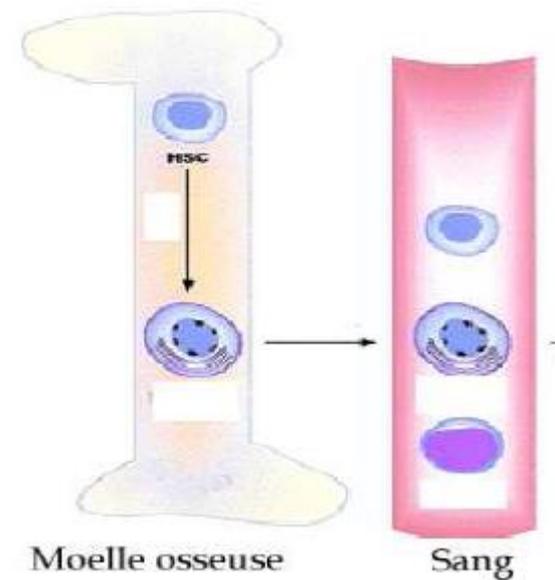
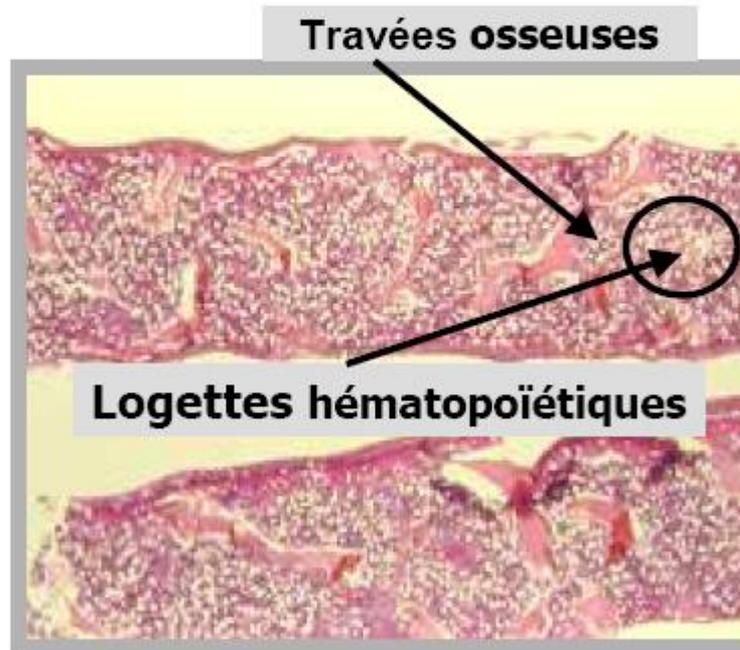


La GREFFE de CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES

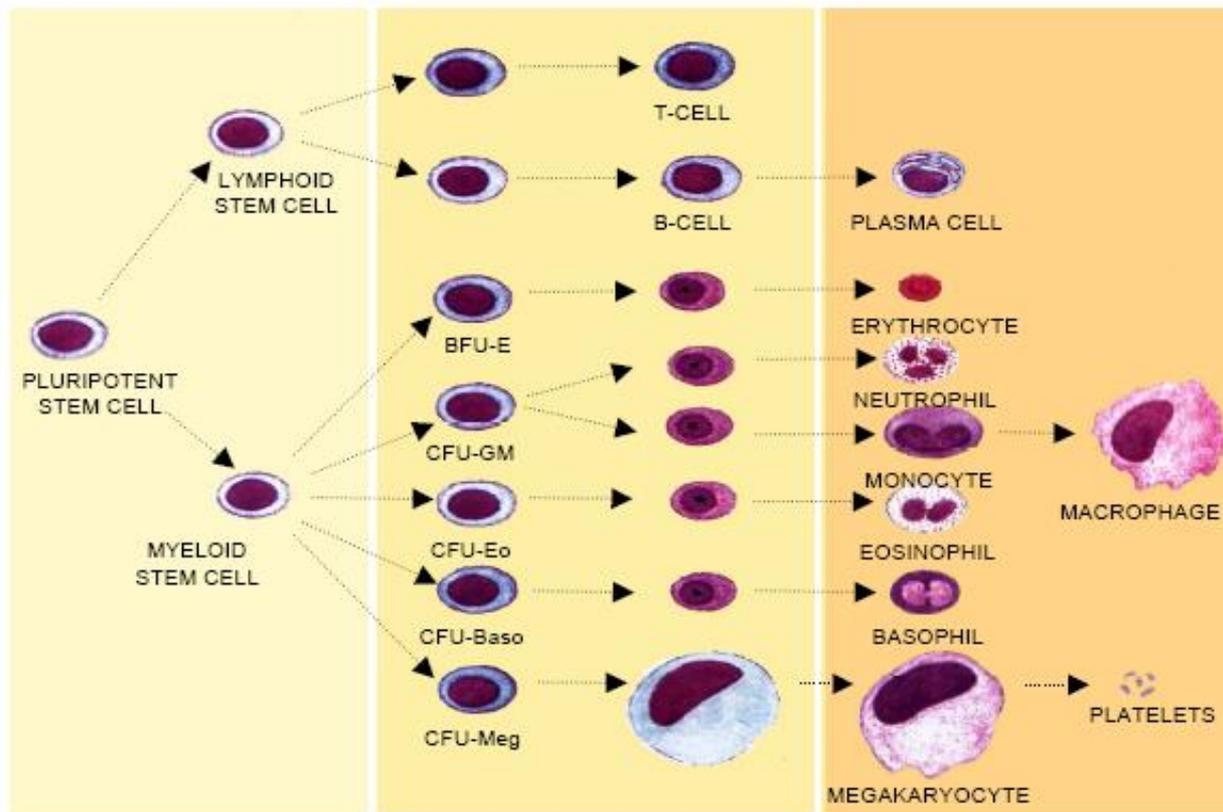
et son suivi

Rappels

La moelle et le sang



Des cellules totipotentes aux CI matures



Lymphomes
Leucémies

Anémies

Infections

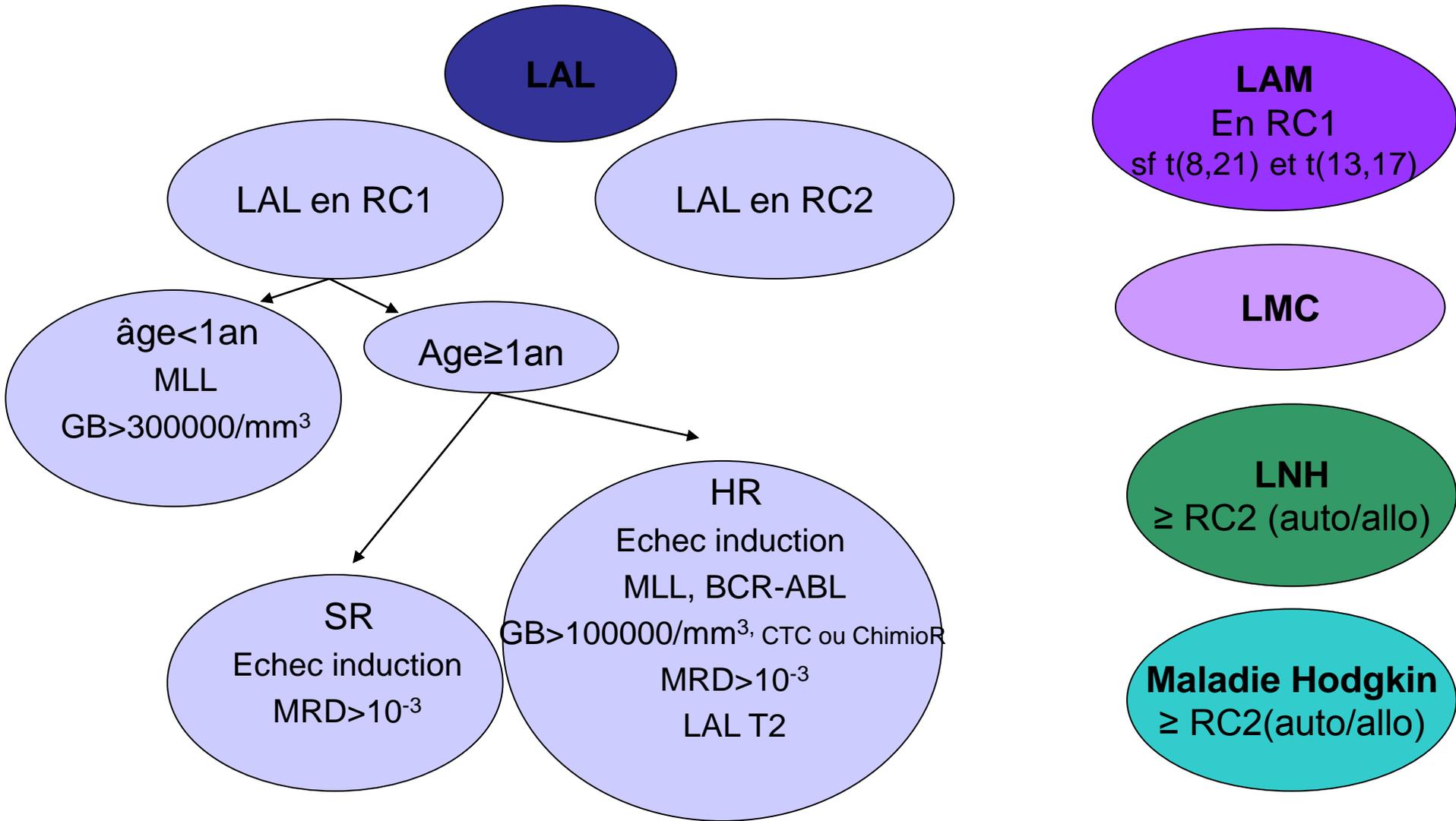
Leucémies

Hémorragies

Thromboses

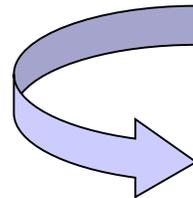
Maladies de la MO et indications de greffe en pédiatrie

● Hémopathies malignes



Autres maladies et indications de greffe en pédiatrie

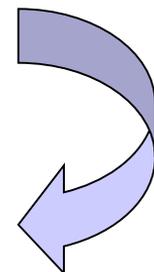
- Aplasies médullaires
- Hémoglobinopathies (β thalassémie, Drépanocytose)
- Maladies métaboliques (adrénoleucodystrophie, MPS)
- DICS



Allogreffe

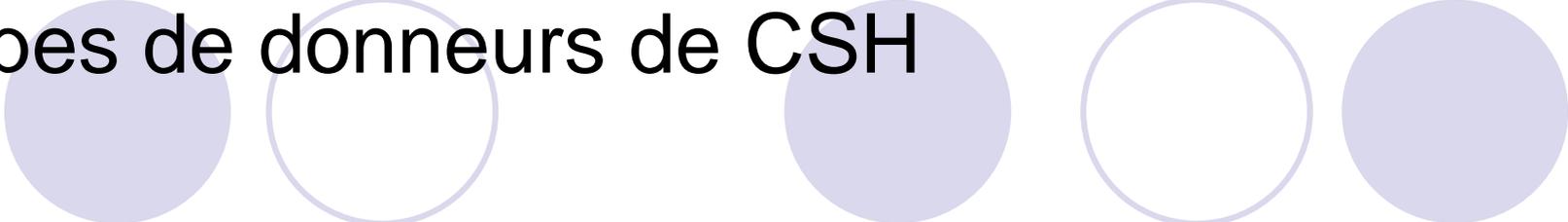
-
- Tumeurs solides

NBL, Ewing, PNET, NéphroBl, TGM, RB, RMS



Autogreffe

Types de donneurs de CSH



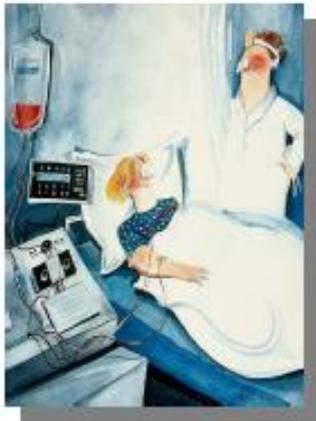
- **Autogreffe** ou greffe autologue
 - Support de CSH du patient lui-même, administré après une chimiothérapie HD
 - Nécessaire pour une reconstitution hématologique
 - Pas de problème de donneur
 - Indications limitées

- **Allogreffe** ou greffe allogénique
 - Greffon est le traitement (**thérapie cellulaire**) : GVL
 - Sélection du donneur: Fratrie HLA identique=génoïdентique / Famille non HLA identique / Donneur non apparenté=phénoïdентique
 - Indications larges
 - Réactions immunologiques: GVH et déficit immunitaire prolongé

Origine des CSH du greffon



La moelle
osseuse



Les cellules
souches
périphériques



Le sang
placentaire

CSH issues de la MO

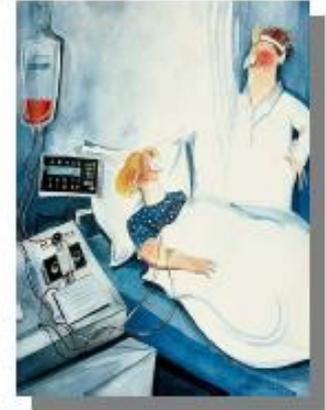
- MO prélevée sous AG
- Crêtes iliaques



- Maximum 20 ml/kg chez les enfants donneurs, adultes 500 à 800 ml. +/- auto-transfusion pdt le prélèvement
- Seul don possible pour les moins de 18 ans
- Q souhaitable: $2-3 \cdot 10^8$ CN/kg du receveur
- Utilisé en autogreffe et en allogreffe

Les CSH périphériques: « CSP »

- Après 4-5jrs de mobilisation par G-CSF
- CSP prélevées par cytophérèse
- Cryoconservation



- En pédiatrie, utilisation exclusive en autogreffe
 - Intensification du ttt/ chimioHD
 - Reconstitution hématologique

Les CSH issues d'USP

- Sang placentaire
- Accouchement déclenché
- Cryoconservation dès la naissance
- Centres agréés
- Limite: richesse cellulaire

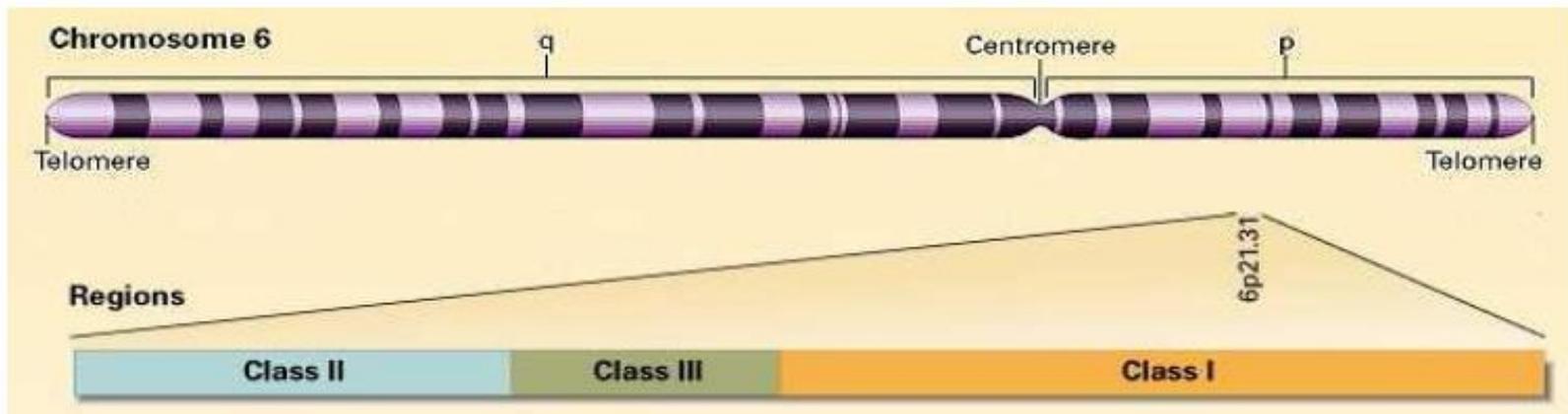
puisque volume total limité

- Utilisation exclusive en allogreffe

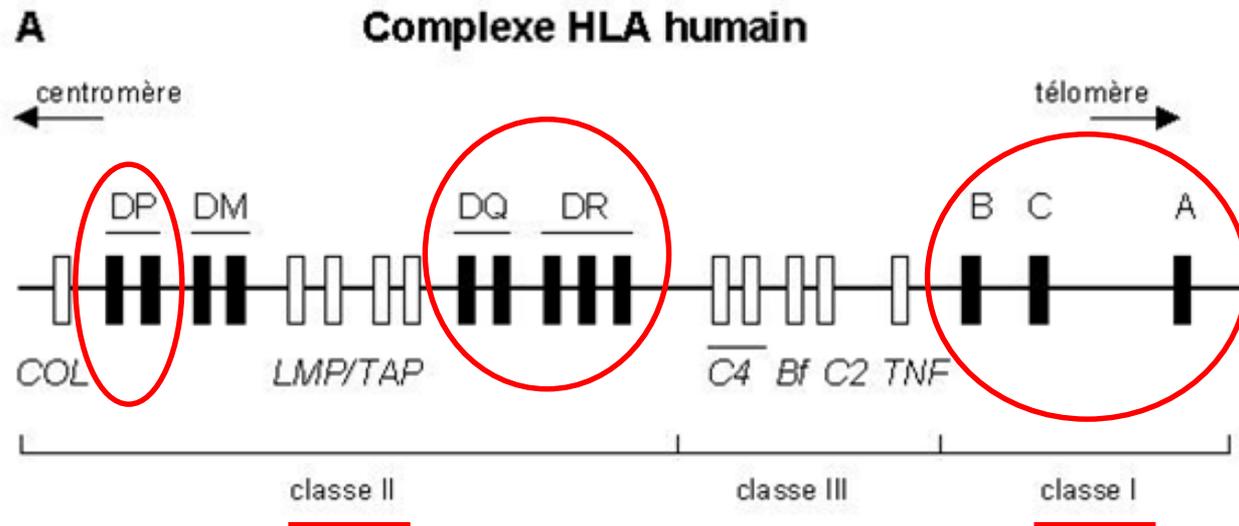


La recherche du donneur

- Démarche basée sur l'étude du système **HLA** (human leucocyte antigen)
- Exprimé sous forme d'antigène à la surface de **toutes les cellules nucléées**
- Hérité des 2 parents
- Permet reconnaissance « **soi** » et « **non-soi** »



Histocompatibilité HLA

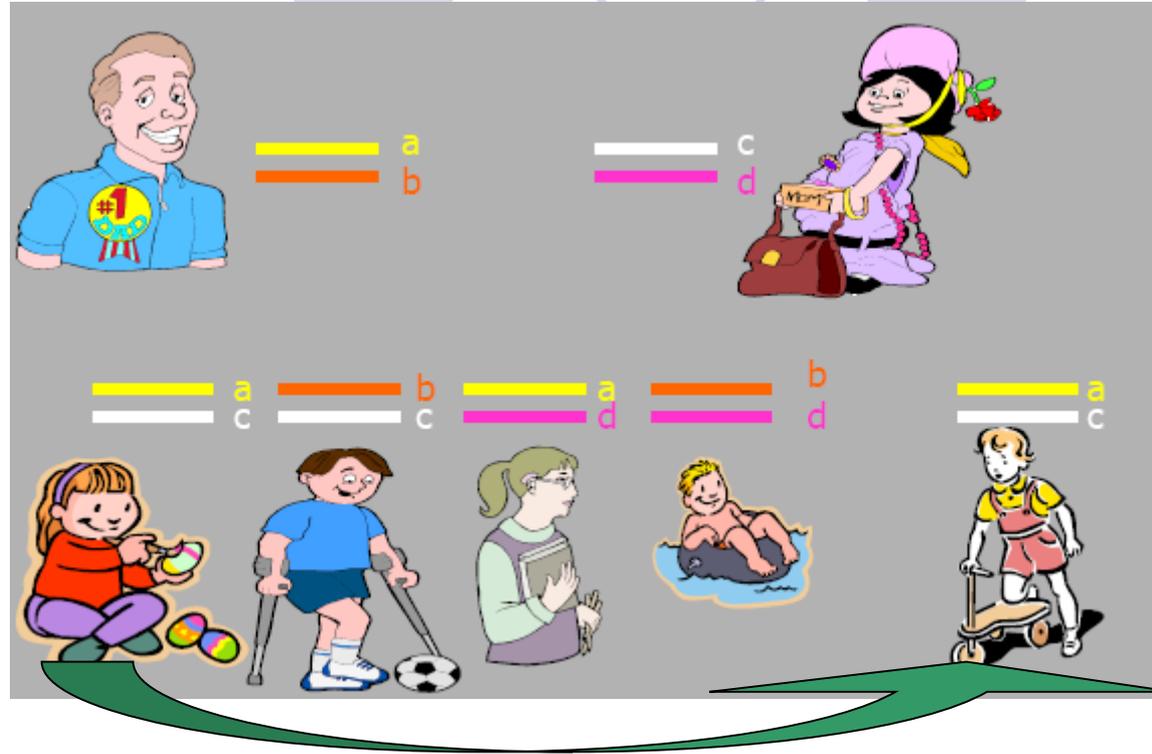


Prélèvement sanguin dont on isole les lymphocytes circulants
 Chaque individu possède 2 Ag pr chaque série

→ <u>Donneur CSH:</u>	>9-10/10 (12 ^{ème})	A, B, C, DR, DQ, (DP)
→ <u>USP:</u>	4-5 ou 6/ 6 ^{ème}	A, B, DR > 3. 10 ⁷ CMN/kg

Probabilité de trouver un donneur HLA compatible

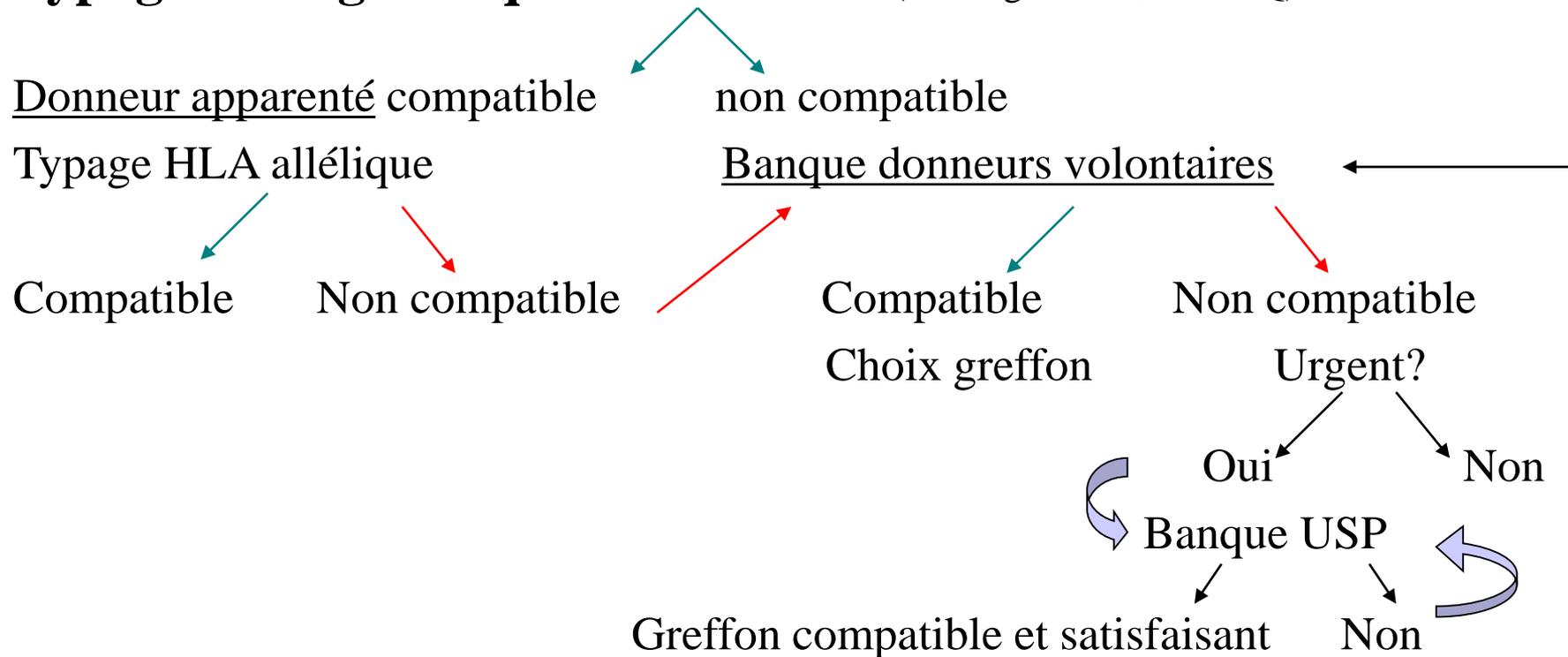
- Intra-familial:
- $\frac{1}{4}$ si fratrie

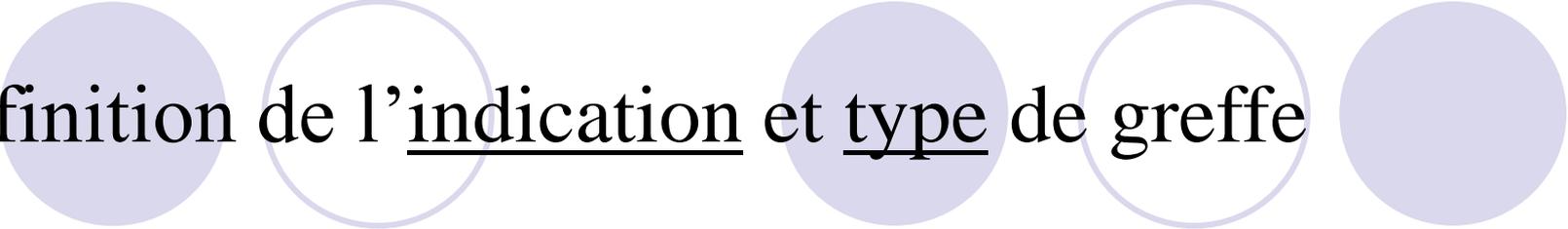


- Non-apparenté
- 1 / 1 000 000
- Fréquence type HLA, origine géographique

Greffon compatible en vue d'une allogreffe

- 1^{er} prélèvement: **Typage HLA générique** (Sérologie: A, B, DR ,DQ)
- 2^{ème} : **Typage HLA allélique** (Bio mol: A, B, Cw, DRB1-3-4-5,DQB1, DPB1)
- **Typage HLA générique de la fratrie** (Sérologie: A, B, DR ,DQ)





Définition de l'indication et type de greffe

- **Décision en RCP inter-régionale**
- **Validation de l'indication**
 - Choix du donneur**
 - Initiation de la planification greffe**
par le staff de greffe de CSH du CHU de Rennes
(commun adultes/enfants)
- En accord avec les recommandations des sociétés de greffe MO & de thérapie cellulaire nationale et internationale

Information et consentement

- **Consultation pré-greffe à J-30:**

Donneur intrafamilial, Receveur.

Information + consentement éclairé et signé.

- Donneur: Evaluation clinique et biologique (sérologies, HLA..).

CS anesthésie et psychologue.

PV du TGI. Comité inter-régional d'experts pr donneurs mineurs

- **Supports d'information:** « mon enfant va recevoir une greffe de moelle » / livret concernant ttt intensif + autogreffe

- **Consentement EBMT**

Enregistrement / Recueil données cliniques et biologiques post-greffe

Bilan pré-greffe du receveur

- **J-30**
- **Rémission de la maladie**, compatible avec la greffe
- **Bilan infectieux**: ORL, stomato, Rx crane-Blondeau-panoramique
- **Bilan morphologique et fonctionnel**: ECG, écho cardio, écho abdo et rénale, RP F+P, EFR
- **Bilan biologique**: NFS, hémostase, ionogramme, bilan hépatique
sérologies virales (HVA,HVB,HVC,HIV,EBV,CMV,VZV,HTLV) et bactérienne (TPHA-VDRL), sérologie toxoplasmose
Groupe sanguin, Rh, RAI
Bilan rénal (BU, ionogramme u, protéinurie; clearance créatinine)
- **Consultation anesthésie**
- Dates **TBI** (12Gy en 3jrs) + centrage si besoin
- **KT double voie**

Quand tout est prêt, les différentes étapes..

- Hospitalisation en **secteur stérile** sous **flux laminaire**
- **Conditionnement** par chimioHD ou par TBI + chimioHD
- Réinjection du **greffon**: CSH issues de la MO ou d'USP
- **Suivi immédiat**
 - Toxicité conditionnement: mucite, hématologique, MVO, cystite hématurique, nausées et vomissements
 - Risque infectieux
 - Reconstitution hématologique
 - Risque de GVH, de MVO
 - Risques liés au cathéter central

Le conditionnement



- Selon recommandations du groupe pédiatrique de la SFGM
- Adaptation conditionnement / ATCD
- J0 = greffe
- **Règles générales:**
 - **Prévention convulsions:** Busulfan → Rivotril® IVC
 - **Hyperhydratation** 3l/m²/24h jusqu'à J+1
 - Prévention vomissements: Sétrons
 - **Prévention MVO** (Prostine®, Héparine®, Ursolvan®, Défibrotide®)
 - **Prévention anti-infectieuse** et décontamination digestive
 - **Prévention GVH** (ciclosporine, MTX, SAL, solumédrol®)

Prévention anti-infectieuse

● Digestive

BdB (Hextril®, Bicarbonate Na14/1000, Fungizone®)
décontamination digestive anti-BGN (colymicine®, érythrocin®)

● Respiratoire

Pneumocystis carinii: Aérosol Pentamidine 300mg
puis Bactrim® dès que PNN > 1000/mm³ et jusqu'à J+180

● Systémique

- **ATB IV** puis Clamoxyl® 50mg/kg/j jusqu'à 1 ou 2 ans post-greffe allogreffe
- **Aciclovir** 250mg/m²/8h (HSV+ en pré-greffe) ou 500mg/m²/8h (CMV+ en pré-greffe)
- **Fluconazole** 3mg/kg/12h, relai Sporanox® 10 mg/kg/j si allogreffe
- **Immunoglobulines** x1/semaine, si SP, SAL, GVH prolongée
- **G-CSF** 5γ/kg/j dès J+5 si greffe SP

Prévention de la GVH

● Principe de la GVH

La GVH est la conséquence de la réaction des lymphocytes T du donneur contre les Ag du receveur « non-soi » (système HLA)

● Greffe médullaire apparentée : ciclo

Ciclosporine 3mg/kg/j IVC dès J-1. Décroissance entre J45 et J70

● Médullaire non apparentée : ciclo + MTX +/-SAL

Ciclosporine 3mg/kg/j IVC dès J-1. Décroissance entre J60 et J90

MTX J1 (15mg/m²) J3-6-11(10mg/m²) + Lederfoldine

SAL si compatibilité HLA < 10/12^{ème} ou greffe 9/10^{ème}

● USP non apparenté: ciclo + Solumédrol + SAL

Ciclosporine 3mg/kg/j IVC dès J-1. Décroissance entre J90 et J180

Solumédrol de J-5 à J47. ↘ progressive dès J25

SAL recommandé

Surveillance T0 ciclo: 100-200 vs 200-300. Relai Néoral® 3mg/kg/12h p.o.

Prévention de la MVO

● Principe de la MVO

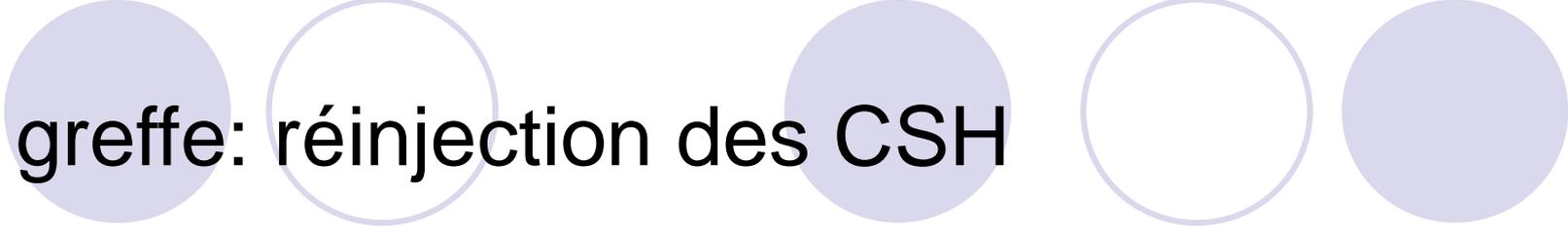
- ✓ MVO hépatique a pour origine **l'atteinte toxique de l'endothélium vasculaire**. Favorisée par radiothérapie, chimioT de type alkylants, ou Mylotarg[®]

➡ Csq: nécrose hépatocytaire et fibrose veineuse

- ✓ Possibles atteintes rénale (IR) et pulmonaire (HTAP)

● Prophylaxie:

- Ursolvan[®] 150 mg/m²/j per os exclusivement
- Héparine 100UI/kg en IVC
- RtPA: Défibrotide[®] 20mg/kg/j dès J-1 à discuter



La greffe: réinjection des CSH

- Double vérification par IDE de la poche contenant le greffon
- Administration des CSH en « débit libre »
en Y avec NaCl 9/1000
- « Surveillance transfusionnelle »: scope (FC, TA, sat), T°, frissons, vomissements, EVA.

Reconstitution hématologique



- Entre 2 à 5 semaines: apparition PNN avec ↘ risque infections bactériennes et fongiques
- GR et plaquettes: environ 15jrs après PNN. Mais possible consommation périphérique..
- Lymphocytes: T en 1^{er} (CD8 puis CD4), puis B
 - Entre 2 à 6 mois
 - Dosages sous-populations + études fonctionnelles
- Chimérisme

Surveillance des complications précoces (1)

- **GVH aigue** : AEG, fébricule, signes cutanés-digestifs-hépatiques
 - Classée en 4 grades
 - **I**: érythème maculo-papuleux <25%. Diarrhées >30ml/kg/j. BiliT=34-50µmol/l
 - **II**: érythème maculo-papuleux 25-50%. Diarrhées >60ml/kg/j. BiliT=51-102µmol/l
 - **III**: érythème maculo-papuleux >50%. Diarrhées =60-90ml/kg/j. BiliT=103-255µmol/l
 - **IV**: Lyell. Diarrhées =60-90ml/kg/j + dleurs +/- ileus, sg. BiliT >255µmol/l
- **Traitement si grade ≥ II**
- Avant J14: mortalité de 50%
 - Solumédrol 2 à 5 mg/kg/j IVL
 - Si réfractaire, mortalité de 70 à 80%. Ttt/ Cellcept[®], Remicade[®]...
 - Nutrition parentérale, antalgiques, anti-émétiques, prophylaxie anti-microbienne, anti-diarrhéiques, soins locaux

Surveillance des complications précoces (2)

- **Infections**

- Bactériennes

- « Aplasie »: Fortum®+Amiklin® / Vancomycine® / Ambisome® et switch Fortum®-Tienam®
- ATB adaptés à la « carte bactérienne »

- Virales

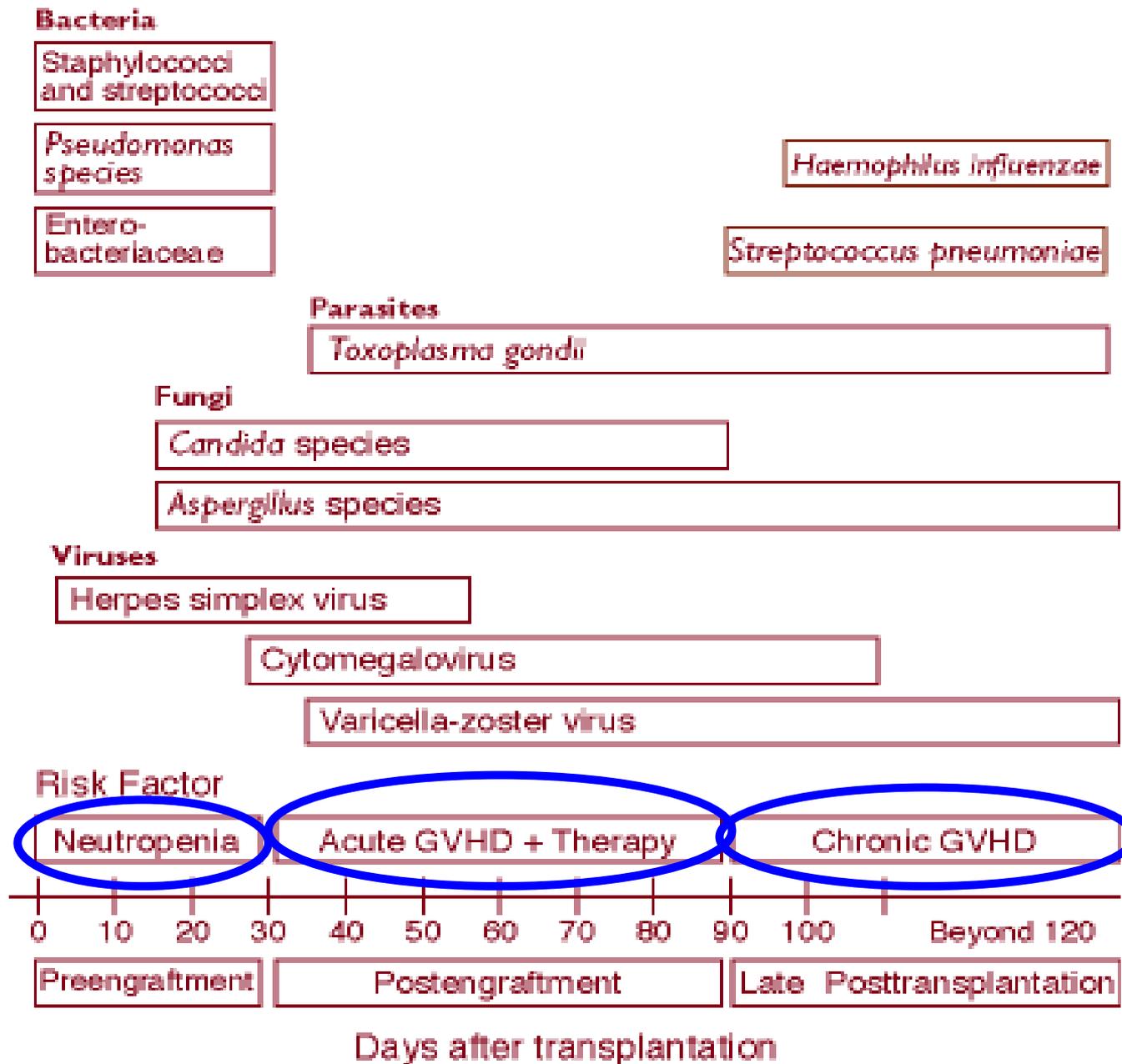
- Favorisées par GVH et ttt immunoS prolongé
- CMV++ .
 - FR: sérologies, TRF. Prophylaxie/Aciclovir®.
 - Infection ou réactivation (PCR sg) + dans 60%. Tropisme: pulmonaire, neuro-méningé, hépatique, GI. Curatif: cymevan®, foscavir®
- HSV₁₋₂, VZV, adénovirus, HHV6, EBV...

- Fongiques

- Candida, Aspergillus

- Parasitaires

- Toxoplasma gondii



Infections en post-greffe dans le temps

- **Neutropénie: J0 à J30**

- Bactéries: Staphylocoque, streptocoque, Pyo, enterobactéries
- Champignons: Candida, aspergillus
- Virus: HSV

- **J30 à J90**

- Virus: CMV, HSV, VZV, adénovirus, HHV6
- Champignons: Candida, aspergillus
- Parasites: toxoplasma gondii

- **J90 à J120**

- Bactéries: Haemophilus influenzae, pneumocoque
- Champignons: aspergillus
- Virus: CMV, VZV
- Parasites: Toxoplasma gondii

Surveillance des complications précoces (3)

● Cystite hématurique

- Toxicité spécifique Endoxan et Holoxan. Facteurs favorisants: RT, Busulfan, infectieux (virus++)
- **Prévention:** hyperhydratation, Mesna[®], mictions fréquentes
- **Ttt:** hyperhydratation, SU avec lavages vésicaux, CPA, arrêt anticoagulants, correction hémostasie, décaillotage, ttt étiologique (ATB, antiviraux, Ig)

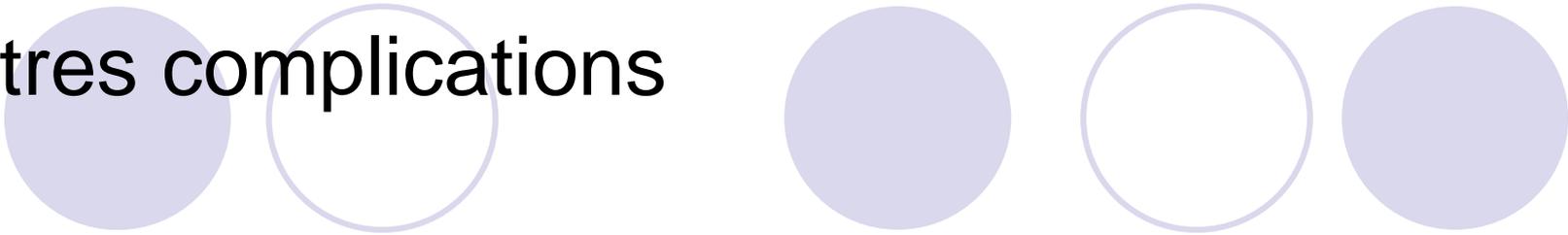
● MVO hépatique

- Ictère, HME douloureuse, rétention hydrosodée, thrombopénie avec inefficacité des TRF
- Restriction hydrosodée, CPA, diurétiques, arrêt ttt hépatotox, PFC, albumine
- Prostine[®], Ursolvan[®], défibrotide[®]

● Mucite et douleur

- BdB. Paliers antalgiques, PCA morphine

Autres complications



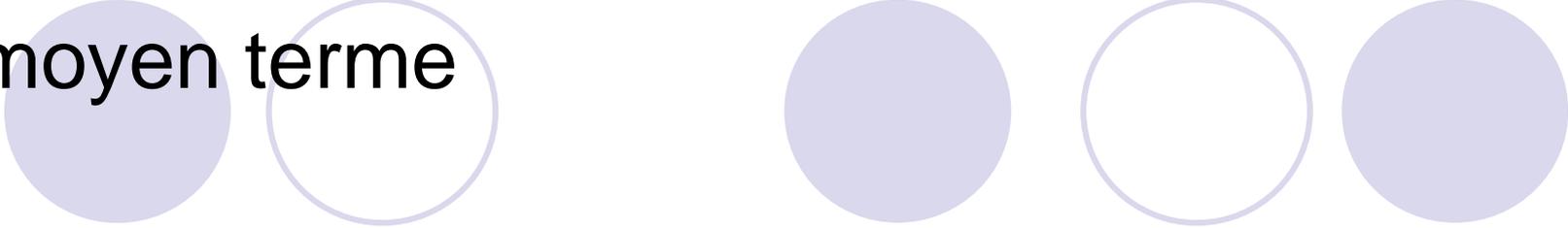
- Non prise de greffe

- Absence de PNN > 500/mm³ après J28 voire J45 pour USP

- Rejet de greffe

- Taux PNN ↘ à moins de, +/- autres lignées
- Etude du chimérisme sur sang total par PCR quantitative (% cellules autologues vs cellules du donneur)
- Exceptionnel si conditionnement myéloablatif (et suffisamment de cellules réinjectées)

A moyen terme



- **Rechute:** NFS, myélogramme, chimérisme
- **GVH chronique** après J100
 - Cutanée, digestive, pulmonaire, hépatique, ophtalmologique
- **Déficit immunitaire cellulaire et humoral (attention aussi à auto-immunité)**
- **Infections** bactériennes, virales (CMV: 8-15% après J100, Syndrome lymphoprolifératif EBV), fongiques et parasitaires

Complications à long terme

- **Fertilité** quasi nulle surtout si Busulfan. Fc endocrine (cryoconservation sperme et tissu ovarien)
- **Croissance et fonction endocrinienne**
 - Croissance staturale: TBI, GVH chronique ss CTC
 - Hypothyroïdie périph, surtout si TBI
 - Pan-hypopituitarisme
- **Cardiologique:** anthracyclines/alkylants à forte dose
- **Neuro-cognitif:** seulement si TBI ou RT sur SNC
- **Pulmonaire:** fibrose interstitielle
 - Bléomycine, infections, RT, GVH chronique
- **Ophthalmologique:** cataracte surtout si TBI, GVH chronique avec CTC
- **Stomato:** anomalies dentaires ++ qd dents de lait. ChimioHD et GVH chronique
- **Alopécie partielle:** Si RT ou Busulfan: 25%
- **Cancer secondaire:** RRx2.7 à 3.5 ans et x8 à 10ans. LA, EBV,K thyroïde, RMS, TC..

Quelques mots sur l'autogreffe..

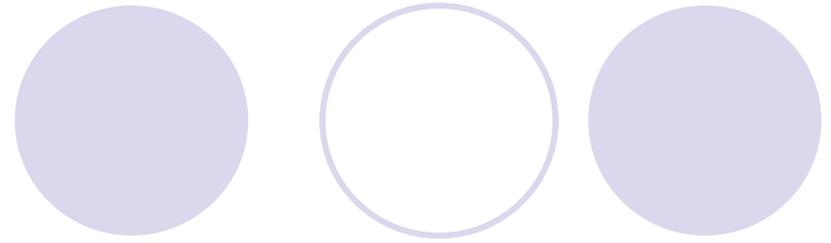
- Les complications:

- Aigues: les mêmes sauf GVH

- A moyen terme: \emptyset

- A long terme: idem

Quelques chiffres



- **Nombre de greffes** en 2007 auto+allogreffe =
 $2860+1379 = 4239$
- Stable sur les 3 dernières années
- Augmentation du nombre d'allogreffes
- En 2007, pour l'allogreffe
 - 614 greffes apparentées
 - 765 greffes non apparentées
- **Fichier national** des donneurs de CSH
 - 154690 inscrits (106934 en 2000)