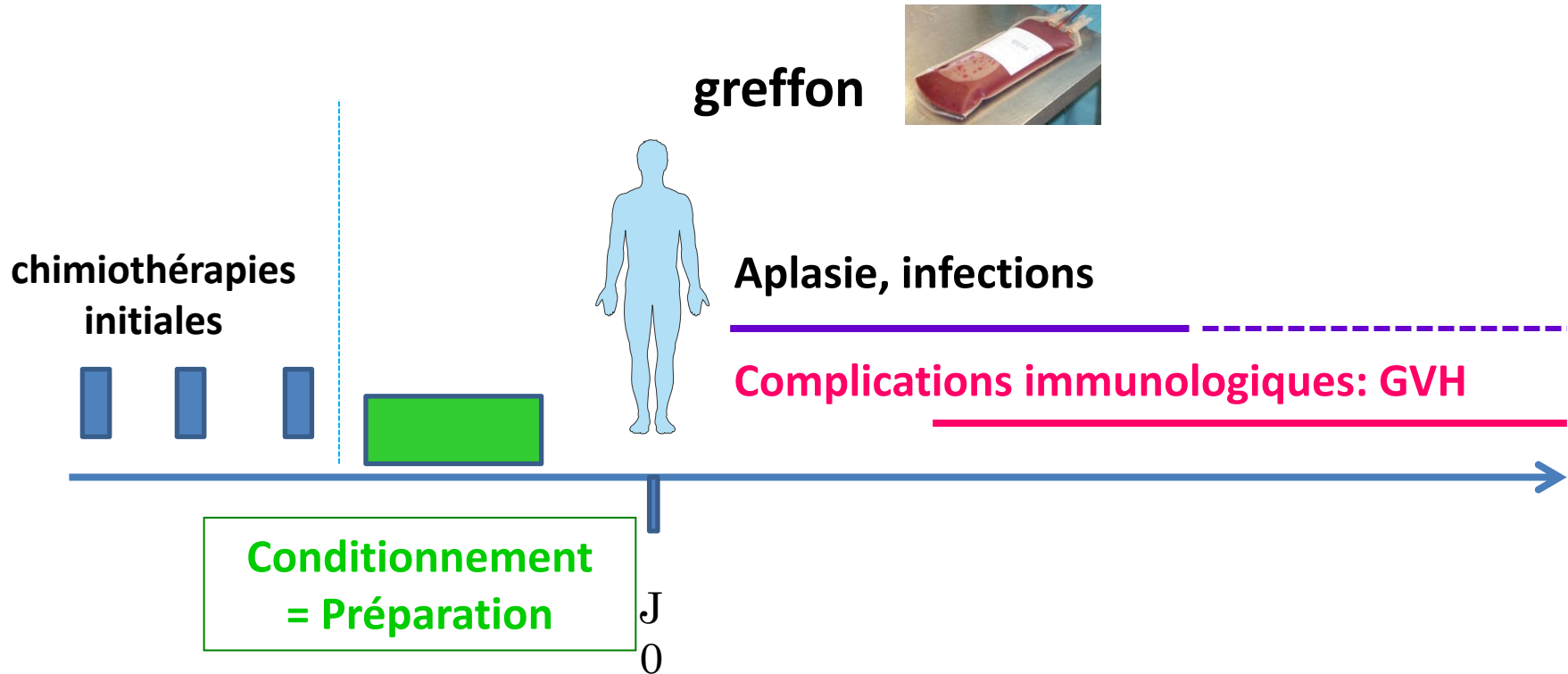
Etapes de l'allogreffe



Etapes de l'allogreffe



Etapes de l'allogreffe



Conditionnements

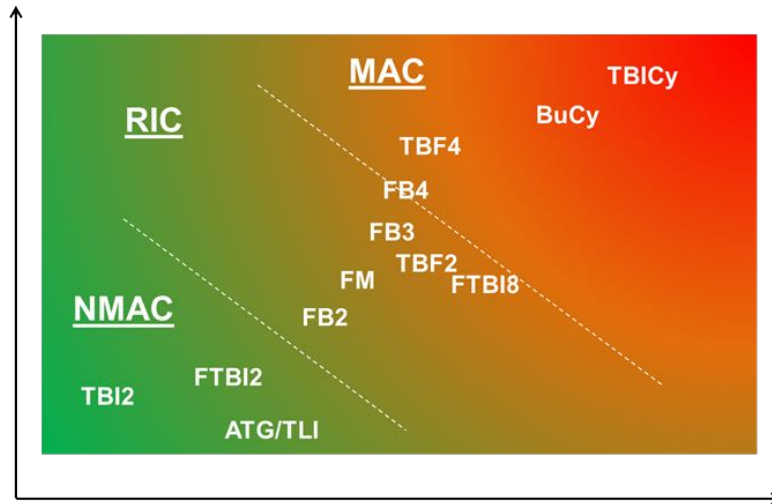
Le dogme du conditionnement à la greffe

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

→ irradiation corporelle totale

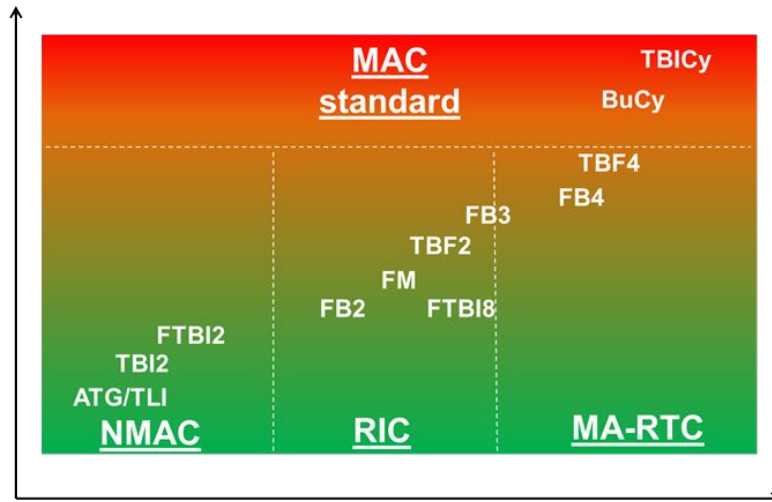
- Dans les années 90: 4 études randomisées ont comparé l'ICT au busulfan oral, en association au cyclophosphamide, montrant que globalement, l'utilisation du busulfan était une alternative acceptable à l'ICT
- Puis busulfan en IV
- **Conditionnements myéloablatifs standards** de type cyclophosphamide + 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/m² 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/m² 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 ² /j) cyclophosphamide 60 mg/kg/j x 2 j
FB	fludarabine 30 mg/m ² /j x 4-5 j busulfan IV 3.2 mg/kg/j x 2-4 j (130 mg/m ² /j)
FM	fludarabine 30 mg/m ² /j x 5 j melphalan 140 mg/m ² /j x 1 j
FTBI	fludarabine 30 mg/m ² /j x 3-4 j irradiation corporelle totale 2 à 8 Gray
TBI2	irradiation corporelle totale 2 Gray
TBF	fludarabine 40 mg/m ² /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 ² /j)
ATG/TLI	SAL 1.5 mg/kg/j x 5/j irradiation lymphoïde totale 2 Gy

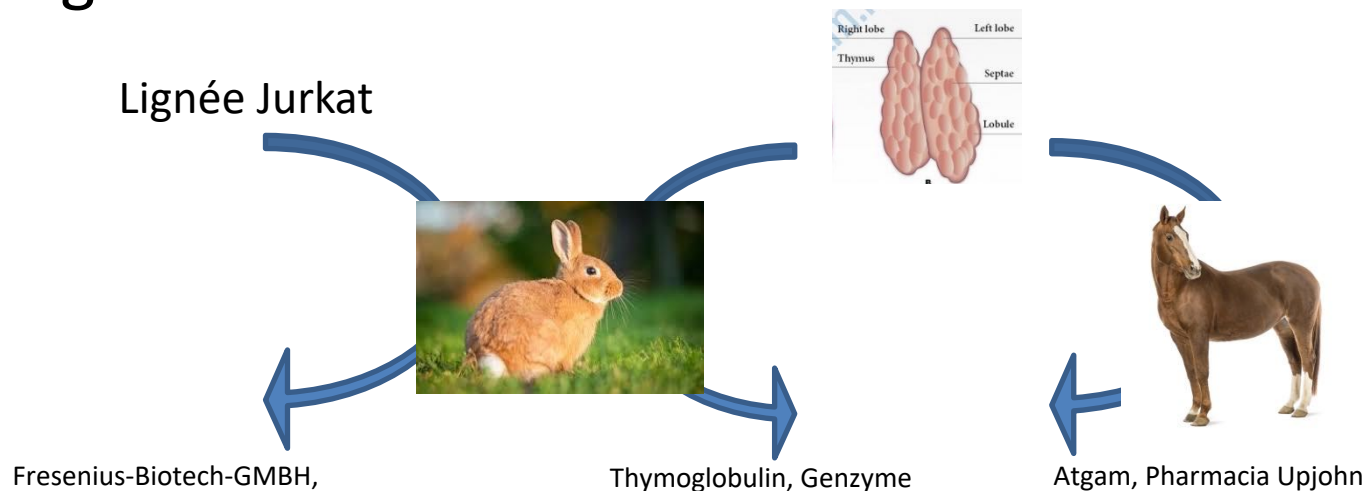
Choix du conditionnement et de la prophylaxie de la GVH

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)

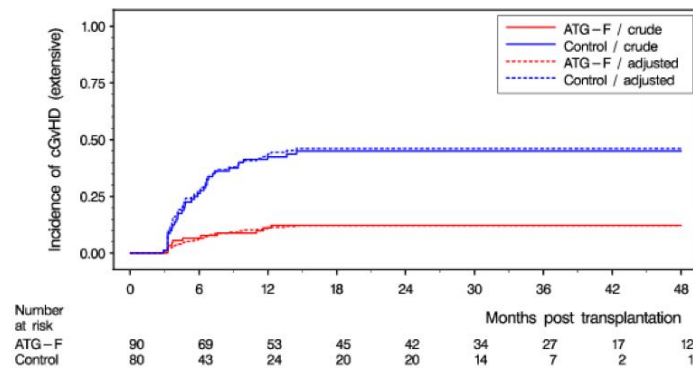
C'est une « vieille » molécule, utilisée initialement :

- 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

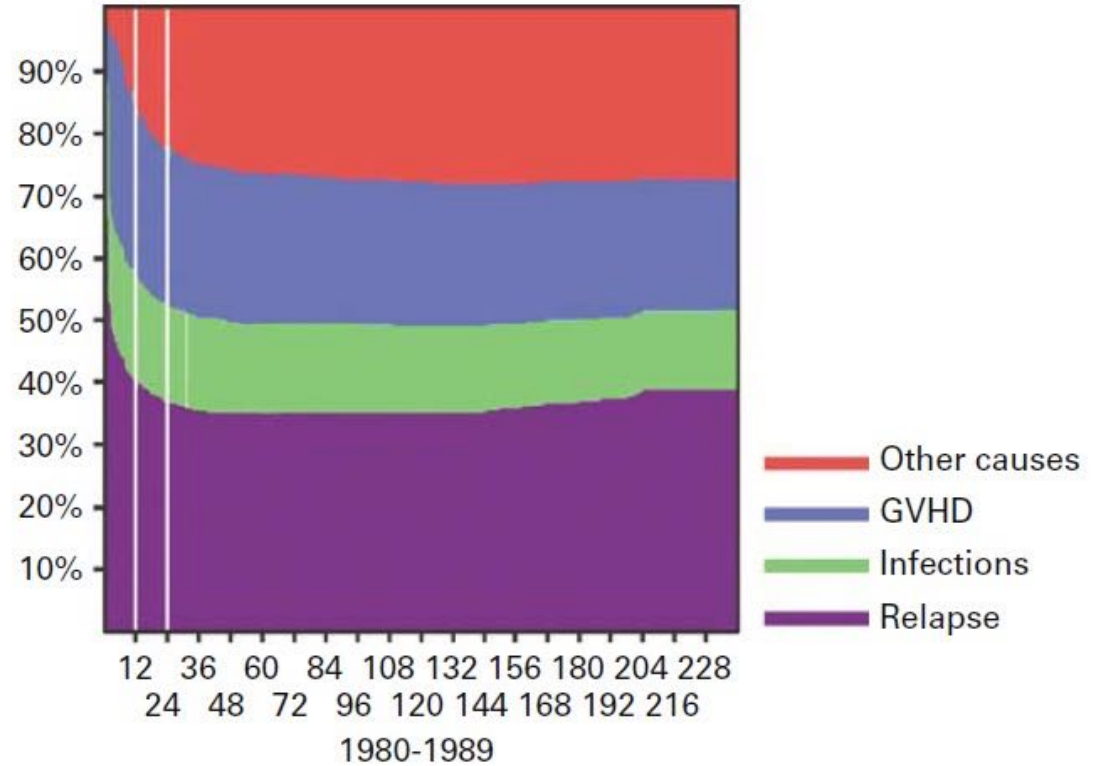
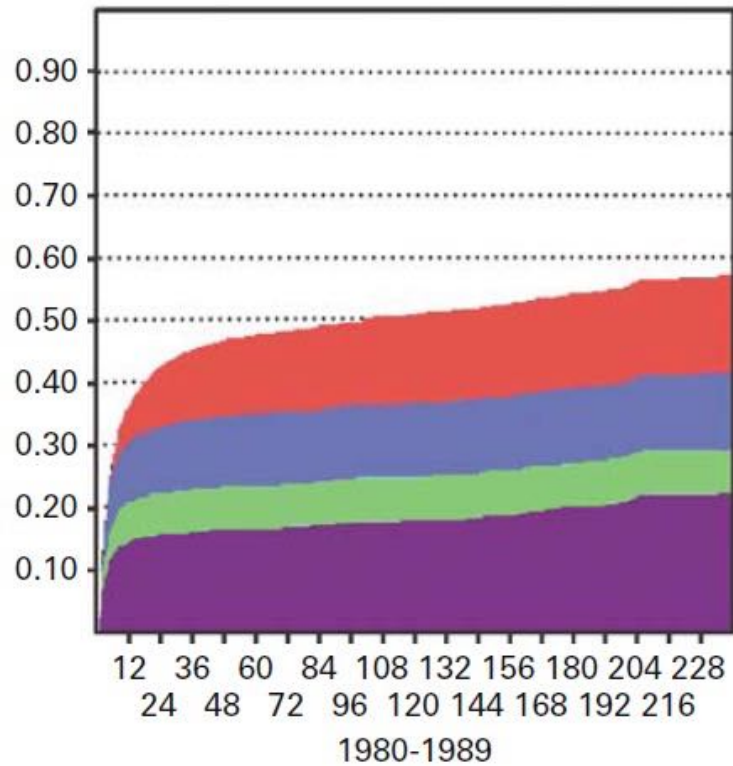
3-year CI, 12.2% to 45.0%; HR =0.20, p<0.0001

Socié et al, Blood 2011

Allogreffe de CSH

2^{ème} partie : complications
infections / GVH / rechute (DLI)

Décès post-allogreffe



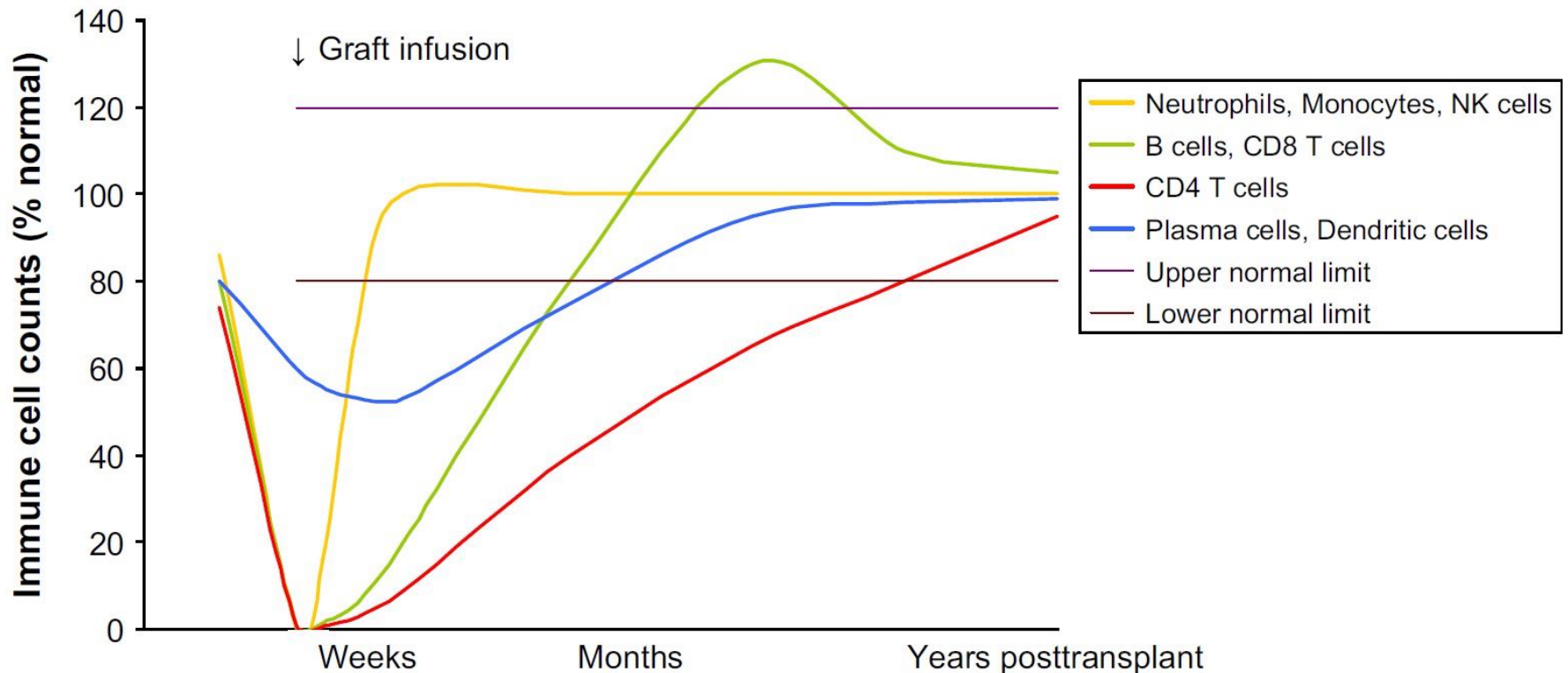
INFECTIONS

Infections post-allogreffe

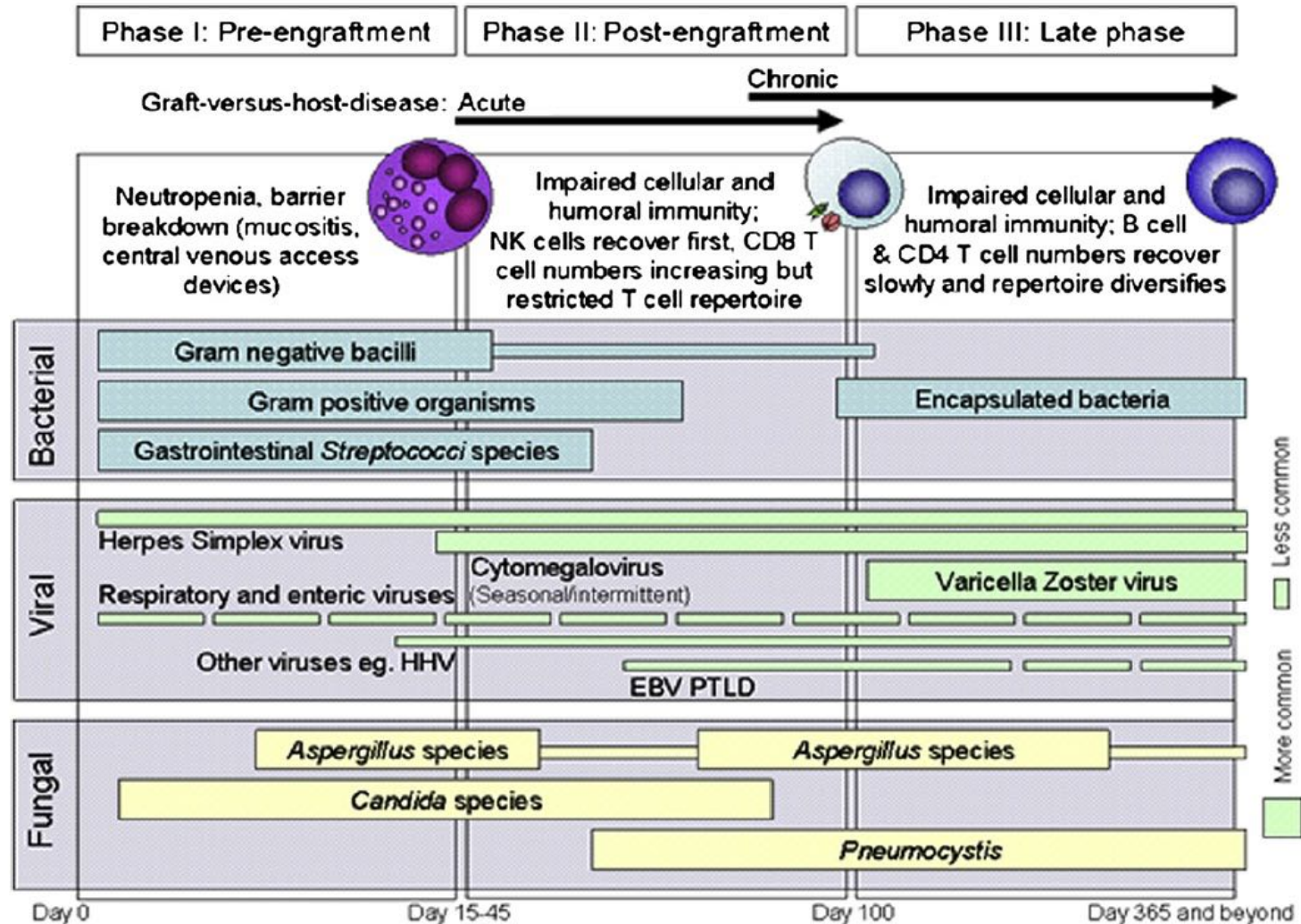
- Cause majeure de morbi-mortalité
- 11% des décès post-greffe
- 5% des greffés sont décédés d'infection à 10 ans
- Beaucoup de progrès récents : prévention, diagnostic, traitement
- Variété +++ des agents infectieux rencontrés
 - Bactéries (36% des décès d'origine infectieuse)
 - Virus (31%)
 - Champignons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

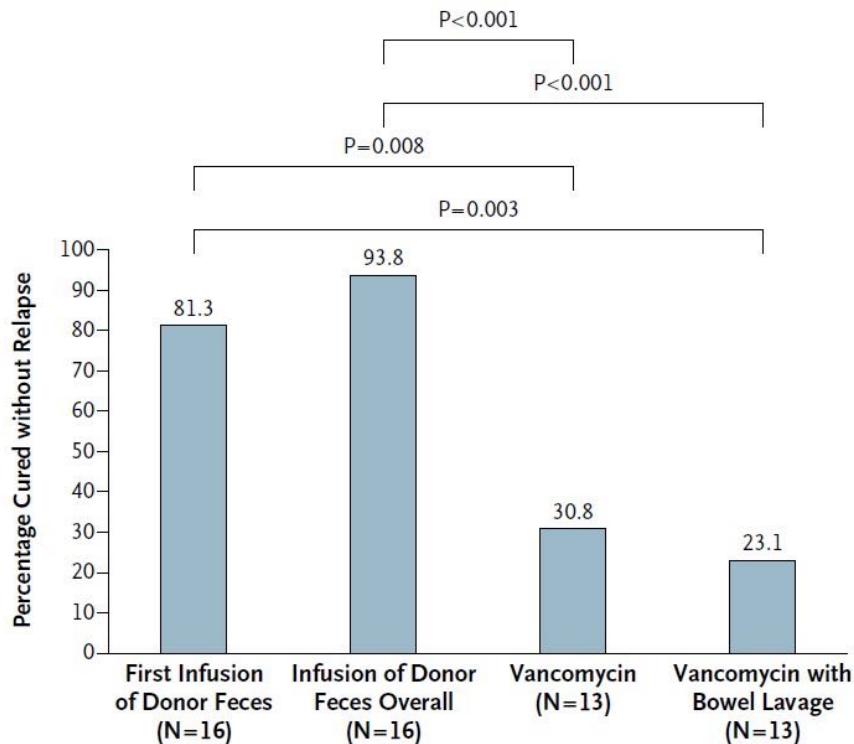
The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

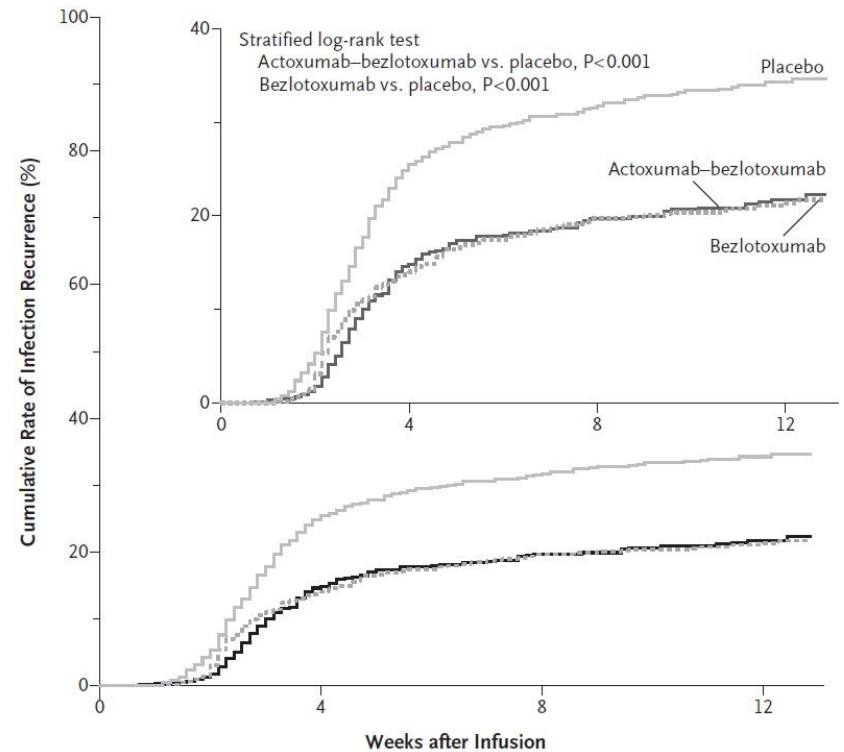
JANUARY 26, 2017

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

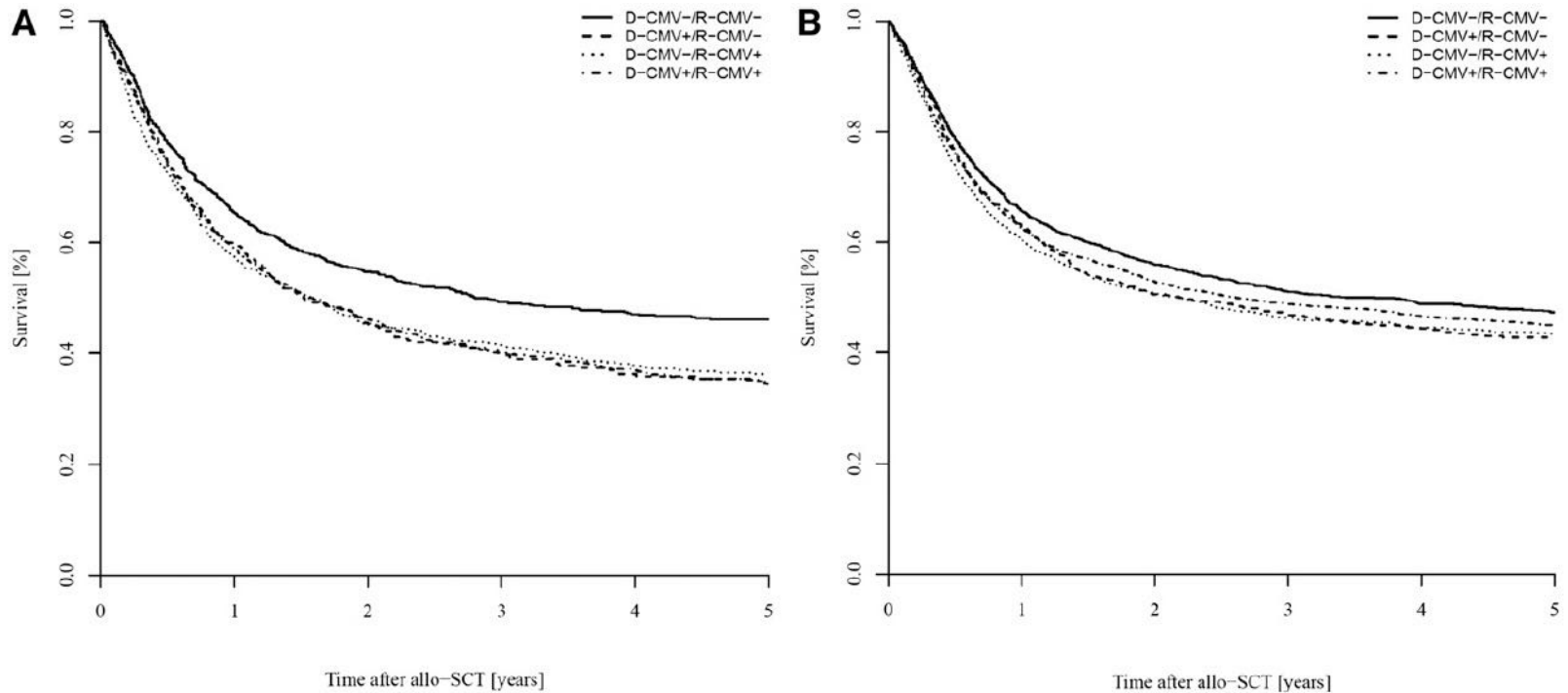
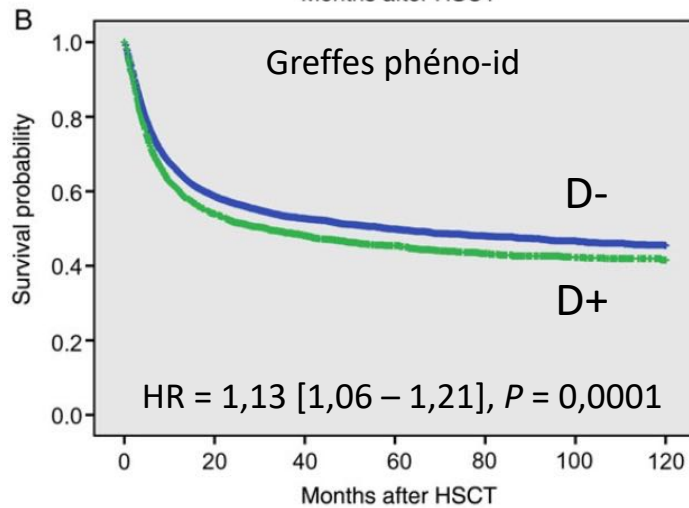
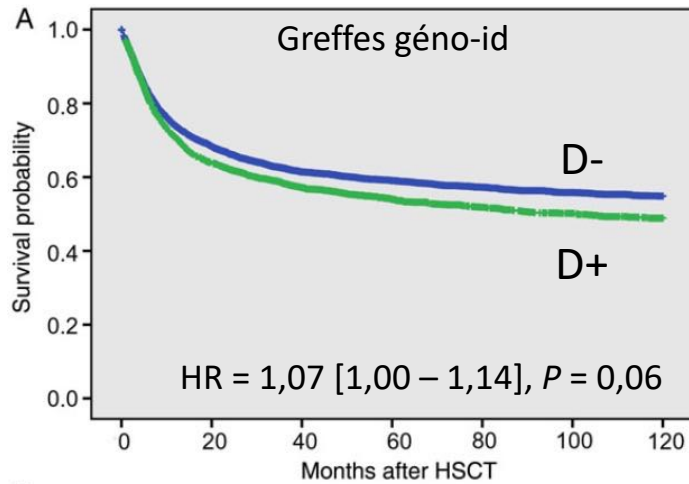


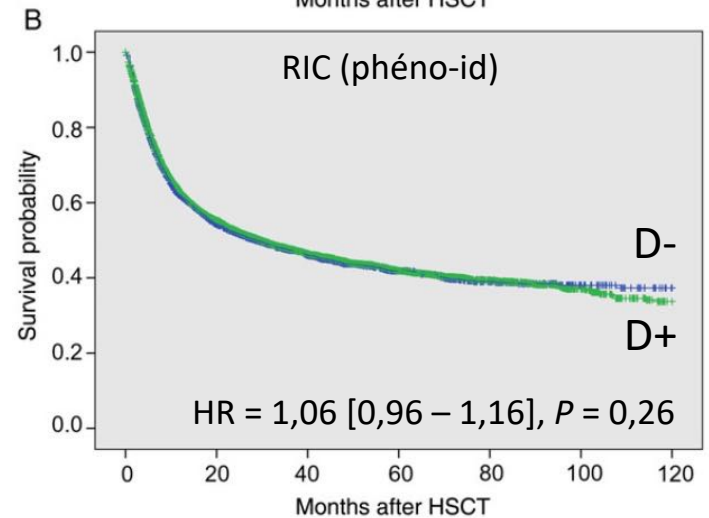
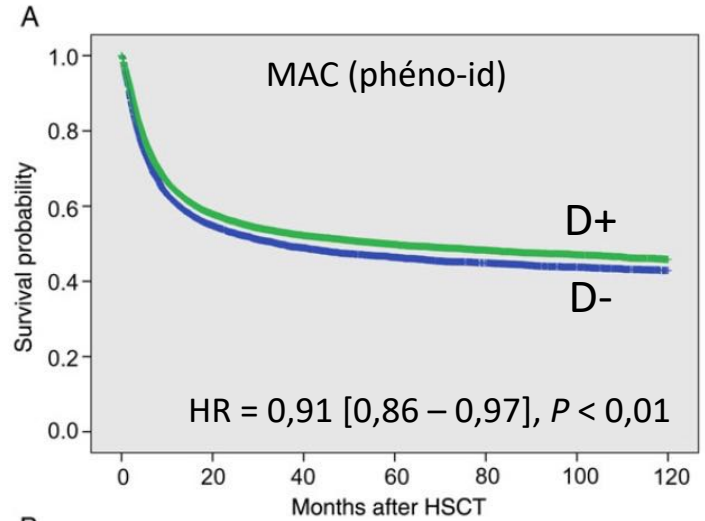
Figure 1. Impact of donor/recipient CMV serostatus on OS. Impact in (A) ALL vs (B) AML.

CMV

R-



R+



CMV

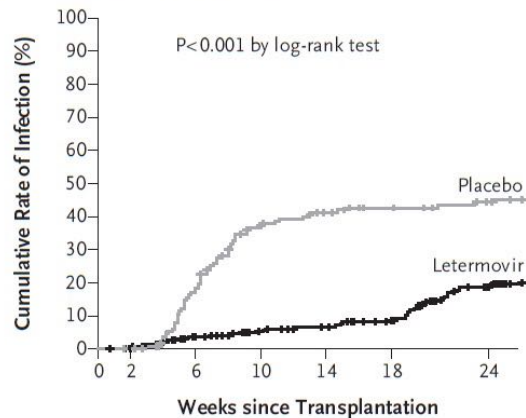
- Stratégie « classique » = pré-emptive
 - Traitement instauré devant un marqueur d'infection positif (PCR +++)
 - Surveillance hebdomadaire au moins jusqu'à J100
- Si PCR positive au-dessus d'un certain seuil (pas de consensus!)
 - Traitement par ganciclovir IV ou foscavir (AI ECIL)
 - Efficacité équivalente
 - 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^{ère} ligne
- Au-delà
 - Cidofovir
 - Thérapie cellulaire anti-virale

CMV

ORIGINAL ARTICLE

Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation

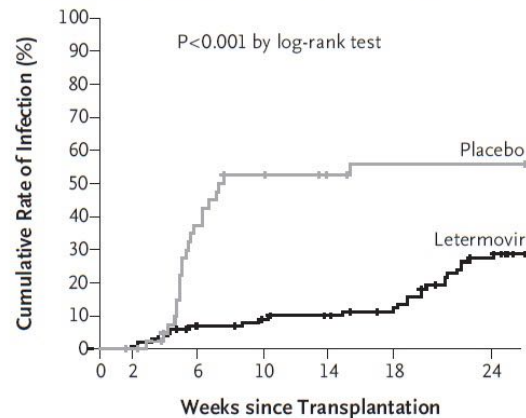
A Clinically Significant CMV Infection



No. at Risk

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

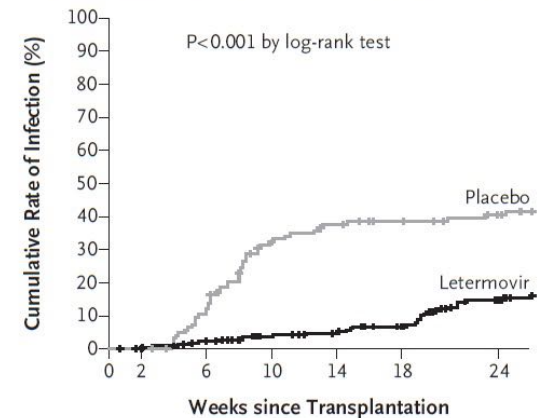
B Clinically Significant CMV Infection, High-Risk Subgroup



No. at Risk

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

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/m², 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^{ère} ligne
 - Discuter CTL ou chimio +/- ritux en 2^{ème} ligne

Autres virus

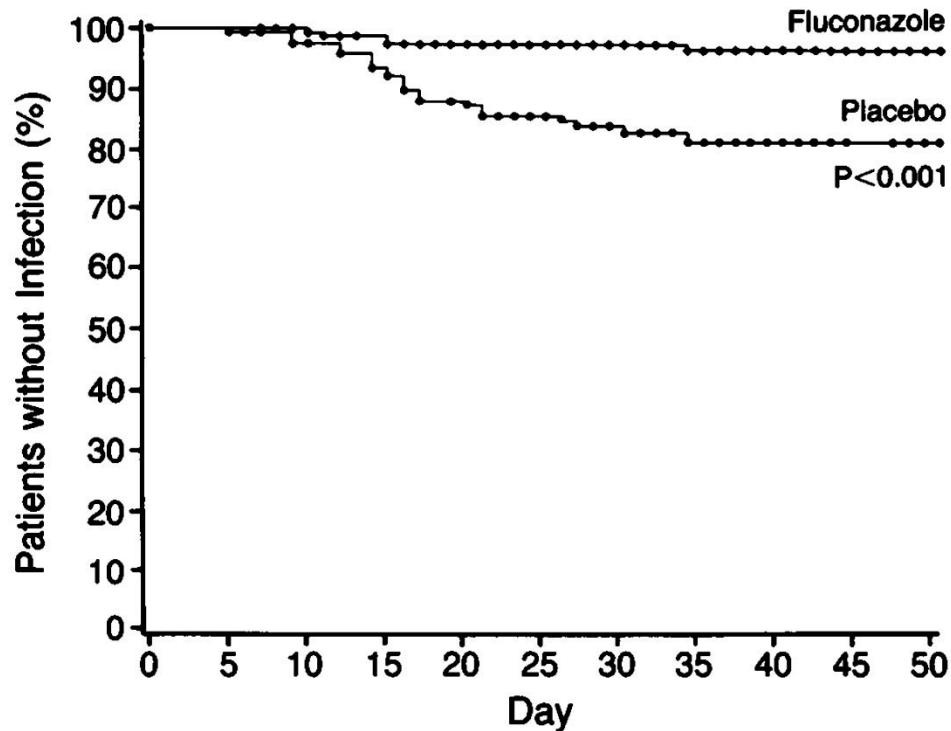
- Prophylaxie des réactivations HSV et VZV par valaciclovir
- Vaccination anti-grippale annuelle
- Prévention des infections virales saisonnières
 - Eviter les contacts avec les personnes malades et les enfants en bas âge
 - Grippe, VRS, rhinovirus, métapneumovirus, virus para-influenzae...
 - Le plus 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⁺ de type Th1, notamment via la sécrétion de TNF α et d'IFN γ
 - Implication également des Th17, en particulier dans les infections à candida
 - Rôle des CD8⁺ 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

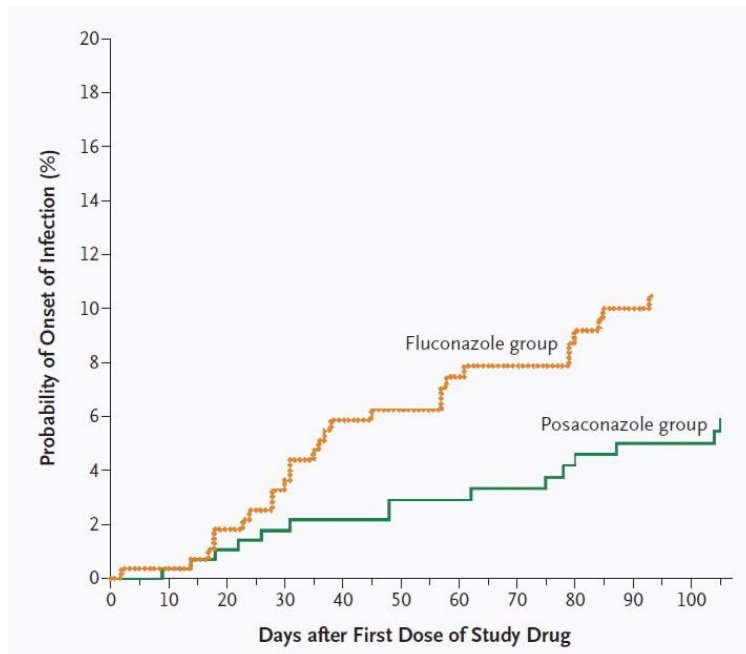


Figure 1. Time to Proven or Probable Invasive Fungal Infection.

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^{nde} ligne +++)
 - Aérosols de pentamidine, 300 mg/mois (All)
 - Dapsone, 100 mg/j (All)
 - Atovaquone, 1500 mg/j (BII)

Pneumocystose

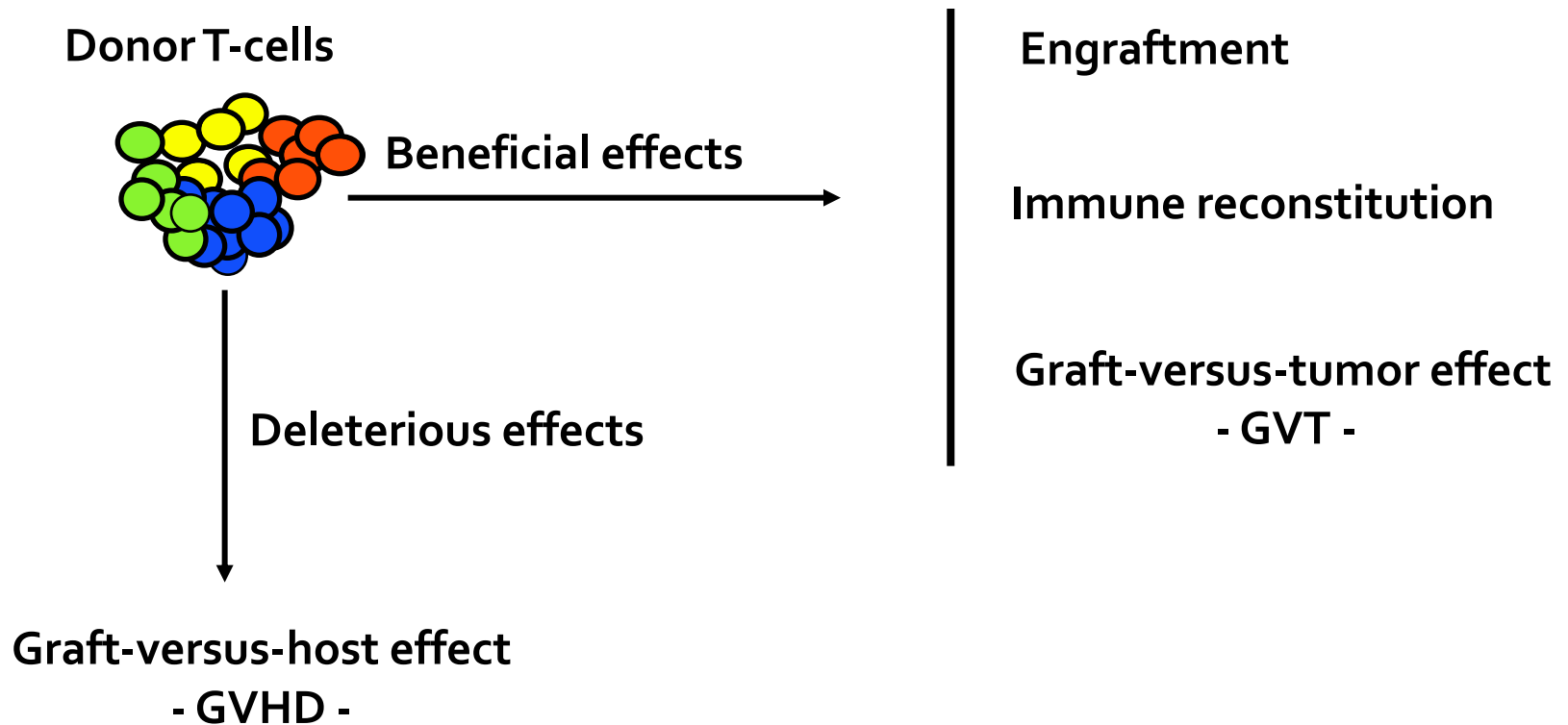
- Diagnostic
 - TDM (pneumopathie interstitielle bilatérale, opacités en verre dépoli dans 80-90% des cas, diffuses, à prédominance apicale ou en mosaïque)
 - LBA +++ : examen direct, IF, PCR quantitative
- Excellente VPN de la qPCR sur le LBA
- Débuter le traitement dès la suspicion clinique, sans attendre 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)

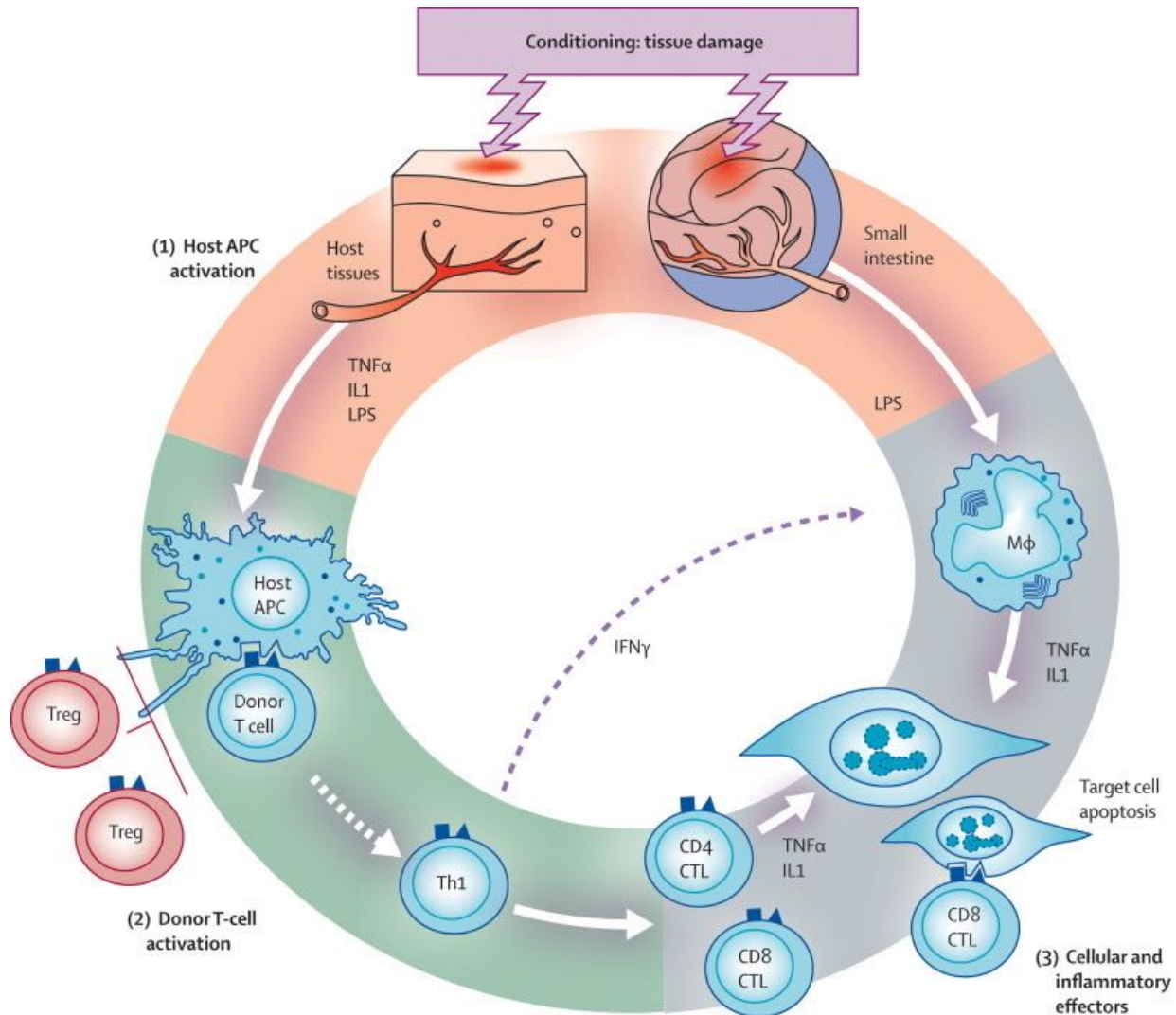
GVH aiguë et chronique

- 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 (≥ 500 mL)
- Severe abdominal pain
- Bloody diarrhoea or ileus (after exclusion of infectious causes)

Liver

- Cholestatic hyperbilirubinaemia

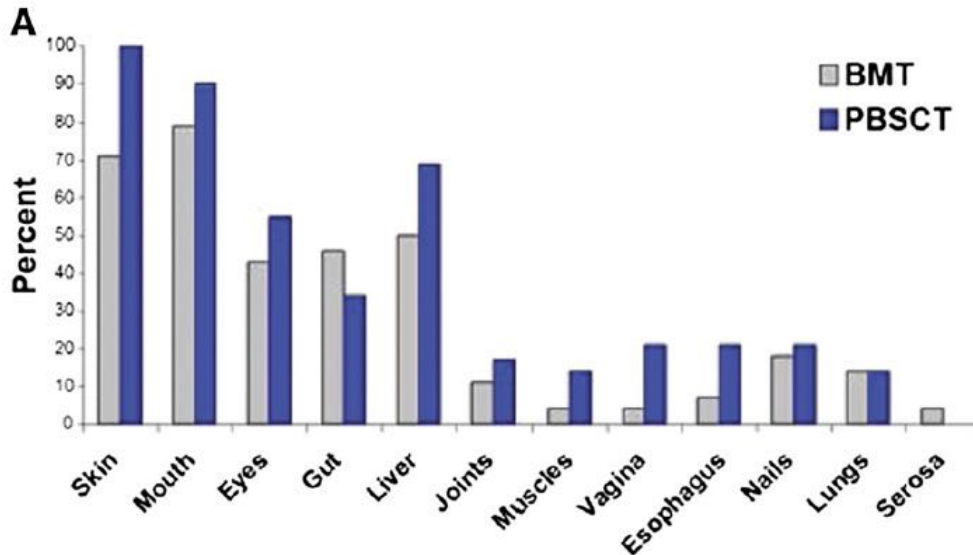


GVHa : classification

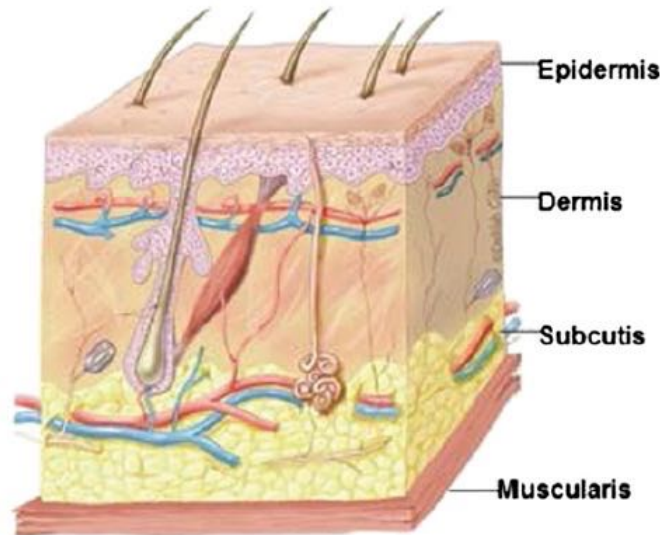
Stade	PEAU	FOIE	TUBE DIGESTIF
1	Eruption maculopapuleuse touchant < 25 % de la surface corporelle	Bilirubine 34 à 50 µmol / l	Diarrhée > 500 ml / 24h ou nausées persistantes avec confirmation histologique digestive
2	Eruption maculopapuleuse touchant 25 à 50 % de la surface corporelle	Bilirubine 51 à 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%)

GVHc : clinique



B

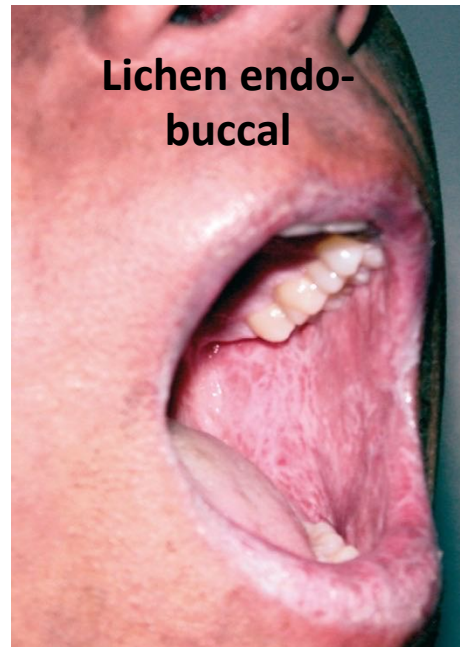
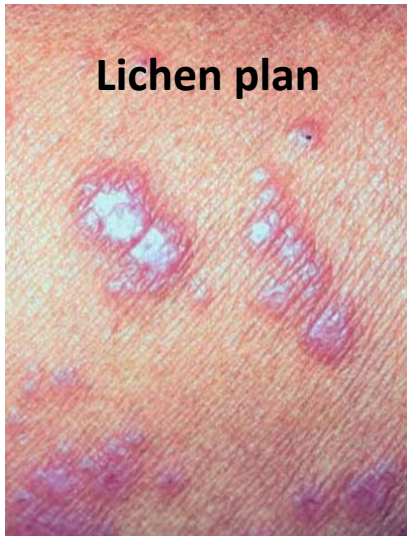


Manifestations

- *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
PERFORMANCE SCORE: <input type="text"/>	<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%)
KPS ECOG LPS				
SKIN† <input type="text"/>				
SCORE % BSA	<input type="checkbox"/> No BSA involved	<input type="checkbox"/> 1-18% BSA	<input type="checkbox"/> 19-50% BSA	<input type="checkbox"/> >50% BSA
<u>GVHD features to be scored by BSA:</u>				
Check all that apply:				
<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				
SKIN FEATURES SCORE:	<input type="checkbox"/> No sclerotic features		<input type="checkbox"/> Superficial sclerotic features "not hidebound" (able to pinch)	Check all that apply: <input type="checkbox"/> Deep sclerotic features <input type="checkbox"/> "Hidebound" (unable to pinch) <input type="checkbox"/> Impaired mobility <input type="checkbox"/> Ulceration
<u>Other skin GVHD features (NOT scored by BSA)</u>				
Check all that apply:				
<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):				
MOUTH <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"/> Yes				
<input type="checkbox"/> No				
<input type="checkbox"/> Abnormality present but explained entirely by non-GVHD documented cause (specify):				

GVHc : classification

	SCORE 0	SCORE 1	SCORE 2	SCORE 3
EYES	<input type="checkbox"/> No symptoms	<input type="checkbox"/> Mild dry eye symptoms not affecting ADL (requirement of lubricant eye drops ≤ 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), WITHOUT new vision impairment due to KCS	<input type="checkbox"/> Severe dry eye symptoms significantly affecting ADL (special eyewear to relieve pain) OR unable to work because of ocular symptoms OR loss of vision due to KCS
<i>Keratoconjunctivitis sicca (KCS) confirmed by ophthalmologist:</i>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Not examined			
<input type="checkbox"/> <i>Abnormality present but explained entirely by non-GVHD documented cause (specify):</i>				
GI Tract	<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* ($5-15\%$) OR 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 OR esophageal dilation OR severe diarrhea with significant interference with daily living
Check all that apply:	<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>				
LIVER	<input type="checkbox"/> Normal total bilirubin and ALT or AP < 3 x ULN	<input type="checkbox"/> Normal total bilirubin with ALT ≥ 3 to 5 x ULN or AP ≥ 3 x ULN	<input type="checkbox"/> Elevated total bilirubin but ≤ 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>				
LUNGS**				
Symptom score:	<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)
Lung score:	<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
JOINTS AND FASCIA	<input type="checkbox"/> No symptoms	<input type="checkbox"/> Mild tightness of arms or legs, normal or mild decreased range of motion (ROM) AND not affecting ADL	<input type="checkbox"/> Tightness of arms or legs OR joint contractures, erythema thought due to fasciitis, moderate decrease ROM AND mild to moderate limitation of ADL	<input type="checkbox"/> Contractures WITH significant decrease of ROM AND 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): _____				
GENITAL TRACT (See Supplemental figure [†])	<input type="checkbox"/> No signs	<input type="checkbox"/> Mild signs [†] and females with or without discomfort on exam	<input type="checkbox"/> Moderate signs [†] and may have symptoms with discomfort on exam	<input type="checkbox"/> Severe signs [†] 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): _____				
<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>				
<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___			
Overall GVHD Severity (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

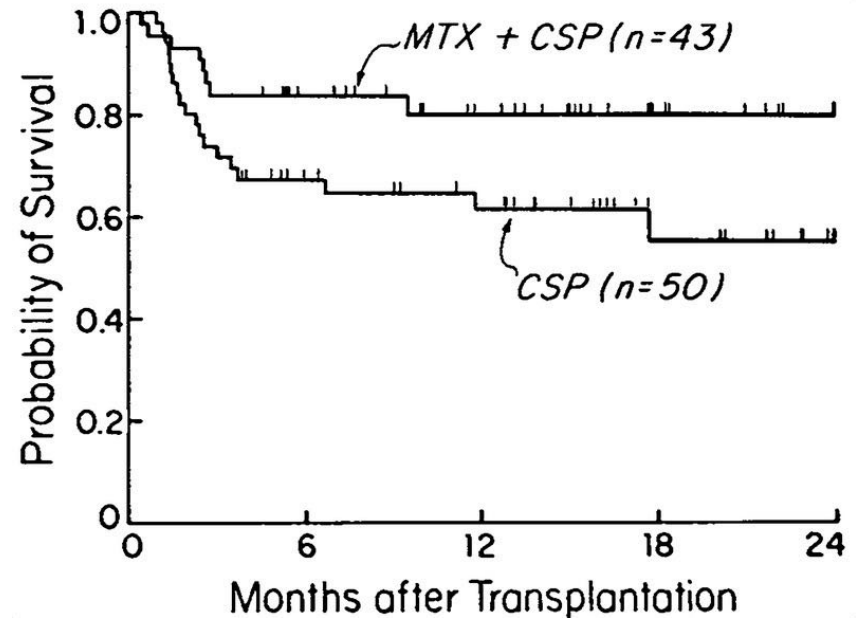
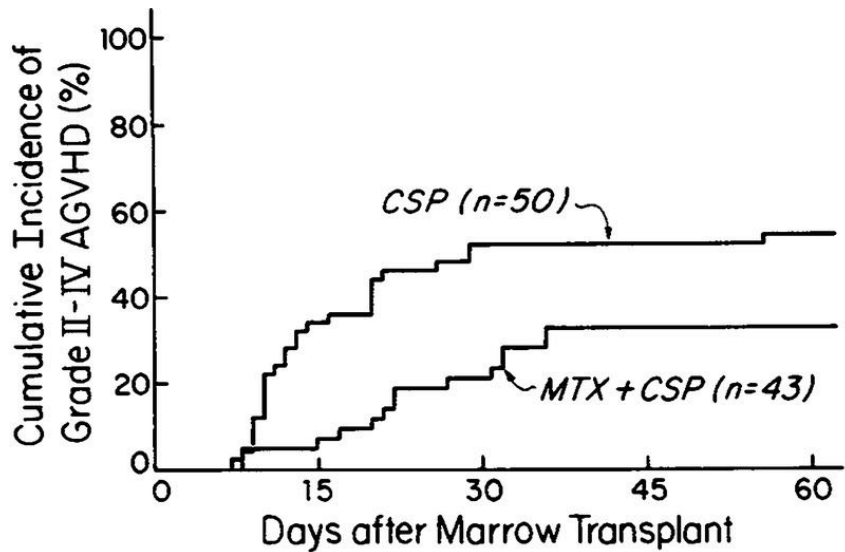
At least 1 organ with a score of 3

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/m² J1, 10 mg/m² J3, J6 +/- J11

GVH : prophylaxie

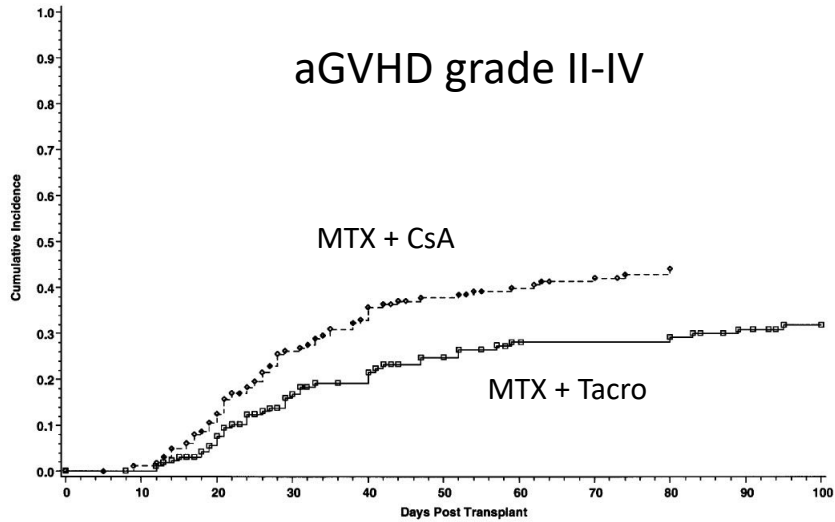


Fig 1. Cumulative incidence of grade II-IV acute GVHD of 165 patients who received cyclosporine/methotrexate, 44.4% (◇) and 164 patients who received tacrolimus/methotrexate, 31.9% (□); absolute difference = 12.5%, 95% CI = -23.9 to -1.2 ($P = .01$, Wilcoxon).

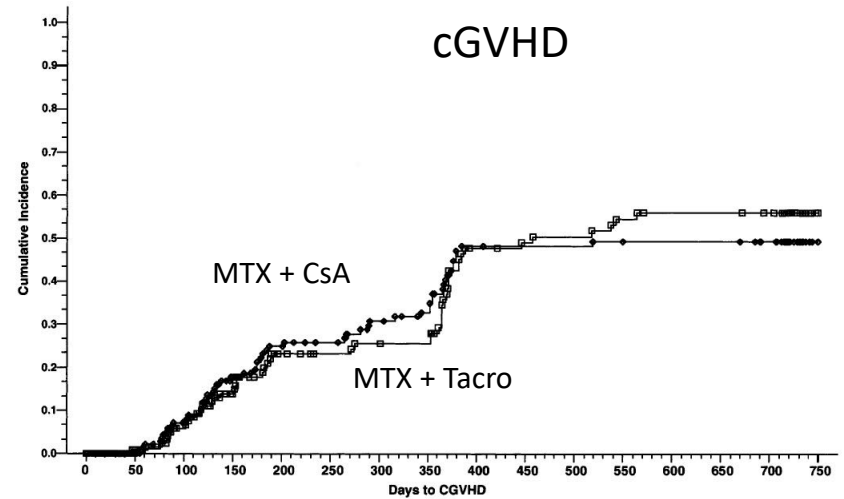


Fig 3. Cumulative incidence of chronic GVHD of 165 patients who received cyclosporine/methotrexate, 49.4% (◇) and 164 patients who received tacrolimus/methotrexate, 55.9% (□); absolute difference = 6.5%, 95% CI = -8.0 to 21.1 ($P = .8$, Wilcoxon).

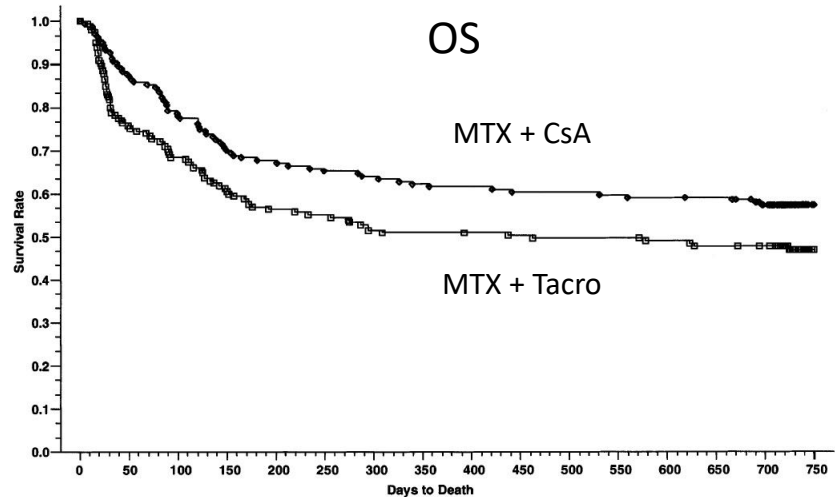
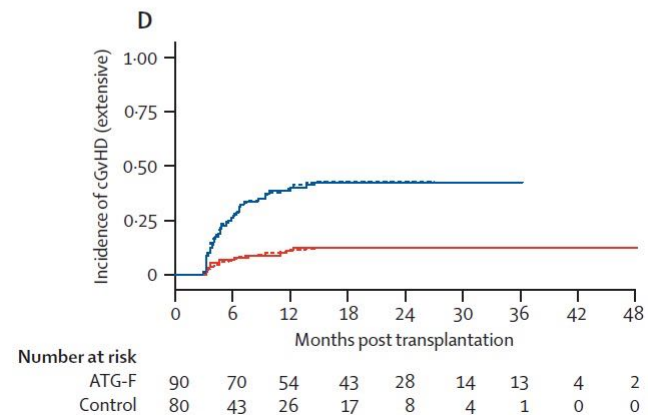
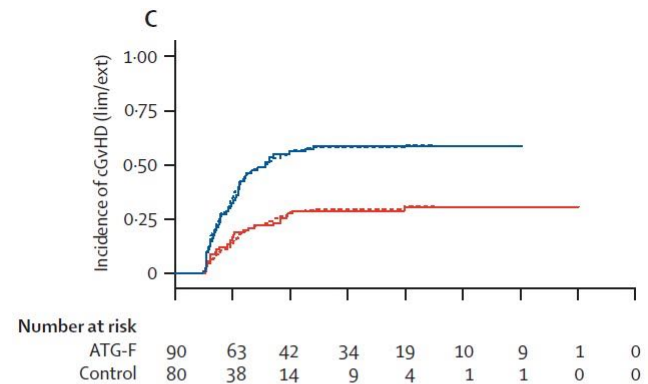
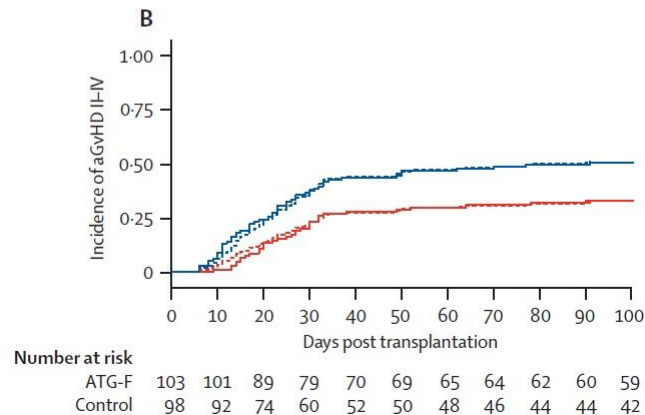
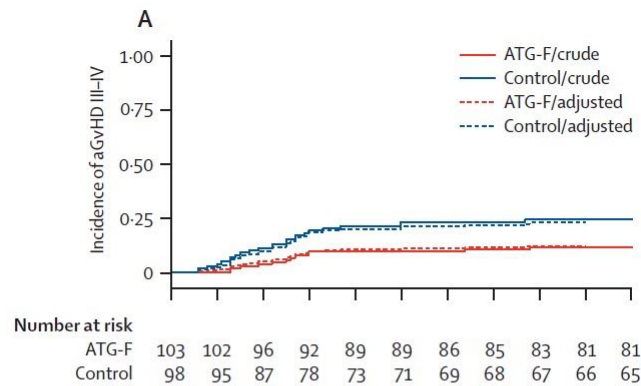


Fig 4. Overall survivals at 2 years of 165 patients who received cyclosporine/methotrexate, 57.2% (◇) and 164 patients who received tacrolimus/methotrexate 46.9% (□); absolute difference = 10.3%, 95% CI interval = -21.1 to 0.5 ($P = .02$, Wilcoxon).

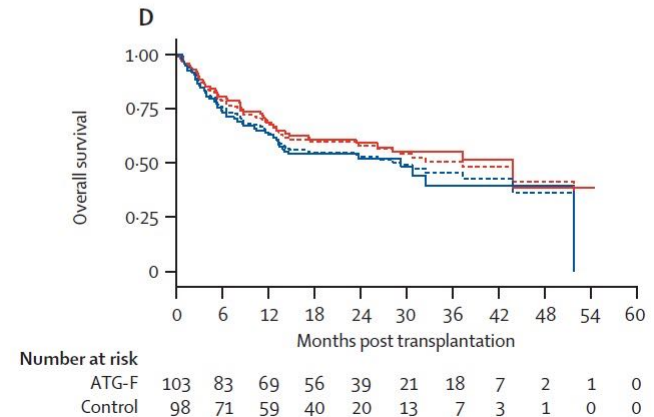
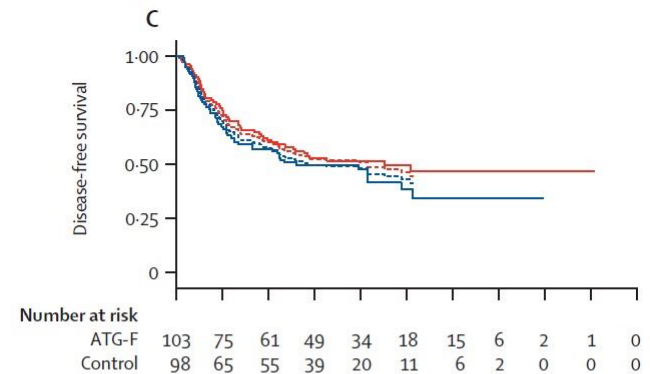
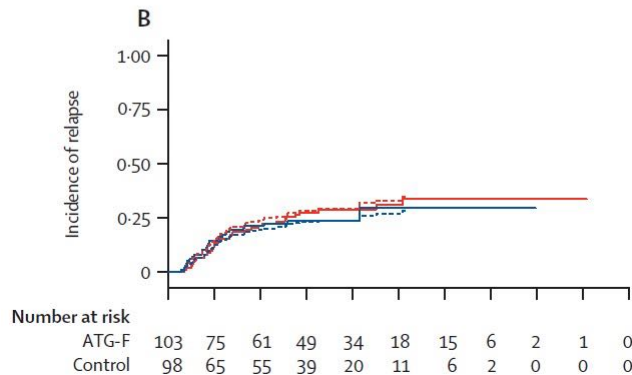
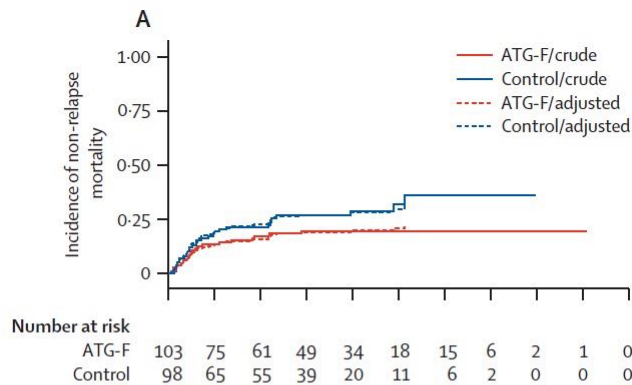
GVH : prophylaxie

- Ajout du SAL dans les greffes phéno-identiques



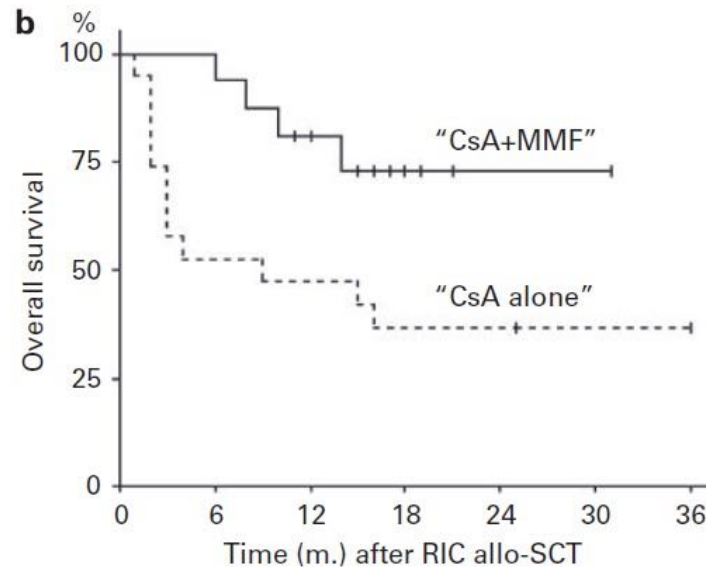
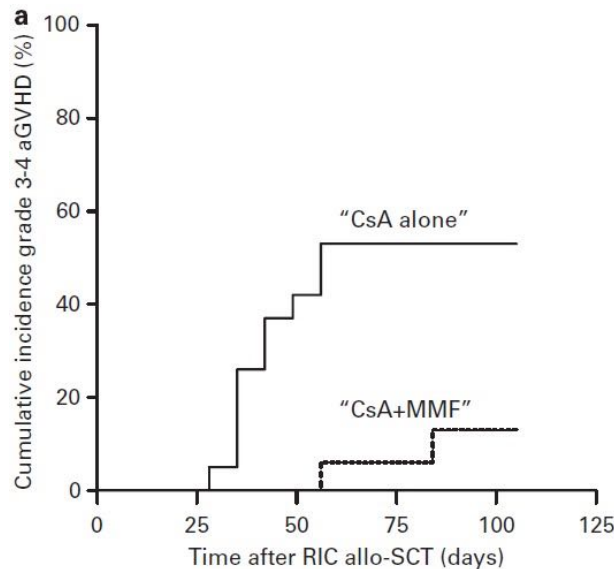
GVH : prophylaxie

- 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 + ?

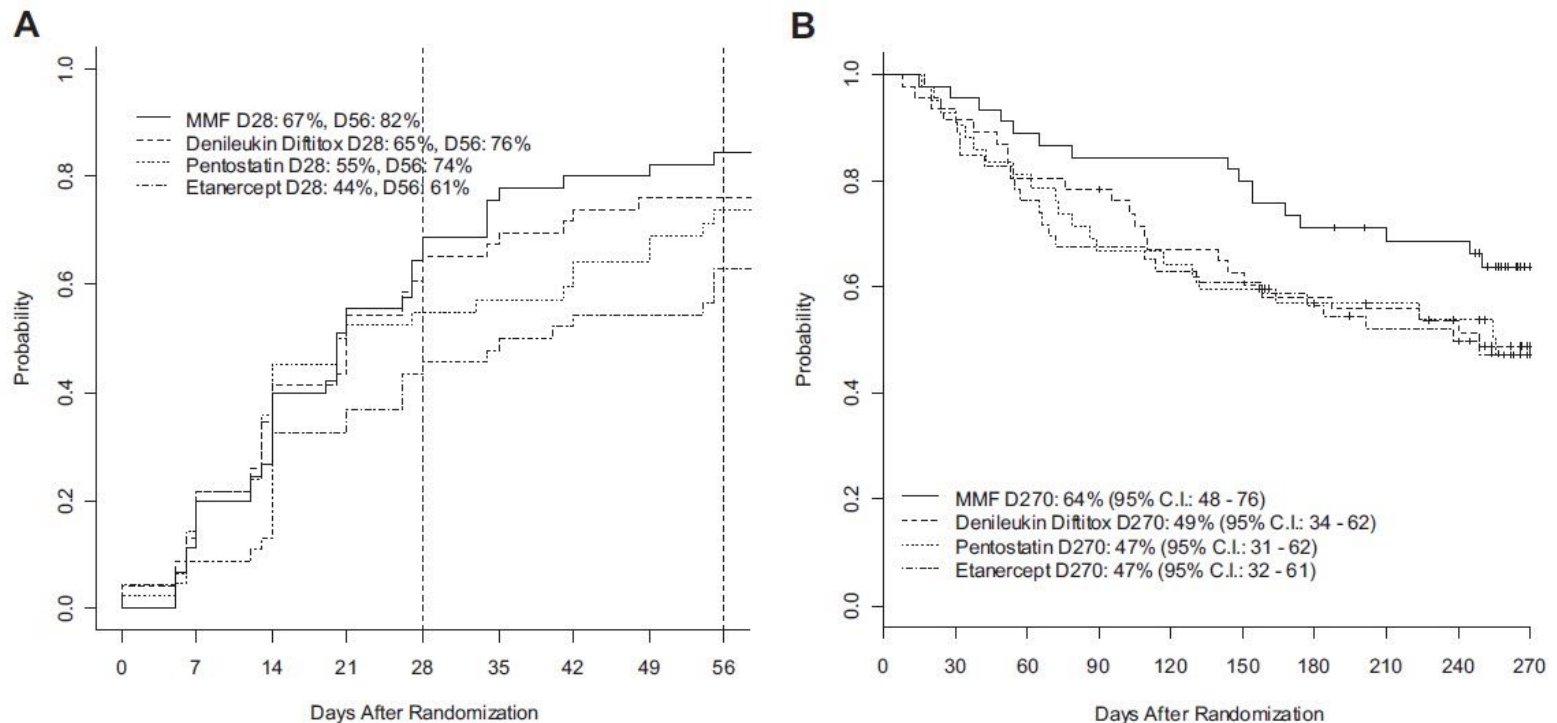


Figure 1. Long-term outcomes. (A) Cumulative incidence for CR by day 56 after randomization by treatment arm. (B) Overall survival at 9 months after randomization by treatment arm.

GVHa : traitement

- Faire mieux : MP2 + MMF?

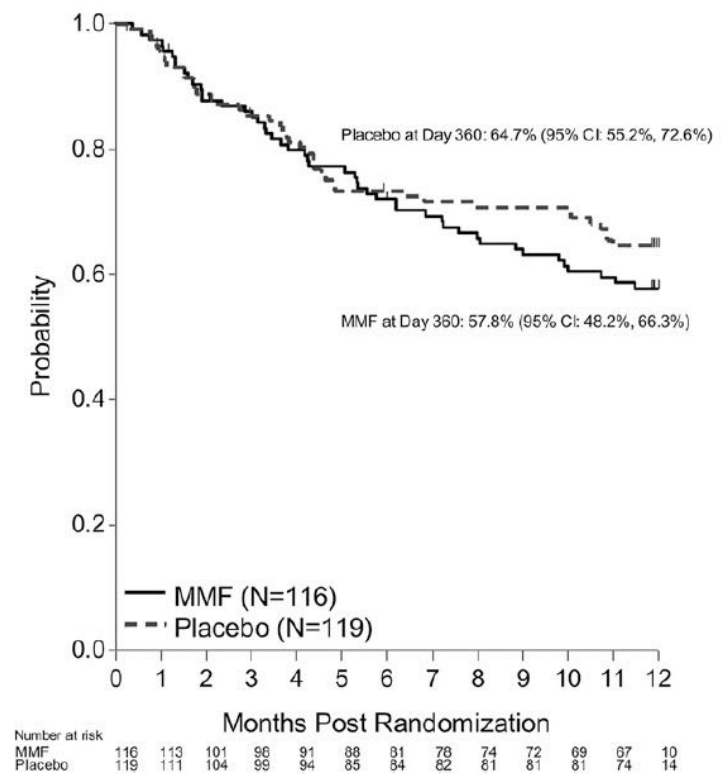
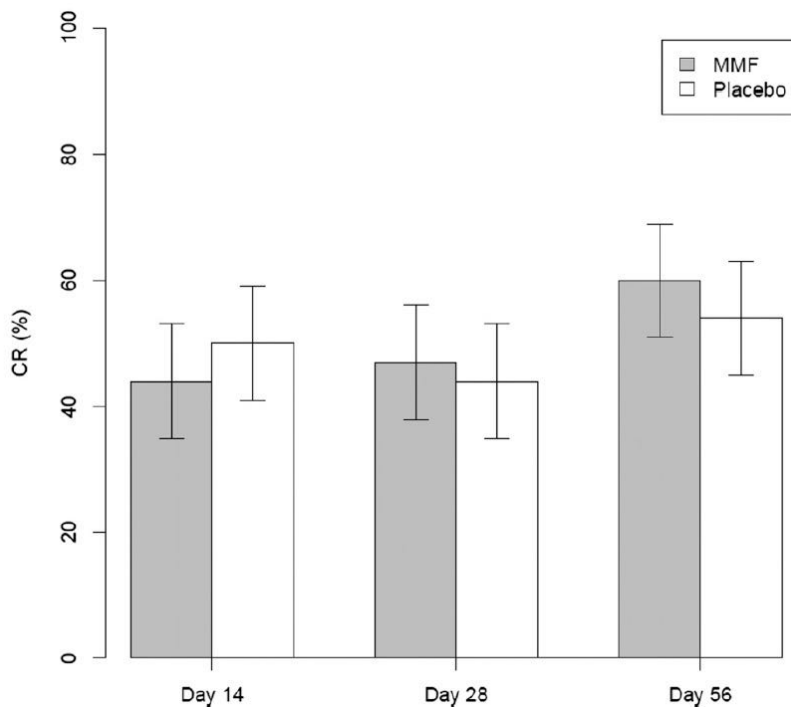


Figure 3. OS by study arm ($P = .34$).

GVHa : traitement de 2^{ème} 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^{ème} ligne!
- ≈ 60% de réponses dont seulement 30% de RC
- Intérêt de l'etanercept dans les formes digestives?

GVHa : traitement de 2^{ème} ligne

Table 2. Summary of Studies Evaluating Agents for Second-Line Therapy of aGVHD^a

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

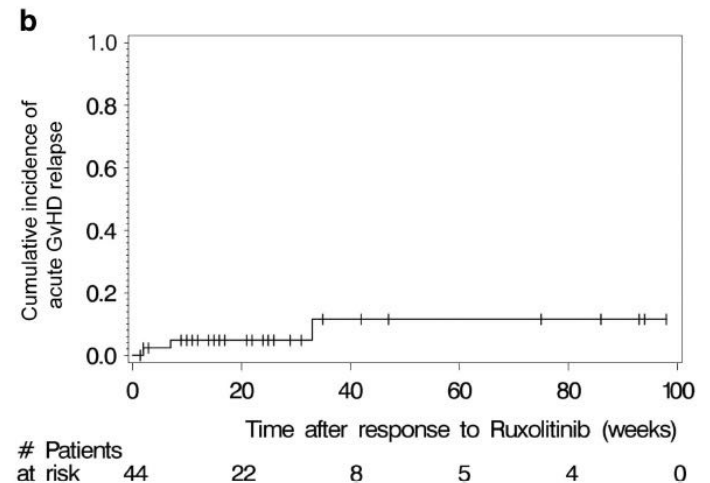
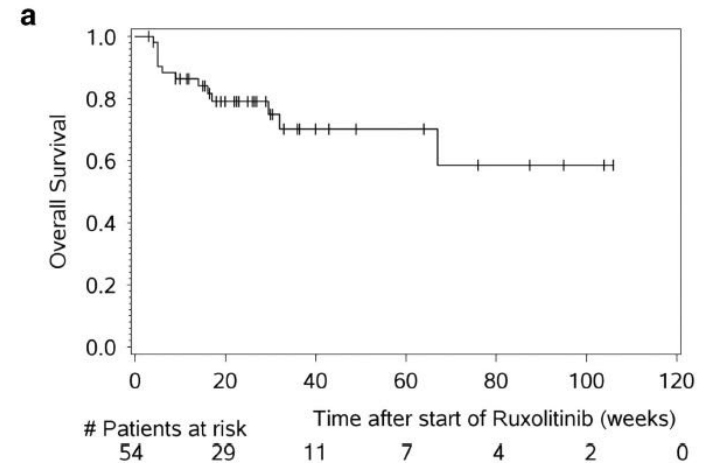
aGVHD indicates acute graft-versus-host disease; CR, complete response; PR, partial response; Retro, retrospective; MMF, mycophenolate mofetil; ECP, extracorporeal photopheresis; ATG, antithymocyte globulin.

^aTreatment 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.

^bThe 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.

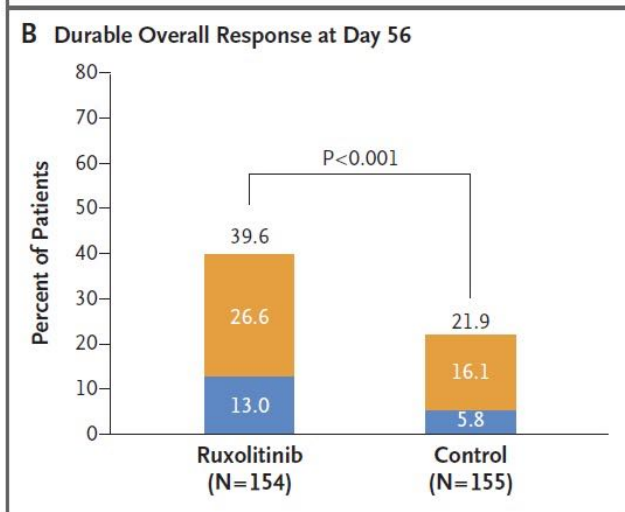
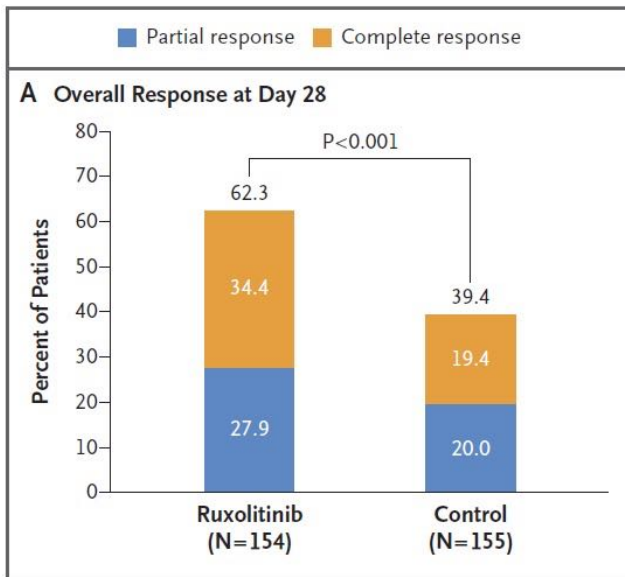
GVHa : ruxolitinib

- 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]

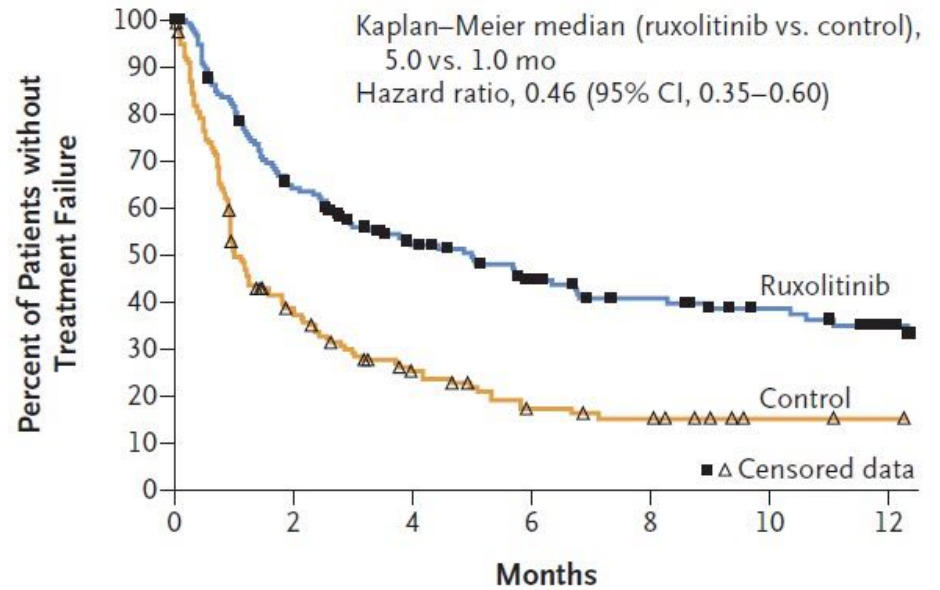


ORIGINAL ARTICLE

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^{ème} 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
Other therapies summarized in other reviews**		
Calcineurin inhibitor		
High-dose methylprednisolone		
Methotrexate		
Thalidomide		
Hydroxychloroquine		
Clofazimine		
Thoracoabdominal irradiation		
Alectinib		
Infliximab		
Etanercept ⁷⁰		

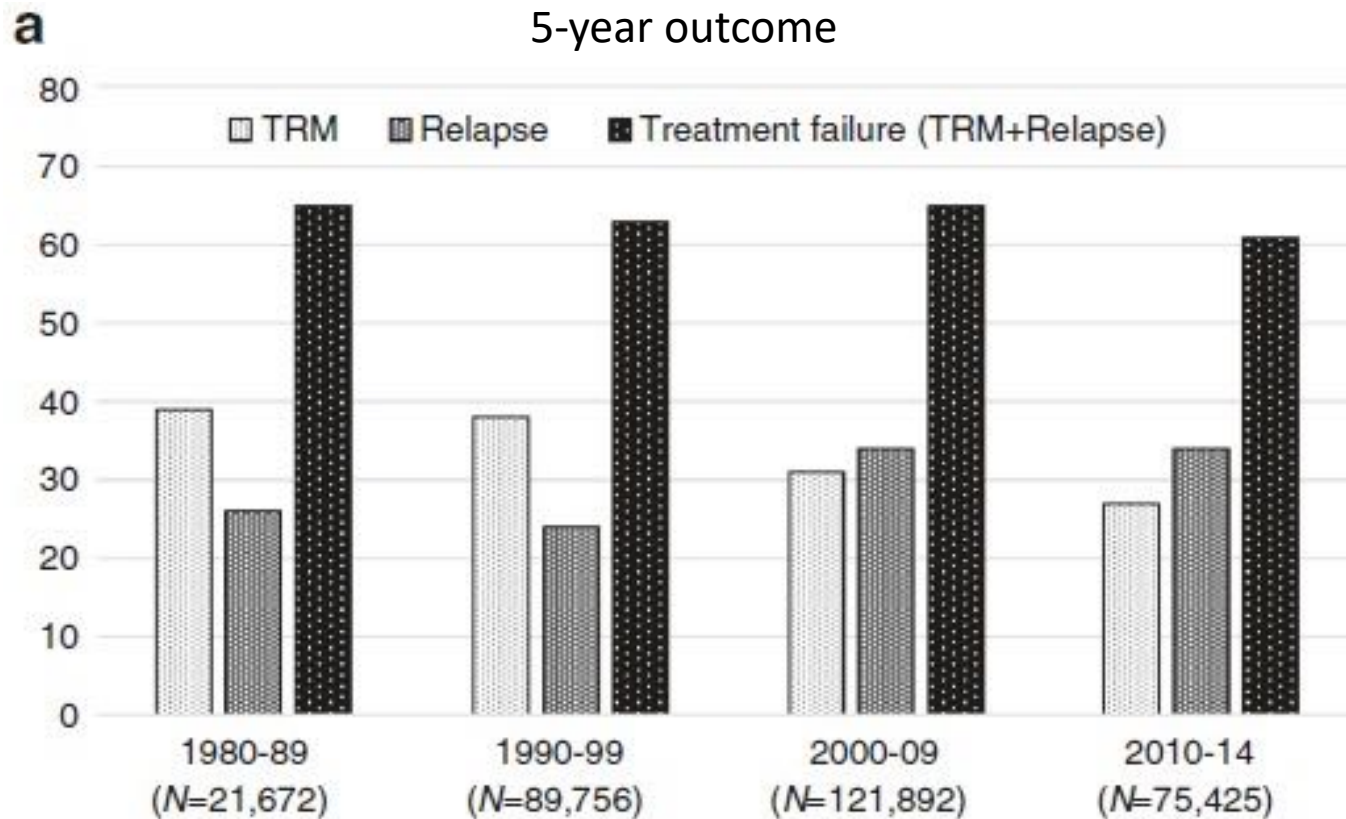
mTOR, mammalian target of rapamycin.

*Simplified from Inamoto and Flowers³⁶; see Flowers et al,³⁵ Wolff et al,⁶³ and Flowers and Deeg⁶⁴ for other reviews.

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

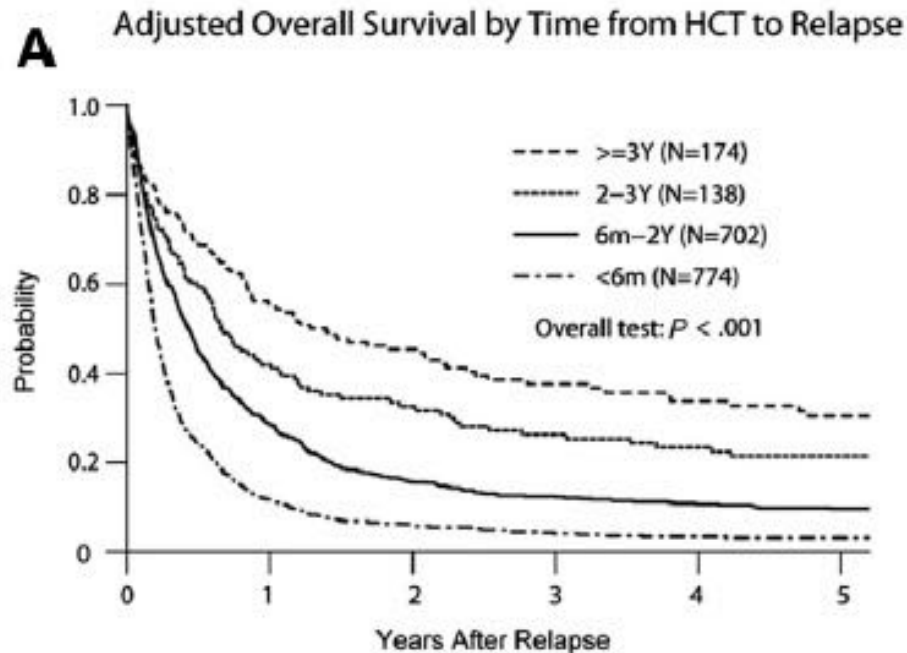
RECHUTE

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^{ème} 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 α 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

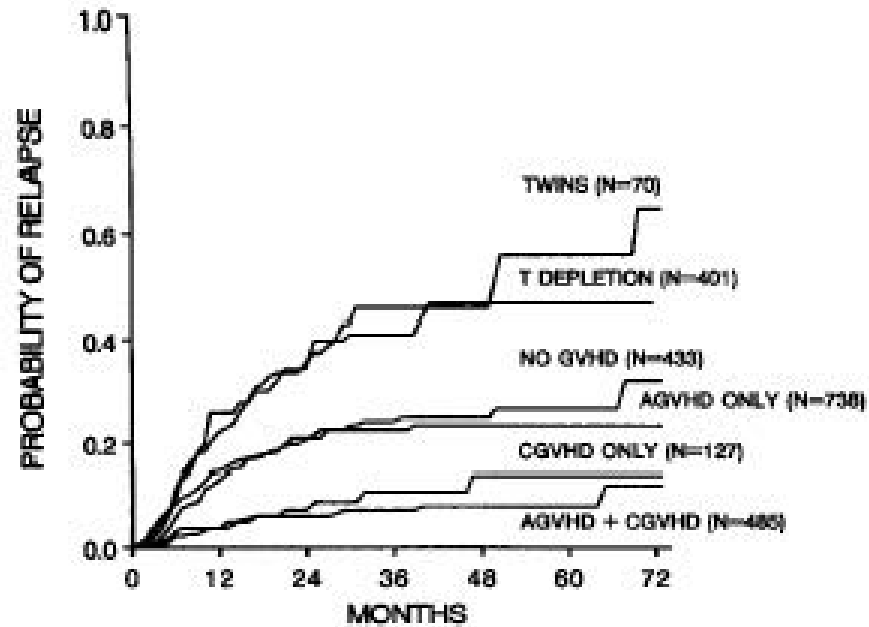


Fig 1. Actuarial probability of relapse after bone marrow transplantation for early leukemia according to type of graft and development of GVHD.

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 [‡]	46	28a/12c
AML/Kolb <i>et al.</i> [32]	23	0.10 – 7.83 [‡]	29	41*
AML/Shiobara <i>et al.</i> [35]	32	0.01 – 7.40 [‡]	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 [‡]	18	46a/32c*
ALL/Shiobara <i>et al.</i> [35]	30	0.01 – 11.3 [‡]	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 [‡]	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⁺/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	1×10^7 CD3/kg 5×10^7 CD3/kg 1×10^8 CD3/kg	5×10^6 CD3/kg 1×10^7 CD3/kg 5×10^7 CD3/kg	1×10^6 CD3/kg 5×10^6 CD3/kg 1×10^7 CD3/kg
Mismatch 9/10	$1-5 \times 10^6$ CD3/kg 5×10^6 à 1×10^7 CD3/kg 1×10^7 à 1×10^8 CD3/kg	1×10^6 CD3/kg 5×10^6 CD3/kg 1×10^7 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