

La greffe de cellules progénitrices hématopoïétiques (CPH) Rimouski 20 octobre 2017

Marc Lalancette
Hémato-oncologue
CHU Hôtel Dieu Québec



***Bone Marrow
Transplants***

Conflits d'intérêt

- Aucun pour cette présentation

Objectifs

- 1- Connaître la logistique derrière une greffe de moelle osseuse
- 2- Connaître les indications d'une greffe de moelle osseuse
- 3- Apprécier les tendances dans la greffe de moelle osseuse au niveau des types de greffe, types de greffon, et types de donneur
- 4- Connaître les taux de succès de la greffe de moelle osseuse
- 5- Connaître les mécanismes de l'effet du greffon contre la maladie

Question #1

- Entre 2 frères, quelles sont les chances qu'ils soient compatibles à 100% pour une greffe de moelle osseuse
- A) 50%
- B) 25%
- C) 12,5%
- D) 75%

Question #2

- Pour une greffe allogénique en 2017, on utilise surtout comme donneur:
- A) Donneur apparenté
- B) Donneur non-apparenté
- C) Sang de cordon
- D) Donneur haplo-identique

Question #3

- Avec quelle source de cellules progénitrices hématopoïétiques obtient on la prise de greffe la plus rapide ?
- A) Moelle osseuse
- B) Sang de cordon
- C) Cellules périphériques par aphérèse

Question #4

- Quelle est l'indication la plus commune pour des greffes autologues ?
- A) Lymphome non-Hodgkinien
- B) Lymphome de Hodgkin
- C) Myélome multiple
- D) Leucémie myéloïde aiguë

PLAN

- 1- Historique
- 2- Type de greffe, Type de greffon
- 3- Indications de greffe
- 4- Apparentée vs non-apparentée
- 5- Pourquoi greffer ?
- 6- Logistique
- 7- Toxicité
- 8- Greffe non-myéloablative
- 9- Pronostic
- 10- Résultats
- 11- Conclusions

Historique



Figure 1-1. *A gray mouse (DBA/2JN) given lethal irradiation (800 R); a marrow graft from a white mouse (BALB/cAnN) subsequently accepted a skin graft from the marrow donor.*

(Reproduced by permission of Oxford University Press from Main JM, Prehn RT. Successful skin homografts after the administration of high dose x radiation and homologous marrow. J Natl Cancer Inst 1955;15:1023-1029.)

Historique

- Greffe de cellules progénitrices allogéniques:
 - 1957: premières tentatives chez l'humain → non-prise de greffe
 - 1958: 2 patients avec LLA, irradiation létale, puis greffon syngénique → rémission, mais de courte durée

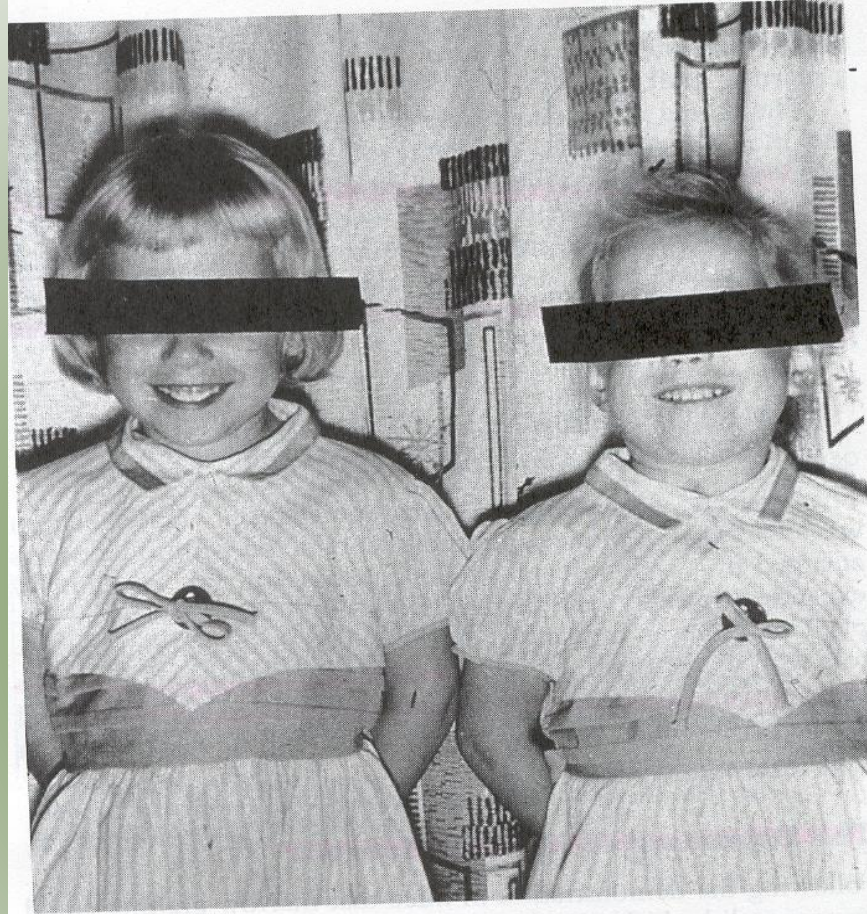


Figure 1-6. The identical twin on the right had advanced ALL in relapse after failure of MTX and corticosteroids. In December 1958, she was given 850 R followed by an infusion of marrow from her identical twin donor on the left. This picture was taken 4 weeks after the transplant when she was an outpatient. The experience demonstrated that a human patient could recover from lethal irradiation after an intravenous infusion of compatible marrow (case described in 94).

Historique

- Greffe de cellules progénitrices allogéniques:
 - 1970: étude rétrospective, 200 patients
 - Conclusion → échec
 - 1960-70: découverte graduelle du système HLA
 - 1968: 1ère GMO basée sur connaissance du HLA

Historique

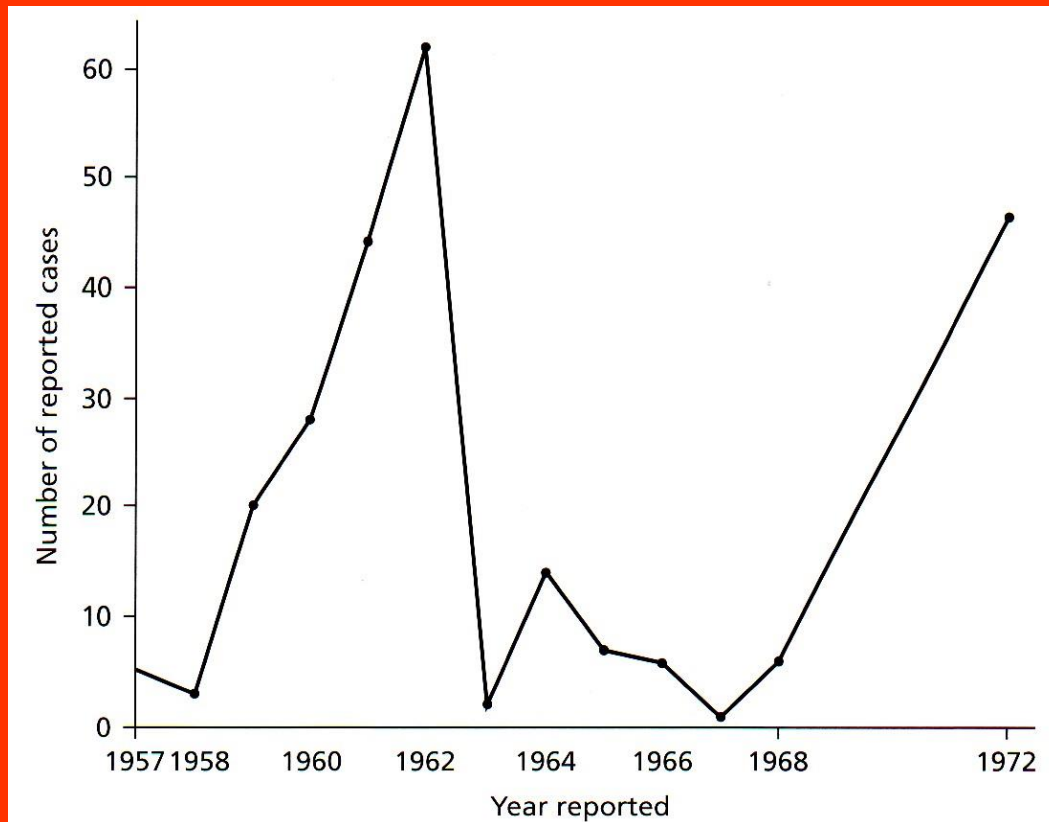
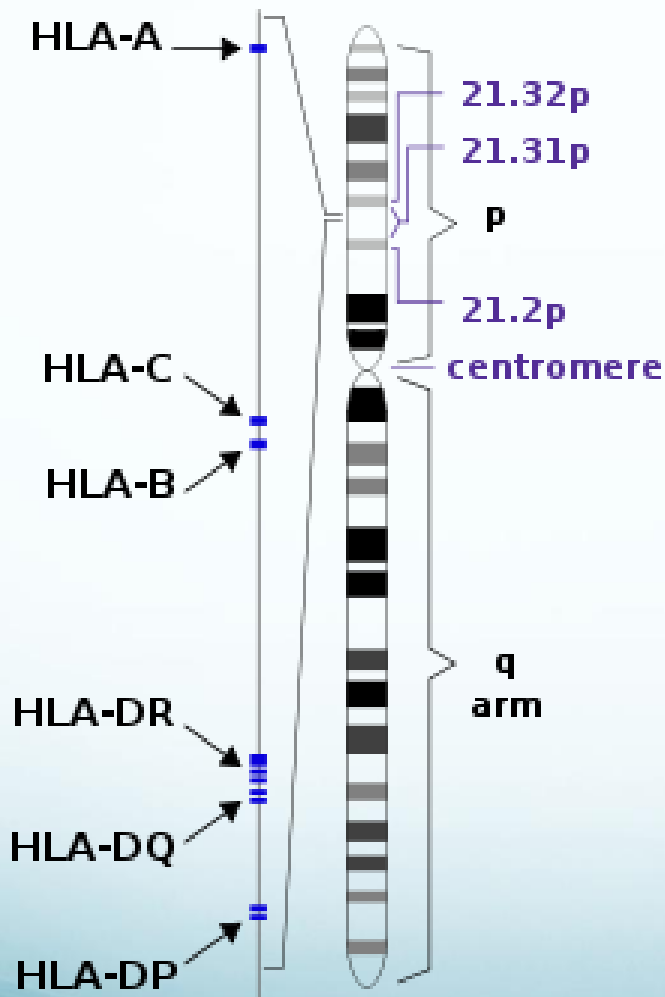


Fig. 1.2 Number of reported cases of bone marrow transplantation (BMT) by year. Adapted from Bortin [14].

Historique



HLA MHC Complex



human chromosome 6

Greffe 6/6: A/A, B/B, DR/DR
identiques

Greffe 10/10: A/A, B/B, C/C
DR/DR, DQ/DQ identiques

Greffe 12/12: A/A, B/B, C/C
DR/DR, DQ/DQ, DP/DP
identiques

P/M

A

B

C

AC

BC

D

AD

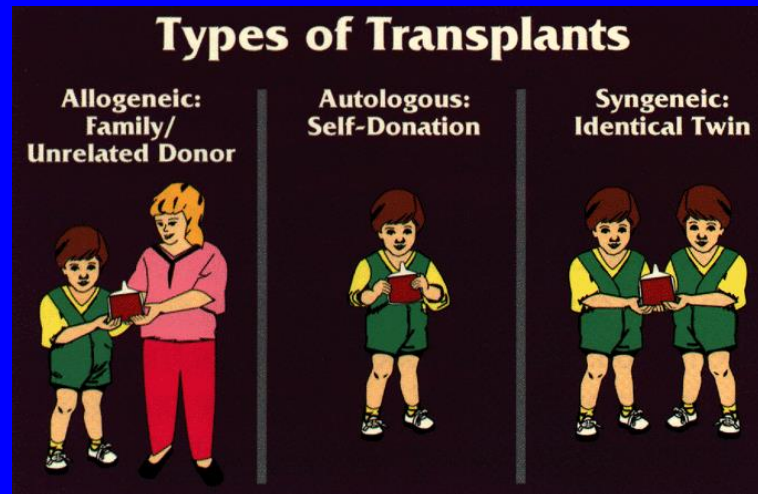
BD

P= père (eg A= A3 B8 DR3, B= A5 B7 DR2)

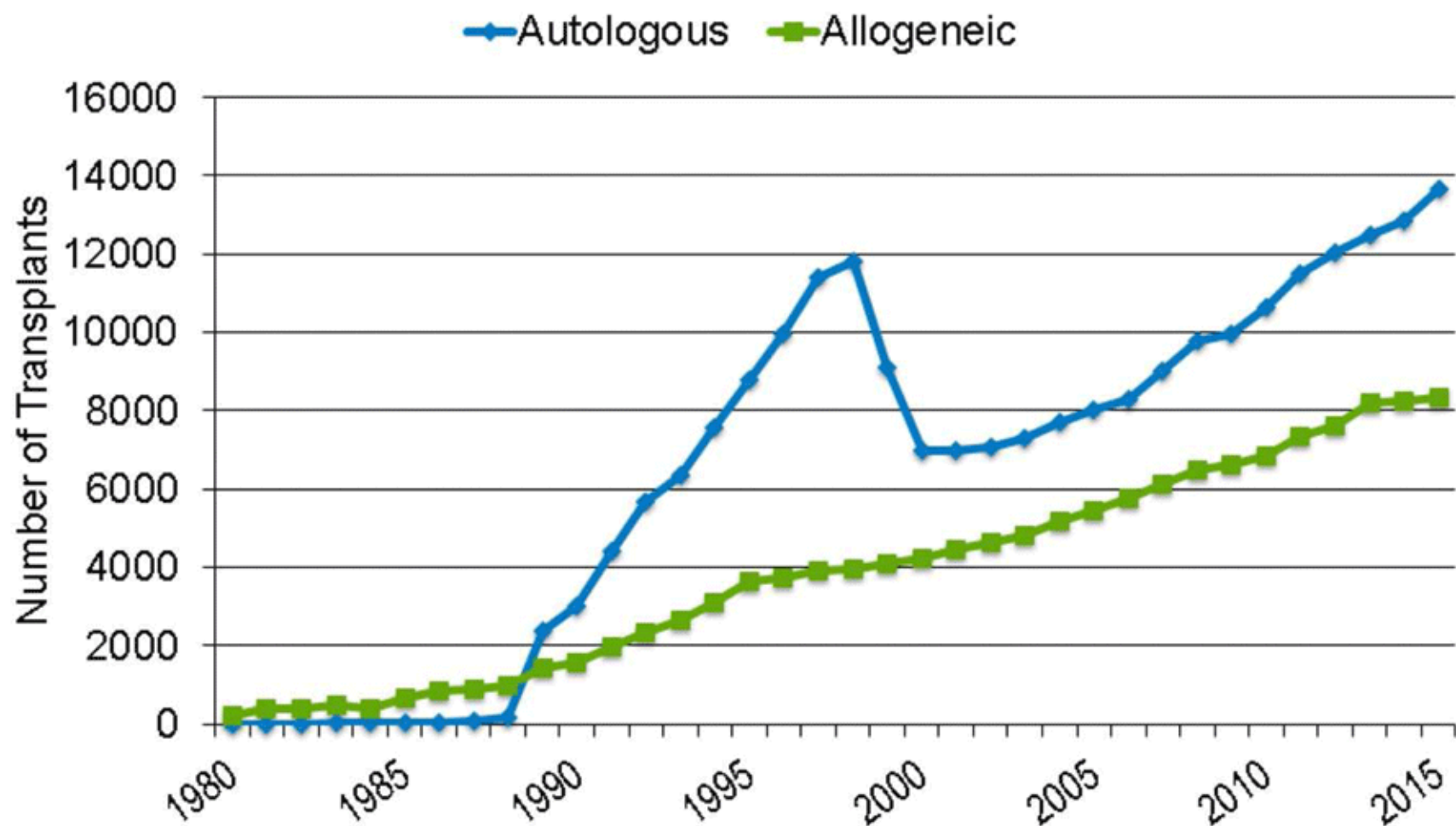
M= mère (eg C= A2 B11 DR5, D= A10 B6 DR1)

Type de greffe

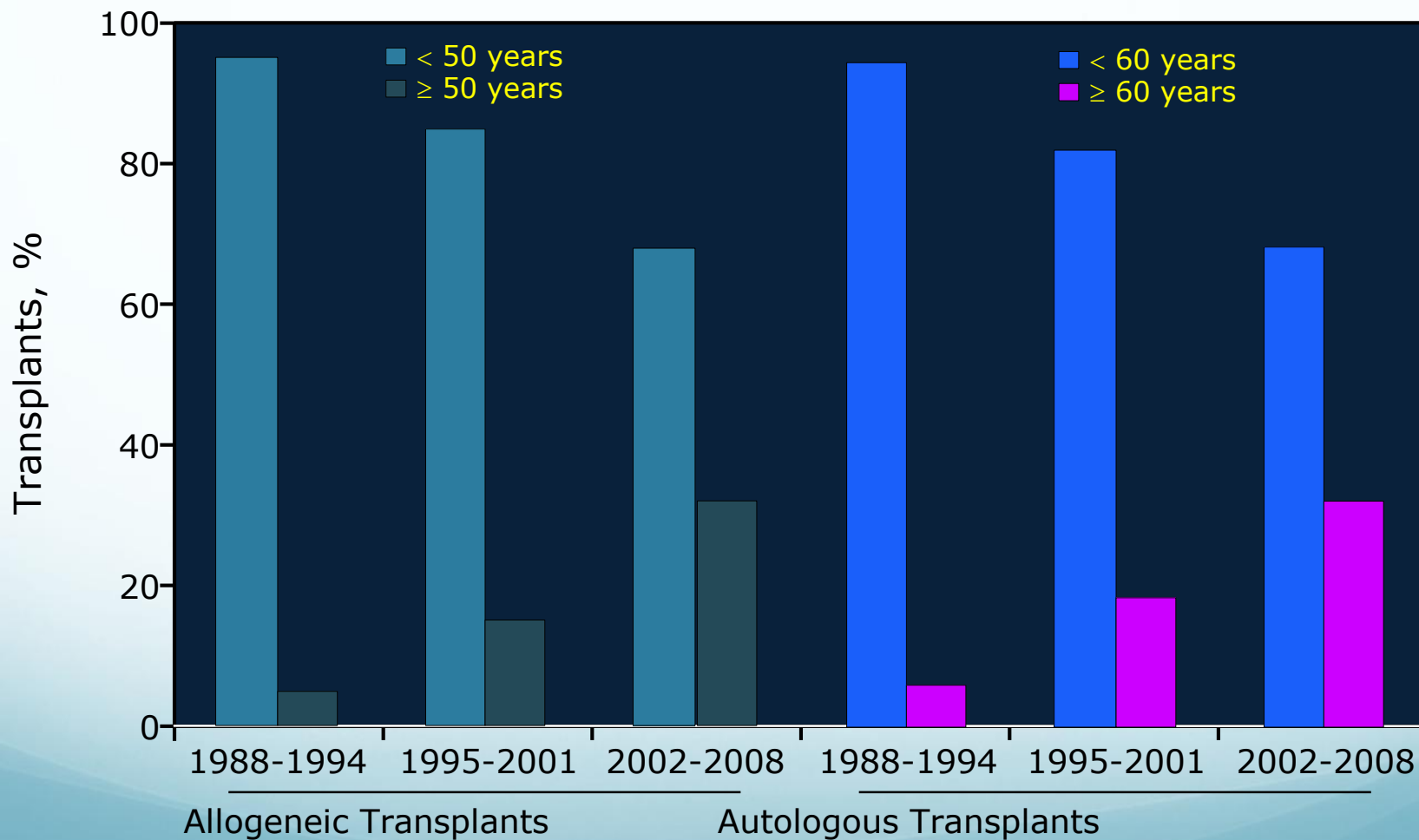
- Greffe allogénique:
 - Les CPH d'une autre personne
 - Apparentée si dans la fratrie
 - Non-apparentée si pas dans la fratrie
- Greffe autologue:
 - Les CPH du patient
- Greffe syngénique:
 - Les cellules progénitrices (CPH) d'un jumeau identique



Annual Number of HCT Recipients in the US by Transplant Type



Trends in transplantation, by transplant type and recipient age* 1999-2008



* Transplants for AML, ALL, NHL, Hodgkin Disease, Multiple Myeloma

Avec quoi greffer ?

- Greffe de cellules progénitrices médullaires
 - Provient de la moelle osseuse par prélèvement direct sous anesthésie générale
- Greffe de cellules progénitrices périphériques
 - Provient du sang périphérique par cytaphérèse
- Greffe de cellules progénitrices du sang de cordon
 - Provient du cordon ombilical à la naissance

Prélèvement médullaire

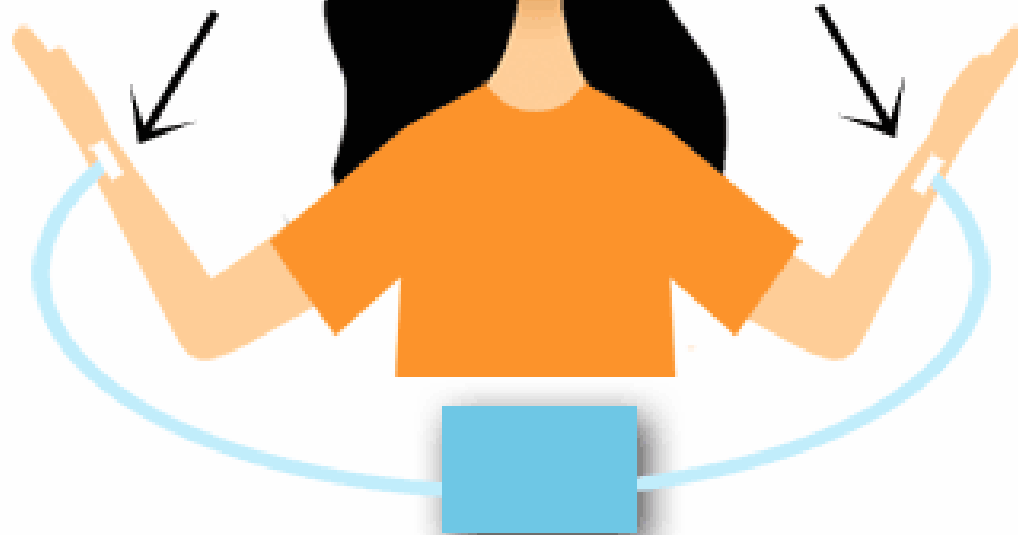


Prélèvement par aphérèse



**Blood &
Stem Cells
go out
one arm**

**Blood minus
Stem Cells
comes back in
the other arm**



PBSC are collected by machine

© MarrowDrives.org



Prélèvement sang de cordon

Cord Blood Collection



- Ex utero collection
- Trained collection personnel
- Maternal Consent - Questionnaire - Records
- Transportation to the Bank

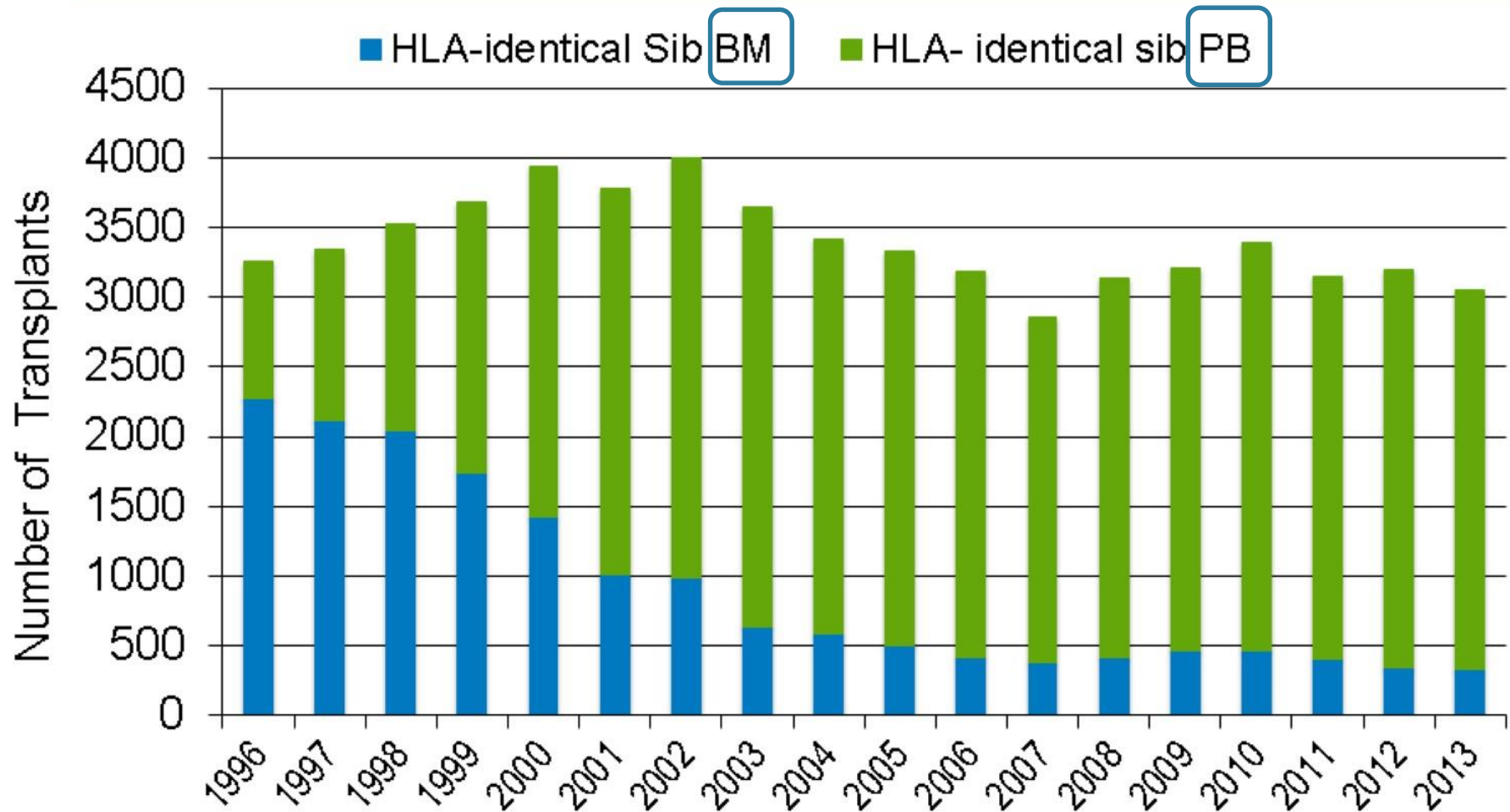
Time from collection to completion of processing: 36 hours

NATIONAL CORD BLOOD PROGRAM

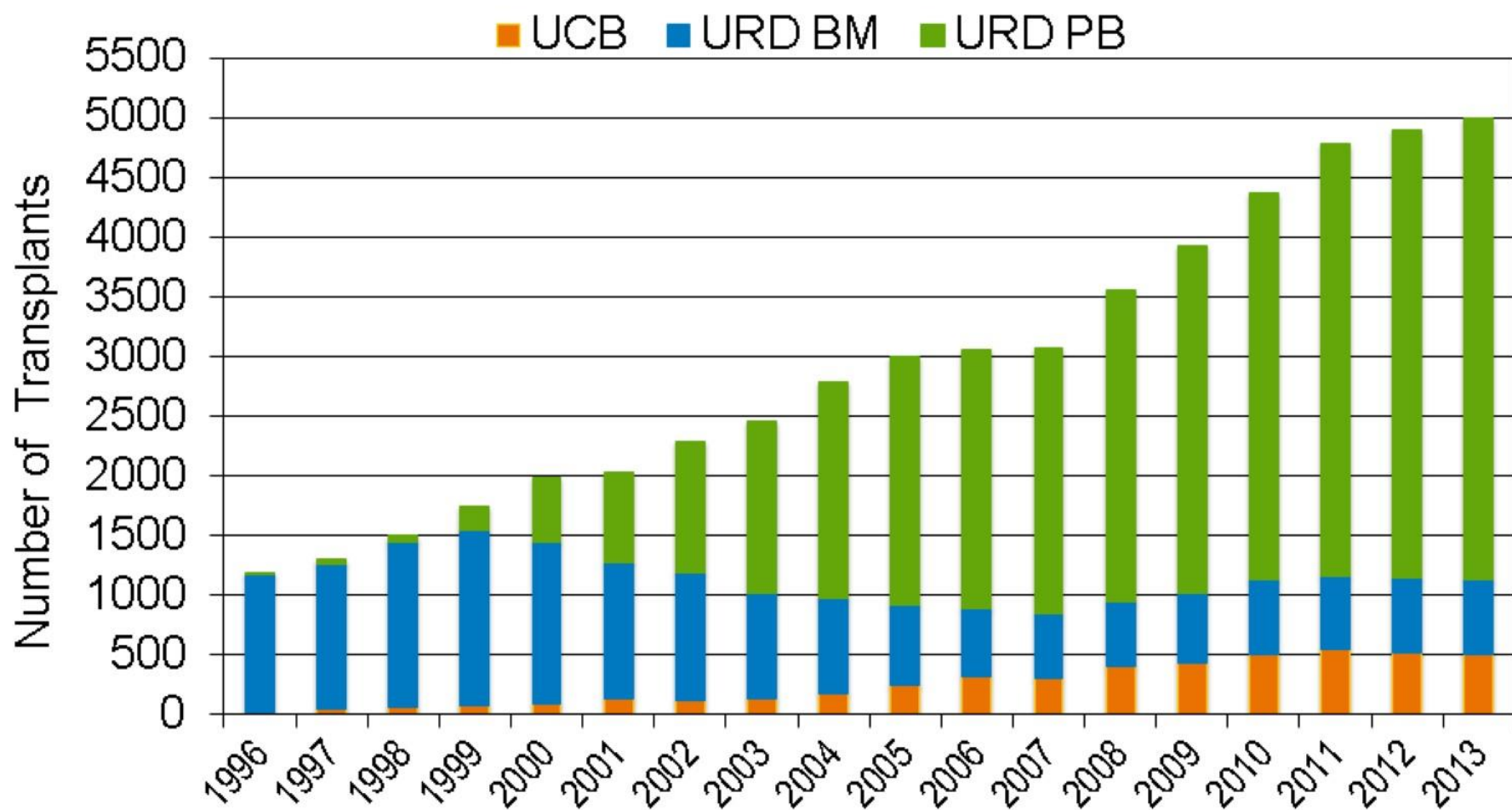
Greffons

- Moelle osseuse:
 - Prise de greffe 21 jours
 - Moins de lymphocytes T
 - Moins de GVH chronique significative
 - Utilisé beaucoup en pédiatrie
 - Chez les adultes: LMC et aplasie médullaire surtout
- Cellules souches périphériques:
 - Prise de greffe 14 jours
 - 10 X + de lymphocytes T
 - Plus de GVHc, meilleur effet GVL (moins de rechute en général)
- Cordon:
 - Prise de greffe 35 jours
 - Possibilité de greffer avec greffon incompatible

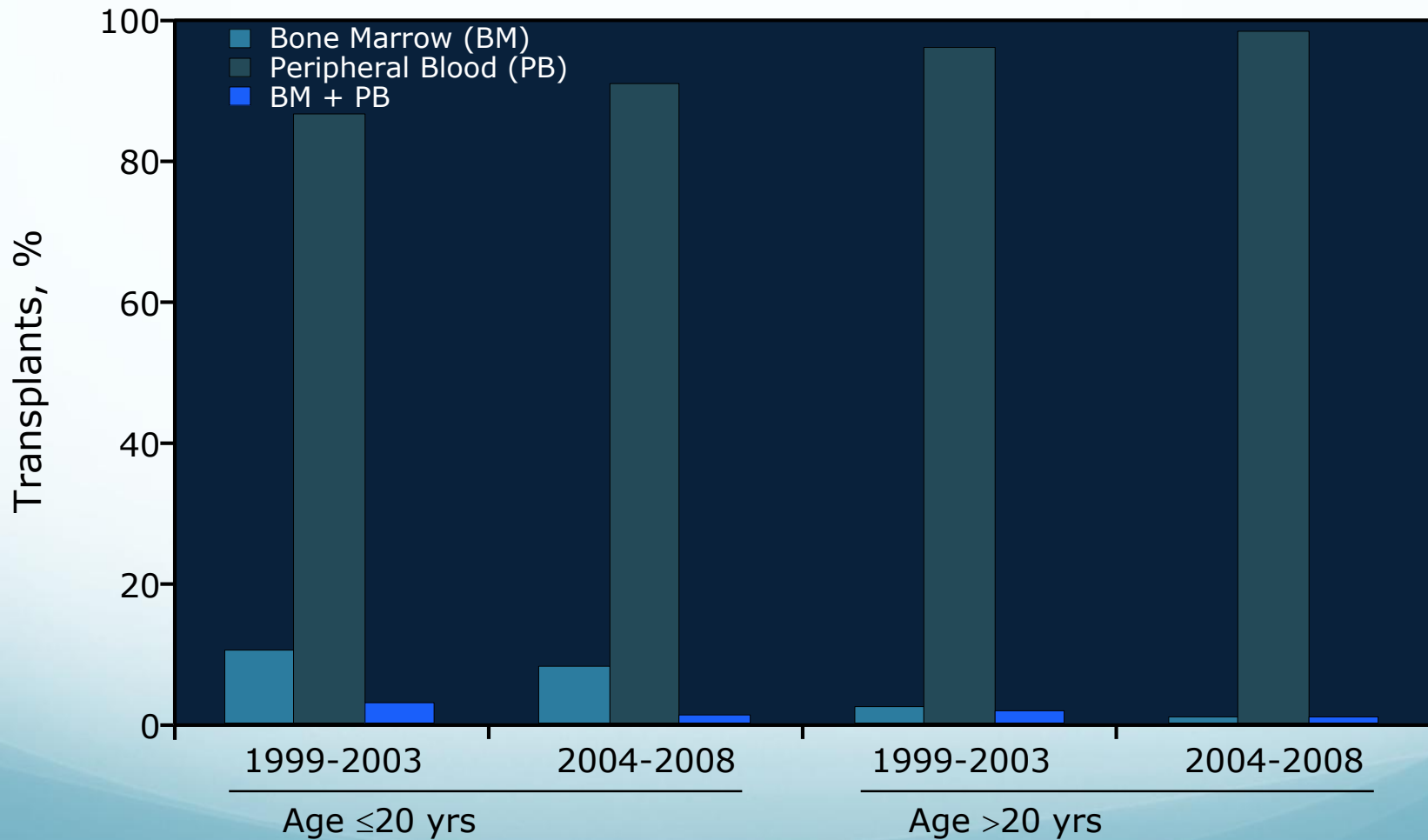
HLA-Matched Sibling Donor Allogeneic Transplants in Patients Age >20 years



Unrelated Donor Allogeneic Transplants in Patients Age >20 years



Autologous stem cell sources, by recipient age 1999-2008



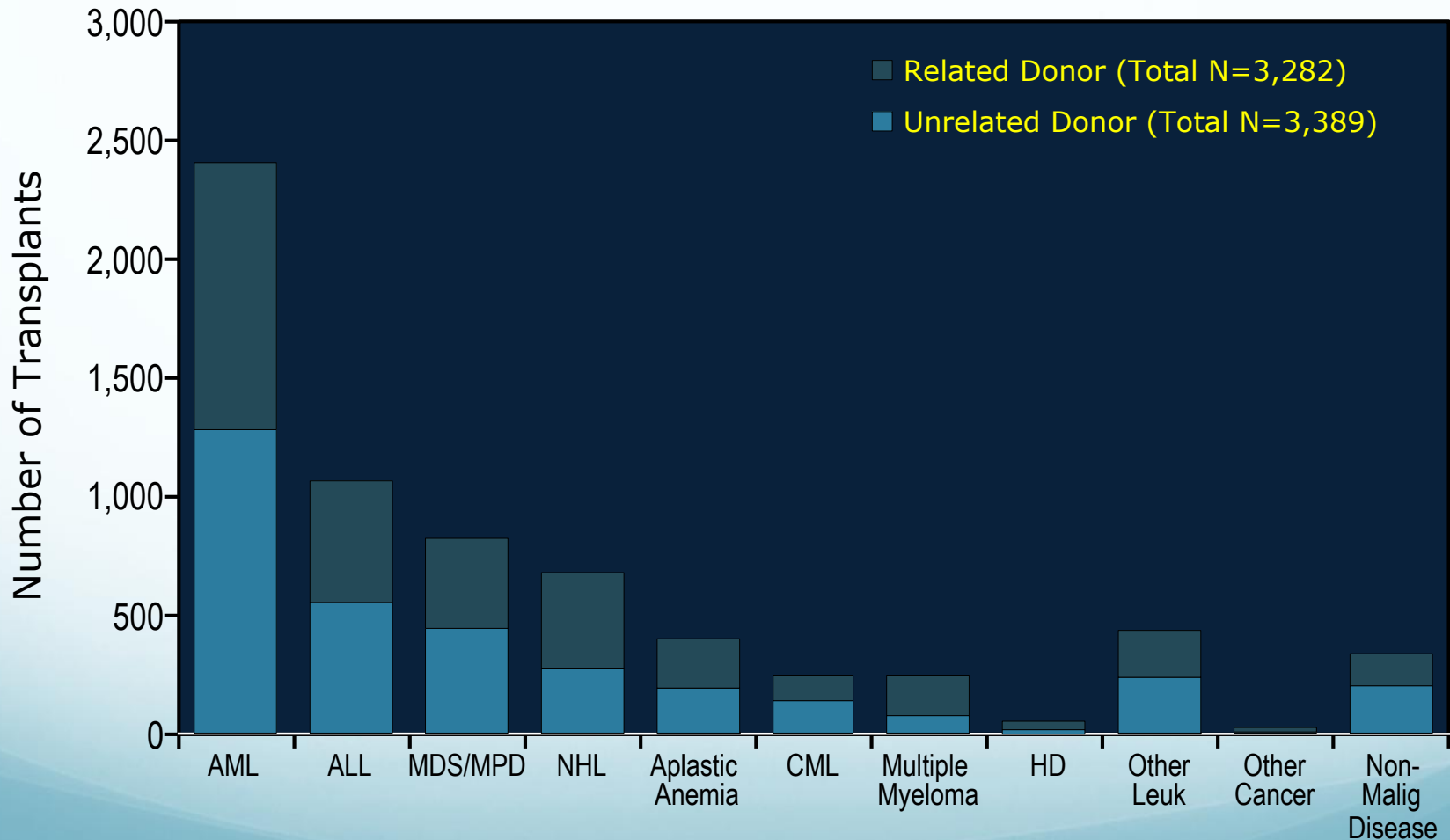
Qui greffer ?

- Greffe autologue
 - Lymphomes **en rechute** chimio-sensible (LNH ou Hodgkin) .
 - Myélome multiple **en première ligne**, idéalement si chimio-sensible
 - Indications un peu plus controversées:
 - Amyloidose AL en 1ère ligne
 - Cancer testiculaire, Ewing
 - *LMA/LLA si indication de greffe et pas de donneur allogénique, LMC, SMD*
 - *Maladies auto-immunes, sclérose en plaques,...*

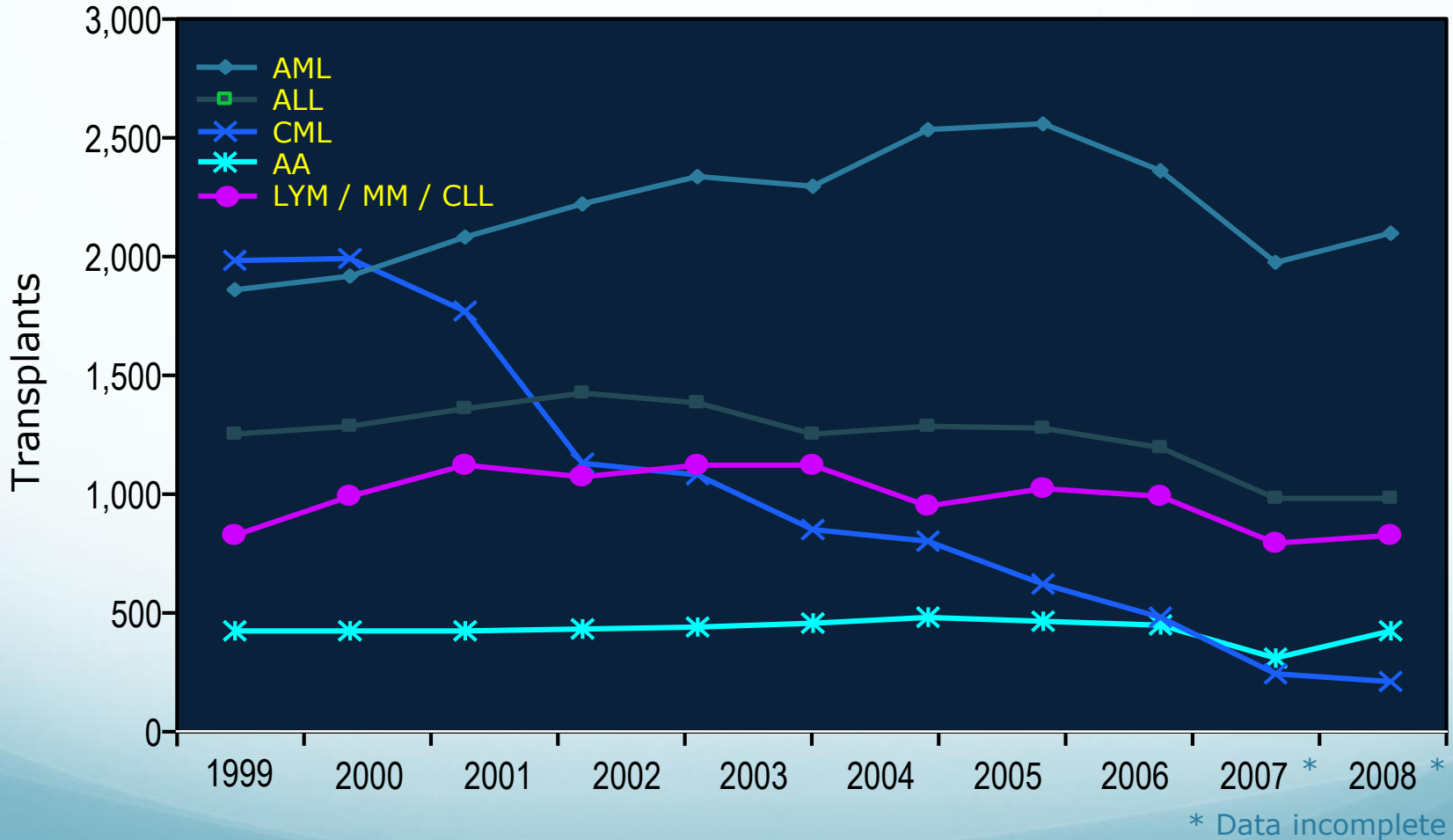
Qui greffer ?

- **Greffe allogénique:**
 - LMA/LLA en 1ère RC si mauvais pronostic, ou en 2ième RC et plus
 - LMC-PC
 - Surtout si réponse « non-favorable » à ITK (Imatinib et autres)
 - Aplasie médullaire, en 1ère ligne chez les jeunes, après échec à immunosuppression chez les autres
 - Myélodysplasie, surtout si IPSS élevé
 - LNH/Hodgkin en rechute (surtout après greffe autologue)
 - Maladie non-néoplasique (SCID, thalassémie,...)
 - *Myélome multiple (peu utilisé)*

Indications for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in North America 2008

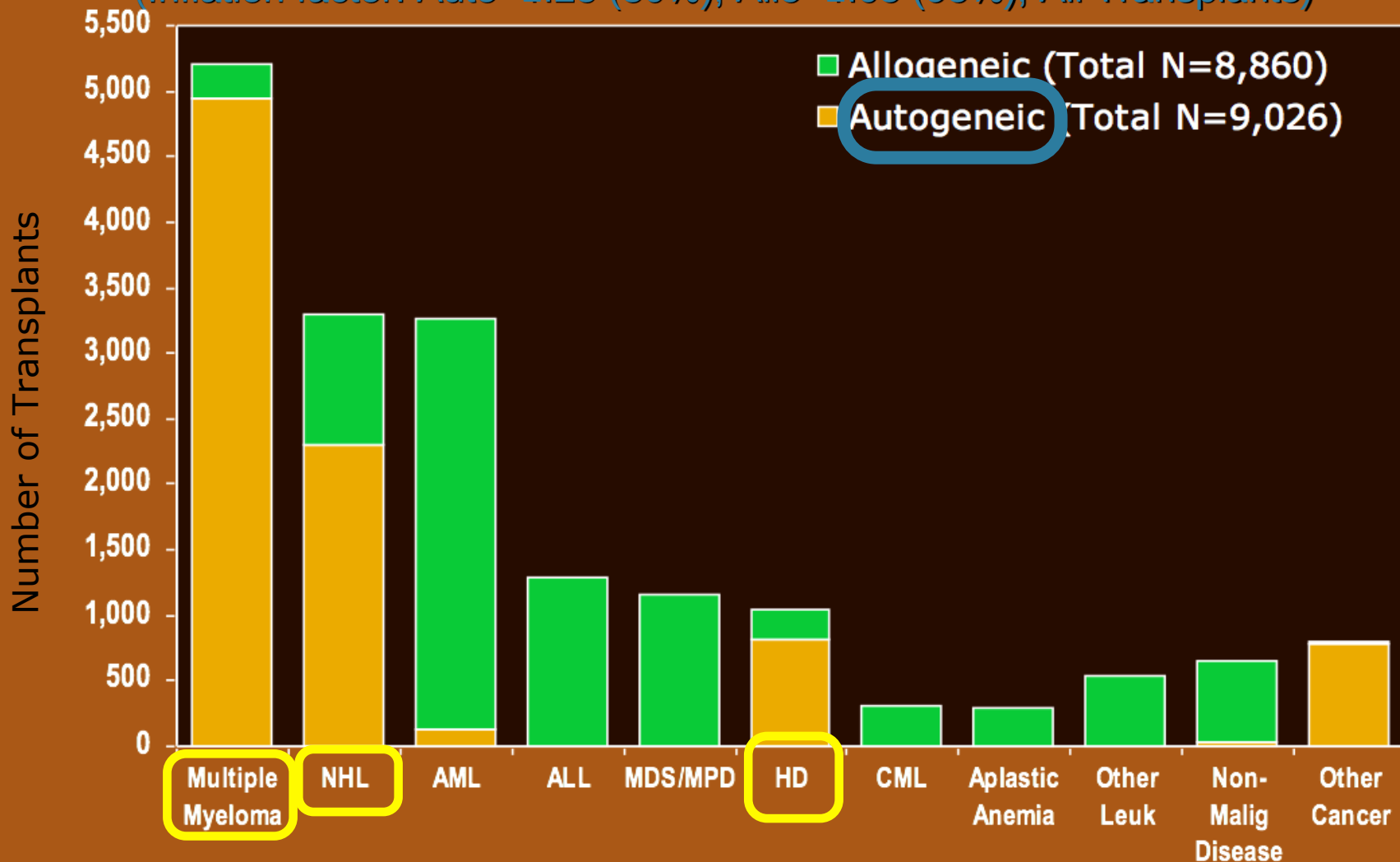


Number of allogeneic transplants, by disease, registered with CIBMTR 1998-2008



Indications for Hematopoietic Stem Cell Transplants in the United States, 2010

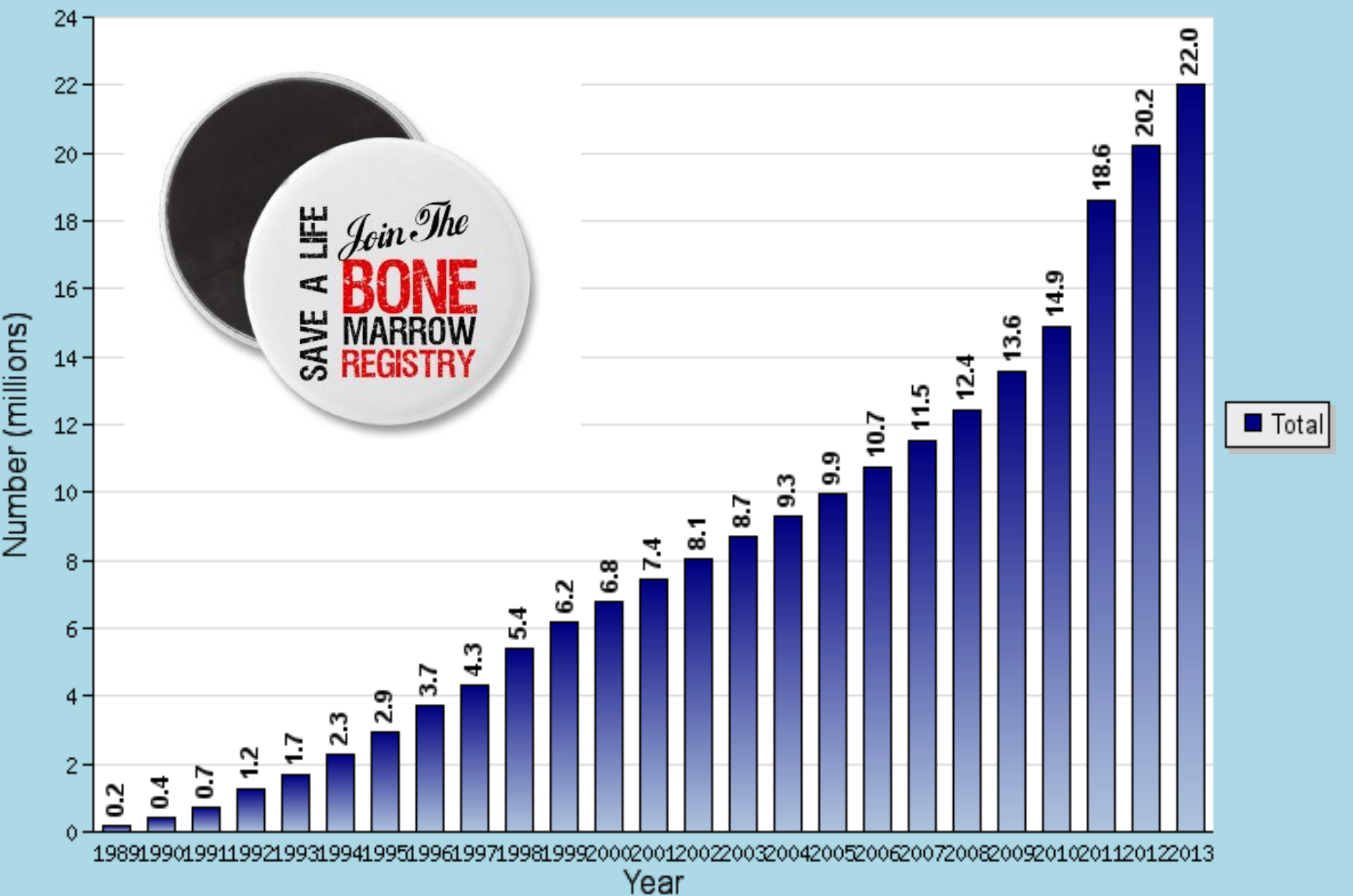
(Inflation factor: Auto=1.25 (80%), Allo=1.05 (95%), All Transplants)



Type de greffon allogénique

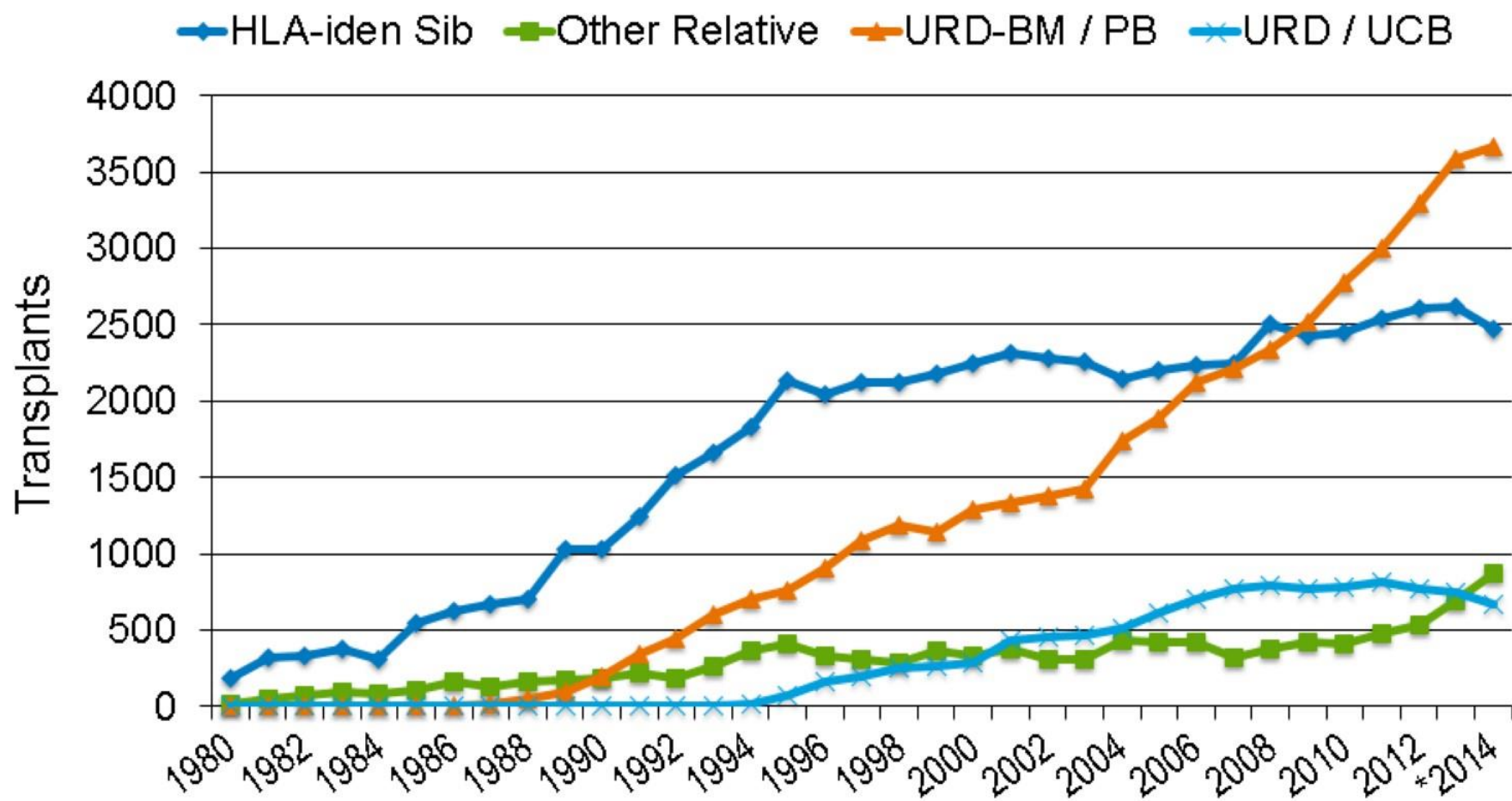
- Augmentation du % de greffe non-apparentée en raison de:
 - -Familles plus petites
 - -Registre mondial plus grand

Total number of stem cell donors



Registry	Registry country	Registry size	HLA-A % -B, -DR typed	Last updated
Argentina MDP & New Zealand	Argentina	158,214	55	June 2002
Austria BMD	Austria	49,241	32	June 2002
MDP Belgium	Belgium	51,389	76	April 2002
Canadian Blood Services UBMDR	Canada	219,431	35	June 2002
Croatian BMDR	Croatia	94	69	December 2001
Cyprus Paraskevaudio BMDR	Cyprus	2410	21	June 2002
Cyprus BMDR	Cyprus	73,193	16	April 2002
Czech National BMDR	Czech Republic	20,763	61	June 2002
Czech BMDR	Czech Republic	14,638	13	June 2002
Danish BMDR	Denmark	6641	81	June 2002
BMD Copenhagen	Denmark	1574	53	June 2002
Finnish BMDR	Finland	18,224	97	June 2002
France Greffe de Moelle	France	108,734	74	June 2002
German National BMDR	Germany	1,786,814	38	June 2002
Athens BMDR	Greece	8089	13	April 2002
Macedonian BMDR	Greece	1806	71	April 2002
Hong Kong Marrow Match Foundation	Hong Kong	39,114	32	April 2002
Hungarian BMDR	Hungary	3316	18	April 2002
Asian Indian DMR	India	1205	0	October 2001
Irish UBM Panel	Ireland	14,270	98	June 2002
Ezer Mizion BMDR	Israel	119,189	7	June 2002
Hadassah BMDR	Israel	17,956	24	June 2002
Sheba Med. Center DR	Israel	884	11	June 2002
Italian BMDR	Italy	286,648	45	June 2002
Japan MDP	Japan	154,811	99	June 2002
Mexican BMDR	Mexico	2555	100	June 2002
EuropDonor Foundation	The Netherlands	31,950	95	June 2002
Norwegian BMDR	Norway	20,244	89	June 2002
Polish NBMDR	Poland	1462	82	April 2002
Against Leukaemia MDR	Poland	1098	53	June 2002
UBMD—Warsaw	Poland	3568	11	June 2002
Portuguese BMDR	Portugal	1116	54	June 2002
Russian BMDR	Russia	13,517	8	March 2002
San Marino BMDR	San Marino	620	100	April 2002
Slovak NBMDR	Slovakia	215	3	March 1999
Slovenia BMDR	Slovenia	343	90	June 2002
South African BMR	South Africa	22,689	7	June 2002
REDMO	Spain	40,910	55	June 2002
Tobias Registry	Sweden	39,991	46	June 2002
Swiss BMDR	Switzerland	18,110	99	June 2002
Tzu Chi Taiwan MDR	Taiwan	219,674	73	June 2002
Ankara University	Turkey	492	34	May 2001
BM Bank of Istanbul	Turkey	25,436	1	April 2002
Anthony Nolan Trust	Great Britain	323,418	69	June 2002
British BMR	Great Britain	140,191	81	June 2002
Welsh BMDR	Wales	32,596	100	June 2002
American BMDR	USA	31,394	9	January 2002
Caitlin Raymond IR	USA	46,256	10	June 2002
Gift of Life	USA	69,702	58	June 2002
National MDP	USA	3,546,200	72	June 2002
Total		7,914,773		

Allogeneic Transplant Recipients in the US, by Donor Type



Choix greffon allogénique

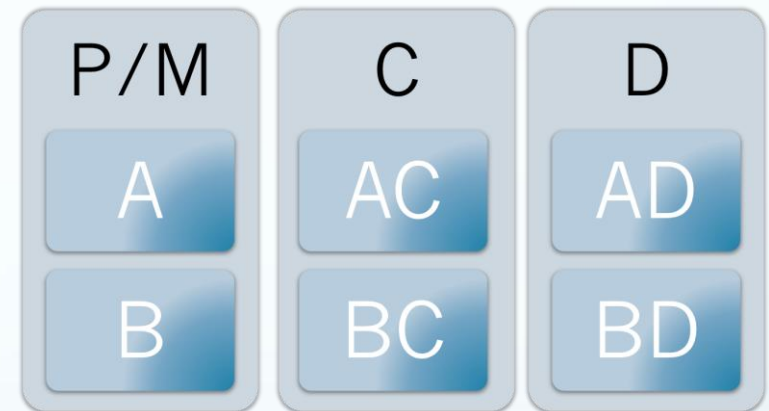
- 1^{er} choix: donneur apparenté compatible
- 2^{ième} choix: donneur non-apparenté compatible
- 3^{ième} choix: donneur alternatif
 - Greffe de sang de cordon ombilical
 - Greffe haplo-identique
 - Donneur apparenté ou non-apparenté partiellement compatible

Greffe cordon

- On utilise du sang de cordon cryopréservé à la naissance
- Avantages:
 - Disponibilité rapide
 - Possible de greffer même si pas compatible à 100%
- Désavantages:
 - Coût élevé
 - Reprise hématopoïétique et immunitaire lente
 - Moins d'effet GVL ? (controversé)
 - Limité aux enfants ou aux adultes de « faible » poids

Greffe haplo-identique

- On utilise des cellules d'un donneur haplo-identique (3/6, 5/10): parents, enfants, frère-sœur
- Avantages:
 - Disponibilité chez la majorité
 - Disponibilité rapide
 - Coût faible
- Désavantages:
 - Nécessite déplétion lymphocytaire
 - Reprise immunitaire très lente et souvent incomplète



Pourquoi greffer ?

Dose supra-létale de chimiothérapie +/- radiothérapie

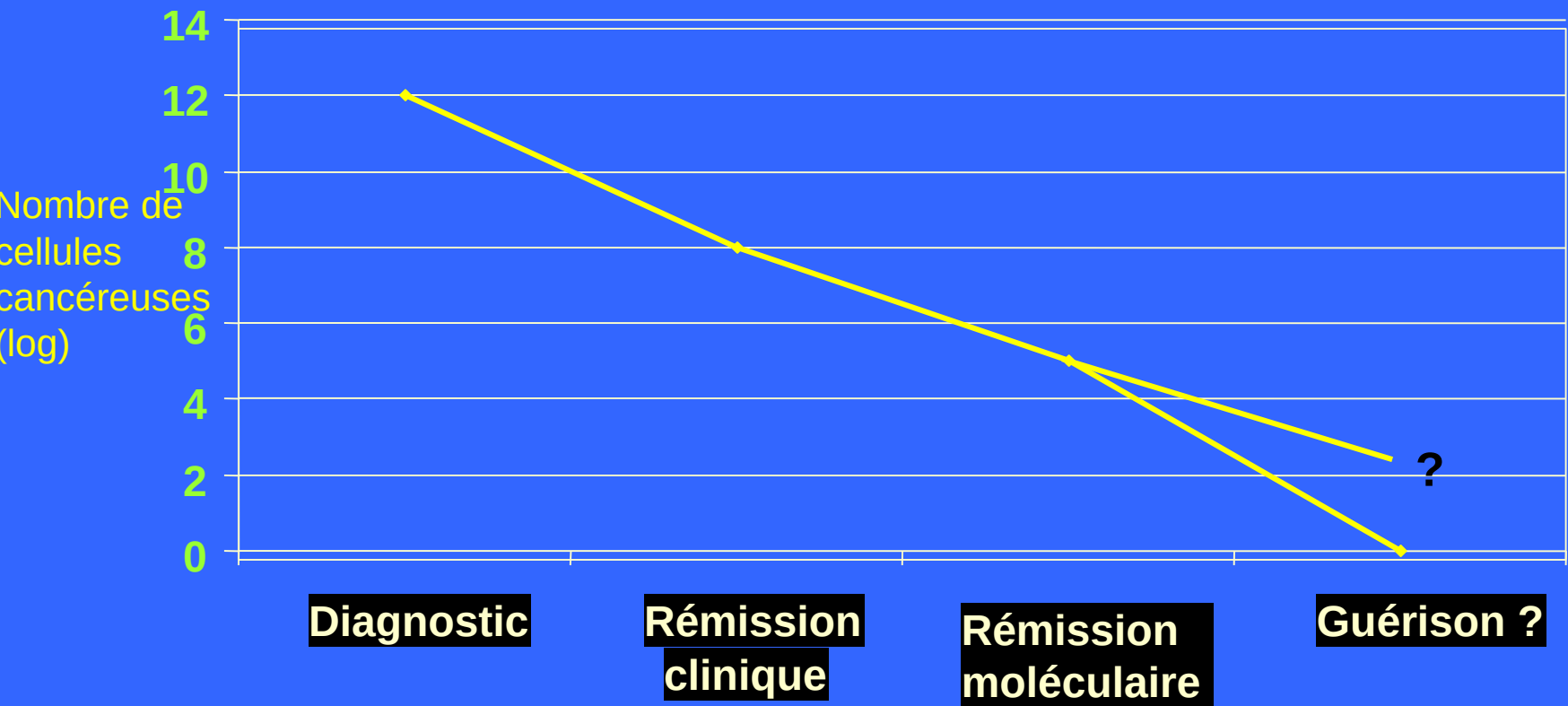


Greffon



Guérison ? (mécanismes ?)

Pourquoi greffer ?



GVL

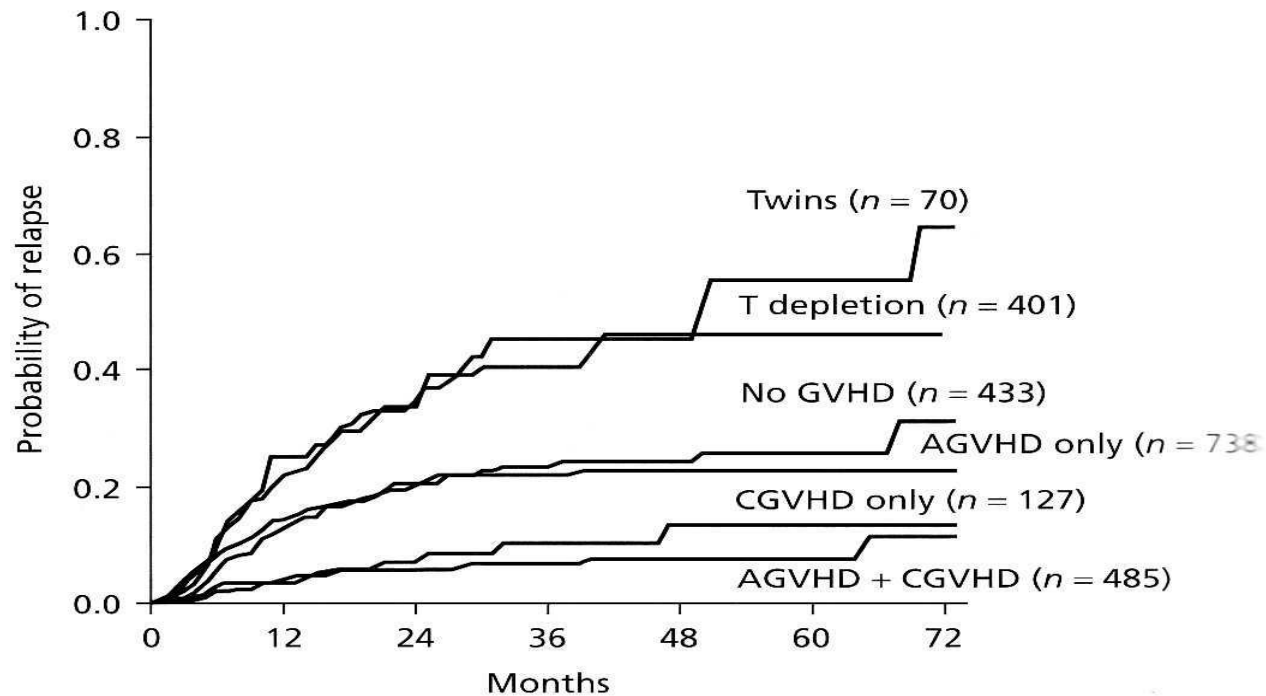


Fig. 28.4 Actuarial probability of leukemic relapse after bone marrow transplantation (BMT) for acute lymphoblastic leukemia (ALL) in first complete remission (CR), acute myeloid leukemia (AML) in first CR and chronic myeloid leukemia (CML) in chronic phase as a function of type of marrow graft and as a function of development of acute or chronic graft-vs.-host disease (GVHD). Reproduced with permission from Horowitz *et al.* [110].



Chimiothérapie avant la greffe

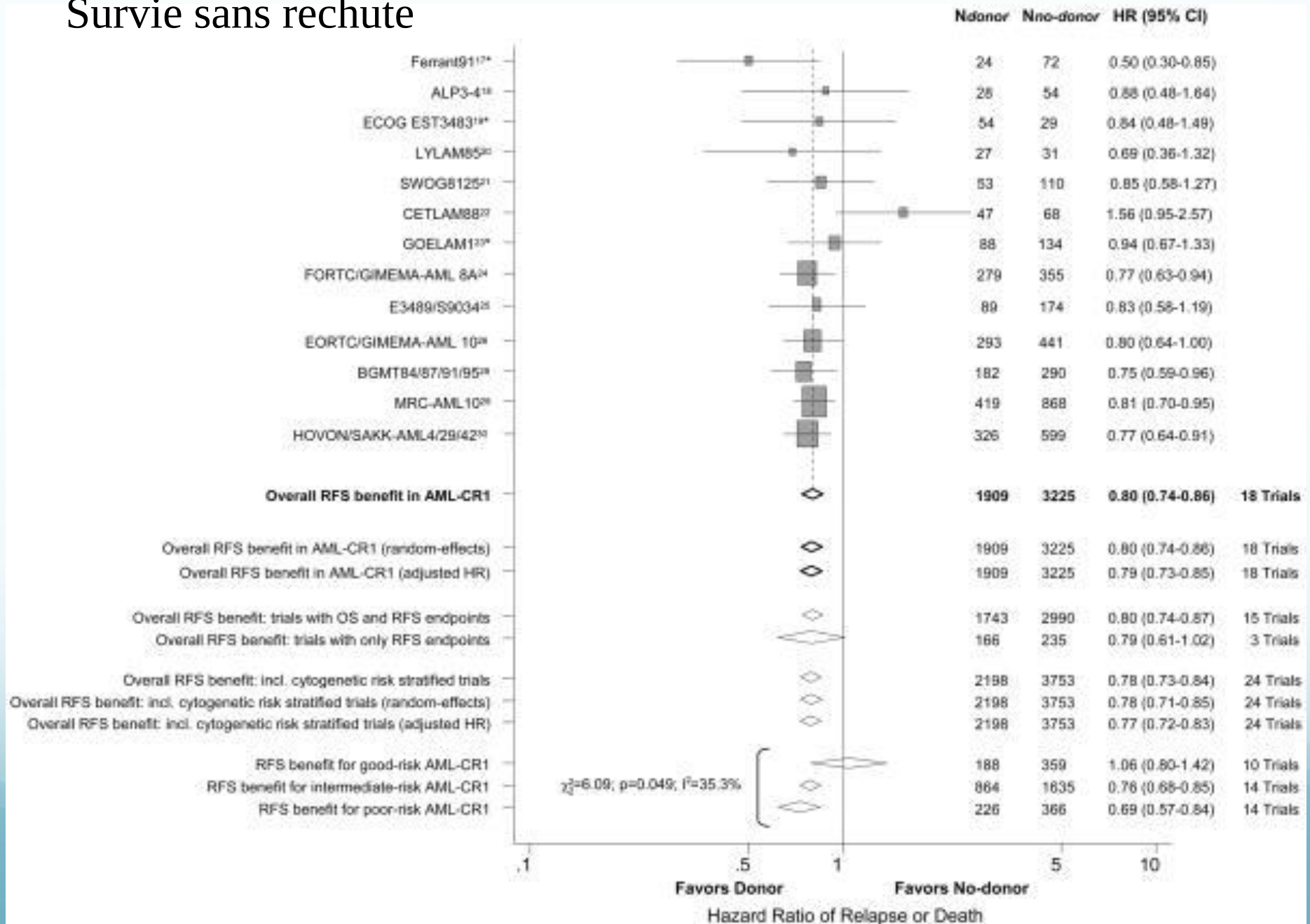
Effet immunologique du greffon



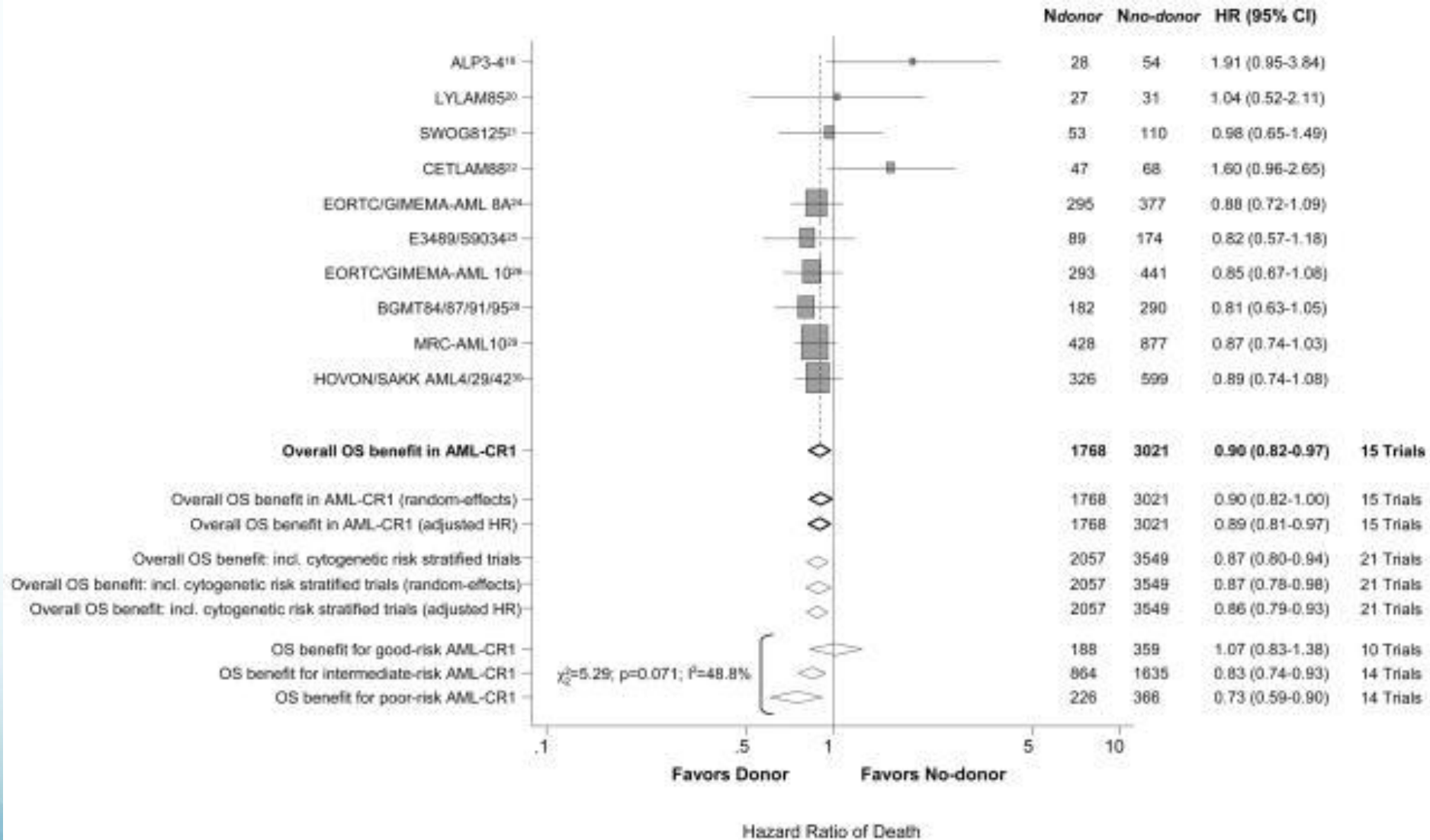
Pourquoi greffer

- Études +++
- Un exemple (LMA):
 - Koreth J, JAMA 2009
 - Méta-analyse de 24 études randomisées « génétiques » chez 6007 patients avec LMA en RC-1
 - Avantage de RFS et OS chez patients avec risque intermédiaire et pauvre risque mais pas chez ceux avec risque favorable

Survie sans rechute



Survie globale





Comment greffer ?

- Greffe **autologue**:

- 1- Chimiothérapie initiale (CyBorD, ESHAP, TIP, ...)
- 2- Collecte de cellules souches —————> cryopréservées
 - CPH par aphérèse
 - CPH par collecte médullaire (très rare)
- 3- Admission —> chimiotx myéloablative —> greffon
thérapie de support —> congé
 - Hospitalisation 3-4 semaines
 - Études en cours greffe externe
- En fait, pas une vrai **greffe** de cellules souches. D'avantage un **traitement intensif** avec un **support** de cellules souches

Ré-infusion



Ré-infusion



Ré-infusion

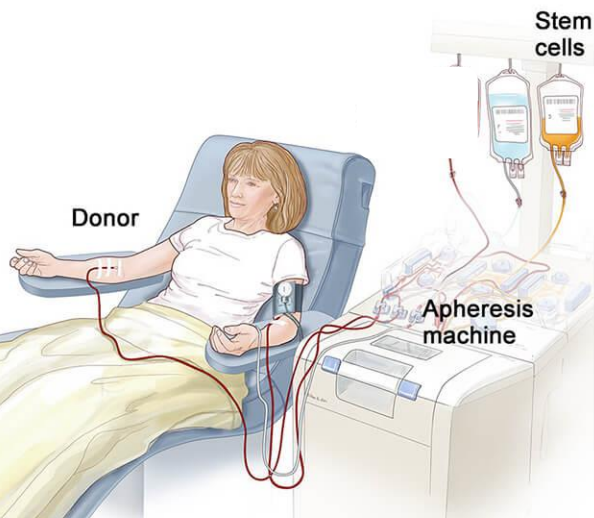




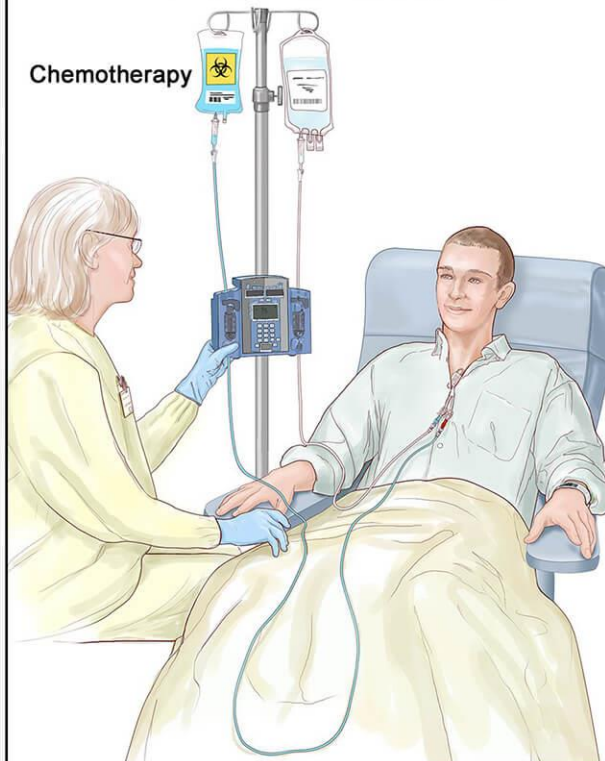
Comment greffer ?

- Greffe allogénique:
 - 1- Chimiotx initiale (parfois pas)
 - 2- Admission → chimiotx +/- RT myéloablatrice (pas toujours) + traitement immunosuppresseur → greffon allogénique → thérapie de support → congé
 - 2- Collecte des cellules souches
 - Cellules souches périphériques: pendant que le receveur reçoit la chimiotx myéloablatrice, le donneur reçoit du G-CSF à compter du jour -4 puis collecte sur appareil à cytophérèse au jour 0 de la greffe
 - Moëlle: Donneur endormi au jour 0 ponctions au niveau du bassin pendant 1 heure 1 litre de moelle → redonnée au receveur dans les minutes qui suivent (sauf si manipulations)
 - Hospitalisation 4-6 semaines
 - Parfois en externe (greffe non myéloablatrice)

Stem cells removed from donor



Patient receives treatment to destroy blood-forming cells



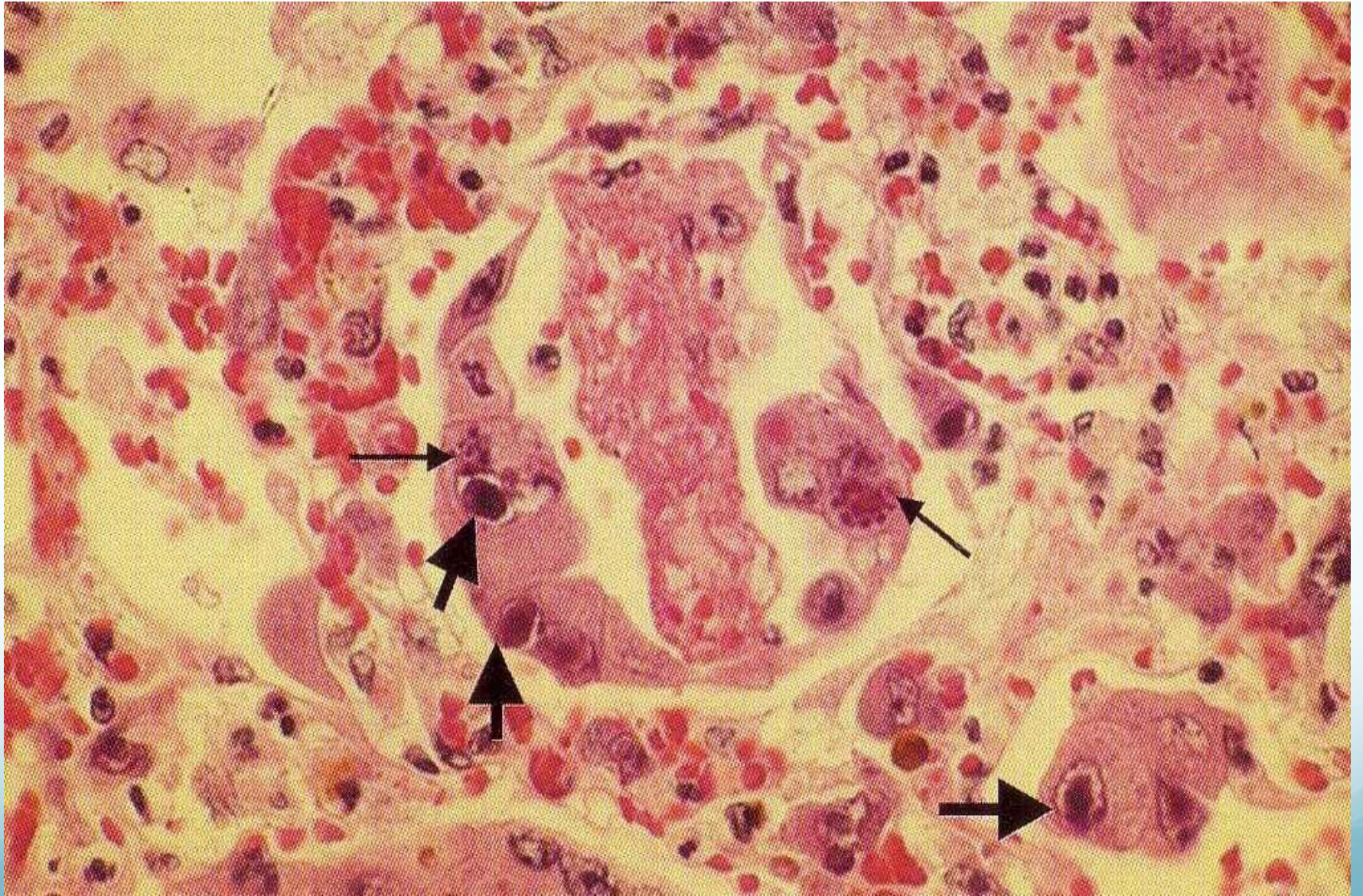
Patient receives stem cells



Toxicités liées à la greffe ?

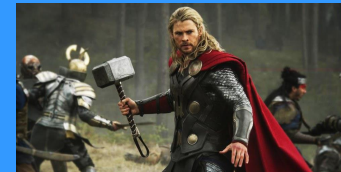
- Allo > auto:
 - 1-Reliées à l'immunosuppression:
 - Infections bactériennes, fongiques, virales,...
 - 2-Reliées au régime de conditionnement:
 - VOD/SOS, Pneumonite idiopathique, mucosite, cystites hémorragiques,...
 - 3-Reliées à l'effet immunologique du greffon (pour greffe allogénique):
 - Rejet du greffon (effet HVG)
 - Maladie du greffon contre l'hôte (effet GVH)
 - Dysimmunité





Greffe à intensité réduite/non myéloablative

- Maladies malignes:
 - La majorité du bénéfice sera via l'effet GVM
 - La chimio-radiotx à haute dose ne va pas éradiquer la maladie chez la plupart des patients



Greffe à intensité réduite/non myéloablative

- Régime de conditionnement minimal
- Mieux toléré par le patient, parfois même en externe
- Peut être utilisé chez un patient qui n'est pas un candidat à une greffe allogénique standard (âge, co-morbidité(s), ATCD infectieux,...)



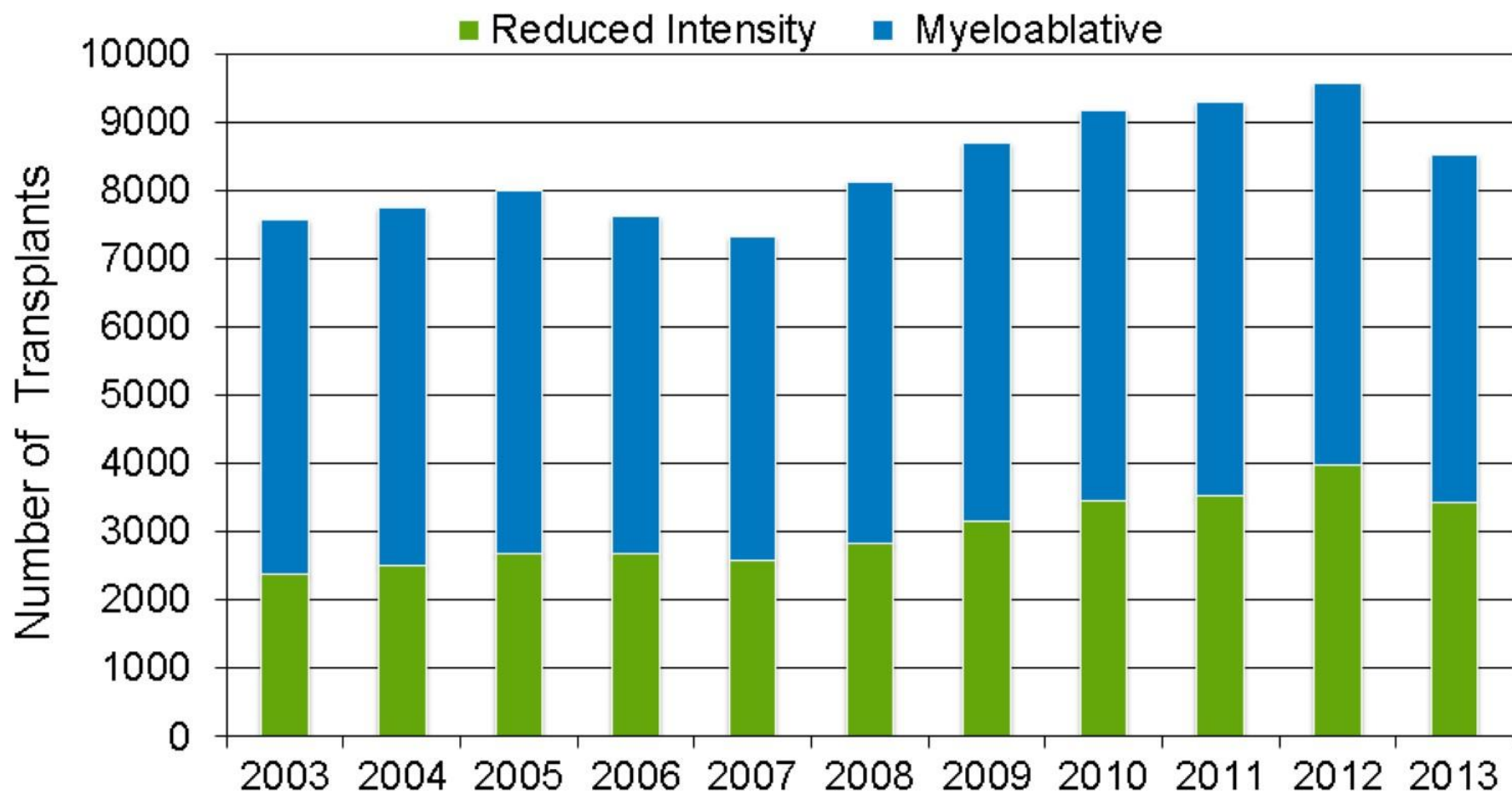
Greffe à intensité réduite/non myéloablative



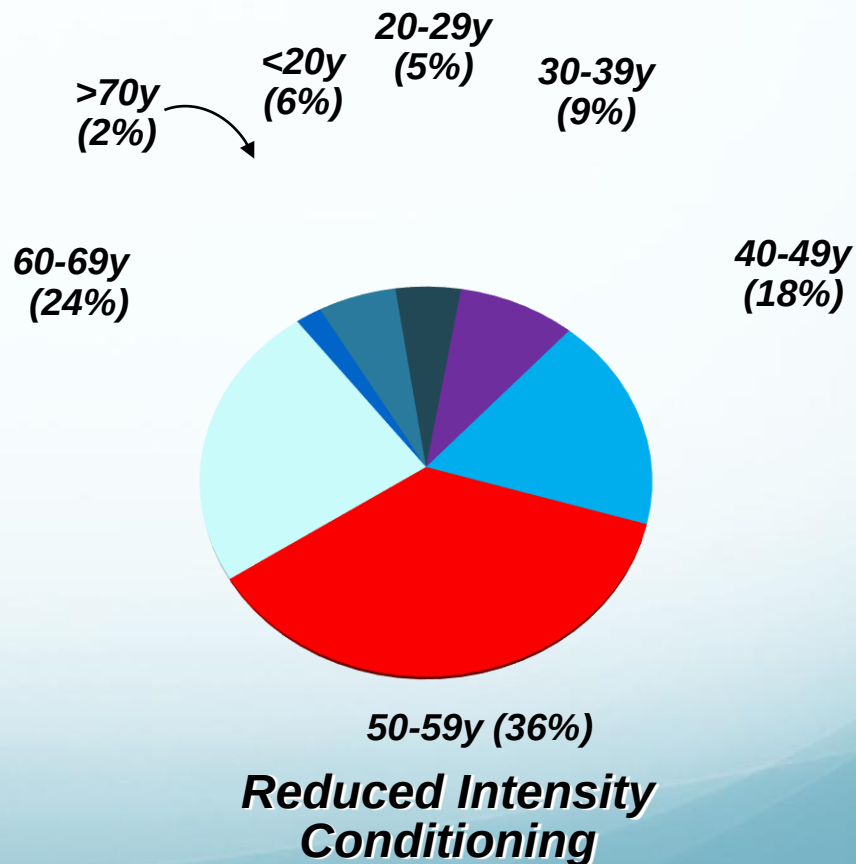
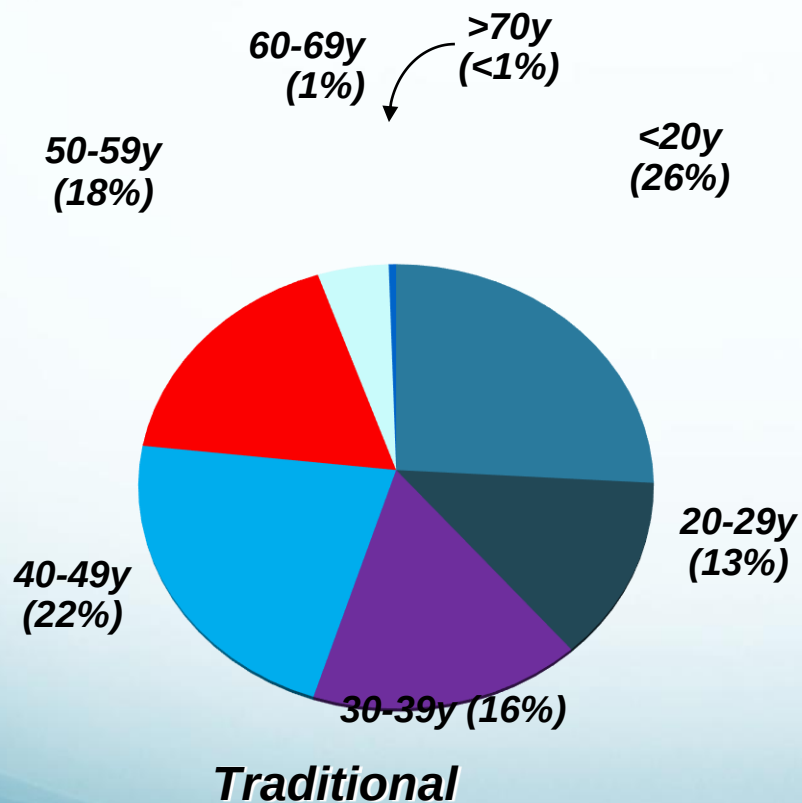
- 2 types:
- 1- RIC (Reduced intensity conditioning)
 - Période d'aplasie significative
 - Doit se faire en milieu hospitalier
 - Régimes: Flu-Mel ou Flu-Bu, +/- ATG, Campath, ou autre sérothérapie
- 2- Non-myéloablative
 - Peu/pas d'aplasie significative
 - Peut se faire en externe
 - Flu-TBI ou Flu-Cyclo faible dose



Allogeneic Transplants Registered with the CIBMTR



Conditioning Intensity by Age for Allogeneic Recipients, - Malignant Disease, 2003-2004 -



Pronostic

- Charlson ME, J Chronic Disease 1987
 - Charlson Comorbidity Index (CCI)
 - Basé sur 19 conditions médicales chroniques
 - 559 patients
 - Outils pour prédire la mortalité à 1 an chez des patients admis sur une unité de médecine générale

Pronostic

- Mohamed L Sorrow, FHRCC, Blood 2005
 - Hematopoietic cell transplant comorbidity index (HCT-CI)
 - Inspiré de l'index de comorbidité de Charlson
 - 1055 patients consécutifs allogreffés, au FHRCC
 - 1997-2003
 - 761 MA, 294 NMA/RIC
 - Si on utilise les critères originaux de Charlson, 87% ont un score de 0
 - Avec les critères modifiés de Sorrow, 38% ont un score de 0

Pronostic

- Mohamed L Sorrow, FHRCC, Blood 2005
 - HCT-CI: 16 critères prédictifs pour NRM
 - 708 patients dans le « training set »
 - 347 dans le « validation set »

Table 4. Definitions of comorbidities included in the HCT-CI and HCT-CI scores compared with original CCI scores

Comorbidity	Definitions of comorbidities included in the new HCT-CI	HCT-CI weighted scores	Original CCI scores*
Arrhythmia	Atrial fibrillation or flutter, sick sinus syndrome, or ventricular arrhythmias	1	0
Cardiac‡	Coronary artery disease,§ congestive heart failure, myocardial infarction, or EF ≤ 50%	1	1
Inflammatory bowel disease	Crohn disease or ulcerative colitis	1	0
Diabetes	Requiring treatment with insulin or oral hypoglycemics but not diet alone	1	1
Cerebrovascular disease	Transient ischemic attack or cerebrovascular accident	1	1
Psychiatric disturbance†	Depression or anxiety requiring psychiatric consult or treatment	1	Not included
Hepatic, mild‡	Chronic hepatitis, bilirubin > ULN to 1.5 × ULN, or AST/ALT > ULN to 2.5 × ULN	1	1
Obesity†	Patients with a body mass index > 35 kg/m ²	1	Not included
Infection†	Requiring continuation of antimicrobial treatment after day 0	1	Not included
Rheumatologic	SLE, RA, polymyositis, mixed CTD, or polymyalgia rheumatica	2	1
Peptic ulcer	Requiring treatment	2	1
Moderate/severe renal‡	Serum creatinine > 2 mg/dL, on dialysis, or prior renal transplantation	2	2
Moderate pulmonary‡	DLco and/or FEV ₁ 66%-80% or dyspnea on slight activity	2	1
Prior solid tumor‡	Treated at any time point in the patient's past history, excluding nonmelanoma skin cancer	3	2
Heart valve disease	Except mitral valve prolapse	3	0
Severe pulmonary‡	DLco and/or FEV ₁ ≤ 65% or dyspnea at rest or requiring oxygen	3	1
Moderate/severe hepatic‡	Liver cirrhosis, bilirubin > 1.5 × ULN, or AST/ALT > 2.5 × ULN	3	3

To convert creatinine from milligrams per deciliter to micromoles per liter, multiply milligrams per deciliter by 88.4.

EF indicates ejection fraction; ULN, upper limit of normal; SLE, systemic lupus erythematosus; RA, rheumatoid arthritis; CTD, connective tissue disease; DLco, diffusion capacity of carbon monoxide.

*Definitions of comorbidities included in the original CCI are defined in the appendix of a prior publication.⁸

†Newly investigated comorbidities.

‡Comorbidities with modified definitions compared with the original CCI.

§One or more vessel-coronary artery stenosis requiring medical treatment, stent, or bypass graft.

Pronostic

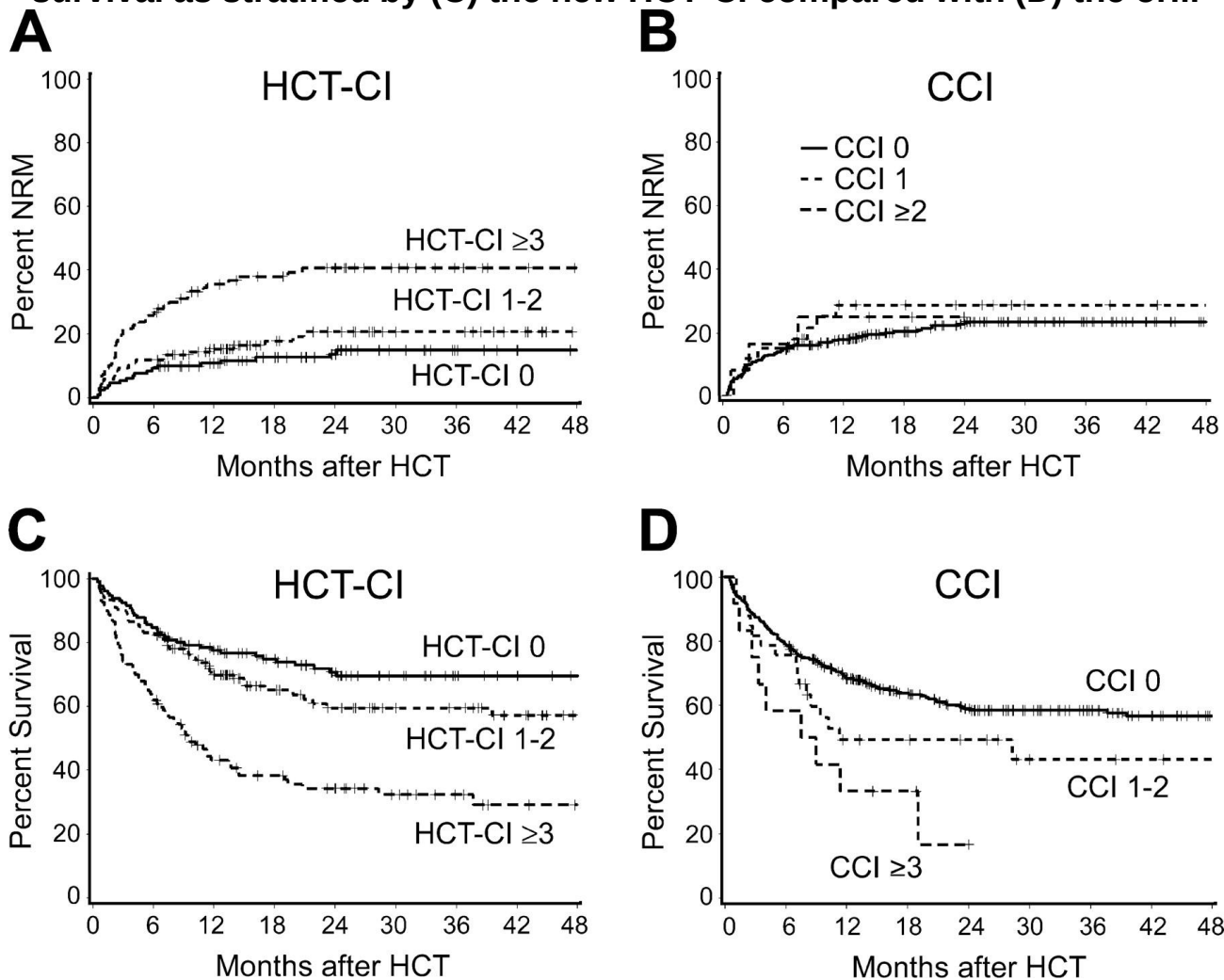
Table 5. The new HCT-CI scores and prediction for NRM and survival the training versus the validation set

Score	Training set			Validation set		
	Patients, %	NRM		Patients, %	NRM	
		HR* (95% CI)	2-year, %		HR* (95% CI)	2-year, %
0	38	1	9	38	1	14
1	17	1.66 (0.9-3.1)	14	18	1.57 (0.7-3.3)	22
2	17	3.48 (2.0-6.0)	27	17	1.26 (0.6-2.8)	19
3	17	6.09 (3.7-10.1)	41	15	3.95 (2.1-7.5)	41
4 or more	11	6.93 (4.0-12.0)	43	13	3.05 (1.5-6.2)	40

For the training set, n = 708; for the validation set, n = 346.

*Adjusted for age, disease risk, and conditioning.

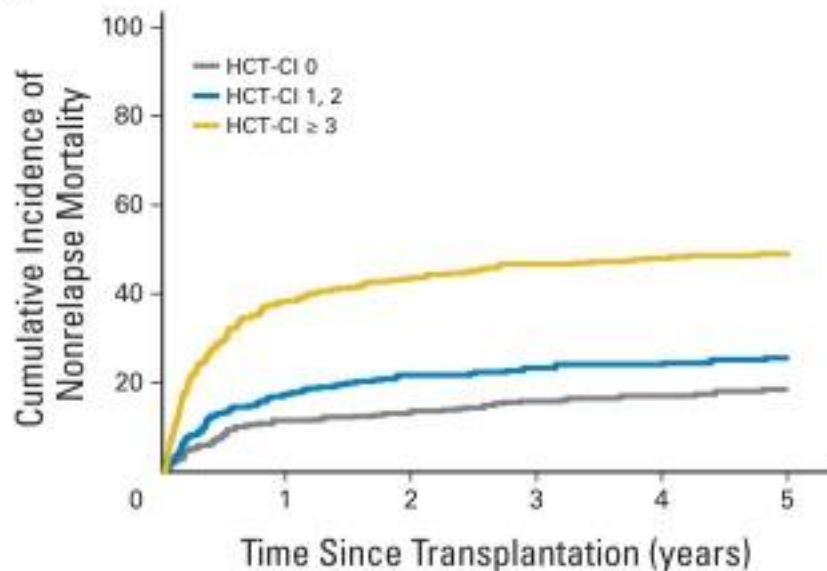
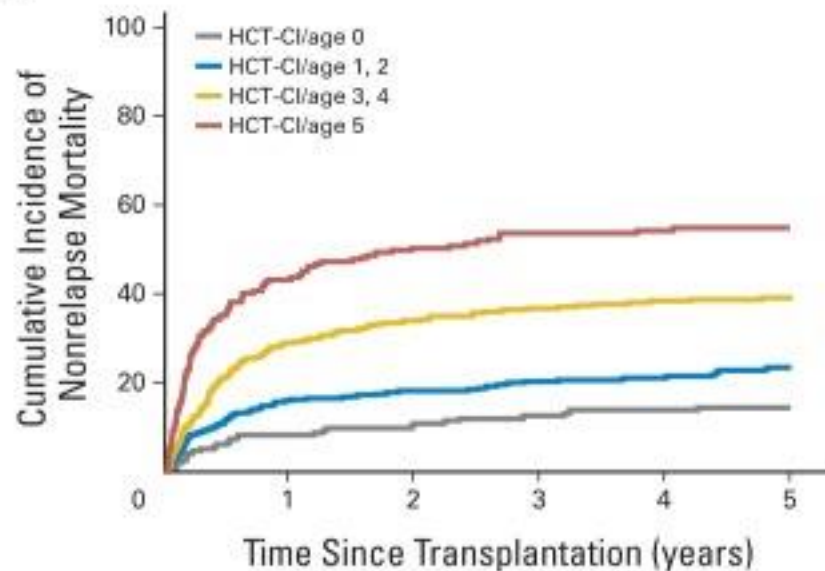
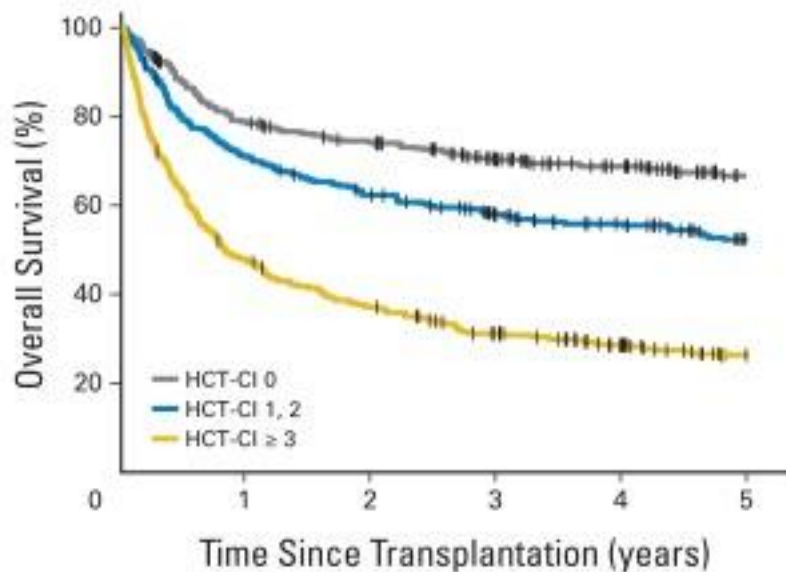
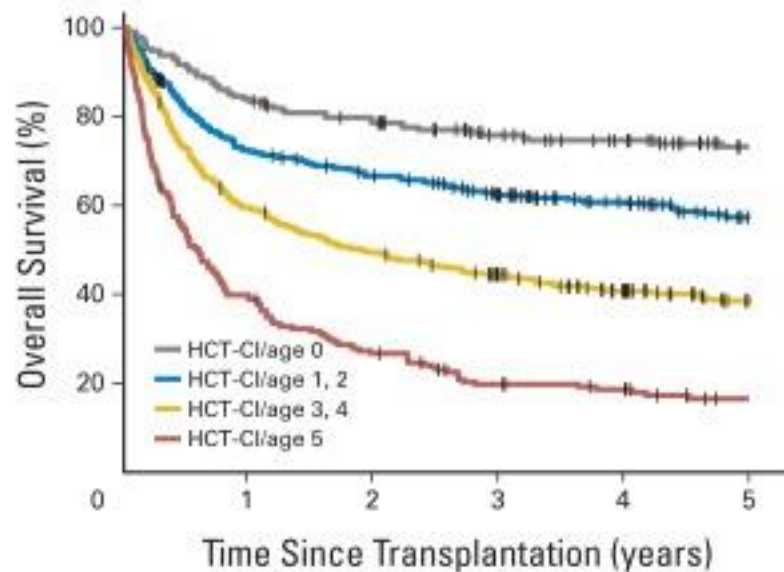
The HCT-CI compared with the CCI. Cumulative incidences of nonrelapse mortality (NRM) as stratified by the (A) new HCT-CI compared with (B) the original CCI, and Kaplan-Meier estimates of survival as stratified by (C) the new HCT-CI compared with (D) the or...



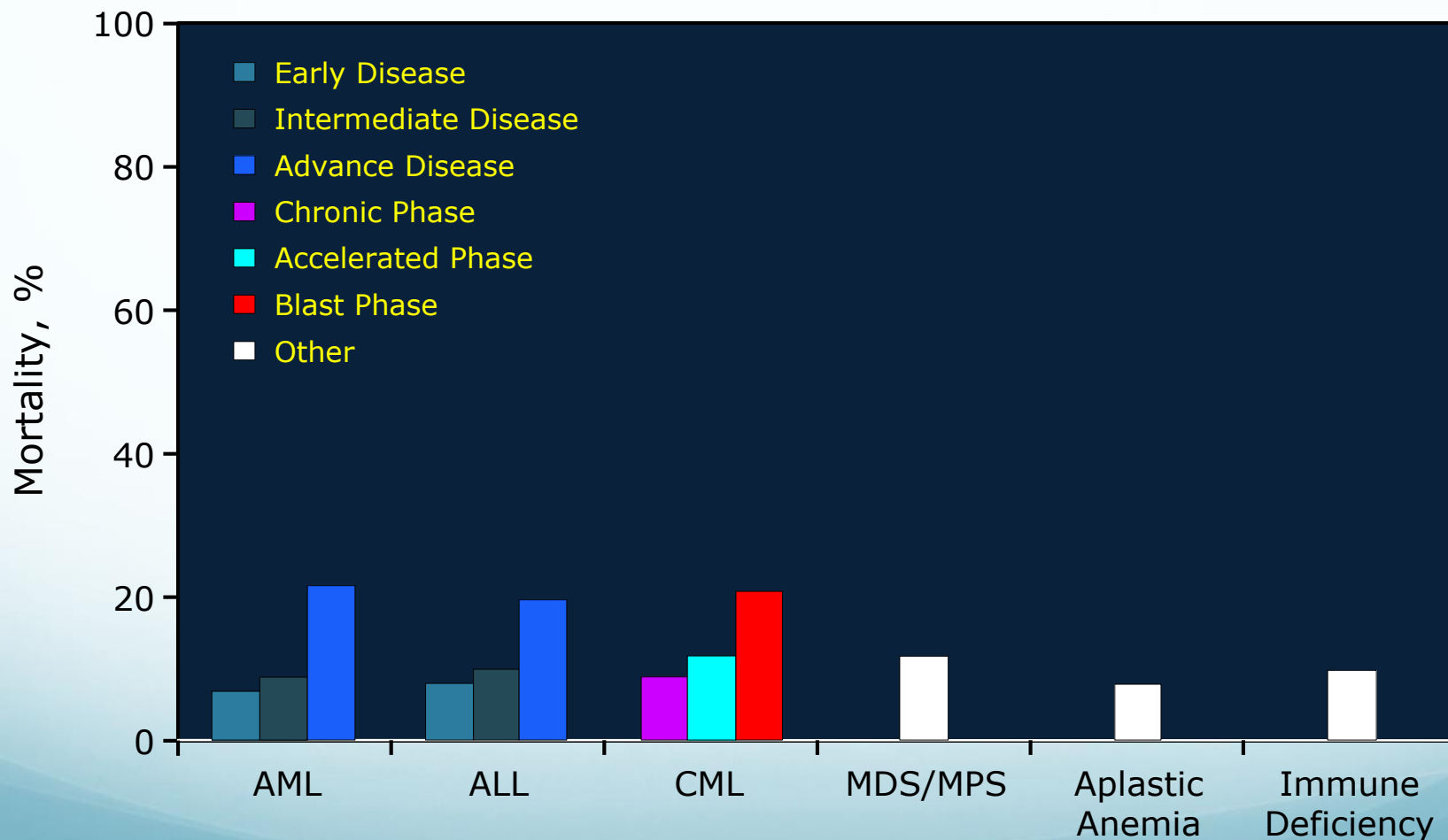
Mohamed L. Sorrow et al. Blood 2005;106:2912-2919

Pronostic

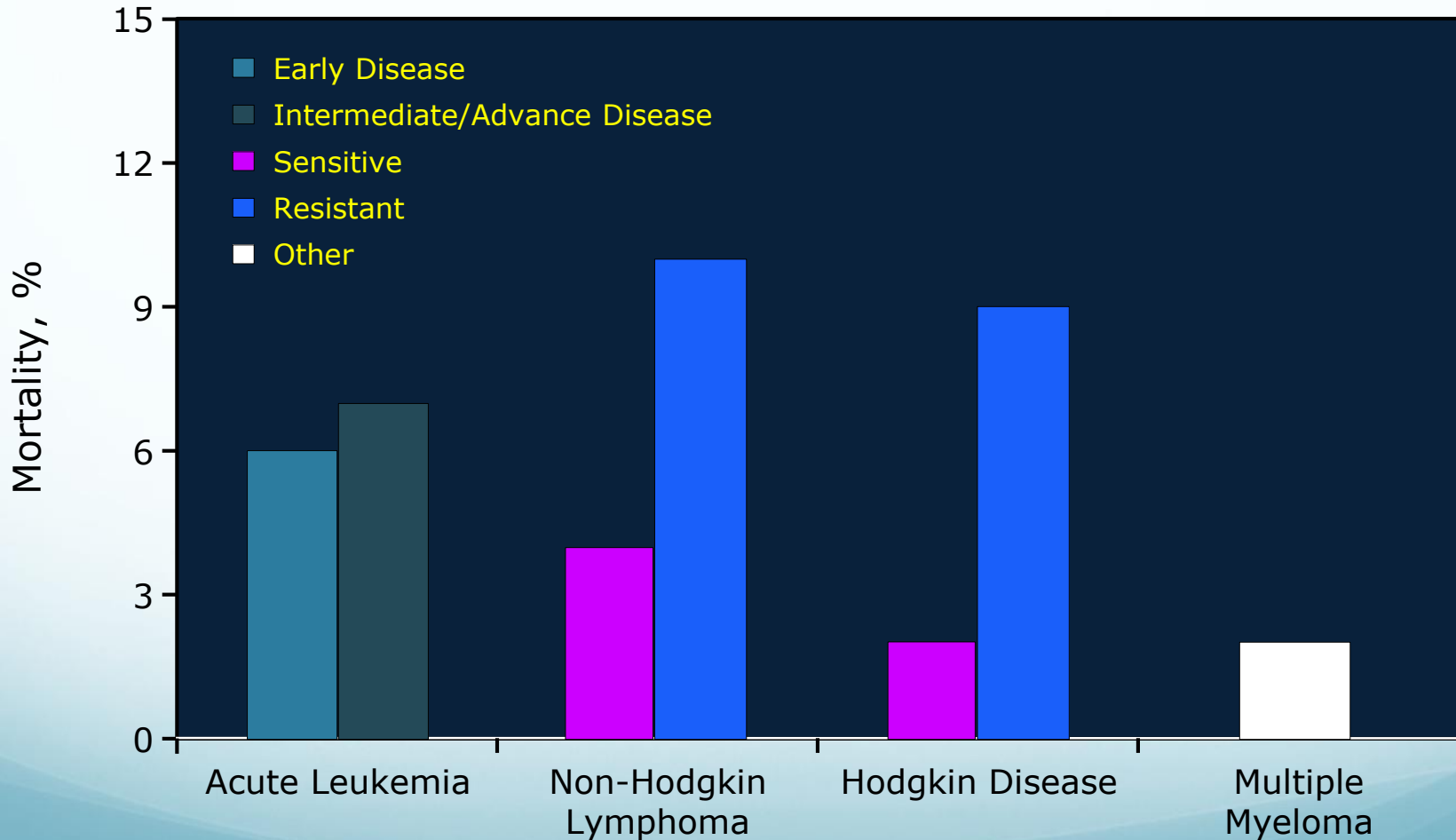
- Mohamed L Sorrow, JCO 2014
 - HCT-CI ajusté pour l'âge
 - 3033 patients allogreffés, de 5 institutions
 - Mêmes critères avec ajout de l'âge (+ ou - 40 ans)
 - Une cohorte « training » et une de validation
 - Meilleure distinction que HCT-CI sans l'âge
 - HCT-CI 3 et plus ont une meilleure évolution avec NMA

A**B****C****D**

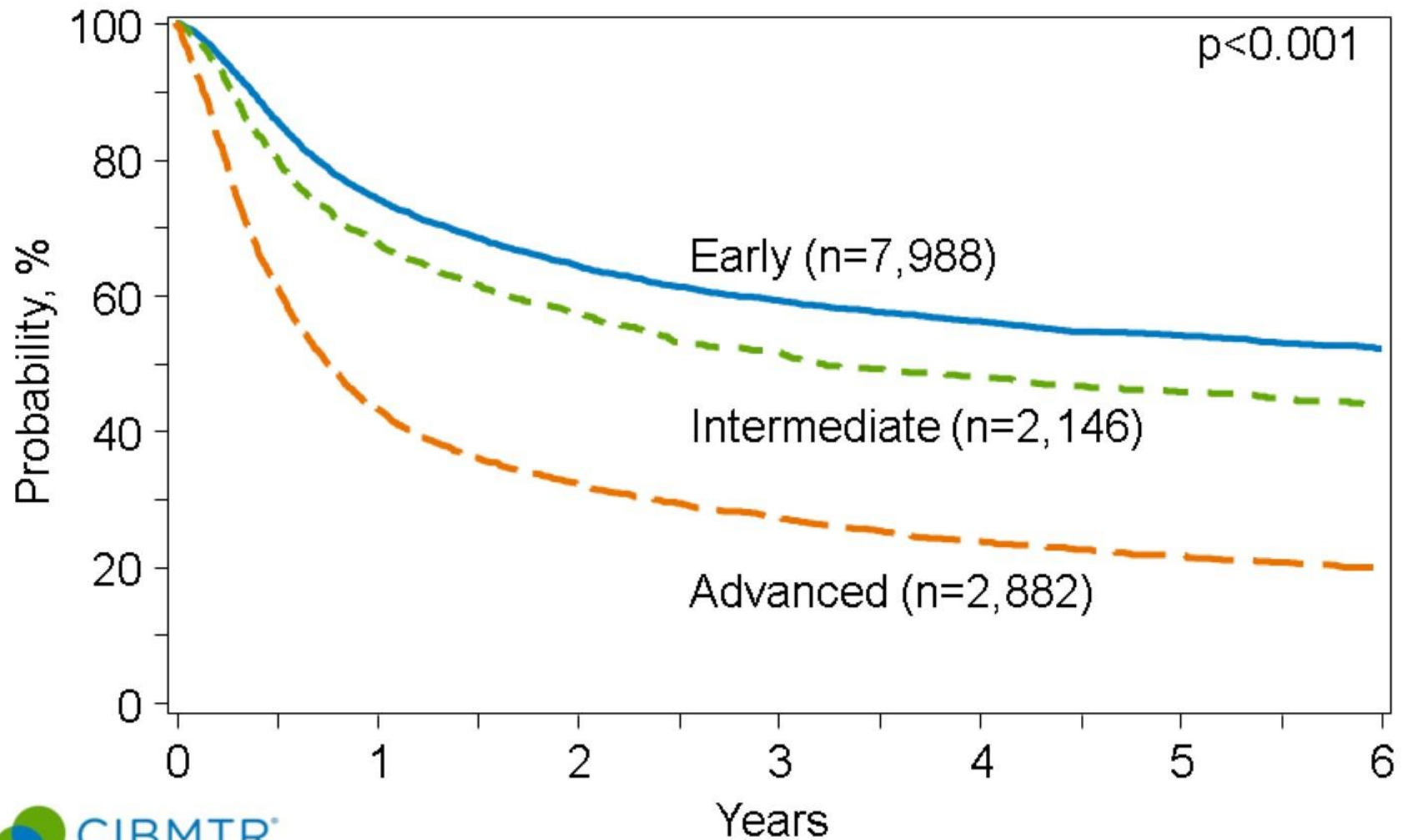
100-day mortality after HLA-identical sibling transplantation 2007-2008



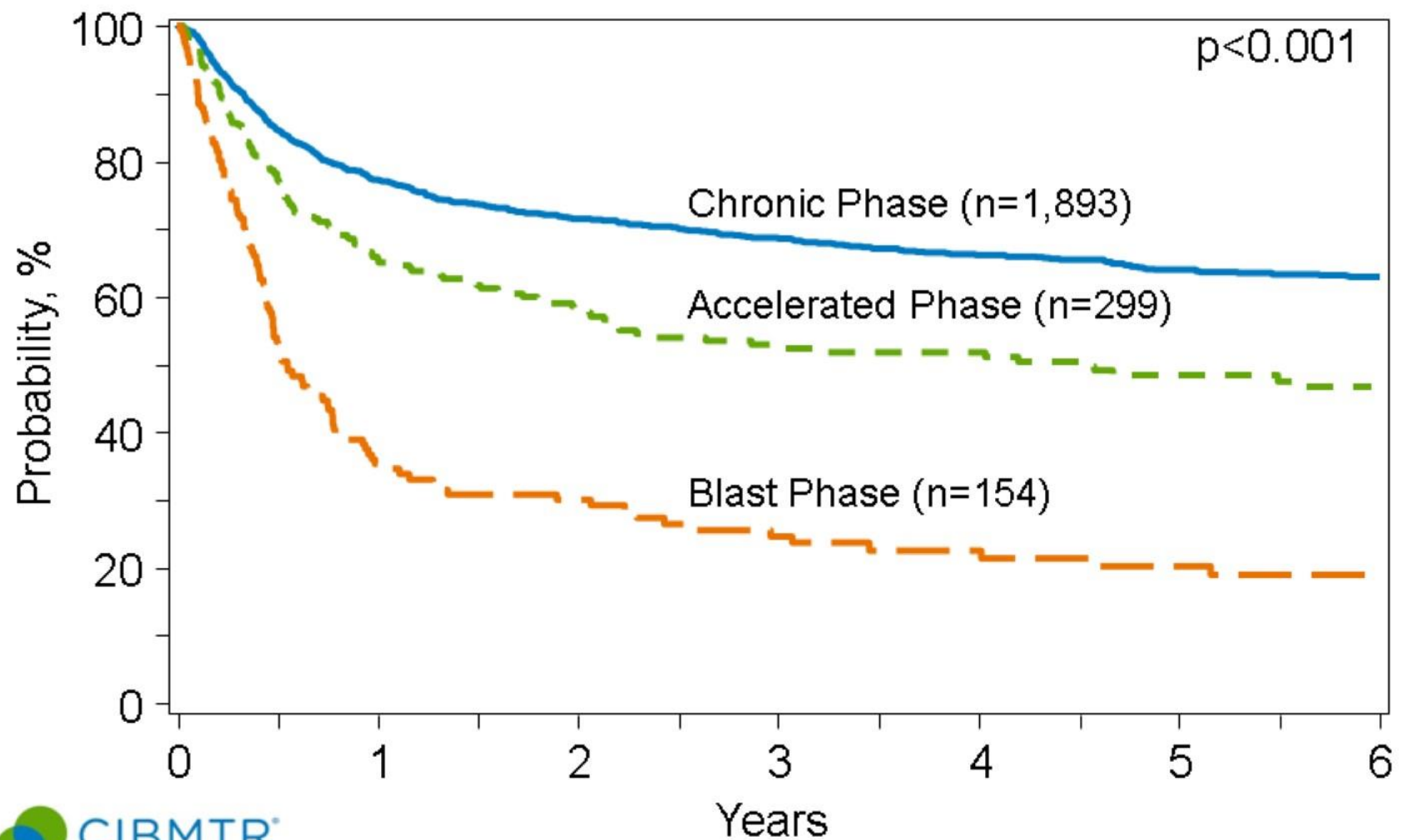
100-day mortality after autologous transplantation 2007-2008



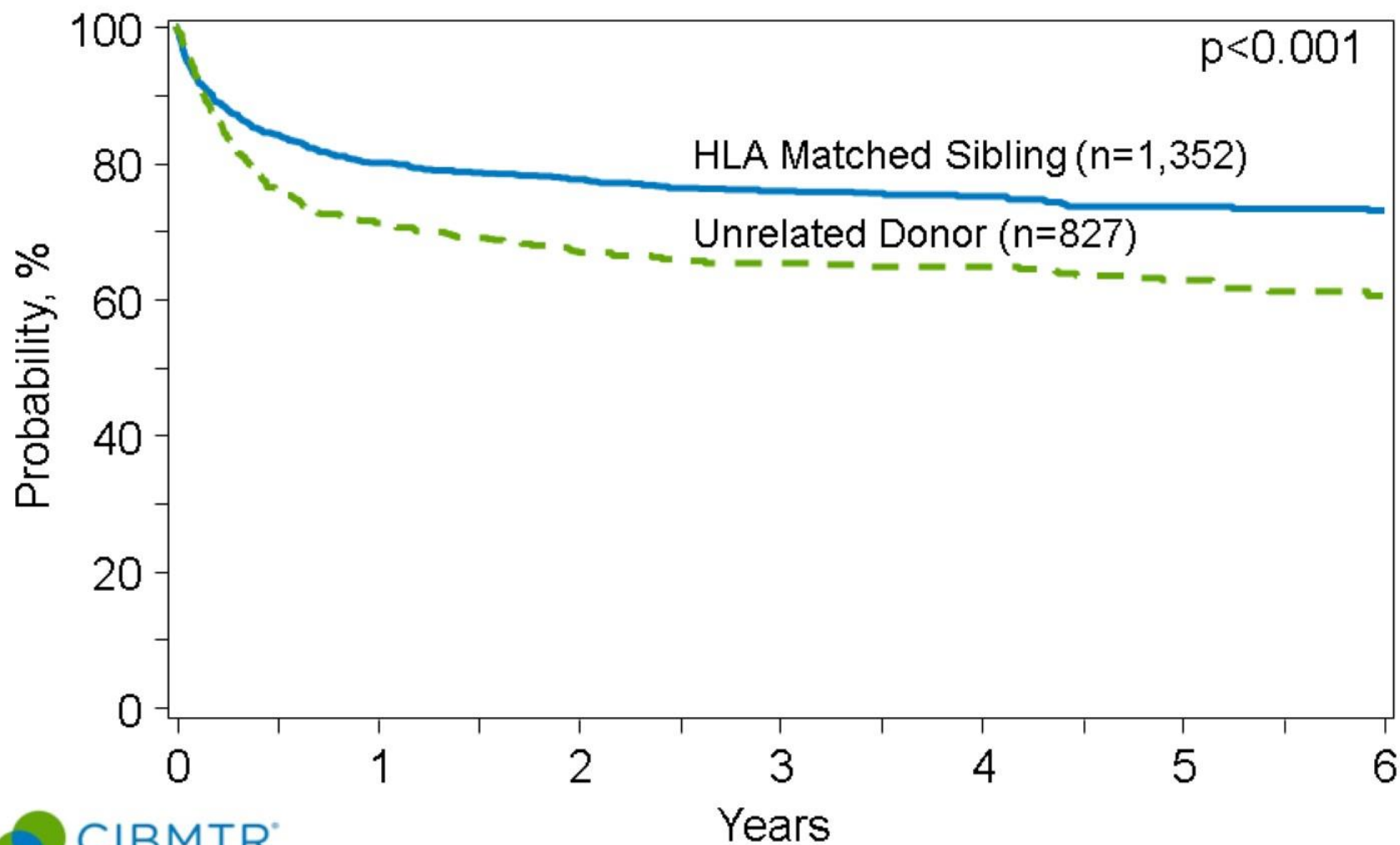
Survival after HLA Matched Sibling Donor Transplants for AML, 2003-2013



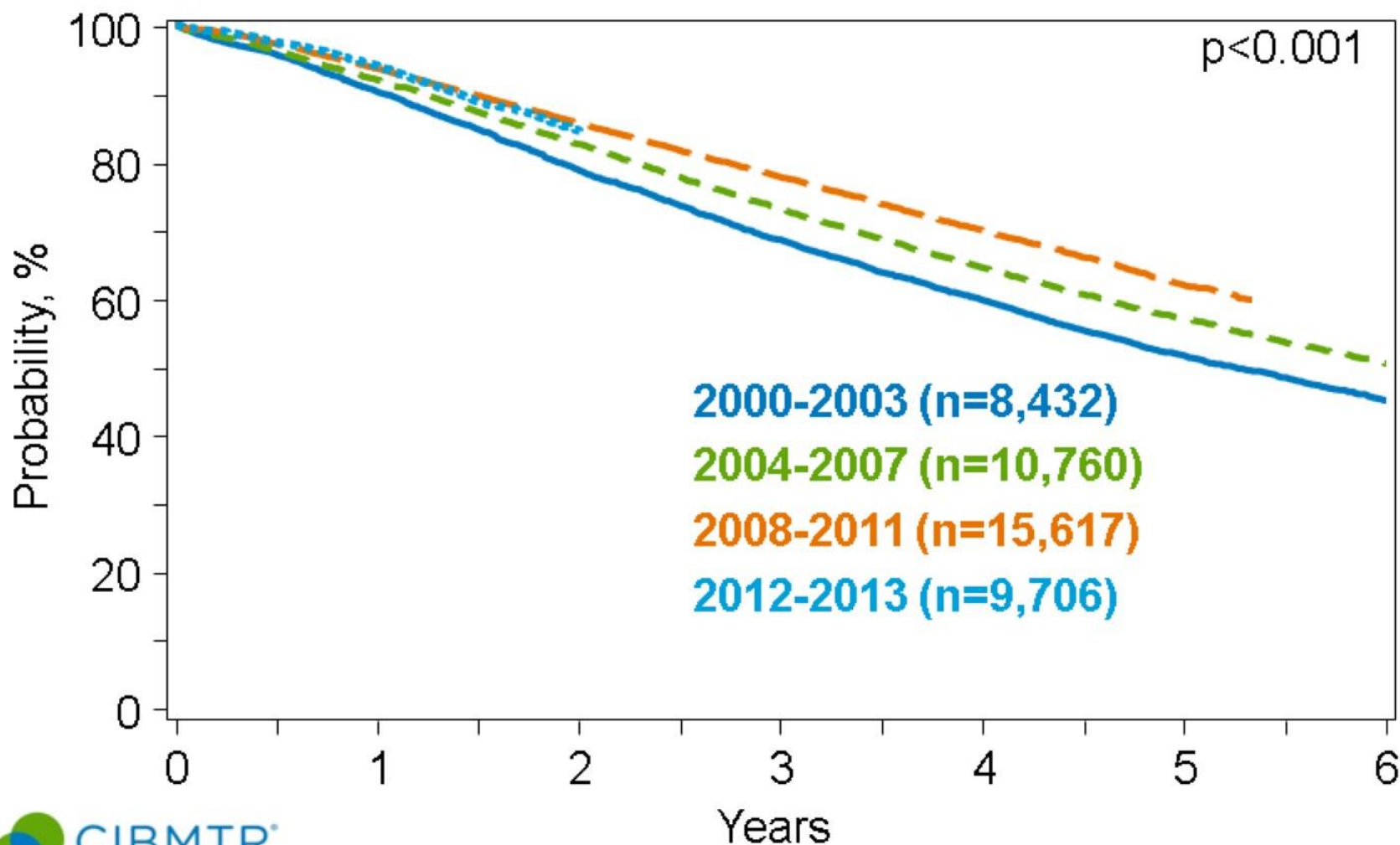
Survival after HLA Matched Sibling Transplants for CML, 2003-2013



Survival after Allogeneic Transplants for Severe Aplastic Anemia, ≥ 20 Years, 2003-2013



Survival after Autologous Transplants for Multiple Myeloma, 2000-2013



Question #1

- Entre 2 frères, quelles sont les chances qu'ils soient compatibles à 100% pour une greffe de moelle osseuse
- A) 50%
- B) 25%
- C) 12,5%
- D) 75%

Question #2

- Pour une greffe allogénique en 2017, ont utilise surtout comme donneur:
- A) Donneur apparenté
- B) Donneur non-apparenté
- C) Sang de cordon
- D) Donneur haplo-identique

Question #3

- Avec quelle source de cellules progénitrices hématopoïétiques obtient on la prise de greffe la plus rapide ?
- A) Moelle osseuse
- B) Sang de cordon
- C) Cellules périphériques par aphérèse

Question #4

- Quelle est l'indication la plus commune pour des greffes autologues ?
- A) Lymphome non-Hodgkinien
- B) Lymphome de Hodgkin
- C) Myélome multiple
- D) Leucémie myéloïde aiguë

Conclusions

- Procédure relativement récente
- Indications pour autoGCP: MM et LNH/Hodgkin
- Indications pour alloGCP: plus variées
- Importance de l'effet immunologique (allo)
- Toxicités significatives (allo > auto)
 - Diminution avec les années
 - Importance de bien sélectionner les patients

Conclusions

- Greffe intensité réduite/non-myéloablative permet greffe allogénique chez une population plus à risque
- Procédure à visée curative chez la majorité des patient
 - Allogénique: toujours
 - Autologue: souvent
- Travail d'équipe nécessaire

Équipe multi-disciplinaire



Médecins (Hémo-oncologue, infectiologue, radio-oncologue, dermatologue, gastro-entérologue, intensivistes, pneumologue, psychiatre, radiologiste, ophtalmologiste, dentiste,...)

Infirmières (étages, centre de collecte, bloc opératoire,...)

Techniciennes de laboratoire (banque de sang, laboratoire de thérapie cellulaire, laboratoire HLA, ...)

Pharmaciennes

Diététistes

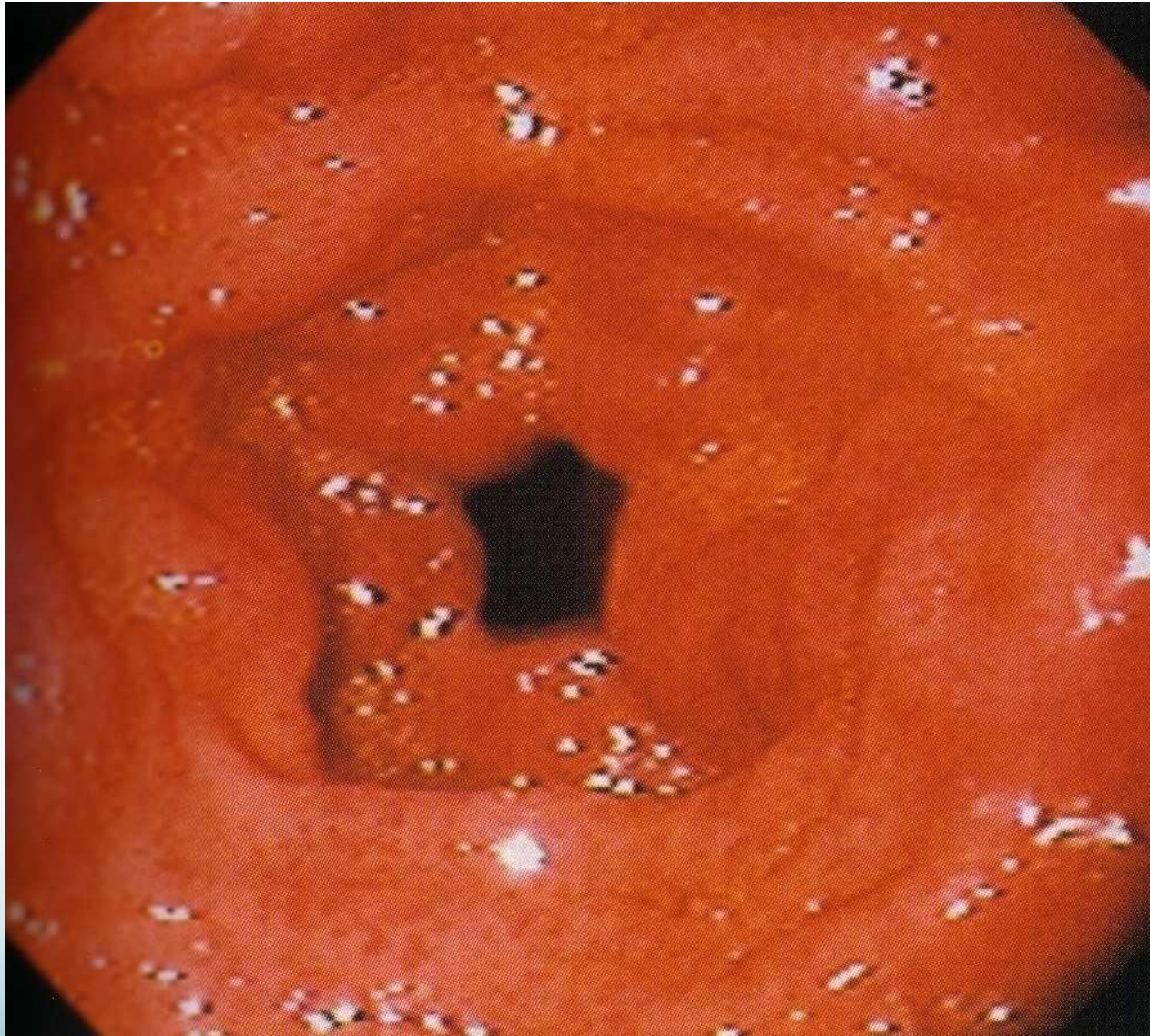
Physiothérapeute

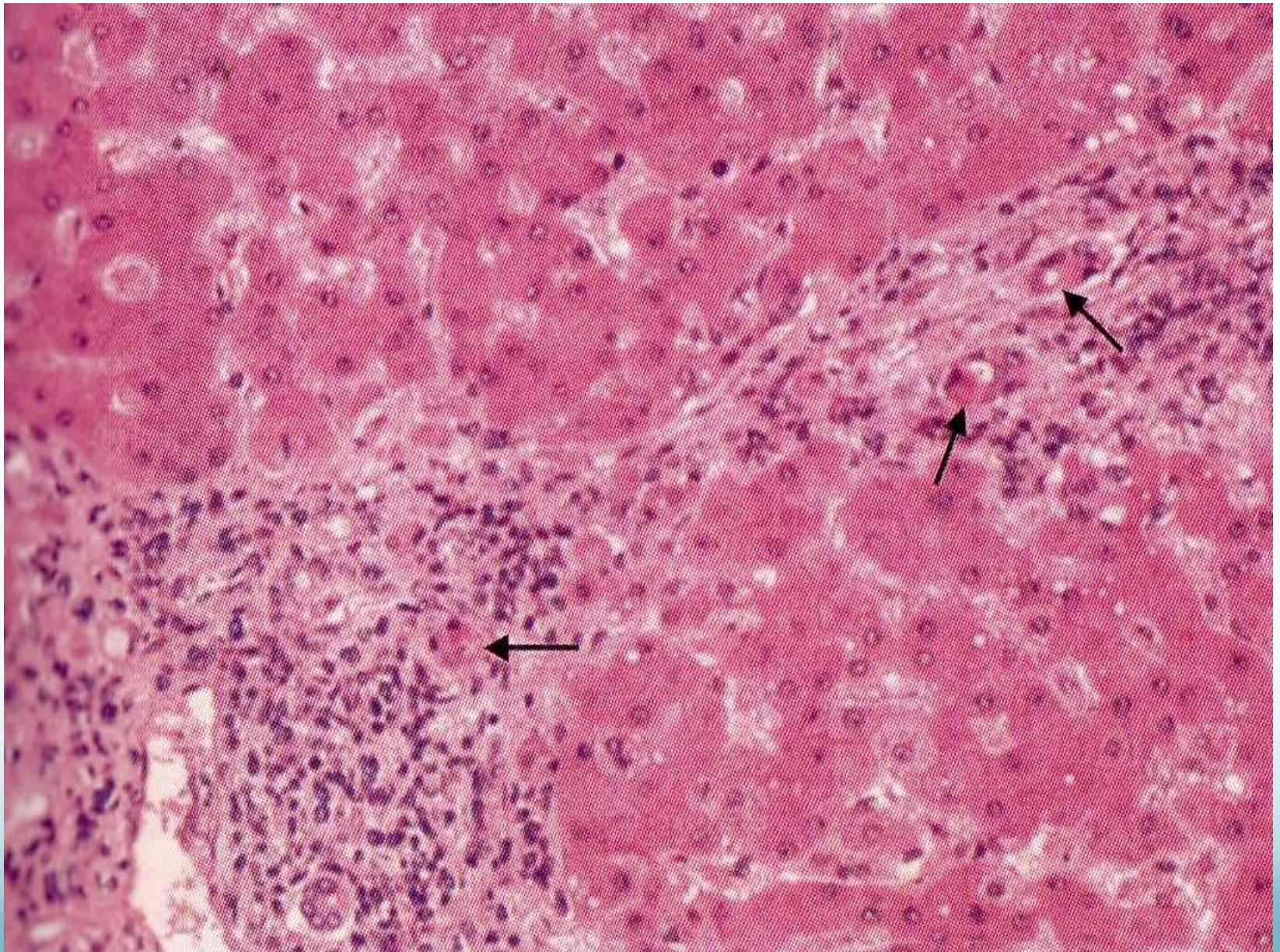
FIN

GVH aiguë

- En général moins de 100 jours post-greffe
 - Clinique >> “timing”
 - Nouvelle classification
- Incidence variable: 20-60% selon l'âge, la disparité HLA, etc
- Responsable de 10% de la mortalité
- Attribuable au lymphocytes T dans le greffon
- Prévention:
 - Cyclosporine A, tacrolimus, Méthotrexate, Mycophénolate Mofetil, Cyclophosphamide, ATG
 - Sélection des “paires” donneur/receveur
- Clinique: grades I-IV (A-D), triade
 - Peau: érythème variable
 - TGI haut et bas: no/vo, diarrhée, crampes,...
 - Foie: cholestase





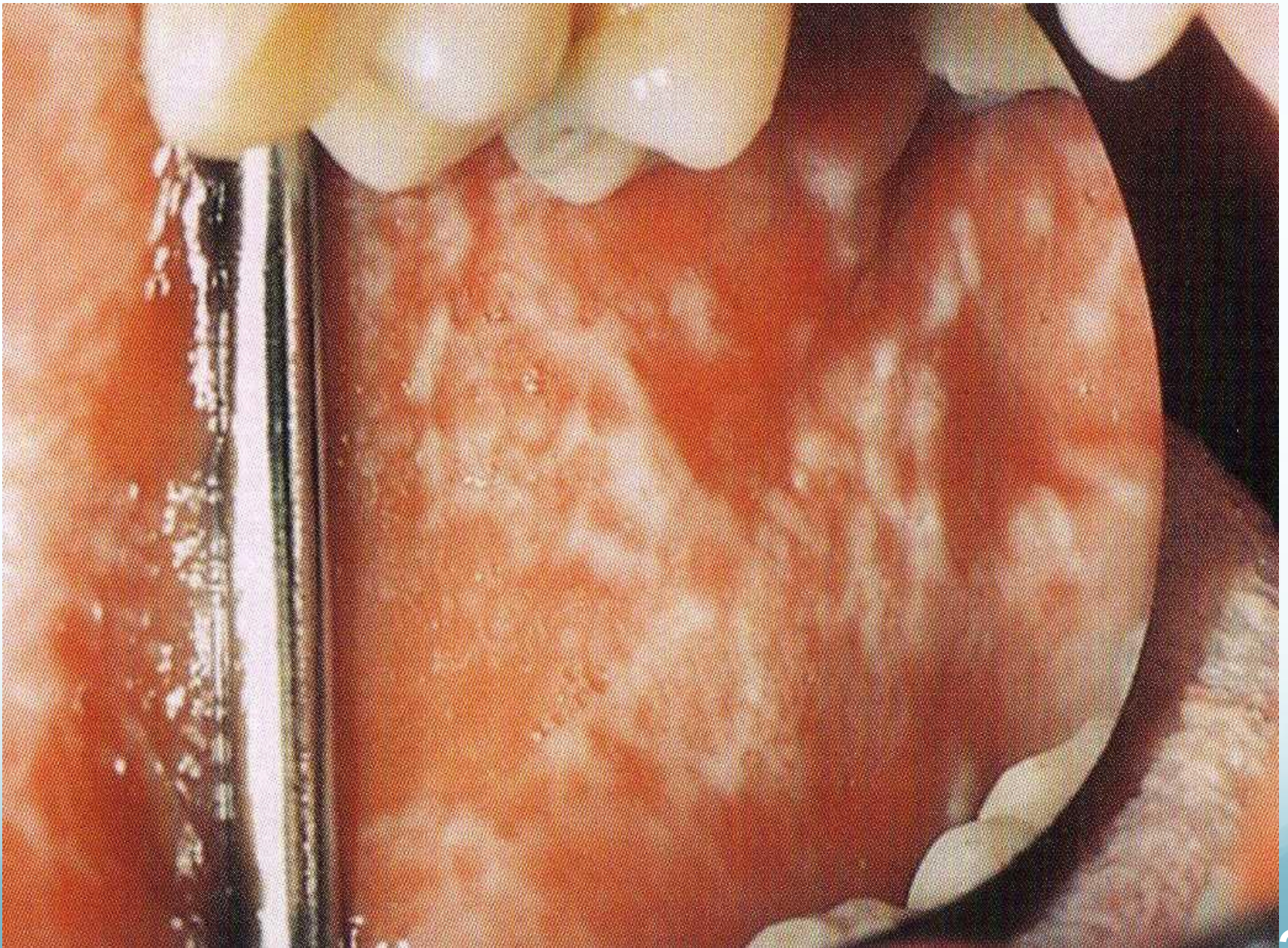


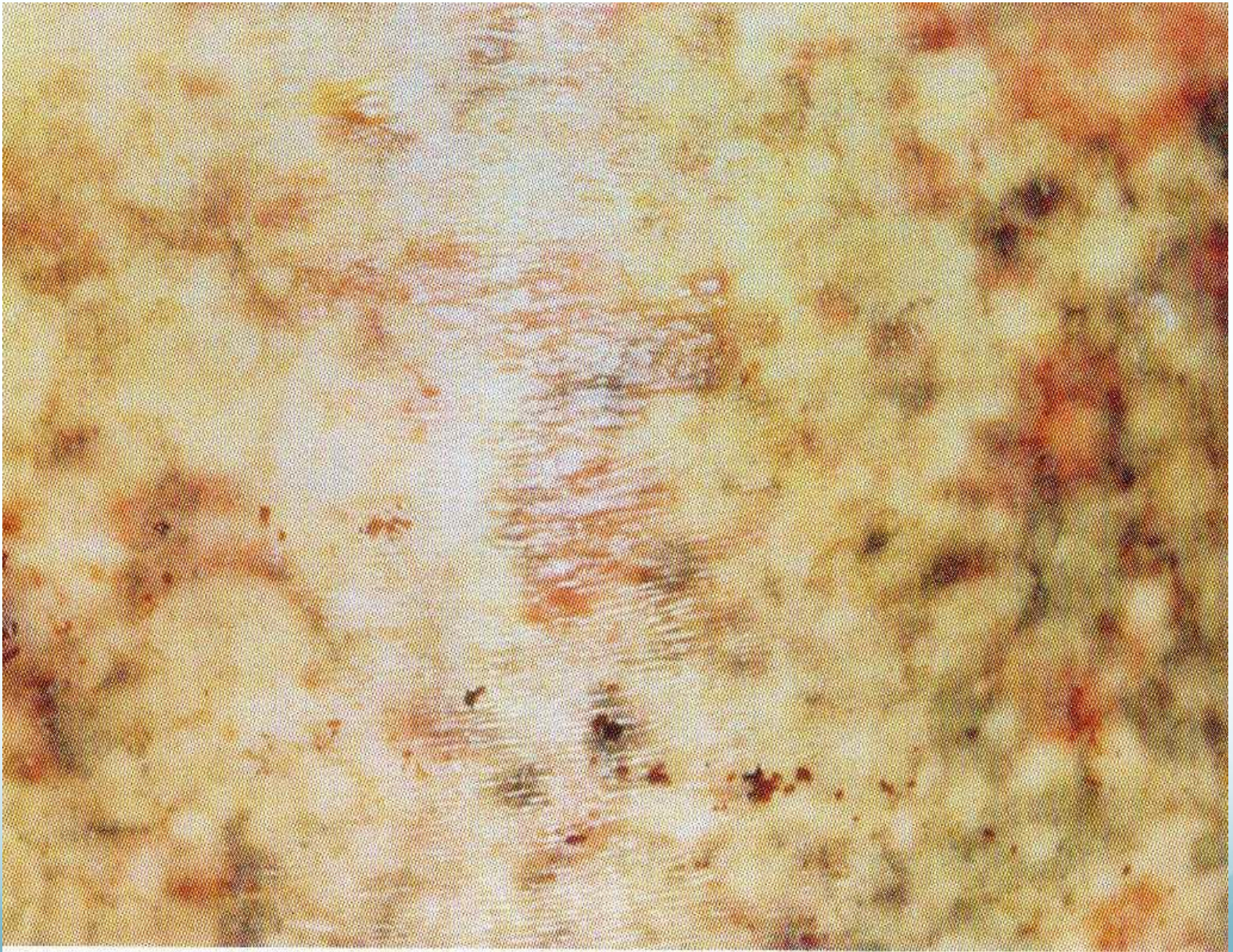
GVH aiguë

- Traitement:
 - Continuer inhibiteur calcineurine (Cya, Tacro)
 - Ajout stéroïdes
 - Si réfractaire, ajout MMF, rituximab, ...
- Pronostic:
 - Bon si grade A ou B (mortalité à peu près idem à pt sans GVH)
 - Mortalité 50% si grade C et 80% si grade D

GVH chronique

- En général plus de 100 jours post-greffe
 - Clinique >>> “timing”
- Fréquent, environ 30-65%
 - ATG, compatibilité HLA
- 2 formes: limitée, et extensive
- Nouvelle classification:
 - Score 0-3 pour 8 organes cibles
- Plus variable:
 - Foie (cholestase)
 - Yeux (xérophtalmie, kérato-conjonctivite sèche...)
 - Bouche (xérostomie, lésions lichénoides,...)
 - Peau (poikilodermie, sclérodermie, érythème,...)
 - Autres (BO, contracture TGI, vaginite atrophique, polymyosite, myasthénia, ...)





GVH chronique

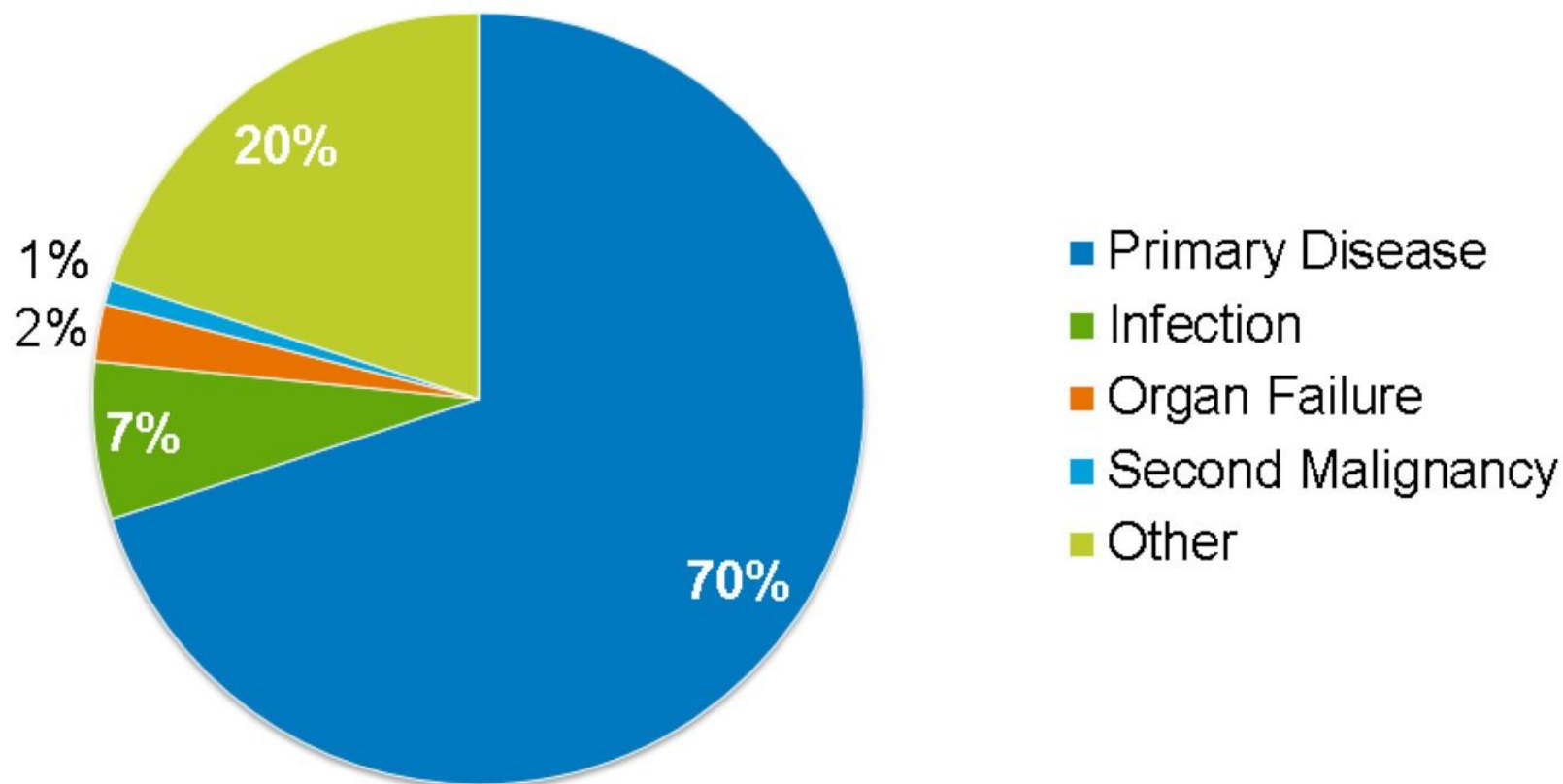
- Prévention:
 - Prévenir GVH aiguë, déplétion lympho T
- Traitement:
 - Limitée: observation
 - Extensive: stéroïdes, reprise CyA/FK506, PUVA, thalidomide, MMF, ... (traitement très long)
 - Avec la nouvelle classification:
 - On traite si 3 organes atteints ou plus, ou si score de 2 ou plus (même dans un seul organe) ou si atteinte pulmonaire (même si score 1)

VOD/SOS

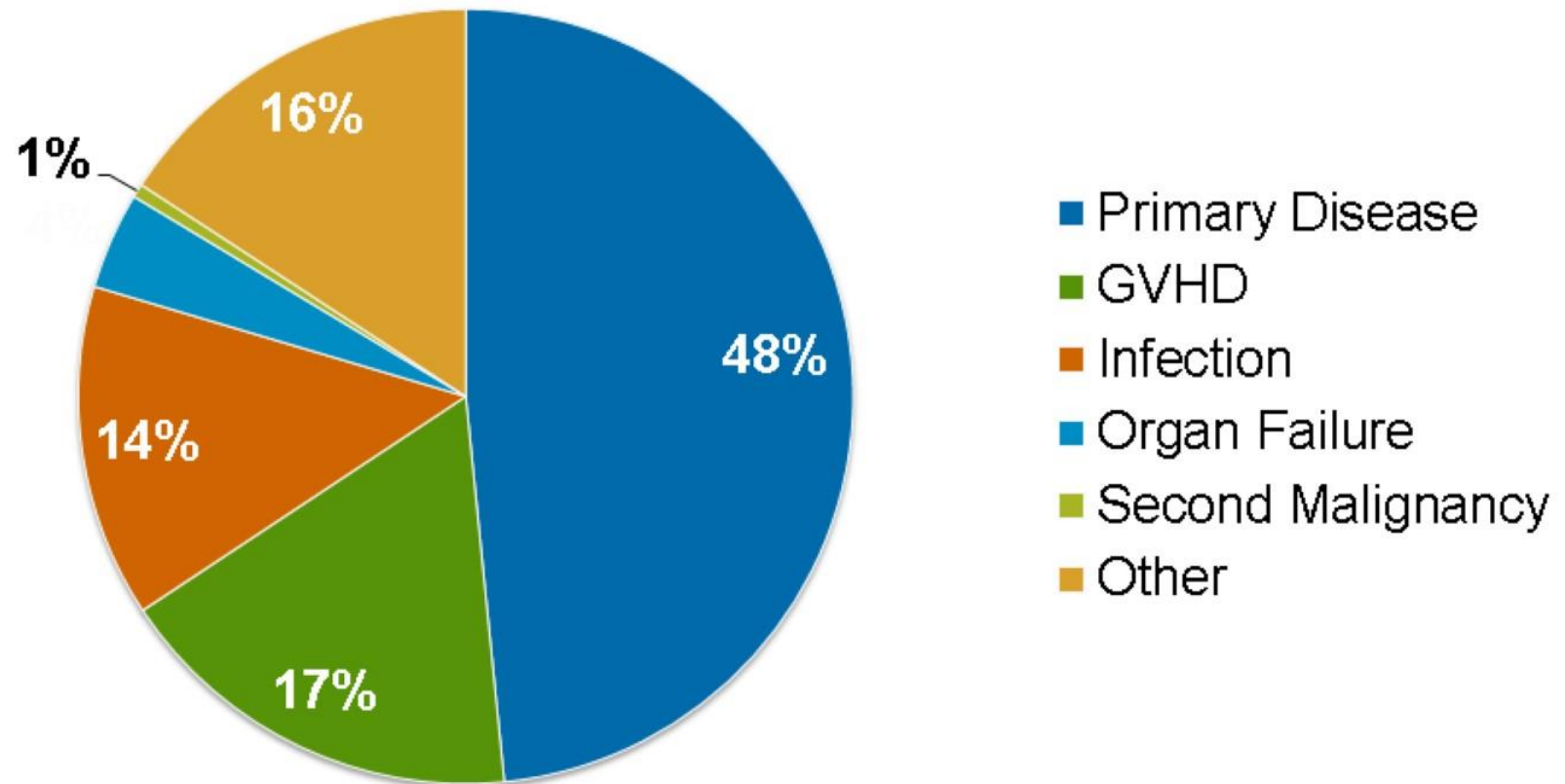
(maladie véno-occlusive du foie ou syndrome obstructif des sinusoides)

- Incidence: 0-50%, plus rare avec busulfan IV (ou dosage AUC busulfan)
- Critères de Seattle:
 - 2 critères ou plus
 - Prise de poids > 2 %
 - Hépatomégalie ou douleur QSD
 - Ictère (bilirubine supérieure à 34 $\mu\text{mol/L}$)
- Critère de Baltimore:
 - Bilirubine > 34 $\mu\text{mol/L}$ avec en plus au moins 2 des critères ci-dessous
 - Prise de poids > 5 %
 - Hépatomégalie
 - Ascites
- Écho-doppler (flot portal inversé) peut aider
- Prévention (urso, héparine...) et traitement (rt-PA, défibrotide..) très controversé

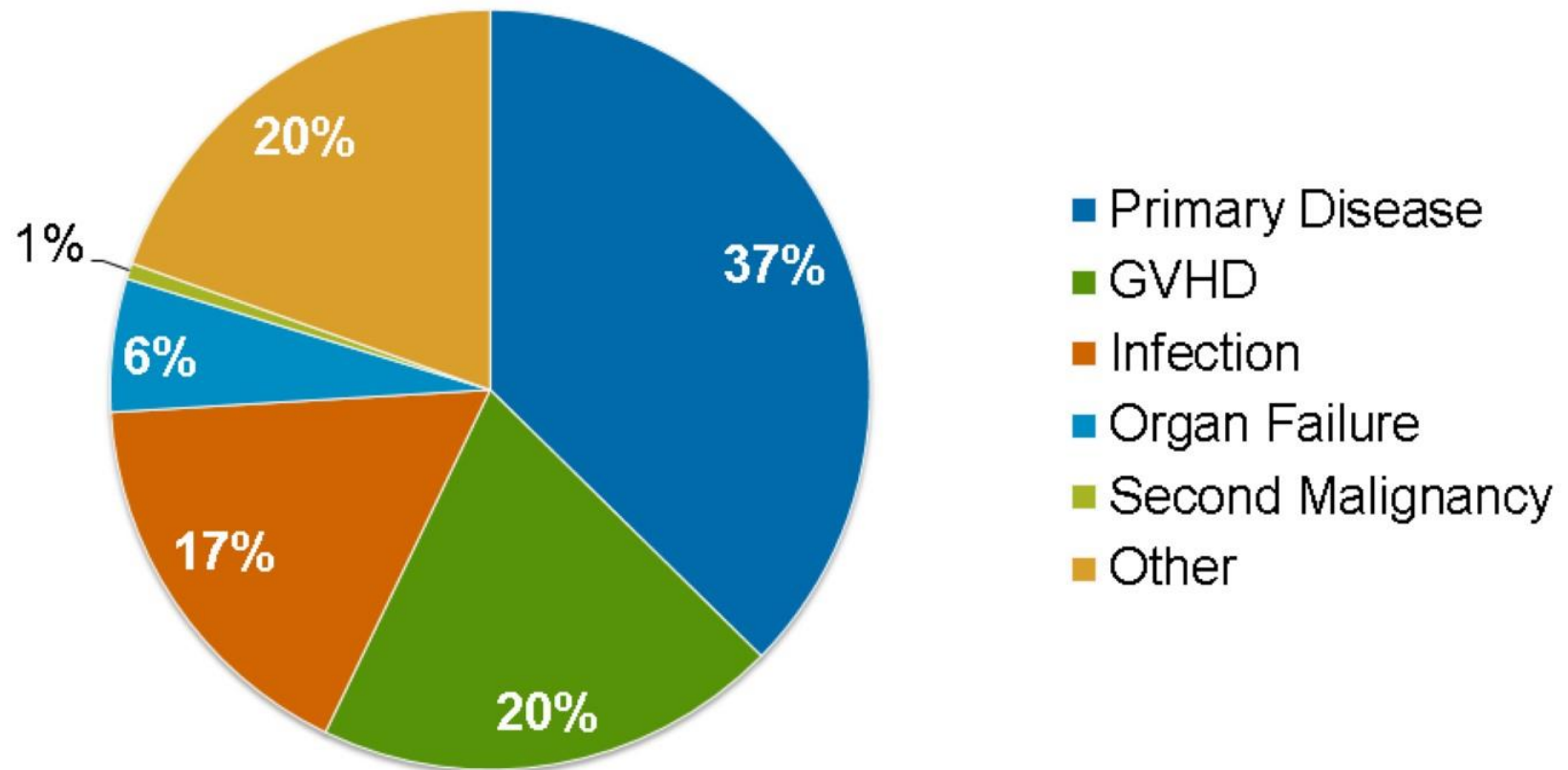
Causes of Death after Autologous Transplants done in 2012-2013



Causes of Death after HLA Matched Sibling Transplants done in 2012-2013



Causes of Death after Unrelated Donor Transplants done in 2012-2013



Historique

- Greffe de cellules progénitrices allogéniques:
 - 1951: Souris, irradiation létale → survie si infusion de moelle osseuse (rate IP)
 - Facteur de croissance ?
 - 1955: Souris, irradiation létale, survie avec infusion de moelle osseuse → non-rejet de greffe cutanée seulement si moelle osseuse provient de souris du même type

Transplant Activity in the U.S. 1980-2011

