



# **UE7: Biothérapies et thérapies ciblées**

## **Greffe de cellules souches hématopoïétiques**

**item N° 198**

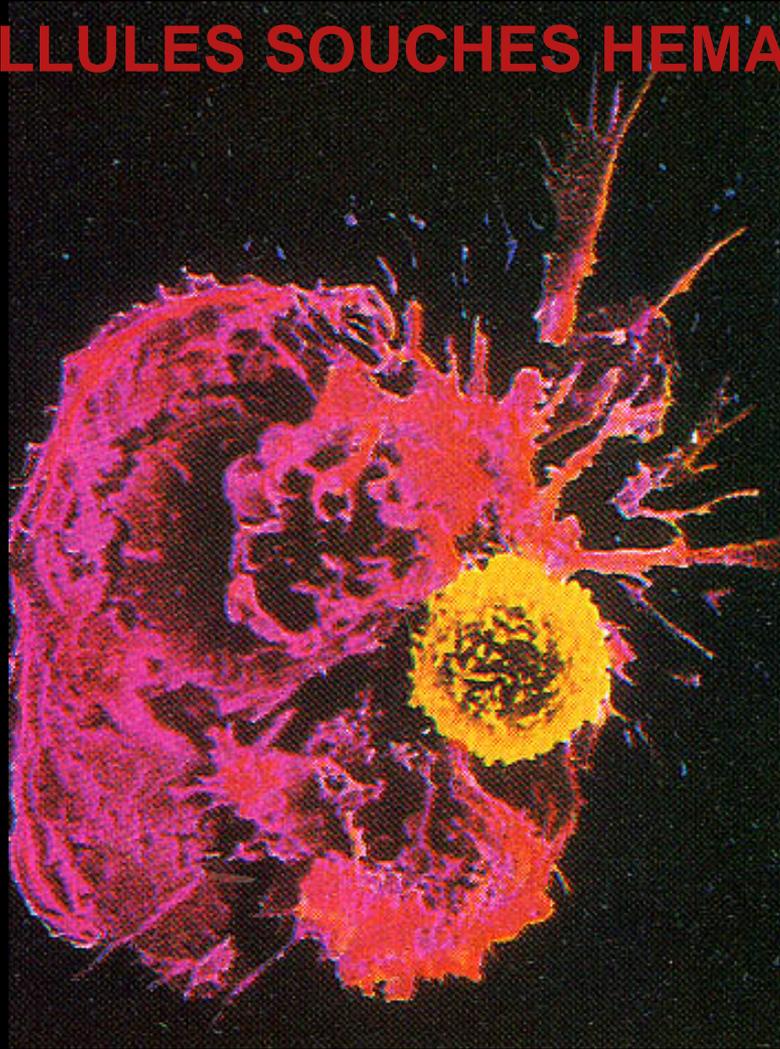
*Dominique Bordessoule*



**Université  
de Limoges**

FACULTÉ  
DE MÉDECINE

# GREFFE de CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES



# GREFFE de CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES

## *Historique*

*(CSH)*

*I – RAPPEL sur les Cellules Souches Hématopoiétiques*

*II – ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES*

*III – PRINCIPES DE TRAITEMENT*

*A – Sélection du donneur*

*B – Sélection du receveur*

*C – Déroulement de la greffe*

*D – Indication de la greffe*

*IV – SURVEILLANCE, COMPLICATIONS et PRONOSTIC*

# HISTORIQUE

## ■ 1912 : Alexis Carrel

- 1ere description du rejet de greffe de cellules et d'organes.

## ■ 1930 : Jacobson découvre les progéniteurs CFU-GM à partir des rates de souris de même génotype et capables de reconstituer l'hématopoïèse de souris irradiées

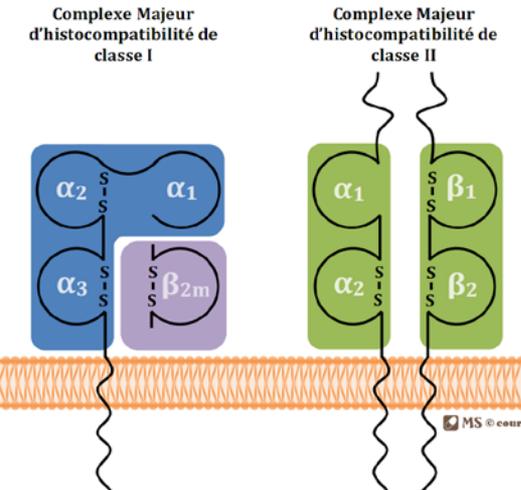
## ■ Années 1940 :

- 1eres greffes de moelle chez l'homme

5 physiciens Yougoslaves irradiés accidentellement sont greffés avec des CSH

=> 4/6 reconstitution de l'hématopoïèse mais survie brève  
décès avec 2 complications majeures : rejet et GVH.

## ■ 1952 : Dausset découvre le système HLA ou complexe majeur d'histocompatibilité.



# HISTORIQUE

- **1970:** Mathé (France) et Thomas ( US) premières allogreffes de MO

- **Années 1980 : autogreffes**

permettant un effet dose-intensité  
sans avoir les risques de la GVH

mais sans l' avantage de l' effet greffon contre la maladie.

- **Années 1990-2015:** allogreffes=> thérapie cellulaire

**Donneur:** familial, fichier, cordon ou haplo-identique

**Greffon :** CSH périphériques et du sang de cordon

**Conditionnement :** atténué => âge plus élevé du receveur

# I – RAPPEL et DEFINITION

## 1 – Définition des différentes formes de greffes CSH

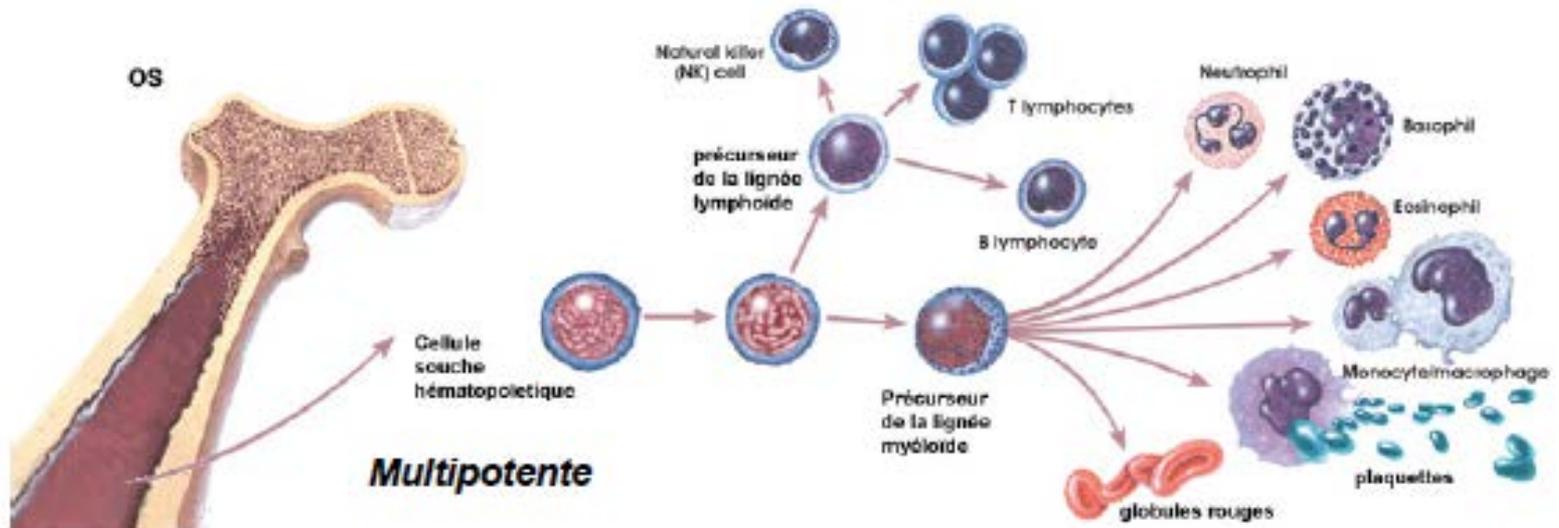
- Une **greffe** de CSH est une **transplantation** de cellules souches médullaires ou sanguines sans rétablissement de la vascularisation.
- à partir d' un **don d' un individu à un autre**
- différents types de greffe :
  - **xénogreffe** (greffes entre 2 individus différents d' espèce différente)  
n' est pas pratiquée en thérapeutique humaine pour les CSH.
  - **allogreffe** : greffe entre 2 individus différents de même espèce  
prélèvement de CSH sur un donneur bénévole,  
familial ou non apparenté HLA compatible sélectionné  
sur fichier et réinjecté au malade après conditionnement.
  - **autogreffe** : greffe d' un individu à lui-même  
prélèvement de CSH à un patient réinjecté au même patient  
à un autre moment après conditionnement.

- la nature du greffon varie selon l'origine des CSH:
  - soit **cellules souches médullaires**:
    - => **greffe de moelle** :
    - prélèvement au bloc opératoire sous AG*
  - soit **cellules souches périphériques** ou CSP
    - recueillies dans le sang par cytophérèse*
  - soit **cellules de sang de cordon ombilical**
    - *prélevé au moment de la naissance*
    - *avantages:*
      - \* *immaturité immunologique*
        - => *dans les situations HLA incompatibles*
      - \* *plus de disponibilité*
    - *inconvénients: faible quantité*

## 2 – Qu'est-ce qu'une cellule souche hématopoïétique ?

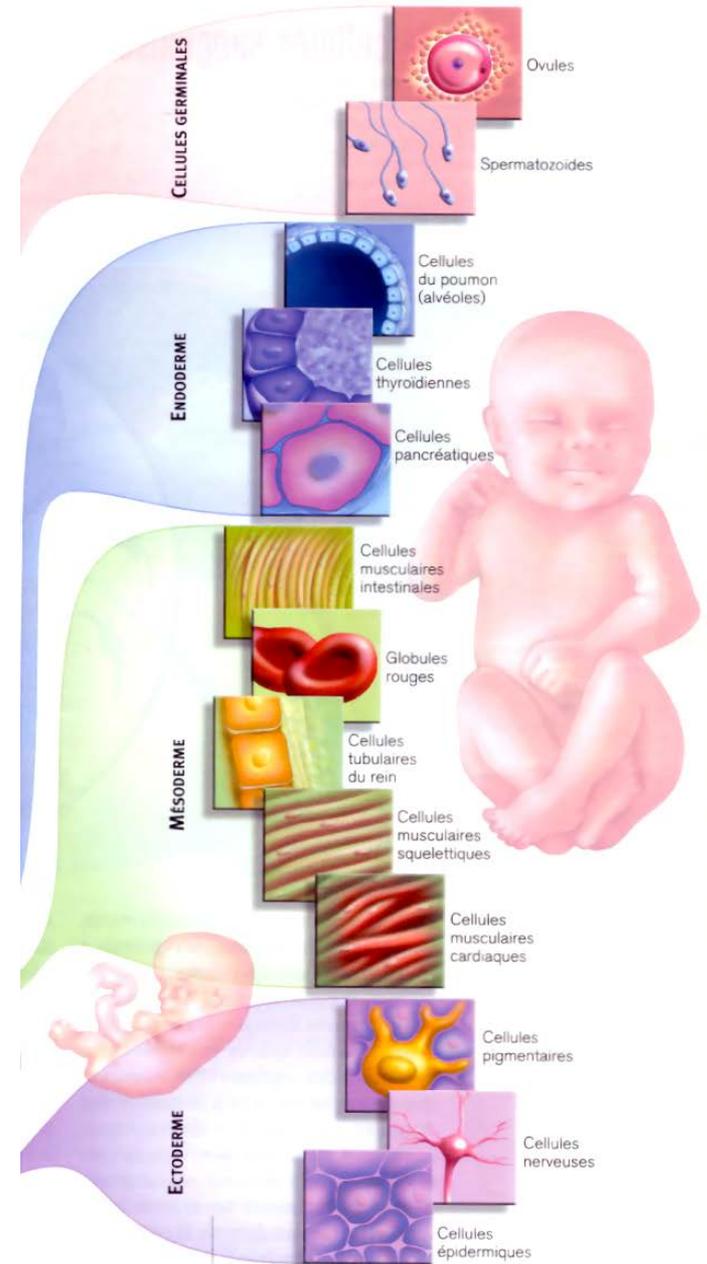
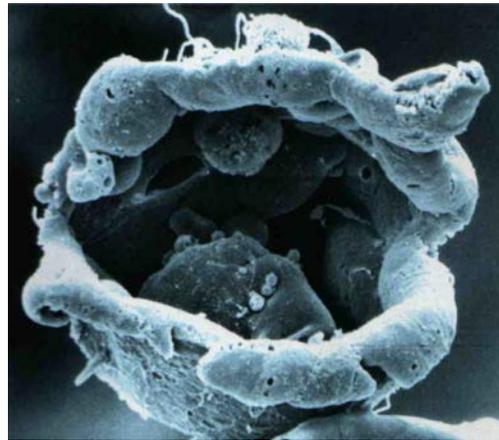
Capacité des cellules souches hématopoïétiques:

- Pluri-potentialité
- Auto-renouvellement
- Homing

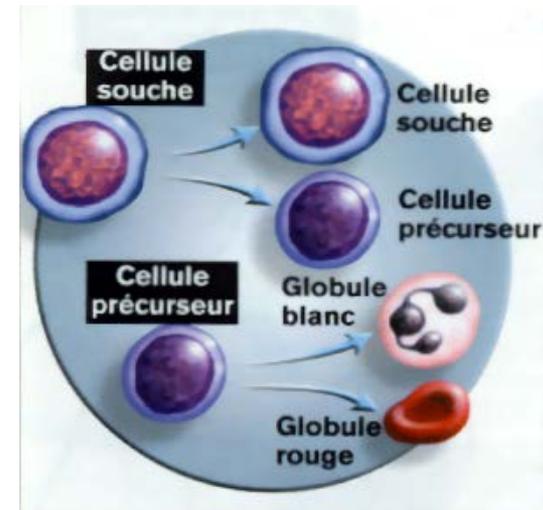


# Spécialisation des cellules :

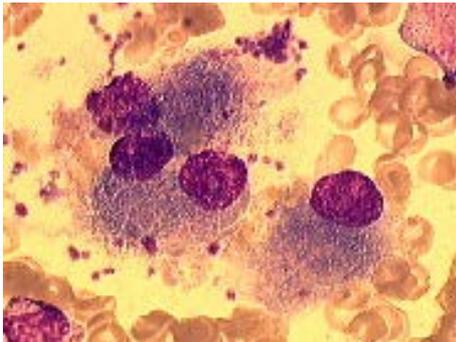
*Les cellules souches se spécialisent après les divisions pour former l'être humain composé de cellules très différentes.*



- **Cellules indifférenciées**  
donnant après division une cellule souche et une cellule différenciée



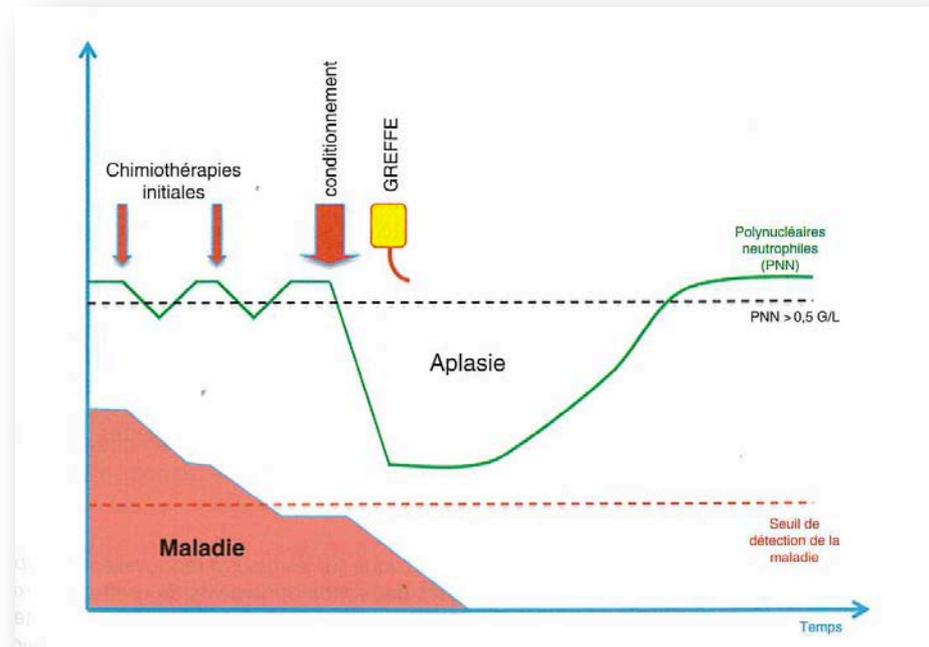
- **4 types de cellules souches:**



Totipotentes => *embryon (4 premiers jours)*  
 Pluripotentes => *blastocyste*  
 Multipotentes => *les CSH (moelle osseuse)*  
 Unipotentes => *Leucocytes*

## II – AUTOGREFFES

- Les plus fréquemment prescrites
  - => le donneur est le malade lui-même en état de rémission
- avantages
  - bonne faisabilité
  - moyenne d'âge plus élevée
  - Mortalité moindre car
    - pas de GVH
    - immunodépression moindre
- inconvénients
  - plus de rechute car
    - pas de GVL
    - immunodépression moindre



## ◆ Déroutement :

### → 1er temps : collecte du greffon de CSP >> moelle

- chimiothérapie mobilisatrice induisant une aplasie brève
- facteurs de croissance (G-CSF puis perixafor)
- contrôle des CD34 sur des numérations au moment de la sortie d'aplasie.
- collecte par cytophérèse 1 ou plusieurs
- congélation des cellules prélevées
- contrôle de qualité par :
  - numération des CD34 des poches de cytophérèse
  - nombre de CFU-GM après 14 jours de culture

### → 2ème temps : réinjection du greffon

- suivi ou non de facteurs de croissance pour raccourcir l'aplasie

## ◆ Suivi ultérieur :

- aplasie courte avec peu de risques infectieux mais risque de **mucite**
- **risque sur la stérilité** surtout si irradiation corporelle totale ( rare)
- absence d'effet greffe contre la maladie
- pas d'immunosuppresseur.
- suivi de la maladie résiduelle car risque de rechute élevé

→ indications des autogreffes :

basées sur le principe de dose-intensité  
**Lymphomes et myélomes**

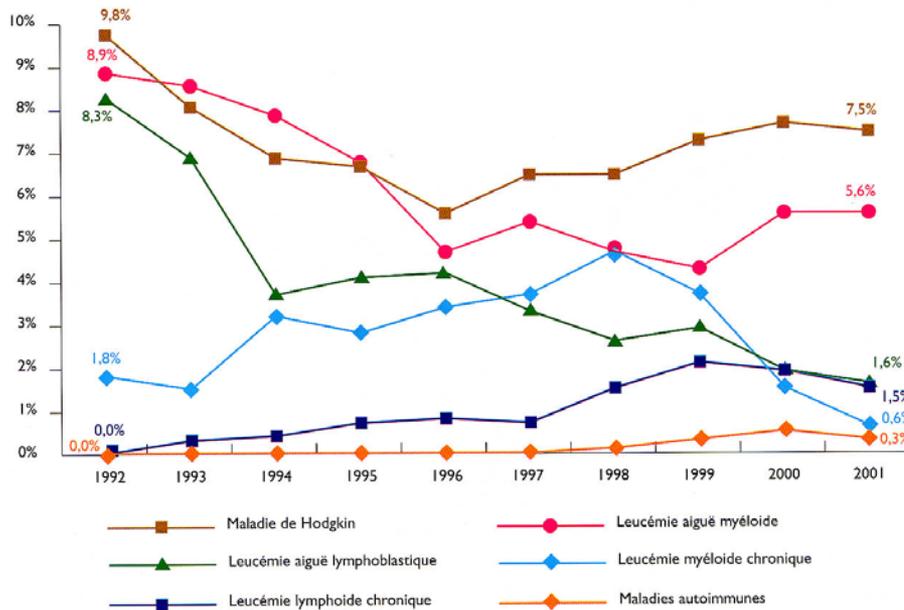
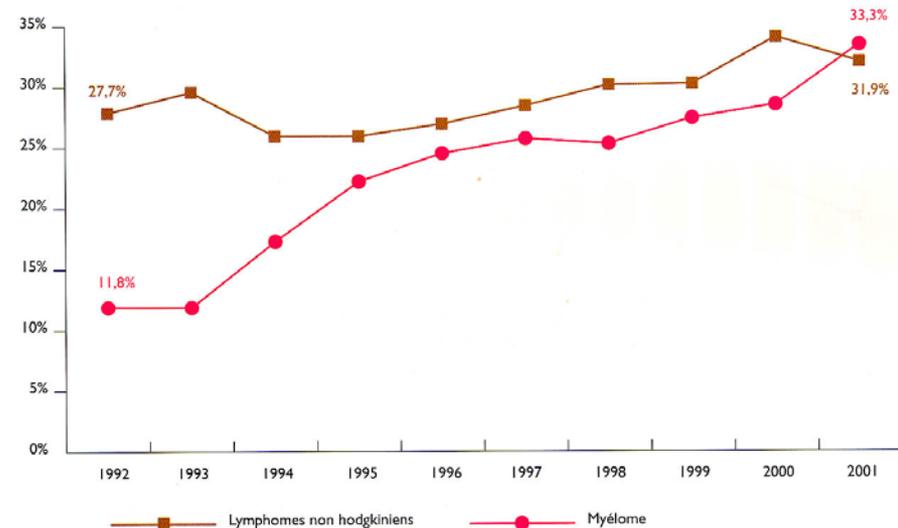


Figure CSH 16. Evolution de la répartition des indications d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques ou de support de cellules souches hématopoïétiques selon la pathologie



## II– PRINCIPES DES ALLOGREFFES de CSH

### 1 –Sélection du donneur

#### ▪ Respect de la compatibilité HLA

indispensable pour faire cohabiter les lymphocytes donneur et receveur :

- HLA de classe I codé par les gènes A,B,C
- HLA de classe II codé par les gènes D (DR, DQ, DP...)
  
- gènes HLA sur le chromosome 6 et se transmettent par bloc (haplotype)
  - => Les chances de trouver un donneur HLA compatible dans la fratrie sont de **25 %**.
  - => 35 % des patients seulement peuvent avoir un frère et une sœur HLA compatible
  
- recherche donneur HLA compatible
  - => **géno-identique** dans la fratrie
  - => **phéno-identique** sur fichiers des banques de donneurs non apparentés
  - => **haplo-identique** dans les ascendants ou descendants un seul haplotype compatible
  - => **immaturité HLA banque de cordon**

#### ▪ Bilan pré-greffe du donneur :

- contrôle du bilan viral: HIV (Agnémie p24), HTLV1,HVC,HVB, CMV
- absence de contre-indication à l'anesthésie

} recueil de son consentement

## 2 – Sélection du receveur

L'indication de l'allogreffe dépend des chances de survie du patient avec les thérapeutiques classiques et des risques de la greffe.

### Discussion au cas par cas selon

- ◆ les facteurs de risque de la maladie
- ◆ le statut de la maladie sous traitement
  - => en cas d'hémopathie maligne, ne jamais greffer un patient ou en réfractaire à la chimiothérapie mais répondeur partiel, rémission complète avec risque de rechute.
- ◆ l'état extra hématologique du patient
  - => risque encouru dépendant de plusieurs facteurs :
  - => âge
  - => importance de la chimiothérapie pré-existante
  - => performans status
  - => état cardiaque, pulmonaire, rénal, hépatique...
- ◆ la nature du donneur
  - => familial
  - => sur fichier

## 3 – DEROULEMENT de la GREFFE

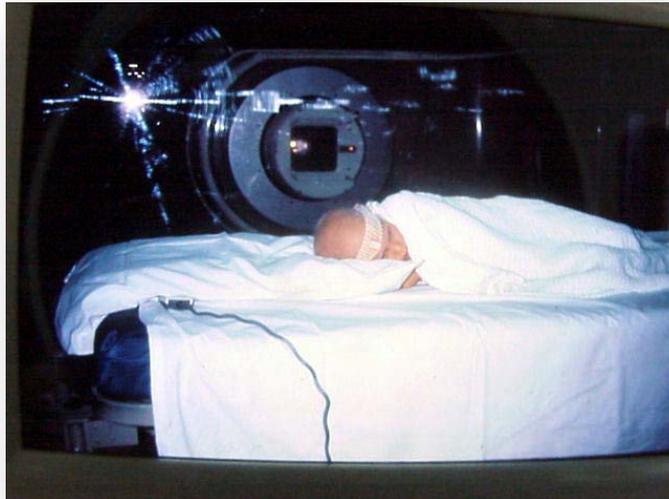
Elle se déroule en plusieurs temps :

### 3-1. Conditionnement du receveur :

#### ◆ **conditionnement myélo-ablatif ou atténué**

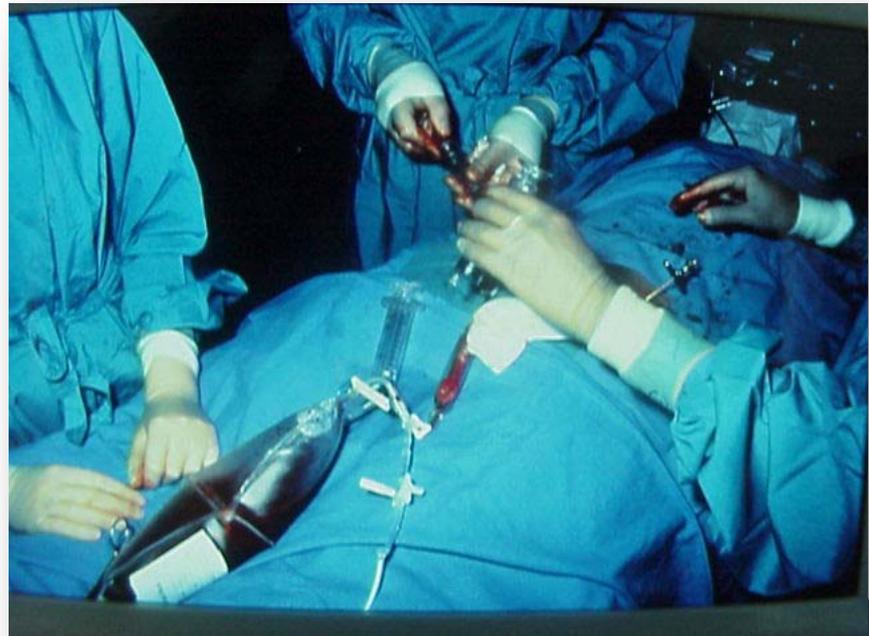
éradication ou diminution du système lymphoïde et de la maladie résiduelle s'il y a lieu par chimiothérapie ou irradiation corporelle totale (ICT) ou serum antilymphocytaire

=> Faisabilité chez des sujets plus âgés mais plus de risque de rechute



### 3-2. Prélèvement du donneur :

- ◆ soit prélèvement de moelle sous anesthésie générale au bloc opératoire par ponction des crêtes iliaques et aspiration de 600 ml à 1200 ml de moelle osseuse selon les masses corporelles du donneur et du receveur.  
48 heures d'hospitalisation pour le donneur
- ◆ soit prélèvement de CSP par cytophérèse : plusieurs heures à l'EFS.  
Pas d'anesthésie.



### 3-4. Réinjection des CSH congelées ou fraîches

- après contrôle de qualité ( CD34/ CFU-GM/Kg)
- sur une voie veineuse périphérique.

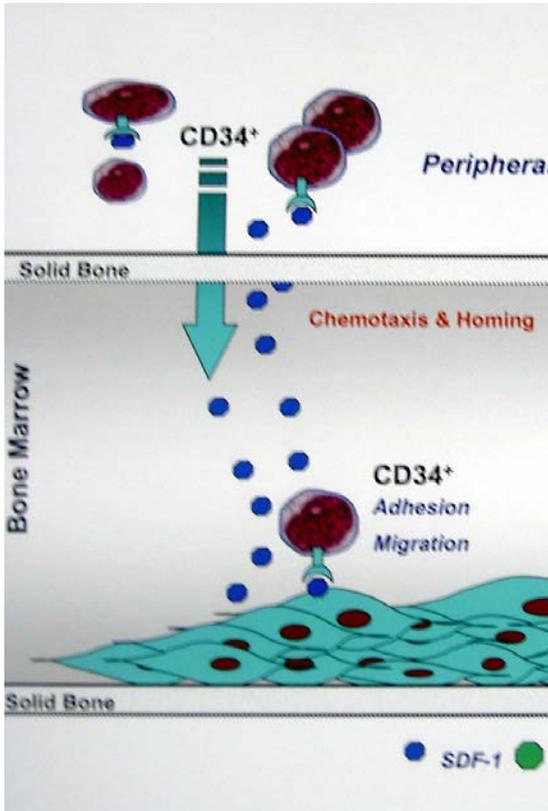
### 3-5. Aplasie 3 à 4 semaines

- reconstitution hématopoïétique progressive
- reconstitution lymphoïde plus tardive

### 3-6. Etat de déficit immunitaire de durée variable de 1 an

=> risques infectieux majeurs

=> nécessité de suivi post-greffe.



## 4 – INDICATIONS de l'ALLOGREFFE

1) **Hémopathie maligne chimio-sensible** mais dont les facteurs pronostiques font craindre une rechute :

◆ **leucémie aiguë**

- LA de l'adulte, myéloblastique et lymphoblastique
- LA de l'enfant avec facteurs de risque
- LA en rechute chimio-sensible

◆ **myélodysplasie**

- ◆ **lymphome** ou myélome en rechute chimio-sensible avec facteurs de risque
- ◆ leucémie myéloïde chronique avec score de Sokal élevé résistantes au Glivec

2) **hémopathie non maligne de pronostic sévère :**

◆ constitutionnelle :

Fanconi,  
drépanocytose, thalassémie homozygote

◆ acquise :

aplasie médullaire avec critères de gravité.

## 5 – COMPLICATIONS et PRONOSTIC

### 1- Complications précoces:

#### ◆ Aplasie :

- induite par le conditionnement
- durée 2 à 3 semaines selon la richesse du greffon et nécessitant transfusions de globules rouges et de plaquettes.
- risques infectieux du neutropénique majeurs justifiant:
  - Antibiotiques, anti-fongiques, anti-viraux.
  - prévention des complications mycotiques par flux laminaire

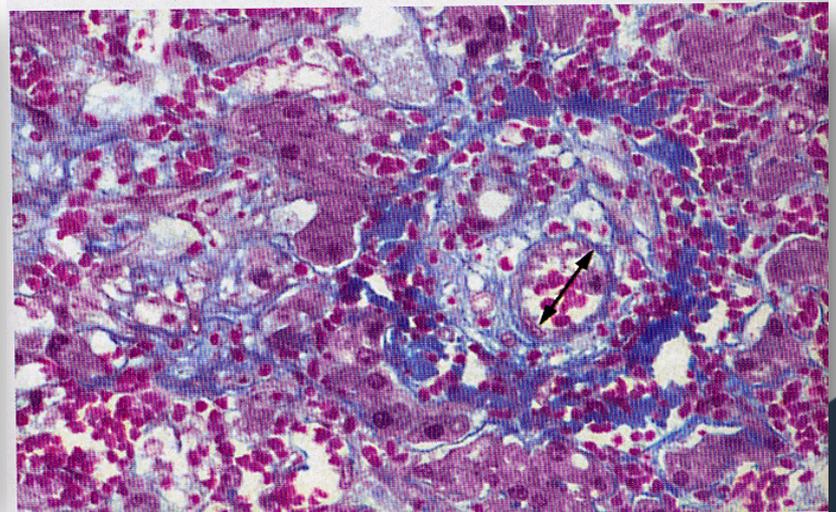
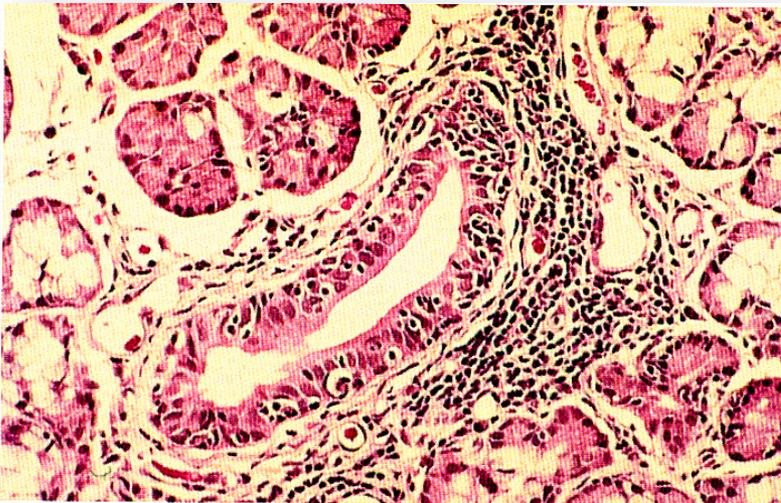
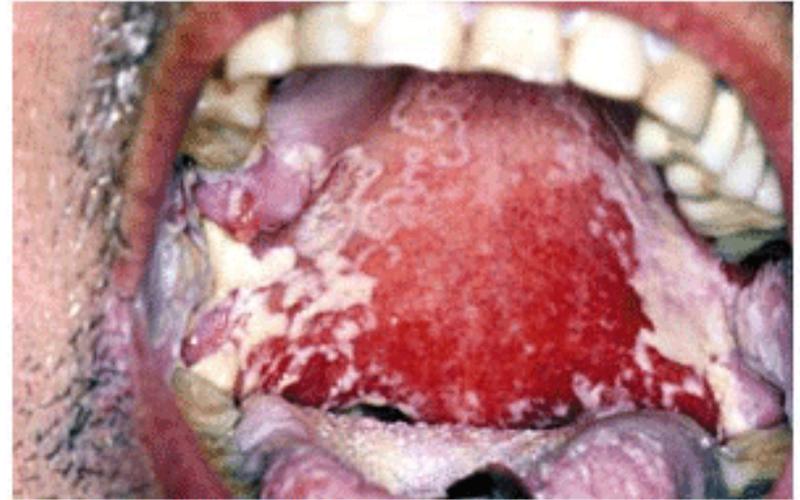
#### ◆ Le rejet du greffon

rare dépend de l'efficacité du conditionnement et de la compatibilité

HLA

.

# GVH - mucite

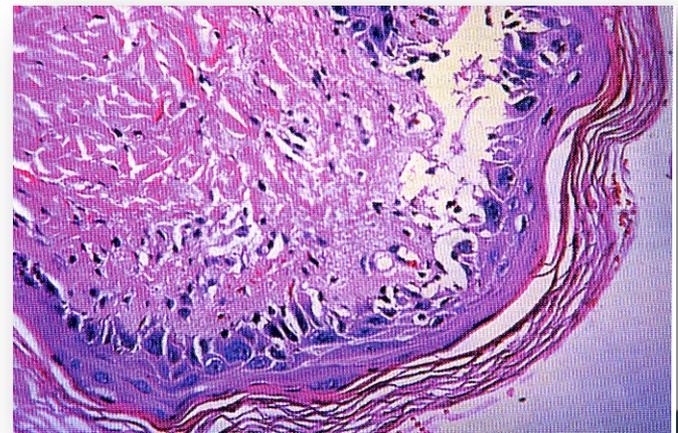


## 2 - Complications tardives:

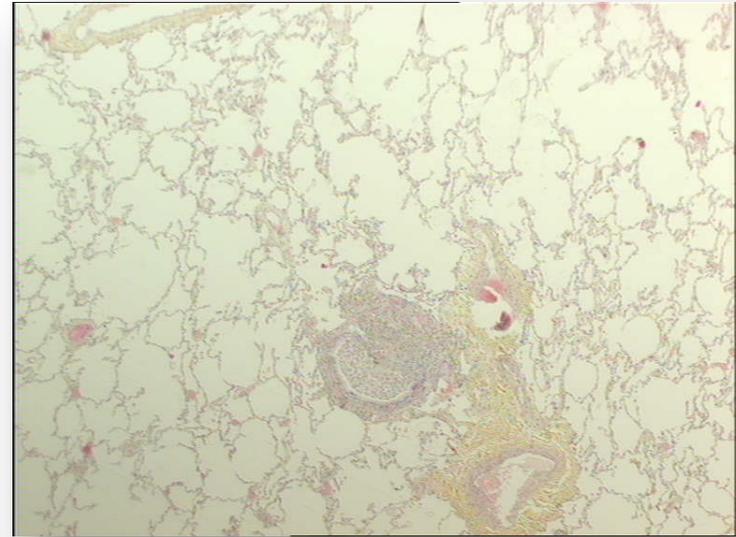
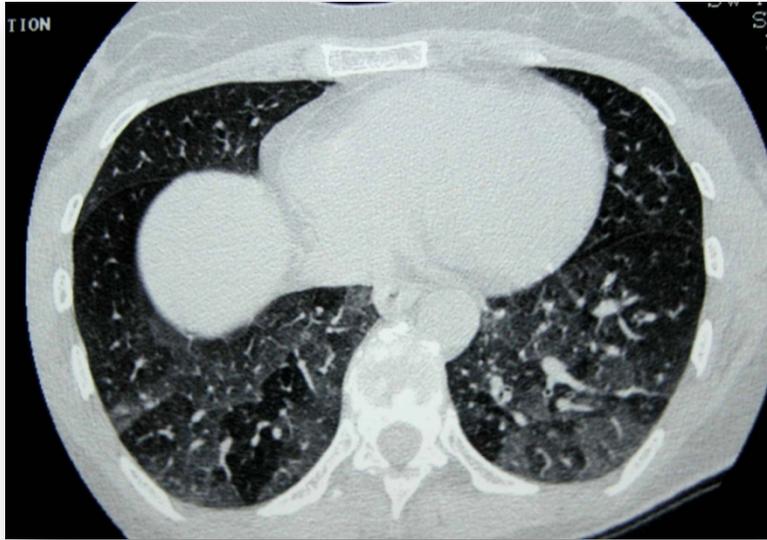
### 2-1- La réaction du greffon contre l' hôte ou GVH

fréquente entre 20 et 50 % des cas.

- survenant entre le 20ème et le 70ème jour post-greffe
- sur un mode aigu : diarrhée, hépatopathie, rash cutané
- sur un mode chronique responsable de
  - dénutrition,
  - insuffisance respiratoire chronique,
  - aspect de pseudo-sclérodémie peau et muqueuse
    - grave : responsable de la mortalité de la greffe
- à prévenir et à traiter par corticothérapie, immuno-suppresseurs (Ciclosporine, Methotrexate, Endoxan...)



GVH – cutanée chronique



**GVH PULMONAIRE chronique**  
**Bronchiolite oblitérante**

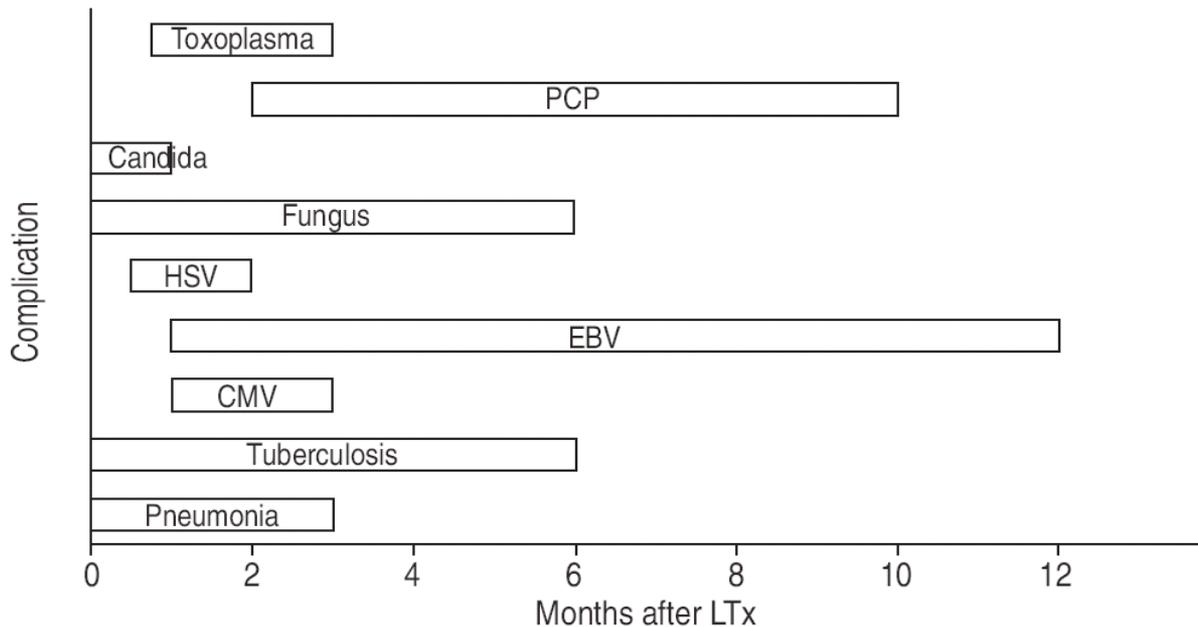
## 2-2- La maladie veino-occlusive

- fréquente en cas de thérapeutiques antérieures lourdes
- se manifestant par une prise de poids brutale, une hépatopathie et une thrombopénie sévère
- anatomopathologie: un aspect caractéristique des veinules hépatiques

## 2-3- Les complications infectieuses secondaires à l'immunodépression +++

virales ( CMV, ZVV..)

fongiques et parasitaires+++ ( aspergilloses, pneumocystis .....



## 2-4- Séquelles iatrogènes

- Sterilité
- cataracte, nécrose de la tête fémorale si irradiation/corticostéroïdes
- risque de cancers secondaires
- séquelles psychologiques

# Cas particulier les greffes alternatives

## 1) Greffe de sang de cordon

- ◆ Prélèvement à partir du sang placentaire d' un nouveau-né issu d' un couple de parents ayant un enfant atteint d' une maladie maligne, ou donneur volontaire.
- ◆ Intérêt des greffes du sang de cordon:
  - grand nombre de CSH très immatures
  - pas de respect strict de l' HLA compatibilité.
- ◆ Avantages:
  - Source de CSH en cas d' absence de donneur HLA compatible
  - GVH moindre
  - Meilleure prise du greffon car capacité proliférative 10 à 20 fois supérieure.
  - Intérêt dans les minorités ethniques
- ◆ Organisation en réseau de banque de sang placentaire
- ◆ Information de la future maman, recueil du consentement écrit et oral lors de la consultation prénatale du 8ème mois après contrôles sérologies des maladies transmissibles.
  
- ◆ Don anonyme et gratuit.

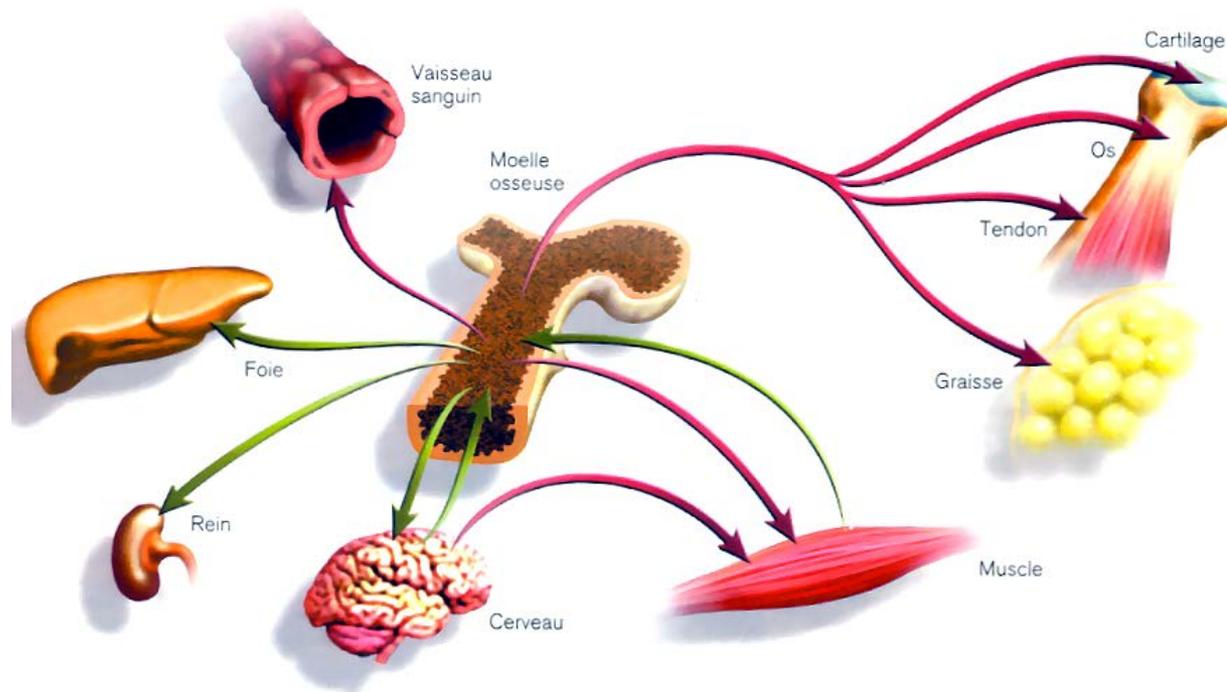
## 2) Greffes haploidentiques



- ◆ Donneur: ascendant ou descendant
- ◆ compatibilité HLA à 50% => conditionnement avec Endoxan dès J2

## les cellules souches vers la médecine régénérative

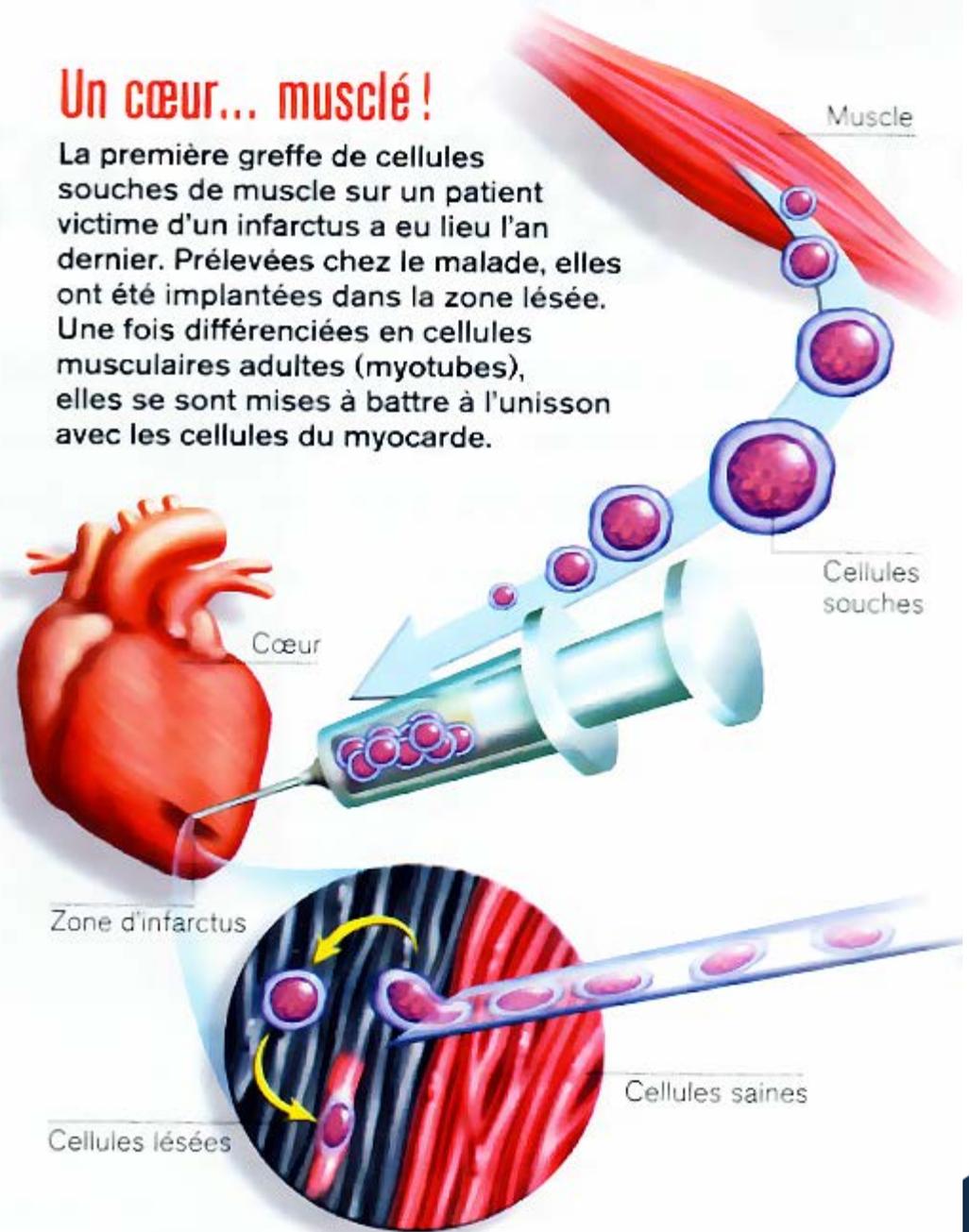
- les cellules souches multipotentes peuvent
  - => se différencier selon leur tissu de soutien vers des tissus spécialisés
  - => reconstituer un tissu nécrosé
- la moelle osseuse est un réservoir de CSH



Une réussite :  
greffe de cellules  
musculaires  
dans le cœur

## Un cœur... musclé !

La première greffe de cellules souches de muscle sur un patient victime d'un infarctus a eu lieu l'an dernier. Prélevées chez le malade, elles ont été implantées dans la zone lésée. Une fois différenciées en cellules musculaires adultes (myotubes), elles se sont mises à battre à l'unisson avec les cellules du myocarde.



SCIENCE VIE

# SCIENCE & VIE

MONDADORI FRANCE

N° 1070  
NOVEMBRE 2006



**Déchets  
nucléaires**  
QU'EN FAIRE ? > 98

## CELLULES SOUCHES

*Elles repoussent  
les limites de la vie !*

> Elles réinventent la **MÉDECINE** > Elles **SAUVENT  
DÉJÀ DES VIES** > Elles peuvent **RÉPARER  
L'IRRÉPARABLE** > Un véritable enjeu de **SOCIÉTÉ**