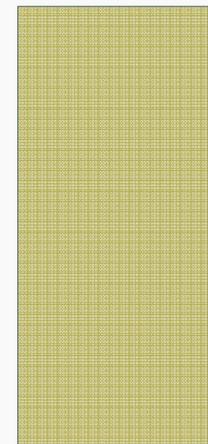


INDICATIONS DE GREFFE SUIVI HÉMATOLOGIQUE

A SIRVENT
CHU MONTPELLIER



PLAN

- Anémie de Fanconi
- Allogreffe de CSH
- Conditionnement
- Complications de la greffe
- Suivi hématologique
- Indications de la greffe
- Suivi à long terme
- Conclusion

ANÉMIE DE FANCONI

LA PLUS FRÉQUENTE DES APLASIES MÉDULLAIRES
CONSTITUTIONNELLES

ANÉMIE DE FANCONI

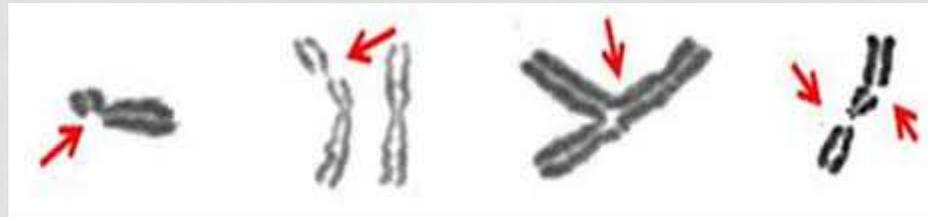
- Maladie génétique due à des mutations d' un des gènes impliqués (22 gènes identifiés) dans la **réparation de l'ADN et la stabilité génomique** (soit lors de la réplication cellulaire normale soit en réponse à une agression de type irradiation ou agent intercalant)
- **Expression clinique hétérogène:**
 - Dysmorphie faciale, retard staturo-pondéral, malformations congénitales
 - Prédisposition aux cancers: Cancers solides ou Leucémies
 - Insuffisance médullaire progressive
- Selon le type de mutation, ces manifestations cliniques sont plus ou moins précoces

MANIFESTATIONS HÉMATOLOGIQUES

- Pratiquement constantes
- Age médian de début: 7ans, fréquence augmente avec l'âge: 15% à 10 ans, 37% à 20 ans
- Cytopénies: anémie, neutropénie, thrombopénie évoluant vers une insuffisance médullaire
- Myélogramme : moelle pauvre
- Caryotype médullaire: anomalies chromosomiques dont la fréquence augmente avec l'âge et de pronostic variable
- Risque d'évolution vers un syndrome myélodysplasique ou une leucémie dont la fréquence augmente avec l'âge (7% à 10 ans, 43% à 30 ans)

ALLOGREFFE

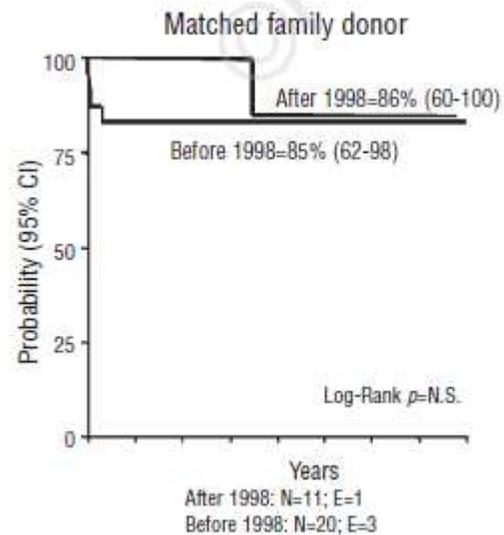
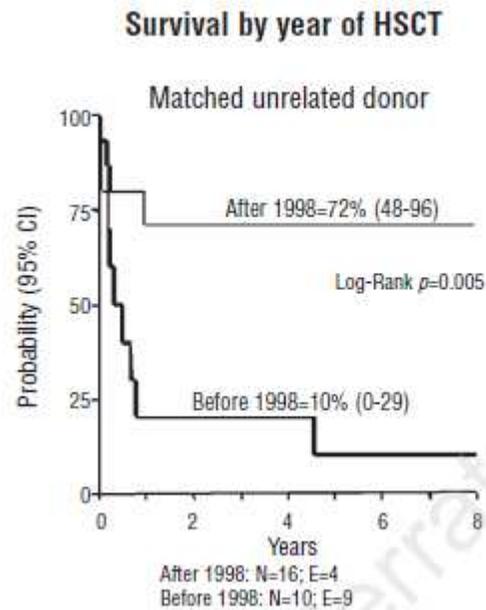
- **Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH)**= seul traitement curateur des manifestations hématologiques (ne corrige pas les autres anomalies)
- **Mais greffe difficile en raison :**
 - de l'augmentation de la sensibilité intrinsèque aux agents cassants et oxydatifs (médicaments largement utilisés pour les greffes) et à la radiothérapie



- Et également de la survenue plus fréquente d'une complication spécifique de la greffe, la maladie du greffon contre l'hôte (GVH), facteur de risque de survenue d'un cancer secondaire

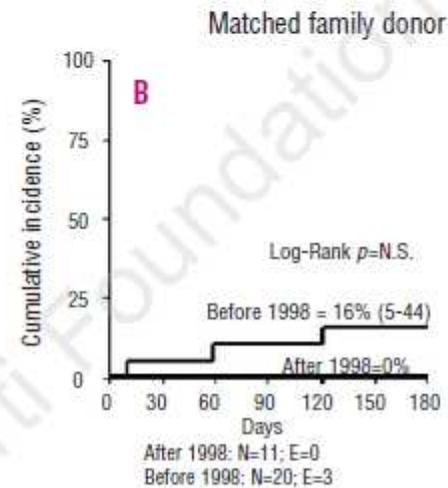
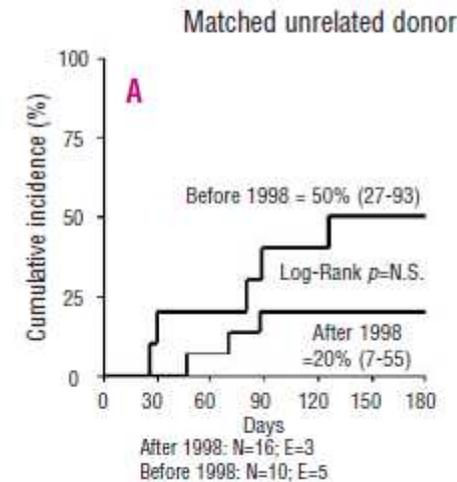
Des progrès importants

64 patients greffés entre janvier 1989 et décembre 2005



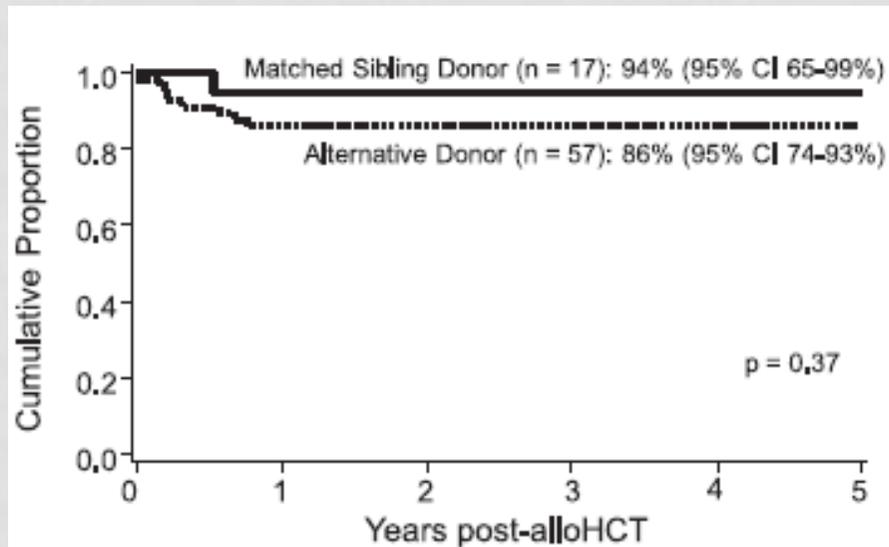
CO-AIEOP

180-day transplant-related mortality



CO-AIEOP

F Locatelli, Haematologica 2007



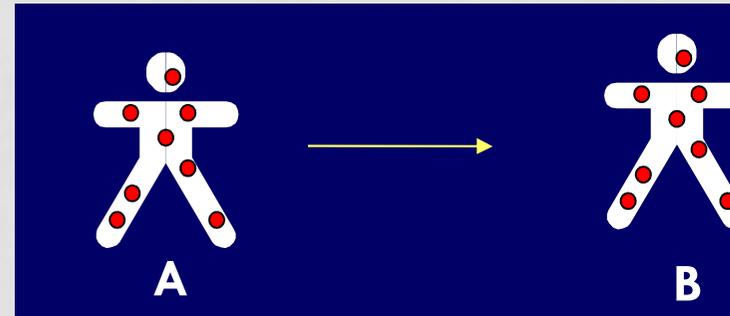
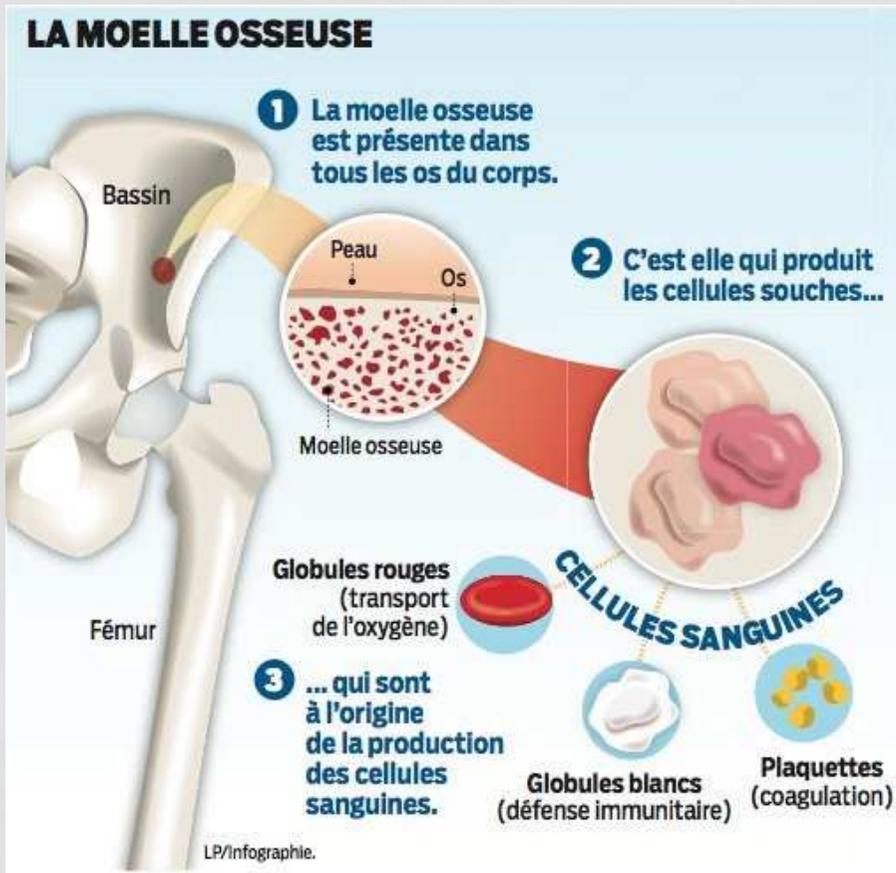
Ebens, 2018

74 patients, 2001-2015

- 17 patients avec un donneur familial, moelle ou sang de cordon
- 57 patients avec un donneur non apparenté, moelle ou sang de cordon

PRINCIPE DE L'ALLOGREFFE DE CELLULES
SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES (CSH)

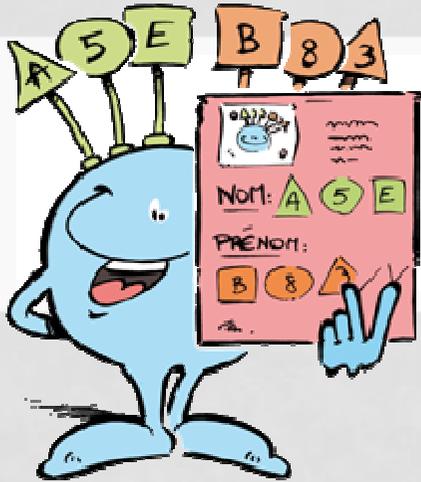
ALLOGREFFE DE CSH



Permet de remplacer la moelle osseuse malade par un greffon de CSH issu d'un donneur sain compatible

chimérisme





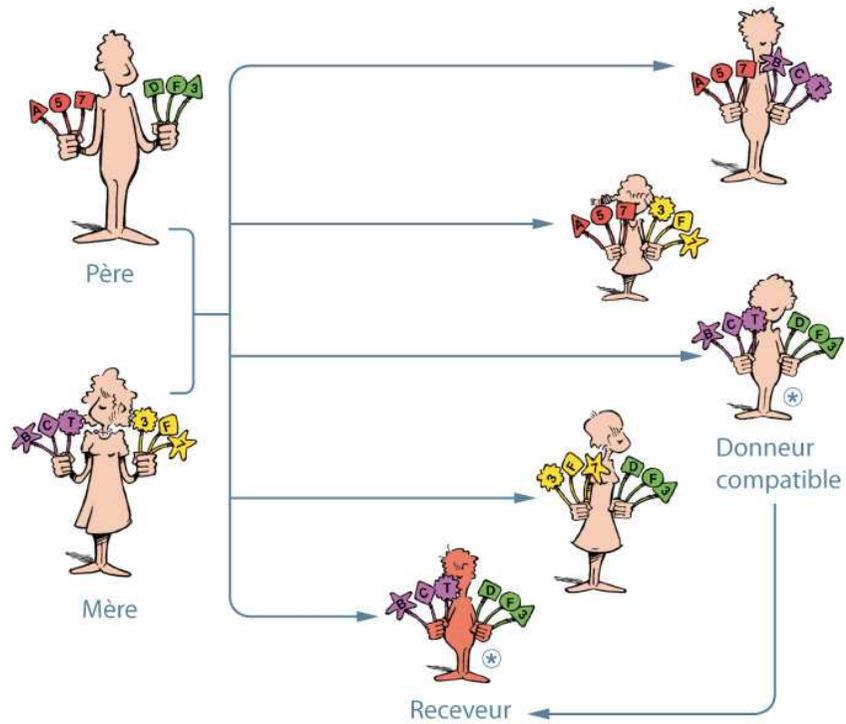
ETUDE DE LA COMPATIBILITÉ

Toutes les cellules de notre organisme portent à leur surface des molécules (ou antigènes) particulières, appelées « **HLA** » (Human Leukocyte Antigen – ou Antigène leucocytaire humain).

Ces molécules qui représentent une **sorte de carte d'identité génétique**, permettent à notre système de défenses immunitaires de reconnaître les cellules qui nous appartiennent, et de détruire celles qui nous sont étrangères, potentiellement dangereuses.

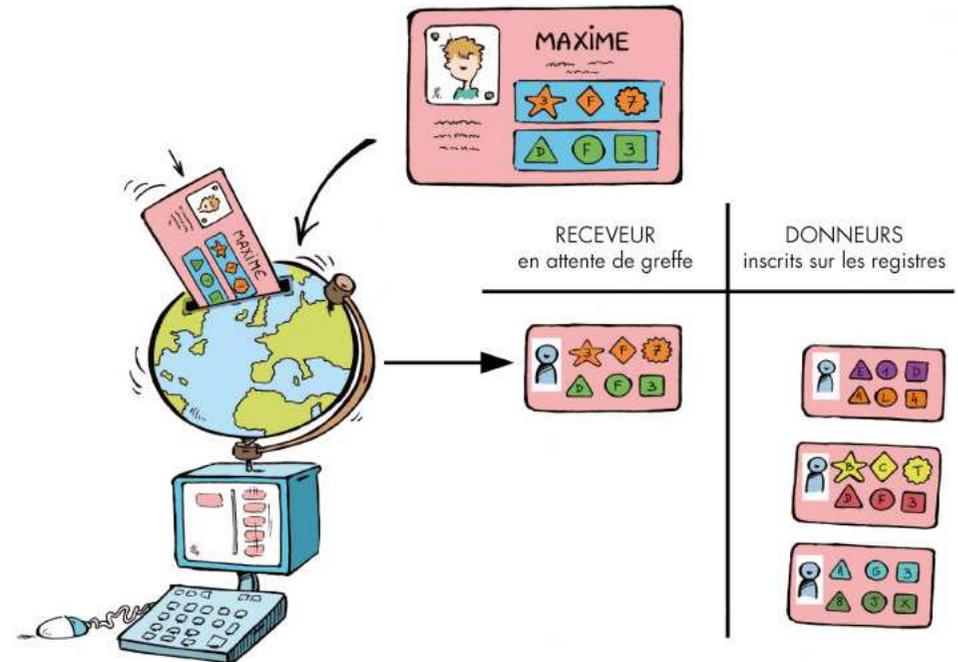
L'ensemble des molécules HLA d'un individu est appelé le typage HLA. Il est déterminé grâce à une prise de sang.

LA RECHERCHE D'UN DONNEUR COMPATIBLE



Deux étapes :

- dans la fratrie: 25 à 30% de chance de trouver un donneur compatible
- sur les fichiers internationaux



DONNEUR

Il peut s'agir d'un donneur:

- HLA identique familial= **géno-identique** (fratrie)
- HLA identique non apparenté= **phéno-identique**

Au 31 décembre 2018, on comptait :

- **33 millions de** donneurs volontaires inscrits sur l'ensemble des registres internationaux
- **770 000** unités de sang placentaire dans l'ensemble des banques internationales
- Semi identique familial=**haplo-identique** (parents)

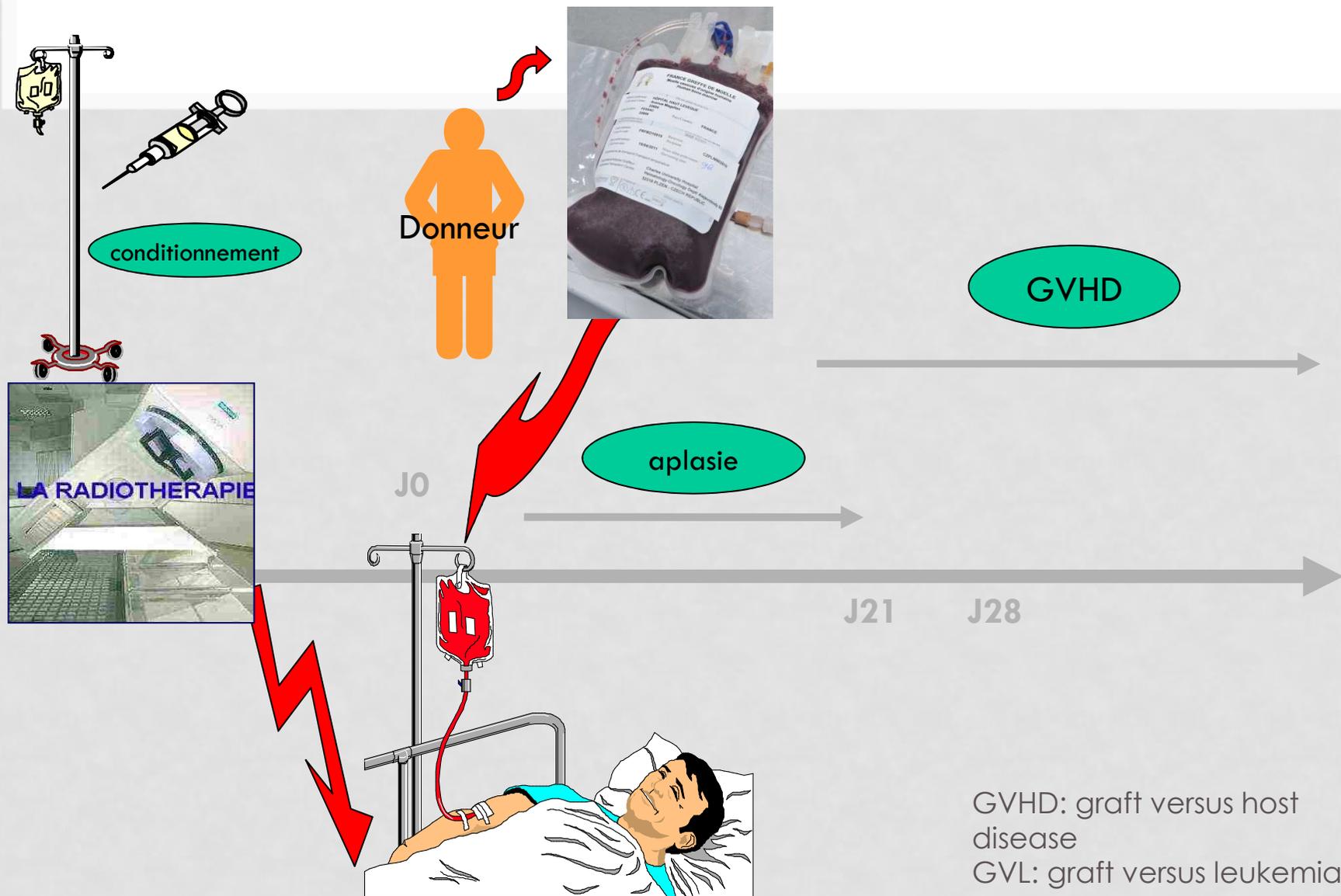
GREFFON

Les CSH peuvent provenir :

- ❑ De la moelle osseuse
- ❑ Du sang périphérique
- ❑ Du sang de cordon



ALLOGREFFE DE CSH



CONDITIONNEMENT

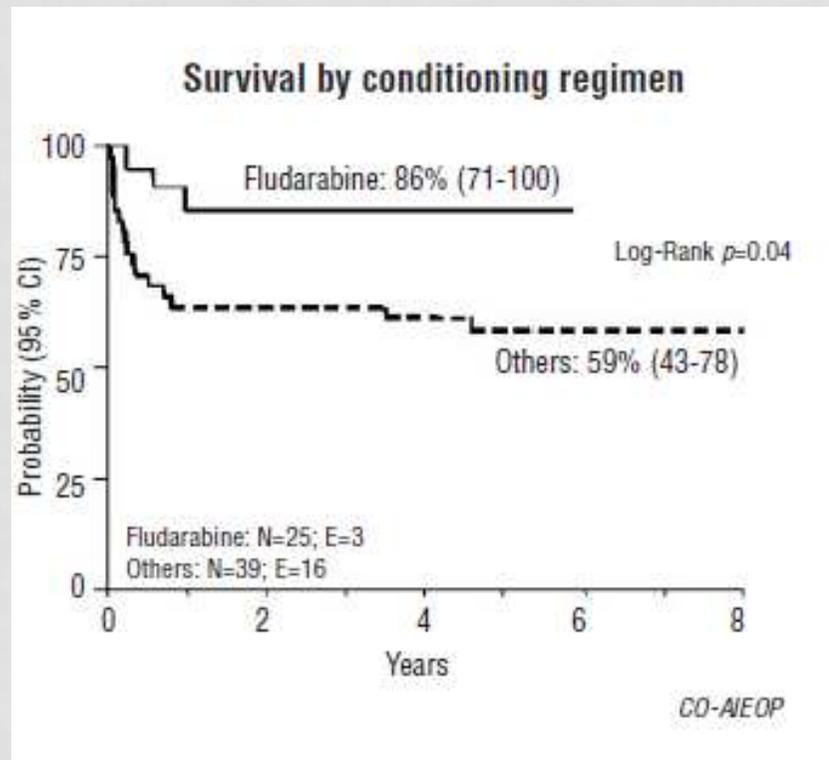
CONDITIONNEMENT

- Il s'agit de la préparation avant la greffe qui vise :
 - à détruire la moelle du patient pour « faire le vide » et permettre au greffon de s'implanter
 - à supprimer le système immunitaire du patient et le rendre ainsi incapable de rejeter le greffon
- Classiquement il repose sur de la chimiothérapie +/- de la radiothérapie
 - Irradiation corporelle totale
 - Un agent alkylant, le Cyclophosphamide (Endoxan®), le Busulfan (Busilvex®)



HISTORIQUE DANS LA MALADIE DE FANCONI

- Gluckman, 1980: 5 patients greffés avec un donneur géno-identique avec conditionnement standard →
4 décès par maladie du greffon contre l'hôte
- Gluckman, 1983: hypersensibilité aux alkylants →
réduction de la dose des alkylants de 10 fois
- Gluckman, 1995: survie > 80%, avec un rejet du greffon chez moins de 10% des patients-
Mais dans les greffes avec des donneurs non apparentés, le rejet reste un problème important, jusqu'à 85% de rejet
- Milieu des années 1990: Fludarabine= puissant immunosuppresseur, peu toxique et efficace dans le conditionnement des greffes



- 64 patients
- ½ greffes familiales, ½ donneur alternatif
- 34% Cy-ICT, 40% Flu-Cy

F Locatelli, Haematologica 2007

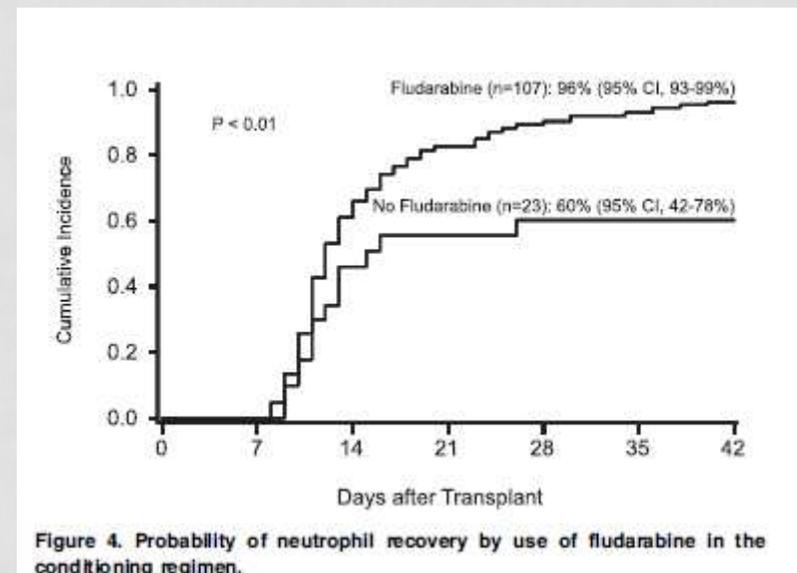
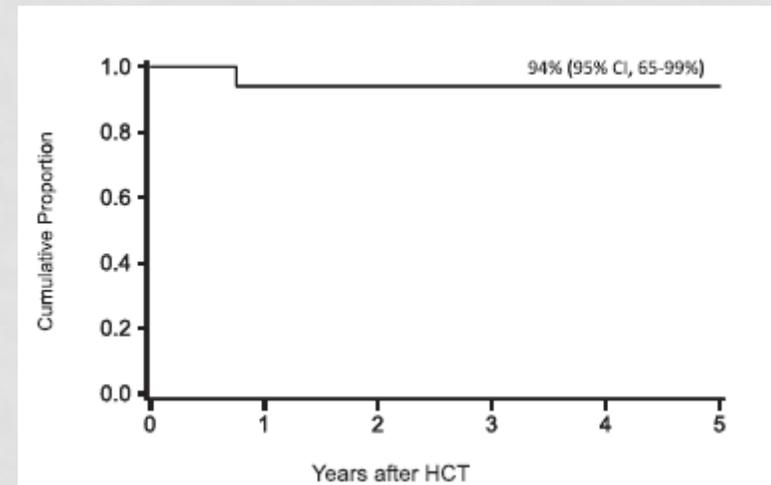


Figure 4. Probability of neutrophil recovery by use of fludarabine in the conditioning regimen.

- 130 patients
- Greffes alternatives
- Cy-ICT- ATG +/- Flu

MacMillan, Blood 2015

RÔLE DE L'ICT

ICT= irradiation corporelle totale

Actuellement indiquée, à faible dose (2 Gy) uniquement dans les greffes à partir:

- D'un donneur non apparenté
- D'un sang de cordon
- D'un donneur semi-compatible

Pour prévenir le rejet du greffon, plus fréquent dans ce type de greffe

COMPLICATIONS DE LA GREFFE

MALADIE DU GREFFON CONTRE L'HÔTE (GVH)

- Résulte de l'introduction chez le patient de cellules immunitaires du donneur: lymphocytes du greffon
- Ces cellules, activées par le conditionnement, vont s'attaquer à des cellules cibles du patient

GVHD aiguë	Peau, tube digestif, foie
GVHD chronique	Peau, bouche, yeux, foie, tube digestif, poumons

- Complication d'autant plus fréquente que :
 - le donneur n'est pas totalement compatible
 - le patient est plus âgé
 - le greffon est issu de cellules souches périphériques

GVH aiguë cutanée



GVH chronique
cutanée



Et buccale



MALADIE DU GREFFON CONTRE L'HÔTE (GVH)

- Cause de morbidité et de mortalité post greffe (infection, dysfonction d'organe)
- La survenue d'une GVH diminue le risque de rechute après une greffe pour une hémopathie maligne (*effet greffon contre leucémie*)
- Dans le cas de la maladie de Fanconi, le risque de rechute n'est pas au 1^{ier} plan → éviter la survenue d'une GVH
- La GVH et son traitement = facteur de risque important de survenue d'un 2^{ième} cancer

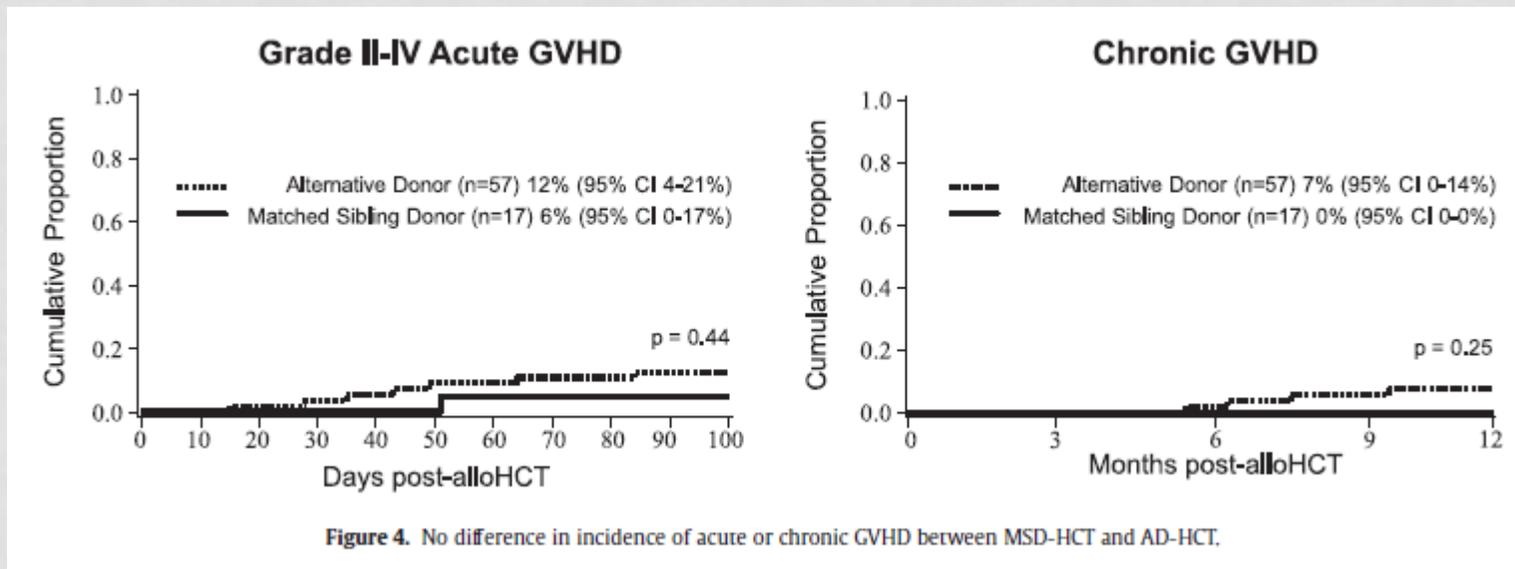
INCIDENCE DE LA GVH

Etude de Locatelli (2007) :

64 greffes, ½ apparentées et ½ non apparentées:

- 37% de GVH aiguë grade II-IV mais 13% de GVH grade III-IV
- 26% de GVH chronique mais 11% de forme extensive

Variable	N. of patients	Events	Probability of overall survival at 8 years	(95% CI)	P
Acute GVHD grade*					
0 - I	40	6	85%	(73-96)	0.003
II - IV	23	12	43%	(21-65)	
Chronic GVHD**					
Absent	38	3	92%	(83-100)	0.011
Limited	8	2	71%	(38-100)	
Extensive	5	3	30%	(0-77)	



Ebens 2018

PRÉVENTION

- Choix du donneur:
 - typage HLA haute résolution
 - préférer un donneur géno-identique/phéno-identique /donneur avec une incompatibilité
- Choix du greffon:
 - Préférer un greffon médullaire/cellules souches périphériques
- Déplétion T du greffon in vitro ou in vivo (Fludarabine - Sérum antilymphocytaire)
- Médicaments immunosuppresseurs
 - Ciclosporine A (Néoral®)
 - Mycophénolate mofétil (Cellcept®)

SUIVI HÉMATOLOGIQUE

Pas /cytopénie
modérée
Pas de dysplasie
Pas d'anomalie
cytogénétique

Pas /cytopénie
modérée
Pas de dysplasie
Anomalie
cytogénétique
isolée

Surveillance hématologique:
NFS tous les 3 mois
Myélogramme avec cytogénétique annuel (à
rapprocher si modification de la NFS, apparition de
signes de dysplasie ou d'une anomalie
cytogénétique)

INDICATIONS DE GREFFE

DÉCISION THÉRAPEUTIQUE

Discussion de chaque dossier en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) « aplasie médullaire » nationale

- Indication
- Donneur: privilégier un donneur géno-identique non porteur de la maladie, phéno-identique-
- Greffon: privilégier de la moelle osseuse
- Greffes alternatives réservées aux évolutions clonales de mauvais pronostic

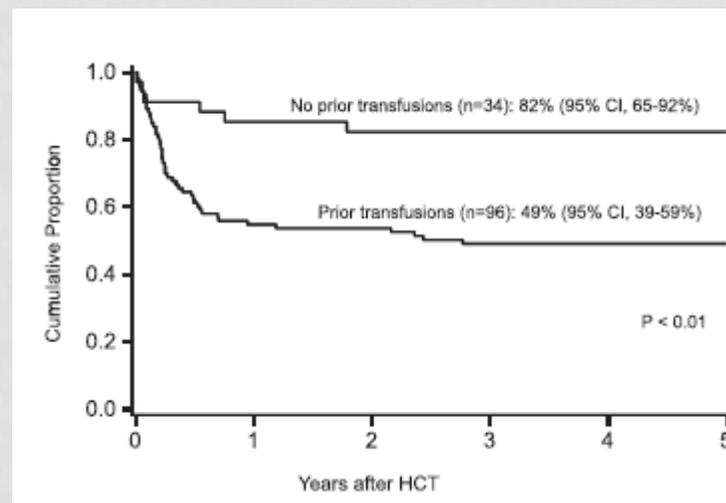
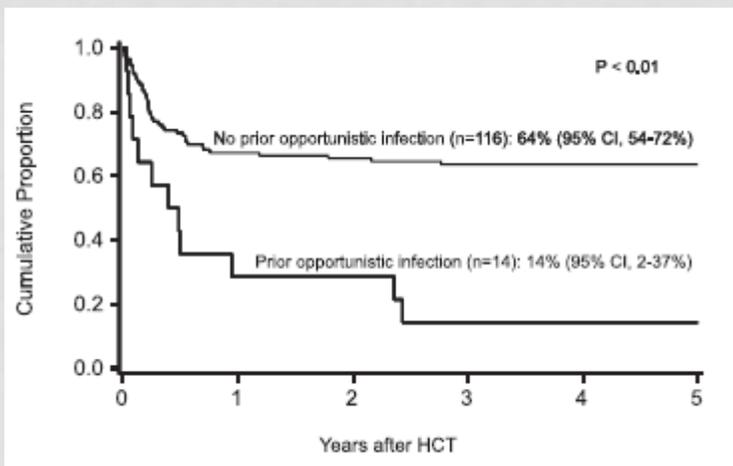
**Aplasie médullaire sévère ou
cytopénie sévère
SMD* avec blastes < 10%
Anomalie cytogénétique de
mauvais pronostic**

**SMD avec blastes
> 10%
Leucémie aiguë**

*SMD: syndrome
myélodysplasique

Allogreffe de moelle osseuse:

- Avant transfusion
- Avant infection
- Meilleurs résultats chez le jeune patient



SMD-LEUCÉMIE AIGUE

- Syndrome myélodysplasique= état pré-leucémique
- Questions:
 - Faut-il faire une chimiothérapie pour diminuer la masse tumorale?
 - Quel conditionnement?
- En tenant compte:
 - De la toxicité de la chimiothérapie et du conditionnement: toxicité muqueuse, aplasie prolongée
 - Du risque important de rechute
 - Du risque augmenté de non prise du greffon
- Intensifier le conditionnement: conditionnement séquentiel? Intérêt de l'ajout de radiothérapie?

SUIVI À LONG TERME

SUIVI CLASSIQUE APRÈS ALLOGREFFE DE CSH

- Cardiaque
- Pulmonaire
- Rénal
- Osseux:
 - minéralisation osseuse
 - ostéonécrose
- Endocrinien:
 - croissance
 - développement pubertaire
 - fertilité
 - thyroïde
- Ophtalmologique
- Surcharge en fer post-transfusionnelle

SURVEILLANCE : DÉTECTION DE LA SURVENUE D'UN 2^{IÈME} CANCER

- Oropharyngé
- Cutané
- Gynécologique

Importance de l'éducation du patient

Risque de cancer, majoré si antécédent de radiothérapie et/ou GVH chronique

- Examen buccal et nasopharynx/6 mois,
- dermatologique annuel,
- gynécologique annuel chez la jeune fille de plus de 13 ans

Surveillance tout au long de la vie



Prévention:

Bonne hygiène bucco-dentaire

Proscrire le tabac, l'alcool

Limiter Rayons X de imagerie

Limiter exposition aux UV

Vaccination contre le papillomavirus



CONCLUSION

TAKE HOME MESSAGE

- La greffe de CSH est le seul traitement curateur, mais ne traite que les manifestations hématologiques
- Importance de la surveillance hématologique pour poser l'indication de greffe de CSH au bon moment:
 - Cytopénie importante
 - Evolution clonale
 - Avant la transformation en leucémie
- Importance de discuter l'indication de greffe en réunion de concertation multidisciplinaire nationale
- Importance du suivi après greffe de CSH: complications liées au traitement, à la maladie, cancers secondaires