

XXVI<sup>e</sup> COLLOQUE ACLF

Association des Cytogénéticiens de Langue Française

&

XXXII<sup>e</sup> COLLOQUE ATC

Association des Techniciens en Cytogénétique



Du 13 au 15 SEPTEMBRE 2023

CARRÉ DES DOCKS

# L'allogreffe : Pourquoi, pour qui, comment ?

Mercredi 13 Septembre 2023

Dr Cécile CASTOLDI

Onco-hématologue

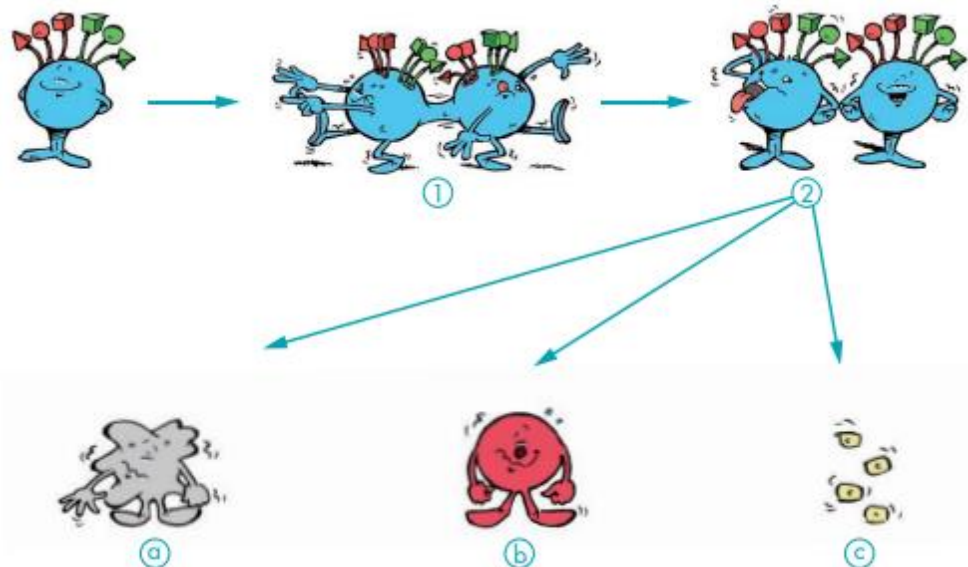


INSTITUT PAOLI-CALMETTES

unicancer Marseille

# Qu'est ce que la moelle osseuse ?

- ▶ Tissu spongieux présent dans la partie creuse des os, contenant des milliards de cellules mères : les **cellules souches hématopoïétiques (CSH)**
- ▶ A ne pas confondre avec la **moelle épinière** !
- ▶ **Hématopoïèse** : Processus de division, différenciation et renouvellement permanent de ces cellules souches



# Qu'est-ce que l'allogreffe ?

- ▶ **Transfert de cellules souches hématopoïétiques** d'un individu A (donneur sain) à un individu B (patient)
- ▶ **Années 1960 : Premières allogreffes**
- ▶ **Actuellement : 20 000 allogreffes par an, dans 701 centres internationaux**
- ▶ **En France, 370 000 donneurs volontaires sur le registre de l'Agence de la Biomédecine**
- ▶ **Plus de 40 millions de donneurs dans le monde.**

# Qu'est-ce que l'allogreffe ?

- ▶ « Préparation » du patient avant l'allogreffe = **conditionnement**.

Association de chimiothérapie +/- radiothérapie, ayant 3 objectifs :

- **Effet myélo-ablatif** : destruction de l'hématopoïèse du receveur, pour « faire de la place » et favoriser la prise de greffe
- **Effet immuno-suppresseur** : pour éviter le rejet du greffon par le système immunitaire du receveur
- **Effet anti-tumoral** (dans le cas des allogreffes pour pathologie maligne)

# Quand propose-t-on une allogreffe ?

▶ Dans deux types de situation :

- **Pathologies conduisant à un déficit de l'hématopoïèse:**

Déficit immunitaire, aplasie médullaire, hémoglobinopathie (thalassémie, drépanocytose), etc

Objectif : remplacer la moelle osseuse déficiente pour restaurer la fonction manquante

- **Hémopathie maligne** : principalement leucémies aiguës (80% des greffes)

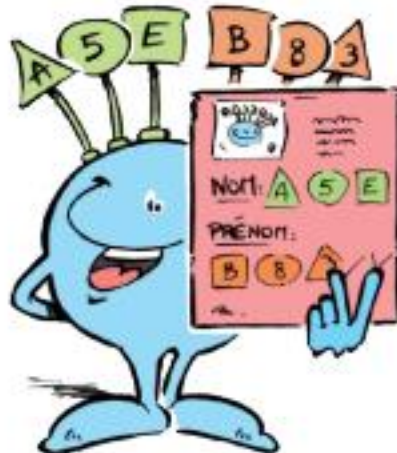
Double objectif : effet anti-tumoral direct du conditionnement & activité immunologique du greffon

# Le système HLA :

- ▶ « HLA » (Human Leukocyte Antigen) : molécules présentes à leur surface de toutes les cellules de l'organisme, reconnues par le système immunitaire (lymphocytes ++)

Détection de molécules HLA étrangères : destruction

- ▶ Typage HLA : ensemble des molécules HLA d'un individu, détermine son « identité »



# Qui peut-être donneur ?

▶ **Objectif :**

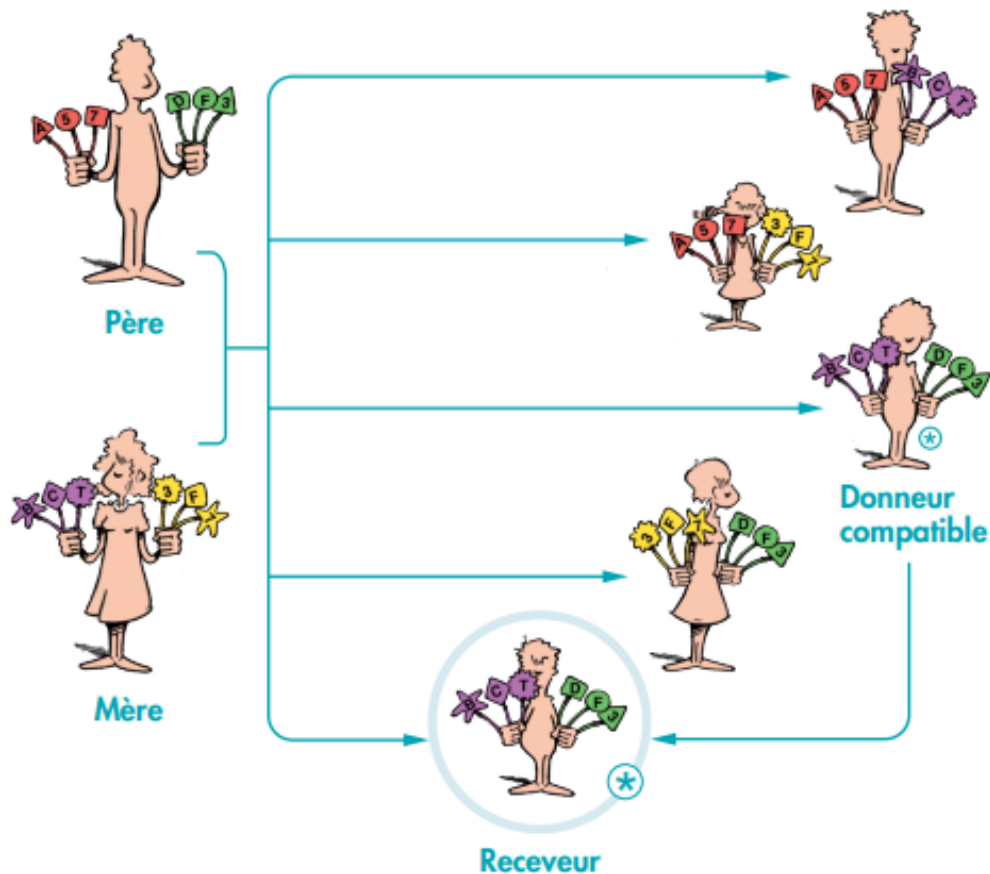
Typages HLA du donneur et du receveur les plus proches possibles

▶ 3 types de donneur, en fonction de la compatibilité HLA :

- **Géno-identique**
- **Phéno-identique**
- **Haplo-identique**

# Qui peut-être donneur ?

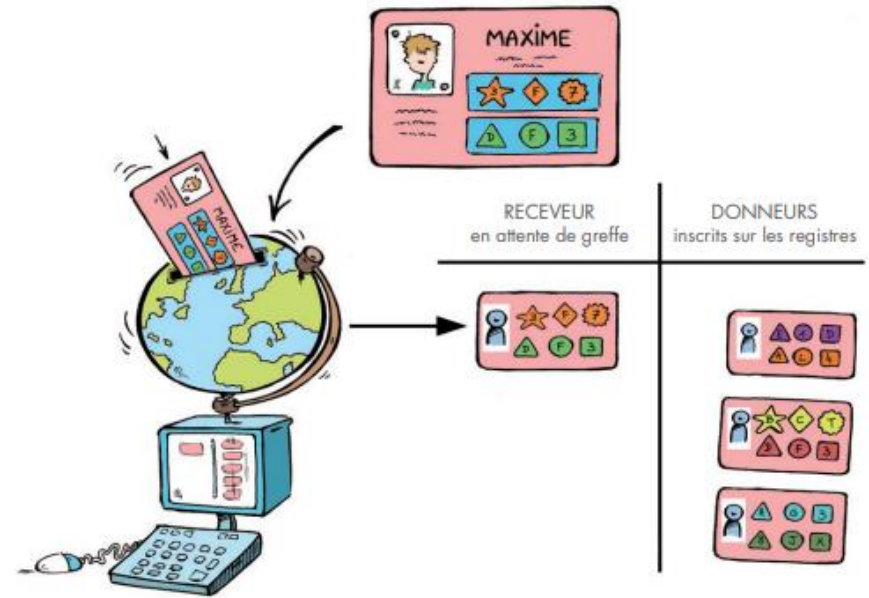
- ▶ Donneur **géo-identique** : Compatibilité 10/10 intrafamiliale  
Chaque frère ou sœur a une chance sur quatre d'être compatible





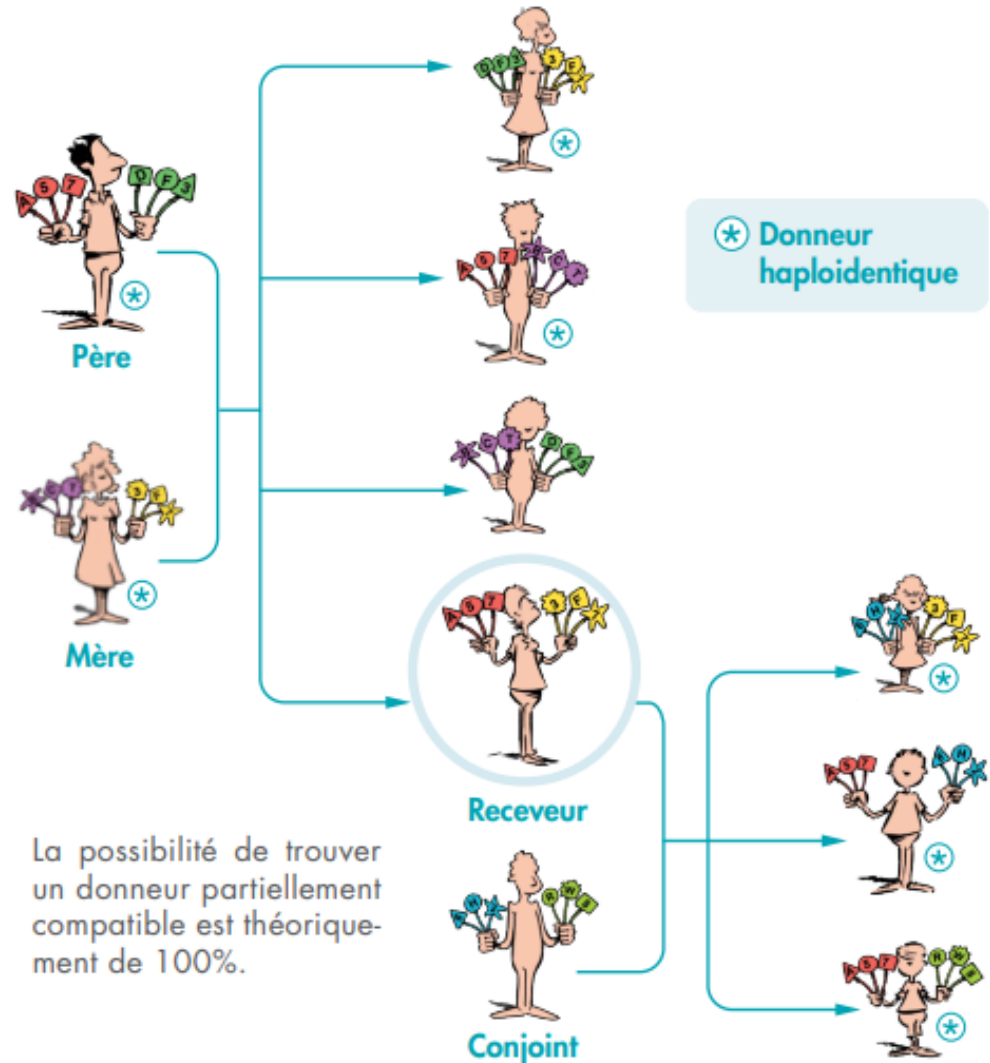
# Qui peut-être donneur ?

- ▶ Moins de 30% des patients ont un donneur géno-identique disponible.
- ▶ **Donneur phéno-identique** : donneur volontaire compatible, identifié sur les registres internationaux
- ▶ Probabilité de trouver un donneur phéno-identique très variable en fonction de l'origine ethnique du receveur



# Qui peut-être donneur ?

- ▶ **Donneur haplo-identique :**  
donneur familial qui n'a que la moitié des gènes HLA en commun avec le receveur
- ▶ Parents, enfant, frère ou sœur



# Qui peut-être donneur ?

- ▶ Consultation et bilan systématiques avant le don, pour éliminer une contre-indication potentielle et de garantir la sécurité du donneur et du receveur
- ▶ Consentement écrit du donneur, qui lui permet de se désister à tout moment
- ▶ S'il s'agit d'un donneur non apparenté, le don est **anonyme**
- ▶ Le don est **gratuit** = le donneur n'est pas rémunéré

En revanche, les frais occasionnés sont intégralement pris en charge

# Comment devenir donneur volontaire ?

- ▶ Avoir entre 18 et 35 ans au moment de l'inscription (mais on peut rester inscrit et donner jusqu'à 60 ans inclus)
- ▶ Être en bonne santé (questionnaire sur le site de l'agence de la biomédecine)
- ▶ Prélèvement salivaire ou sanguin pour établir le typage HLA



# Les différentes sources de greffon :

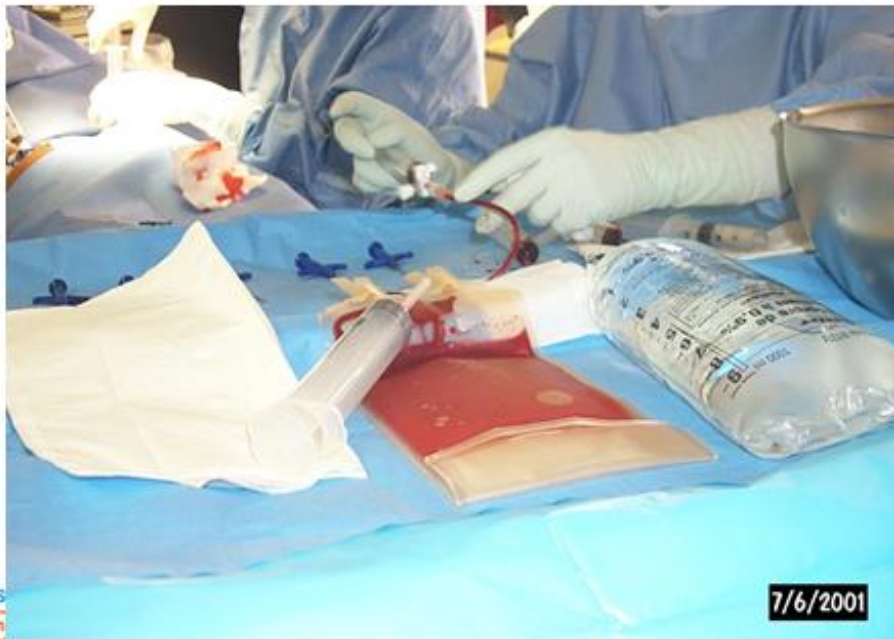
- ▶ Trois sources de greffon :
  - Cellules souches provenant de la **moelle osseuse**
  - Cellules souches du sang **périphérique**
  - Cellules souches contenues dans le **sang placentaire** des nouveau-nés (ou sang de cordon)

# CSH de la moelle osseuse :

- ▶ Sous anesthésie générale au bloc opératoire, par ponctions et aspirations répétées dans l'os iliaque, jusqu'à obtenir un volume suffisant (Environ 500mL pour un receveur enfant, 1L pour un adulte)
- ▶ Si possible, la greffe a lieu le jour même. Sinon la moelle du donneur est congelée puis décongelée le jour de la greffe
- ▶ Risque pour le donneur = celui de l'anesthésie générale
- ▶ Greffes issues de CSH de la moelle osseuse =  $\frac{1}{4}$  quart des greffes



# PRELEVEMENT de Moelle



# CSH du sang périphérique :

- ▶ Quelques jours avant le prélèvement : Injections sous-cutanées de G-CSF = stimule la moelle osseuse et fait migrer les cellules souches hématopoïétiques dans le sang.
- ▶ Prélèvement par voie intra-veineuse, circulation extracorporelle du sang dans une machine de cytophérèse qui trie les cellules, puis réinjection dans l'autre bras.



# PRELEVEMENT de CSP



# CSH issues de sang placentaire :

- ▶ Sang des nouveaux nés à la naissance riche en cellules souches hématopoïétiques
- ▶ Avec accord des patients : Prélèvement du le sang contenu dans le cordon ombilical et le placenta juste après la naissance.
- ▶ Conservation à très basse température dans un centre appelé « banque de sang de cordon »

# Le Sang de Cordon Ombilical



# Qu'est ce que le conditionnement ?

- ▶ Compatibilité donneur-receveur jamais parfaite = nécessité de préparer le donneur pour qu'il puisse accepter le greffon = **Conditionnement**
- ▶ Différents types de conditionnements = associations de chimiothérapie et/ou radiothérapie
- ▶ Choix se fait en fonction de l'âge, de l'état général, du diagnostic, du type de greffon et du donneur
- ▶ Triple objectif du conditionnement :
  - « Faire de la place » = **effet myélo-ablatif**
  - Favoriser la prise de greffe = **effet immuno-suppresseur**
  - Traiter la maladie résiduelle = **effet anti-tumoral**

# Comment se passe une greffe ?

- ▶ Acte très simple, non chirurgical comme pour un organe solide, = transfusion
- ▶ Très rares complications pendant la re-injection
- ▶ Geste simple, rapide et indolore, mais symbolique et émouvant

# Comment s'installe le greffon ?

- ▶ Via la circulation sanguine pour migrer jusqu'aux « niches hématopoïétiques »
- ▶ Lente installation, prolifération et différenciations des CSH = plusieurs semaines d'aplasie, responsables de nombreuses complications
- ▶ 15 à 30 jours après la greffe = sortie d'aplasie = apparition de PNN dans le sang.
- ▶ Production d'une quantité normale de globules rouges et de plaquettes = quelques semaines à quelques mois



# Comment sait-on que la greffe « a pris » ?

- ▶ Une greffe « prend » lorsque les polynucléaires neutrophiles commencent à apparaître dans le sang (15 à 30 jours après la greffe)
- ▶ **Chimérisme** = test permettant de connaître la proportion de globules blancs du donneur et du receveur dans le sang et/ou dans la moelle
- ▶ Quand la prise de greffe est complète, le chimérisme est « 100 % donneur »
- ▶ En cas de rejet, le chimérisme est « 100 % receveur »

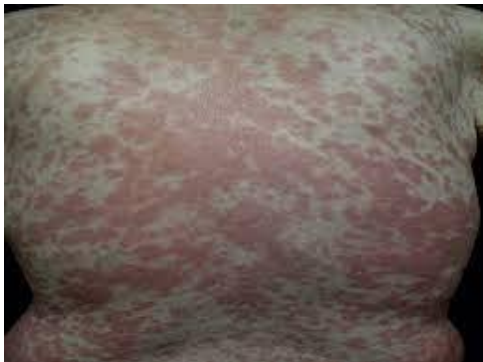
# Les risques liés aux réactions immunologiques :

- ▶ Témoignent d'un conflit immunitaire entre les cellules du receveur et celles du donneur
- ▶ **Le risque de rejet :**
  - Non prise de greffe = pas de sortie d'aplasie, ou bien sortie d'aplasie autologue
  - On peut exceptionnellement être amené à réaliser une deuxième greffe « de sauvetage » si aplasie prolongée



# Les risques liés aux réactions immunologiques :

- ▶ La maladie du greffon contre l'hôte ou « GvH » (« Graft versus Host »)
  - Reconnaissance de certains organes du receveur comme étrangers par les lymphocytes T issus du greffon
  - GVH aigue : dans les 3 premiers mois après la greffe
  - Principaux tissus cibles : peau, tube digestif, foie



# Les risques liés aux réactions immunologiques :

► Prise en charge de la GVH en deux étapes :

## 1) Prévention :

Choisir le donneur ayant la meilleure compatibilité

Administrer des médicaments immunosuppresseurs

## 2) Traitement :

Surveillance très étroite et rapprochée après la greffe

Instauration rapide d'un traitement en cas de signe de GVH

# Les risques liés aux réactions immunologiques :

- ▶ **GvH chronique** : plusieurs mois voire années après la greffe

Peut toucher tous les organes (surtout peau, muqueuses, yeux, poumons)

Traitements prolongés, souvent locaux, doses moins fortes que GVH aigue

Met rarement en jeu le pronostic vital, mais altère ++ la qualité de vie

# Conclusion :

- Allogreffe : Transfert de cellules souches hématopoïétiques, par voie intraveineuse
- 200 000 greffes par an dans le monde
- Traitement de pathologies cancéreuses principalement, mais pas que
- Donneur intra-familial ou bien donneur volontaire
- 40 millions de donneurs volontaires dans le monde
- 3 sources de CSH : Moelle, sang périphérique ou sang placentaire
- Risques de l'allogreffe : complications de l'aplasie et complications immunologiques +++

# Merci de votre attention

Questions : [CASTOLDIC@ipc.unicancer.fr](mailto:CASTOLDIC@ipc.unicancer.fr)

Informations sur le don de moelle osseuse :

<https://www.dondemoelleosseuse.fr/tout-savoir-sur-le-don-de-moelle>

