



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

I – RAPPELS

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

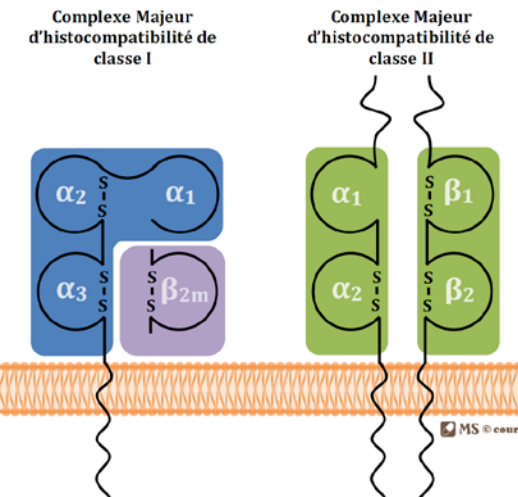
découverte des progéniteurs CFU-GM à partir des rates de souris de même génotype et capables de reconstituer l'hématopoïèse de souris irradiées

■ 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 :** les **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, fœtal, cordon ou haplo-identique

Greffon : CSH périphériques et du sang de cordon

Conditionnement : atténué => âge plus élevé du receveur

Principe des greffes de CSH

I – RAPPEL et DEFINITION

1 – Définition des différentes formes de greffes CSH

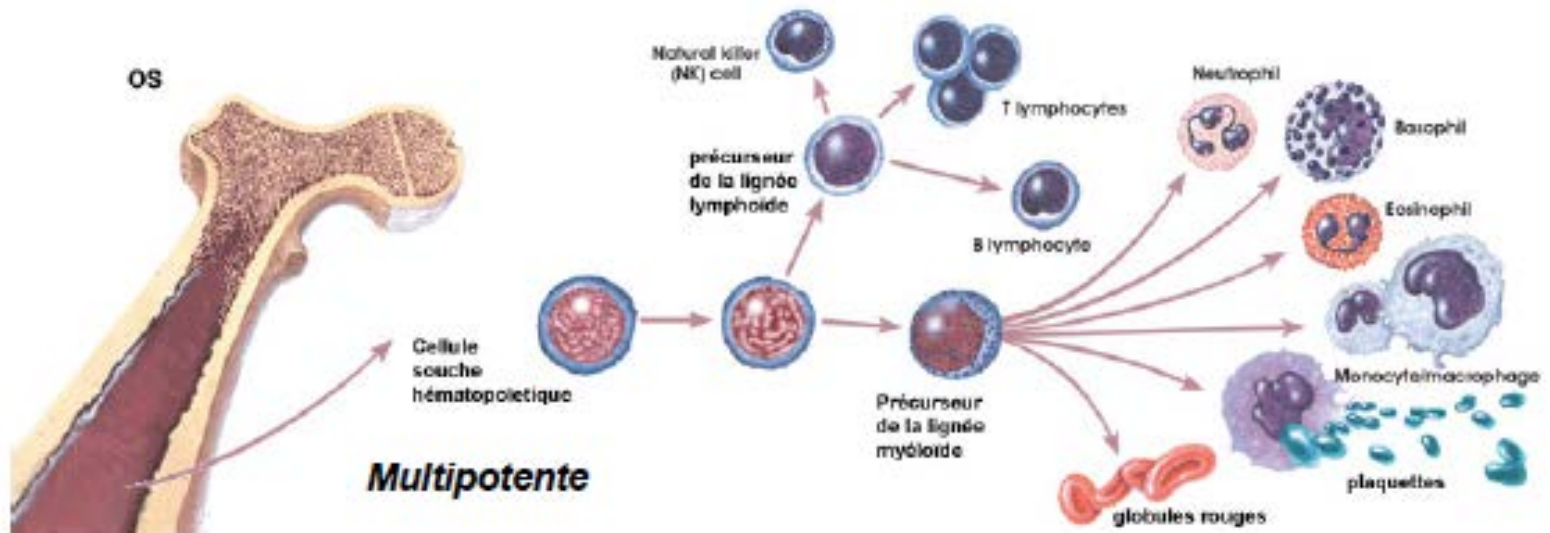
- Une greffe de Cellule souche hématopoïétique est une **transplantation** de cellules souche médullaire ou sanguine sans rétablissement de la vascularisation.
- à partir d' un **don d' organe d' un individu à un autre**
- différents types de greffe :
 - **xénogreffe** (greffes entre 2 individus différents 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 à 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 ?

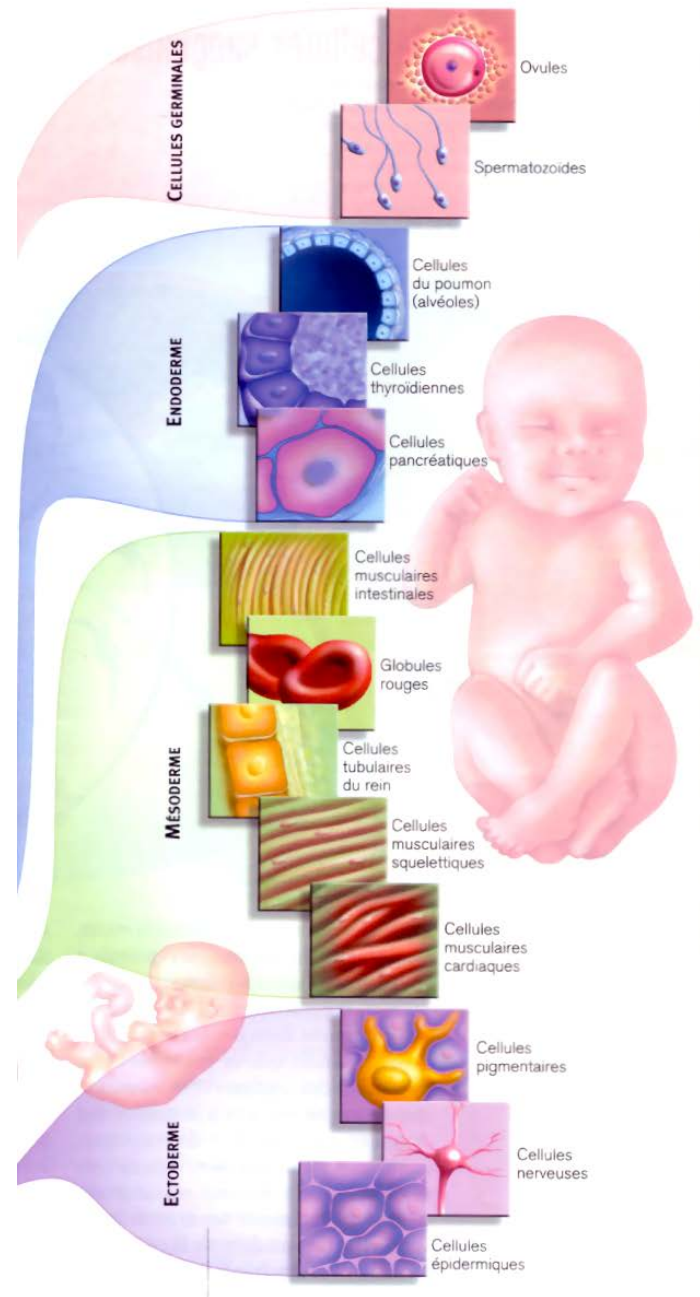
Capacité des cellules souches hématopoïétiques:

- Pluri-potentialité
- Auto-renouvellement
- Homing



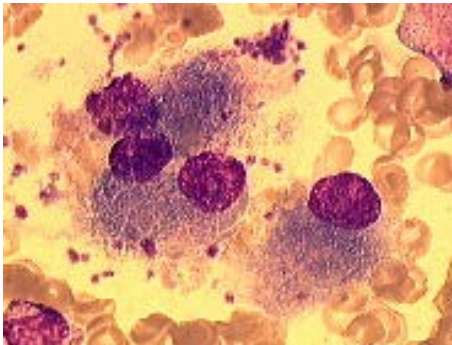
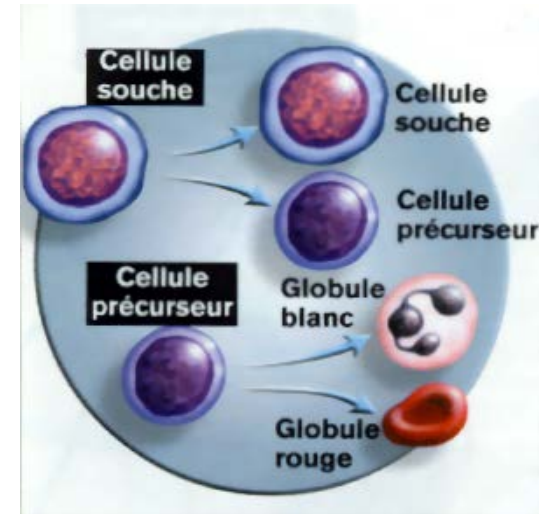
Spécialisation des cellules :

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	=> <i>embryon (4 premiers jours)</i>
Pluripotentes	=> <i>blastocyste</i>
Multipotentes	=> <i>les CSH (moelle osseuse)</i>
Unipotentes	=> <i>Leucocytes</i>

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
 - => 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.
- ◆ la nature du donneur
 - => familial
 - => sur fichier
- ◆ 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...

3 – DEROULEMENT de la GREFFE

Elle se déroule en plusieurs temps :

3-1. Conditionnement du receveur :

◆ **conditionnement myélo-ablatif ou atténué**

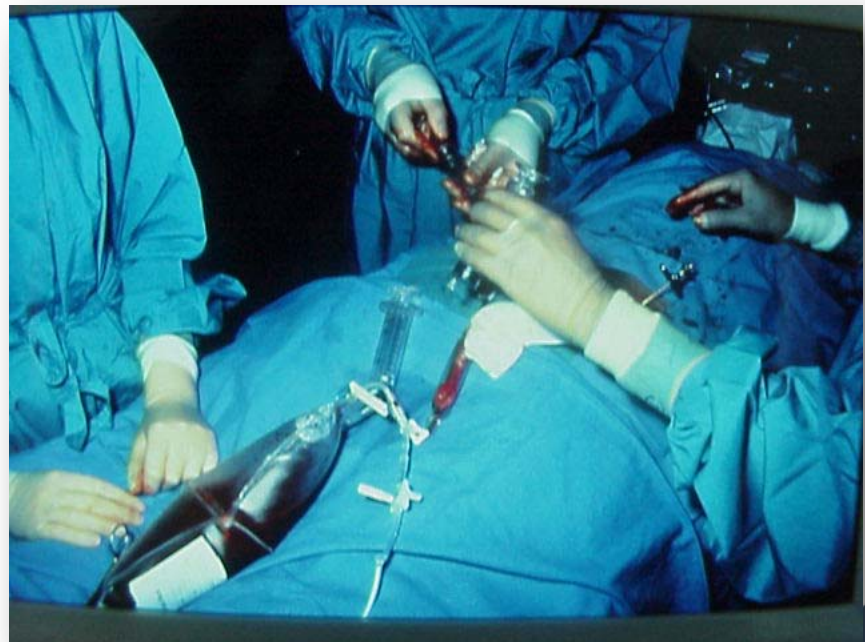
éradication ou diminution du système lymphoïde et de la maladie résiduelle s'il y a lieu par chimiothérapie ou irradiation corporelle totale (ICT) ou serum antilymphocytaire

=> 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 cytaphérèse : 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.

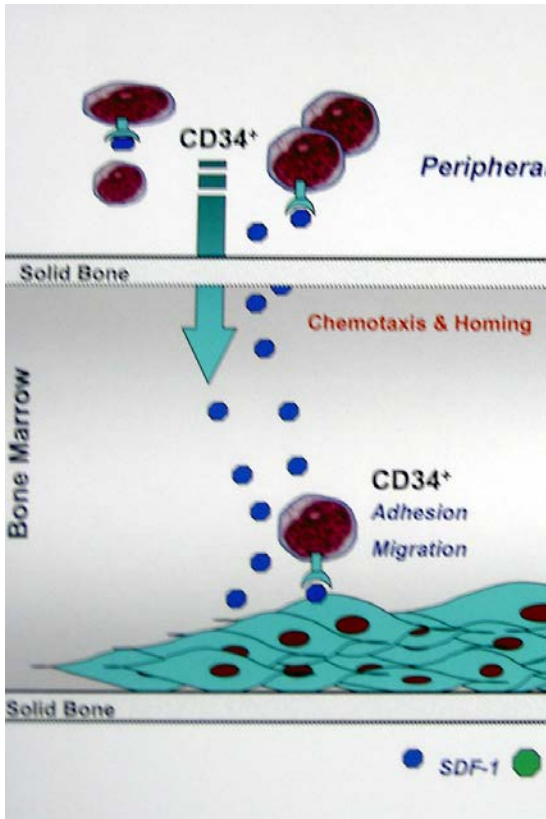
3-5. Aplasie 3 à 4 semaines

- 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.

III – SURVEILLANCE, 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

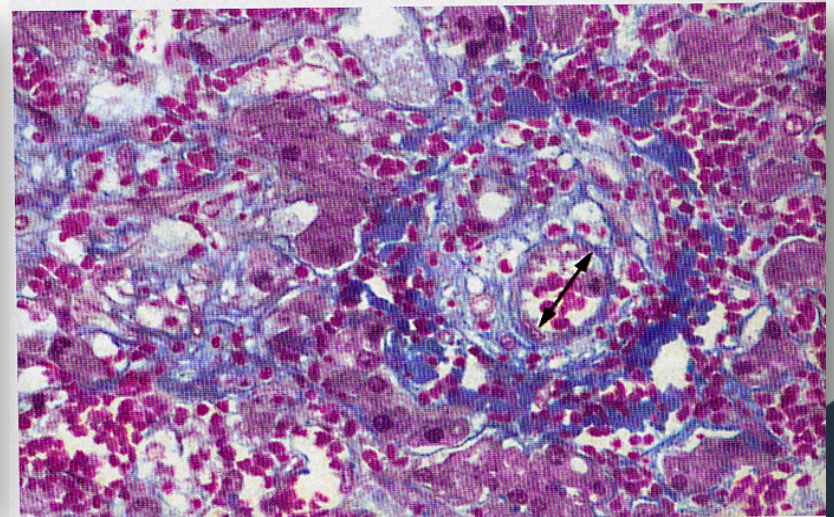
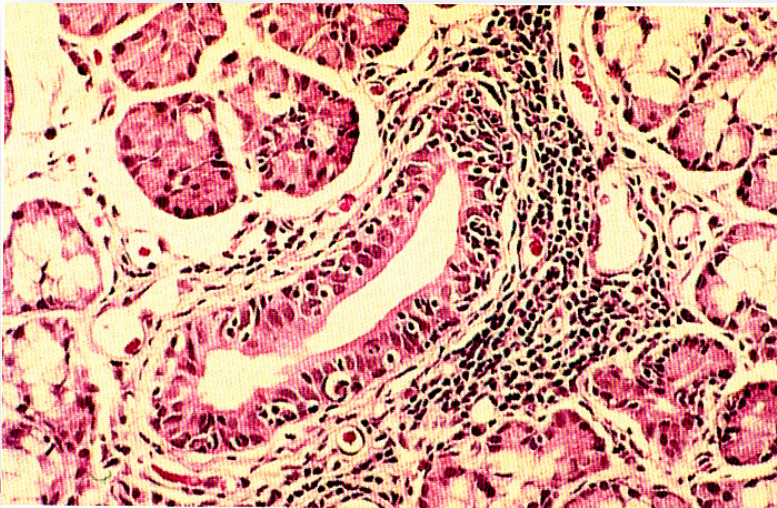
rare dépend de l'efficacité du conditionnement et de la compatibilité

HLA

.

◆ La réaction du greffon contre l'hôte

GVH - mucite

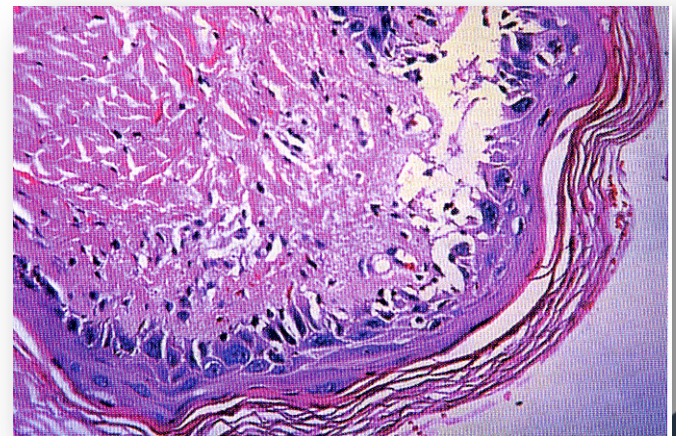


2 - Complications tardives:

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

fréquente entre 20 et 50 % des cas.

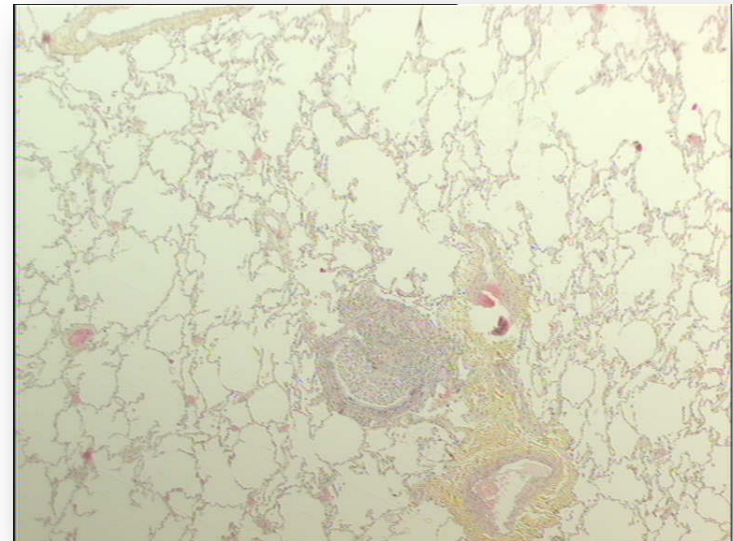
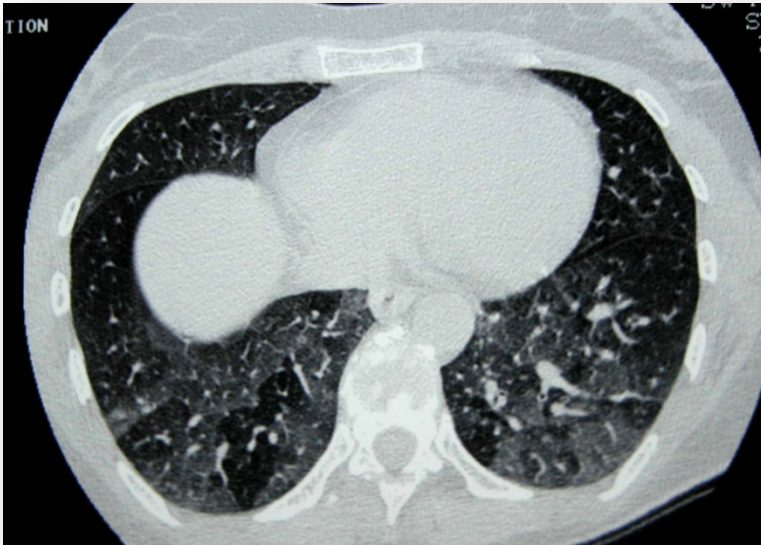
- survenant entre le 20ème et le 70ème jour post-greffe
- sur un mode aigu : diarrhée, hépatopathie, rash cutané
- sur un mode chronique responsable de
 - dénutrition,
 - insuffisance respiratoire chronique,
 - aspect de pseudo-sclérodermie.
- grave : responsable de la mortalité de la greffe
- à prévenir 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

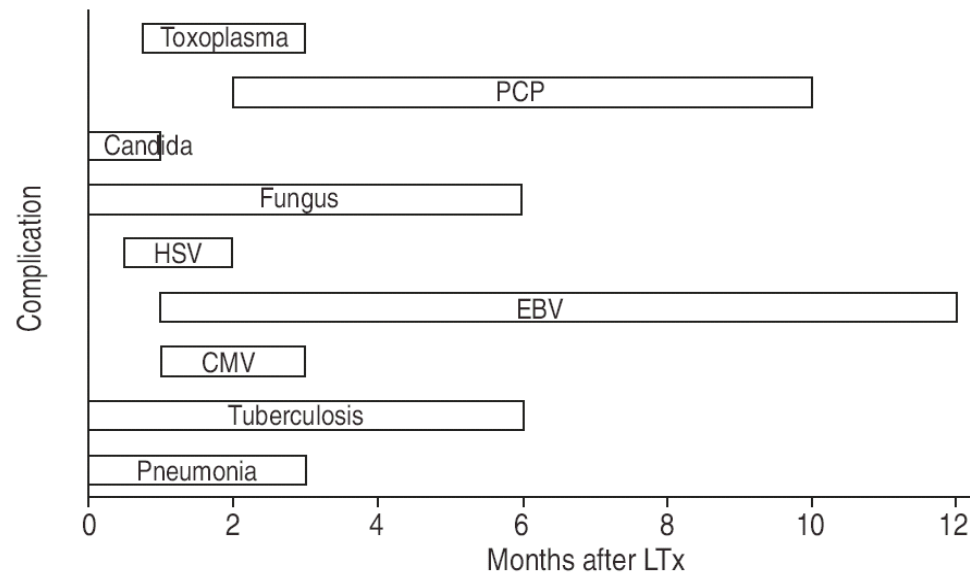
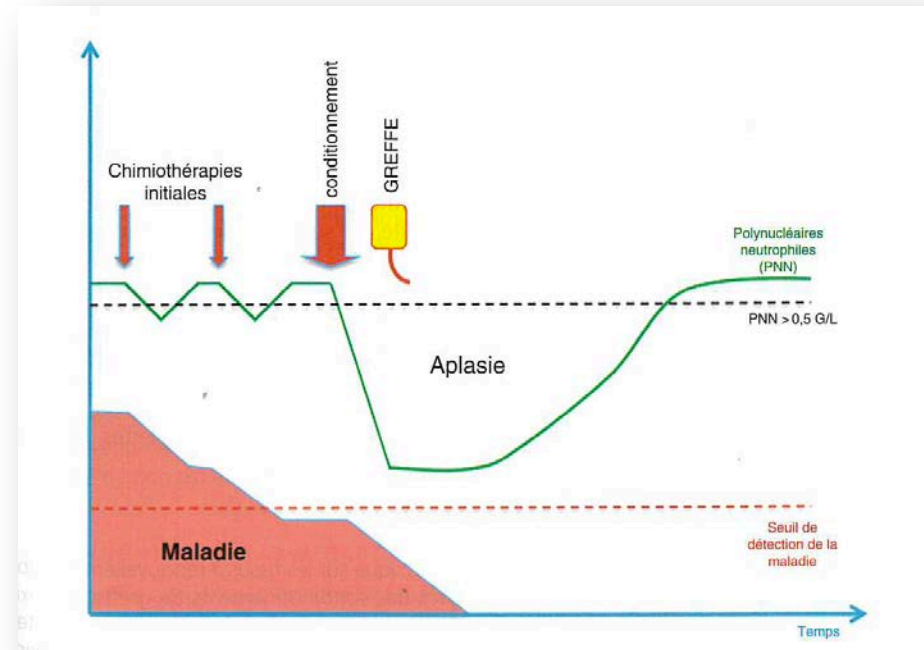


Fig. 1. – Time-table of infectious complications after (heart-)lung transplantation (LTx). PCP: *Pneumocystis carinii* pneumonia; HSV: herpes simplex virus; EBV: Epstein-Barr virus; CMV: cytomegalovirus.

IV – AUTRES FORMES de GREFFES

Autogreffe

- 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



◆ déroulement :

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

- chimiothérapie mobilisatrice induisant une aplasie brève
- facteurs de croissance (G-CSF)
- contrôle des CD34 sur des numérations au moment de la sortie d'aplasie.
- collecte par cytophérèse
- 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

◆ inconvénients :

- absence d'effet greffe contre la maladie car même système immunitaire.

→ indications des autogreffes :

basées sur le principe de dose-intensité
Lymphomes et myélomes

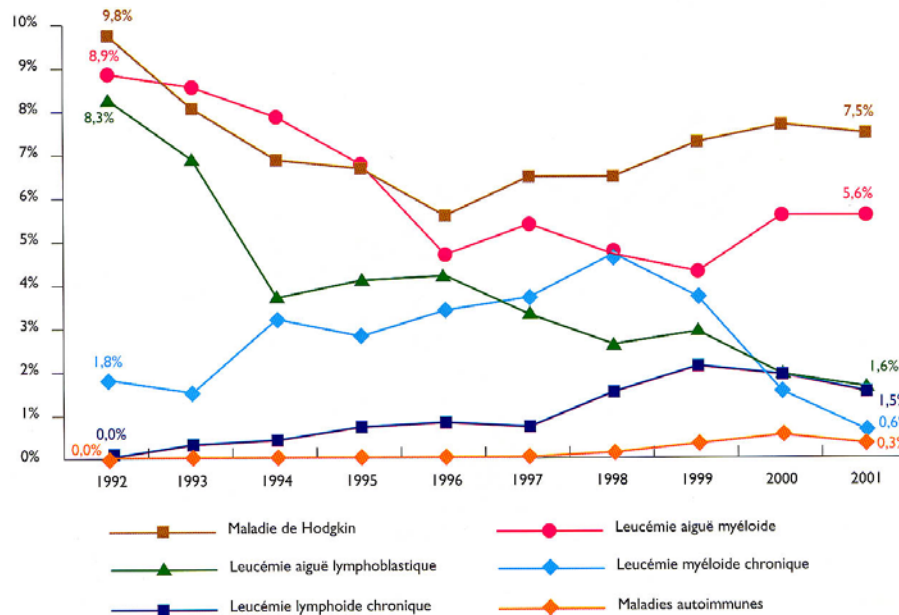
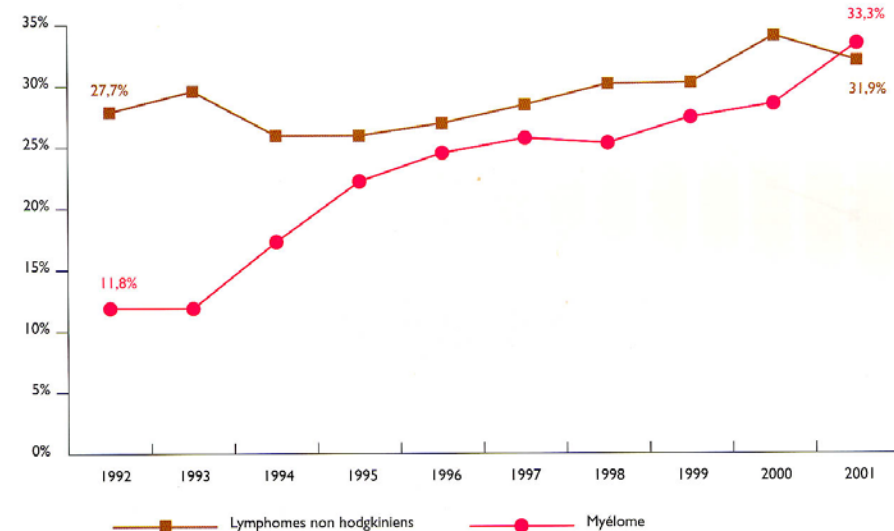


Figure CSH 16. Evolution de la répartition des indications d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques ou de support de cellules souches hématopoïétiques selon la pathologie



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.

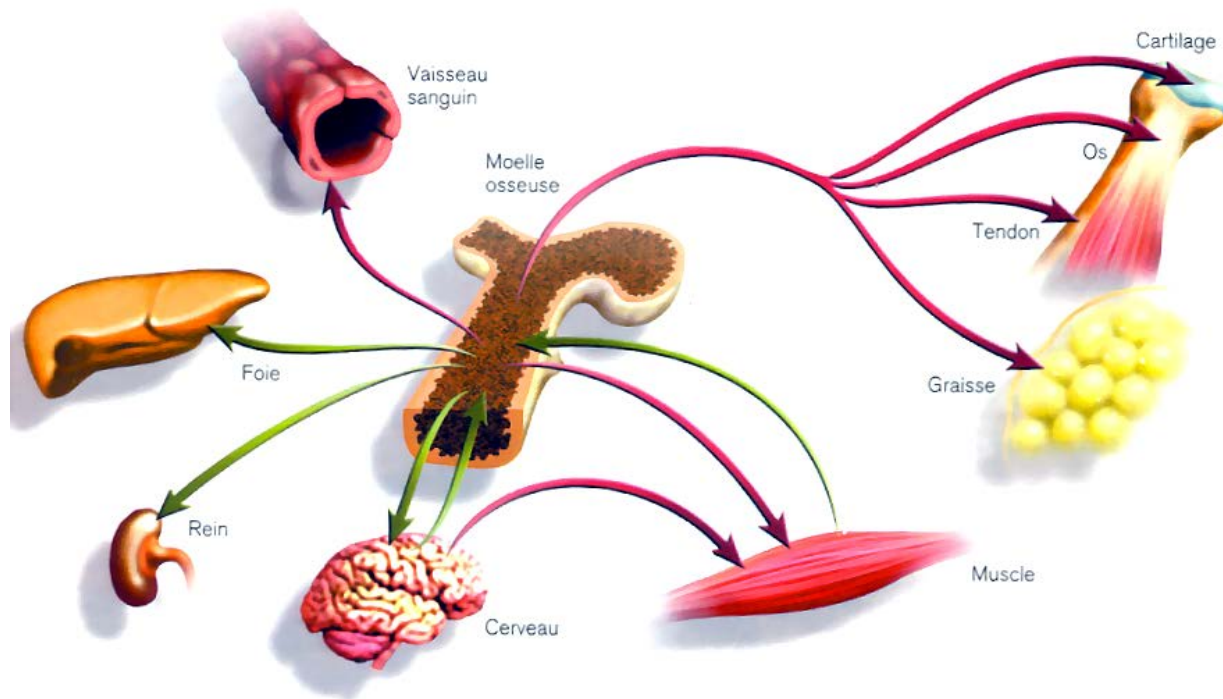
2) Greffes haploidentiques



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

les cellules souches vers la médecine régénérative

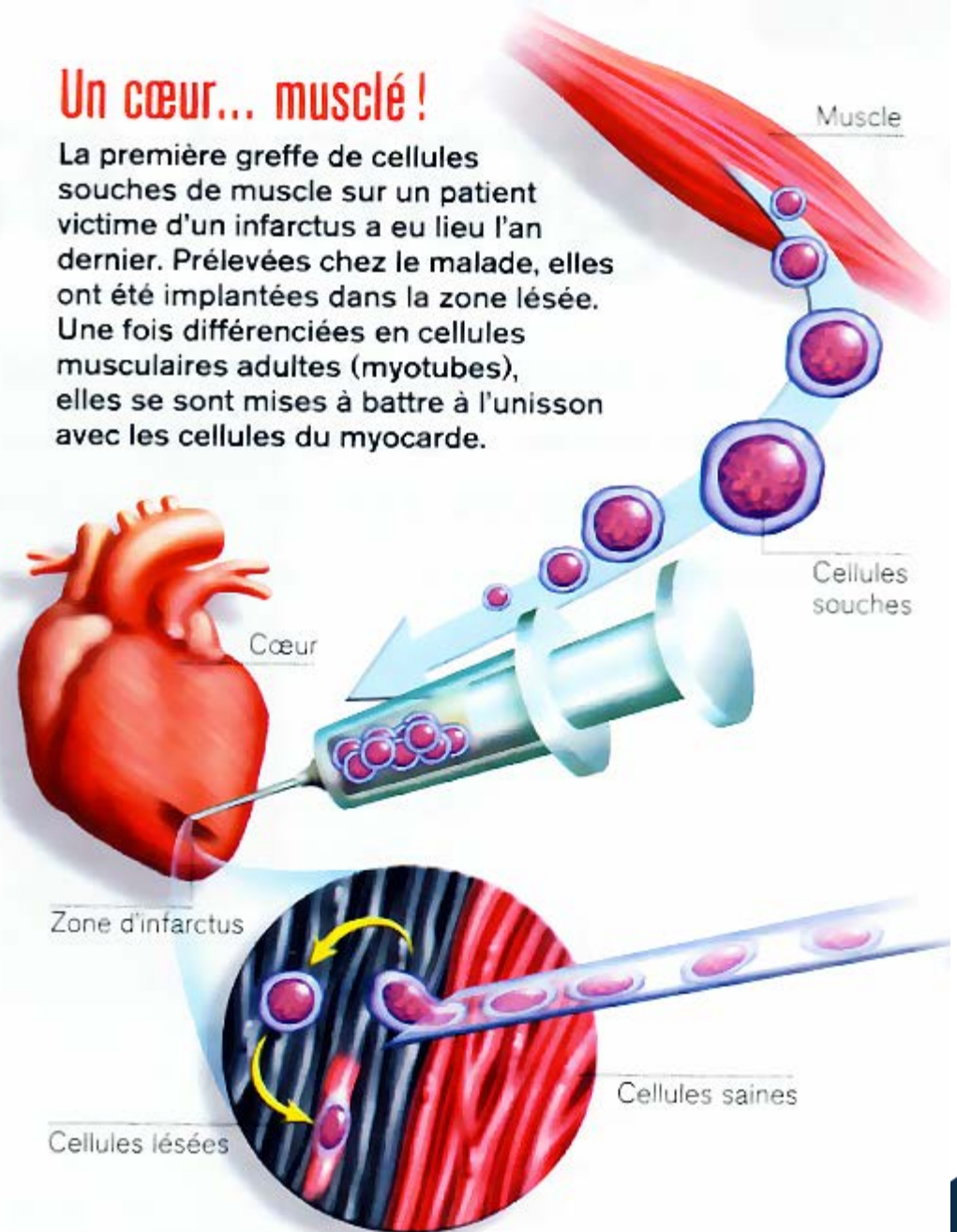
- les cellules souches multipotentes peuvent
 - => se différencier selon leur tissu de soutien vers des tissus spécialisés
 - => reconstituer un tissu nécrosé
- la moelle osseuse est un réservoir de CSH



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

N° 1070
NOVEMBRE 2006

SCIENCE & VIE

MONDADORI FRANCE



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**