

SMD: un sujet d'intérêt pour les patients et leurs familles

La greffe de Moelle

Marie Robin, MD, PhD

Service d'hématologie-Greffe

Hôpital Saint-Louis

Université de Paris



Didier Blaise, MD

Programme de Greffe et d'Immunothérapie Cellulaire

Département d'hématologie

Centre de Recherche en Cancérologie de Marseille (CRCM)

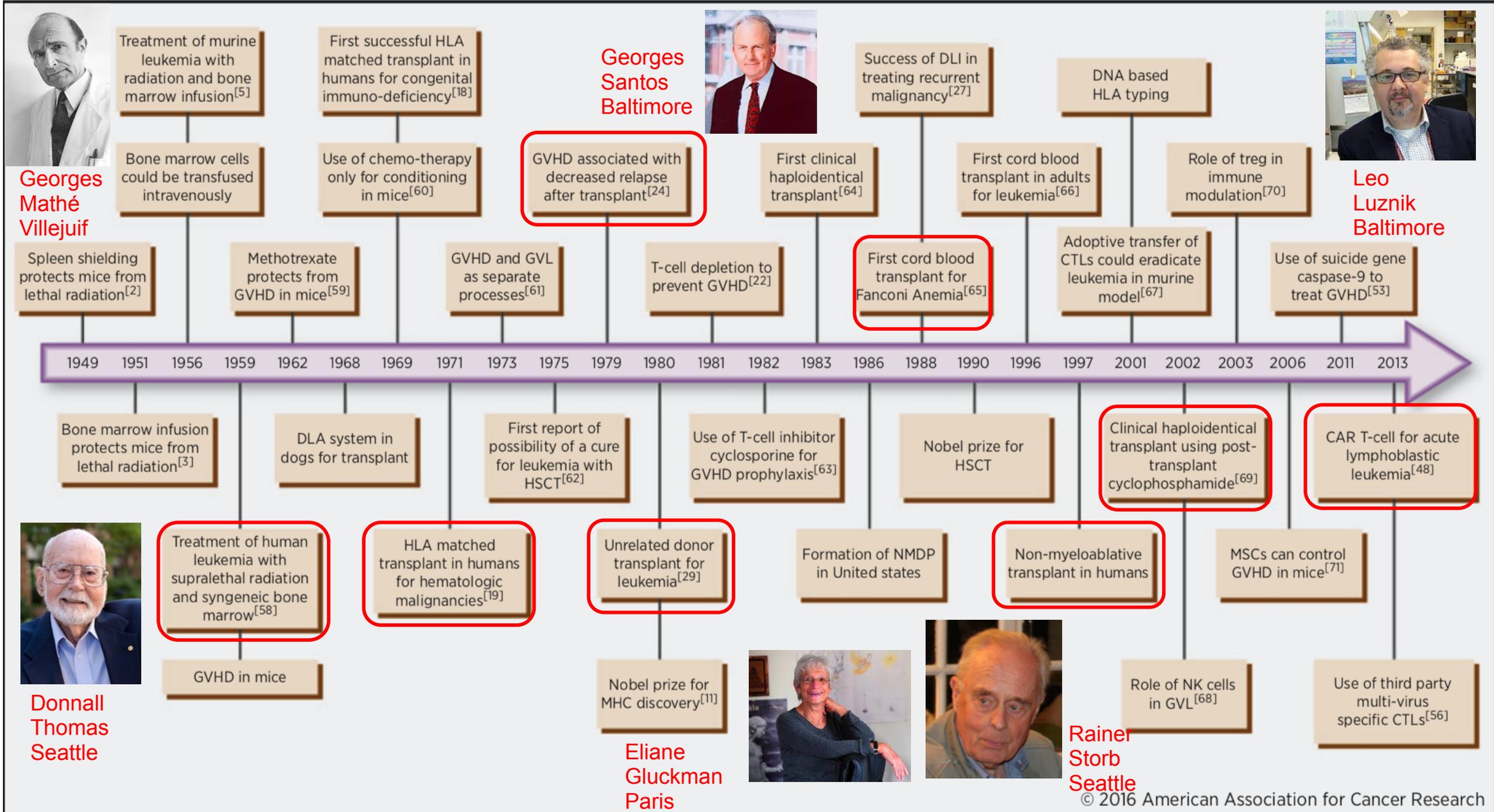
Aix-Marseille Université (AMU)

Institut Paoli Calmettes

Marseille

Historique greffe

- Une longue aventure ... qui continue!



Les dates marquantes de la Greffe de “Moelle”

Plus Faible toxicité

Plus de donneurs disponibles

- 1968: Greffe de moelle (GDM) HLA identique pour patient (PT) avec deficit immunitaire
- **1970: GDM HLA identique pour PT avec Leucémie aigue (LA)**
- 1975: GDM à partir d'un donneur non familial pour PT avec déficit immunitaire
- 1979: GDM HLA identique pour PT avec LAM en RC1
- 1980: GDM à partir d'un donneur non familial pour PT avec LA
- 1983: Essai de GDM à partir d'un donneur familial non identique (HAPLO)
- 1989: Greffe de sang de cordon pour PT avec maladie de Franconi
- **1993: Premières banques de sangs de cordon**
- 1994: Greffe HAPLO T-déplétée pour PT avec LA
- **1995: Greffe allogénique de cellules souches périphériques (GCSP)**
- **1996: 25 premiers PTS ayant reçu une greffe de sang de cordon**
- **1997: Conditionnements d'intensité réduite**
- **2002: GDM HAPLO non manipulée avec Endoxan post G**
- 2006: GCSP HAPLO non manipulée PBSCT and ATG

Les principales questions à considérer pour réaliser une greffe chez des patients porteurs de SMD

- **L'existence d'un donneur**
- **L'impact de l'âge du patient**
- **L'indication de la greffe par rapport aux autres traitements**

Qu'est ce que « la greffe de moelle » ?

- Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

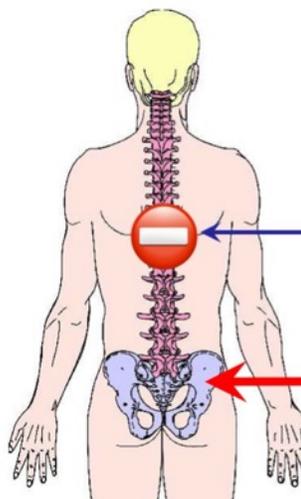
LA SAPA'DIA

DON DE MOELLE OSSEUSE
OÙ TROUVE-T-ON
LA MOELLE OSSEUSE ?

Les Veilleurs de Vie

NE PAS CONFONDRE

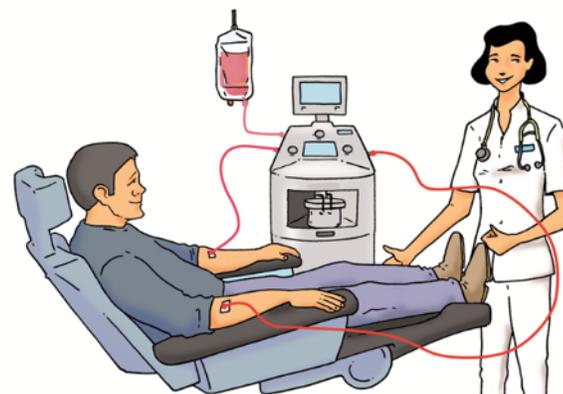
MOELLE ÉPINIÈRE
(Système nerveux)
et
MOELLE OSSEUSE
(Système sanguin)



Don de moelle osseuse,
engagez-vous pour la vie

EFS
Établissement français du sang
Du donateur aux patients

agence de la
Biomédecine



Comment trouve t-on un donneur?

La famille

FRATRIE



PARENTS



ENFANTS
MAJEURS



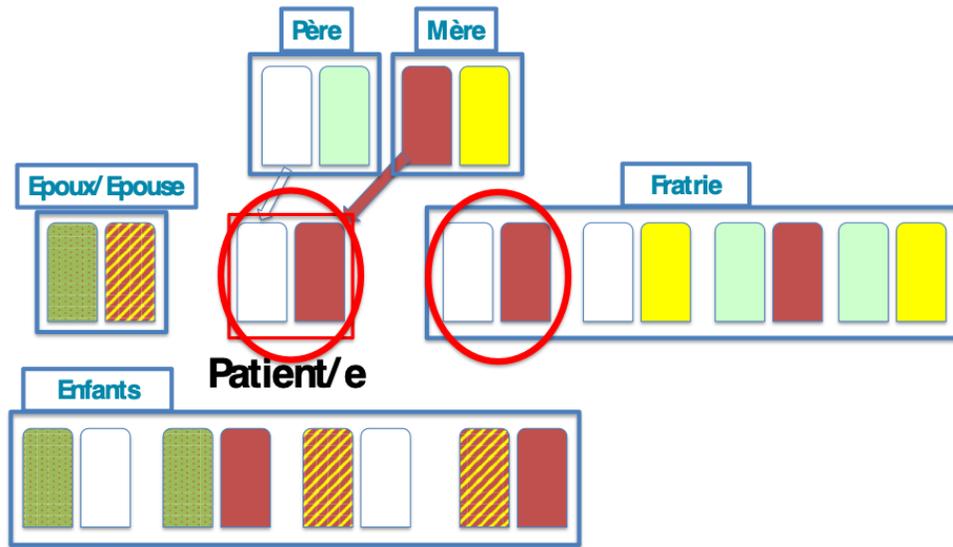
COUSINS-TANTES-
ONCLES...



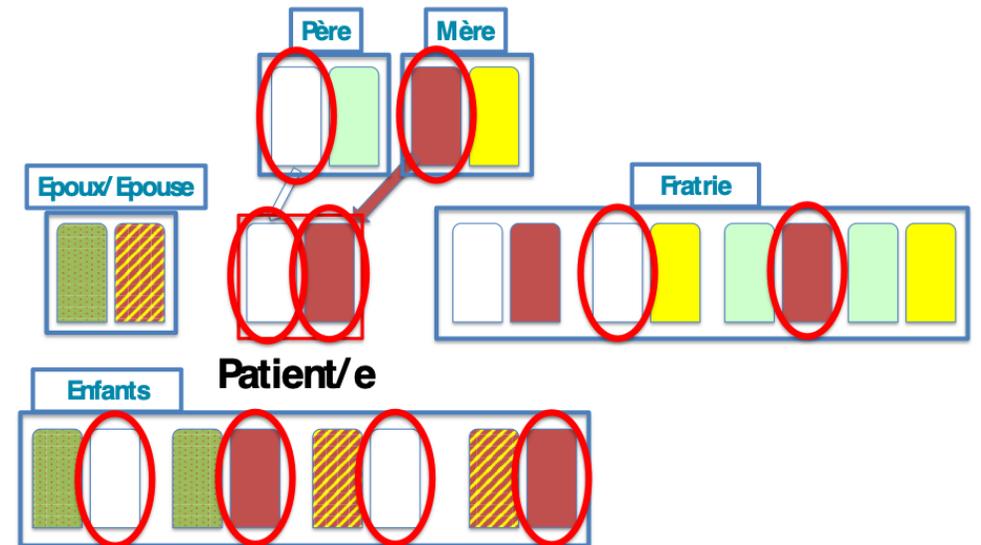
âge limite pour donner !

Donneurs Familiaux

Donneurs Compatibles (Geno)



Donneurs Partiellement Compatibles (Haplo)



Comment trouve t-on un donneur?

Les registres

Processus d'identification d'un donneur



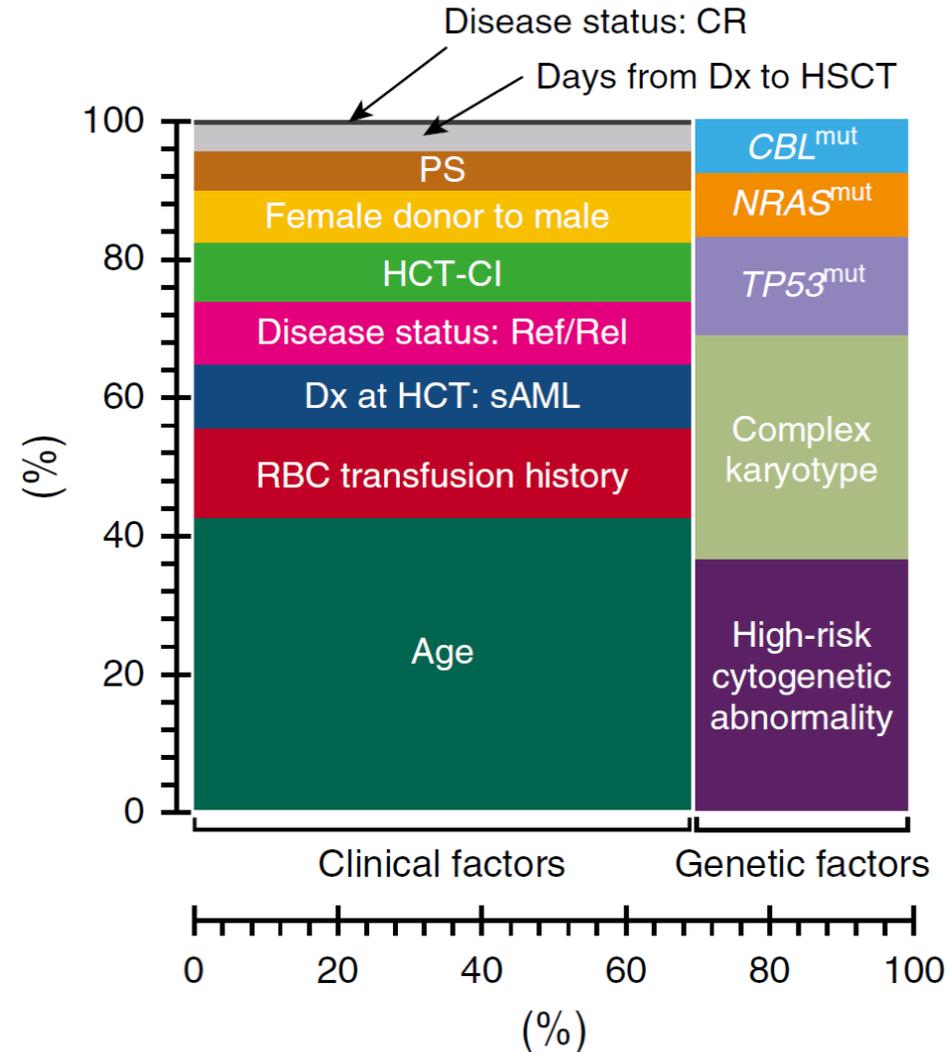
Quels sont les potentiels candidats à une greffe?

- Maladie hématologique chronique sans traitement curateur
- OU rapidement évolutive
- OU ne répondant pas aux traitements de référence

POUR LES MDS

- Excès de blastes
- Caryotype ou mutations défavorables
- Cytopénie

Quels sont les facteurs pronostics pour la greffe?



A Personalized Prediction Model for Outcomes after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant in Patients with Myelodysplastic Syndromes

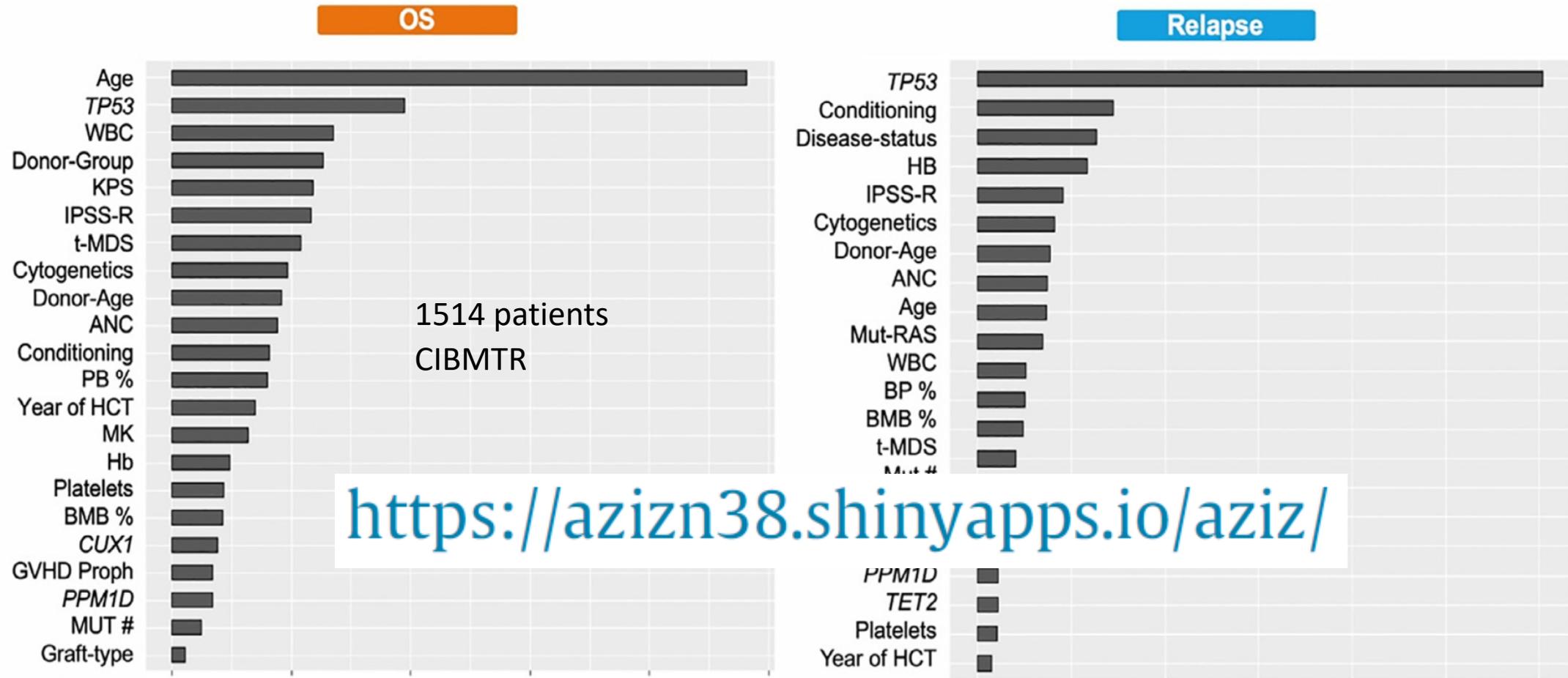
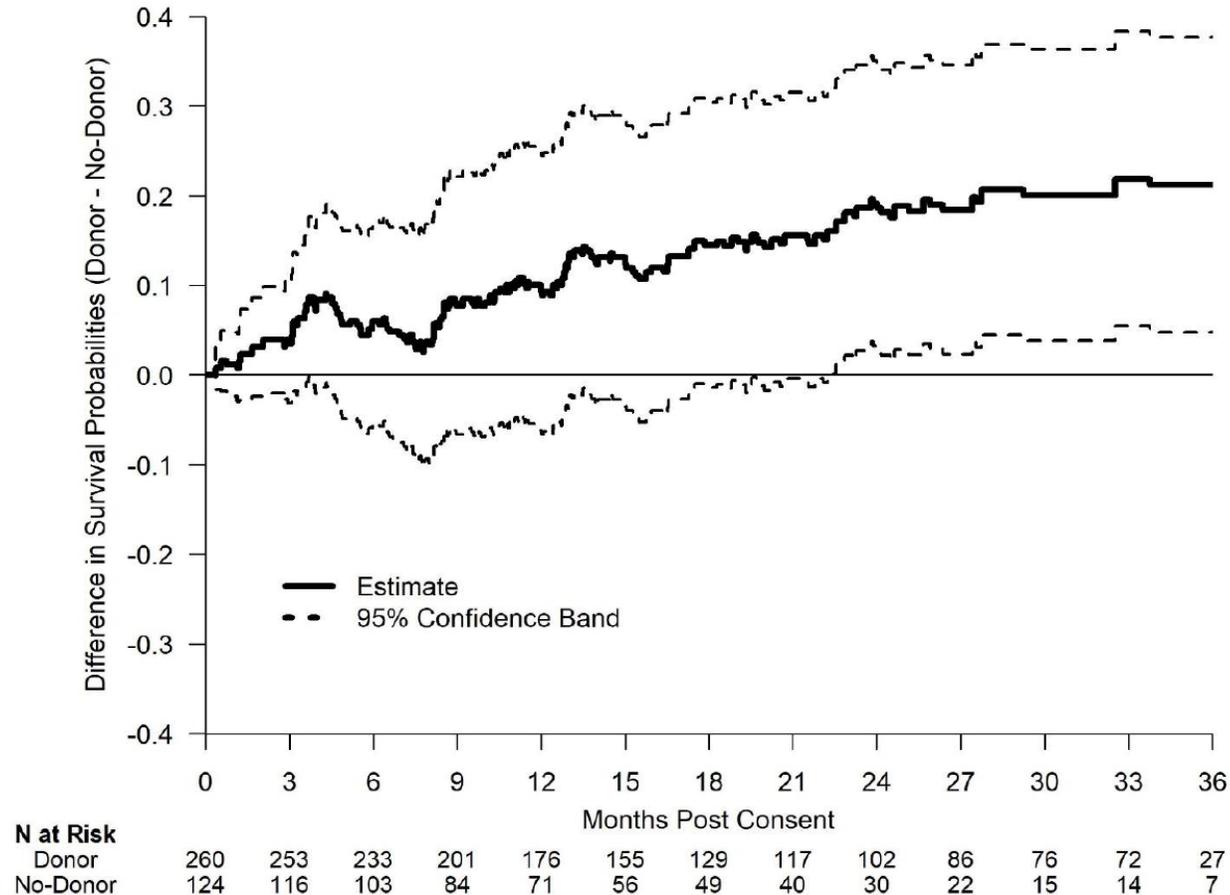


Figure 3. Important variables that impacted overall survival and risk of relapse based on the machine learning algorithm. The variables are ranked from the most important to the least important and excluded variables with no impact on either endpoint. (More details regarding variable importance analysis are included in supplementary materials.) KPS indicates Karnofsky performance score; Conditioning, transplant conditioning regimen; ANC, absolute neutrophil count; MK, monosomal karyotype; hb, hemoglobin; BMB %, bone marrow blast percentage; proph, prophylaxis; MUT #, mutation number.

Bénéfice de survie si donneur

- Assignment « biologique »
- Patient de 50 à 75 ans
- SMD de risque intermédiaire 2 ou élevé
- Avec ou sans traitement avant la greffe
- 260 patients avec un donneur
- 124 patients sans donneur



Bénéfice de survie si donneur

- Ce bénéfice est vrai y compris:
 - en comparaison avec un traitement par agents hypométhylant (Vidaza)
 - pour les patients âgés de plus de 50 ans
 - pour les patients recevant un conditionnement d'intensité réduite
 - pour des patients recevant une allogreffe non apparentée
- Il est restreint aux « hauts risques » et à certains risques « intermédiaires »
- **L'objectif n'est pas de réaliser une greffe à tout pris pour éradiquer une maladie mais de trouver le traitement le plus adapté pour un patient porteur d'une maladie**

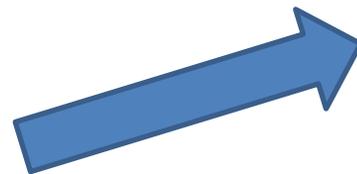
Quelles sont les contre indications à la greffe?

- Maladie trop rapidement évolutive
 - Maladie à bas risque de bon pronostic sans greffe
-
- Patient trop âgé
 - Mauvais état général
 - Comorbidité menaçant le pronostic vital (coeur, poumon, cancer...)
-
- **Refus du patient**

”Le Vieillissement”: une évolution obligatoire



Age is a question of mind over matter
If you don't mind, it doesn't matter

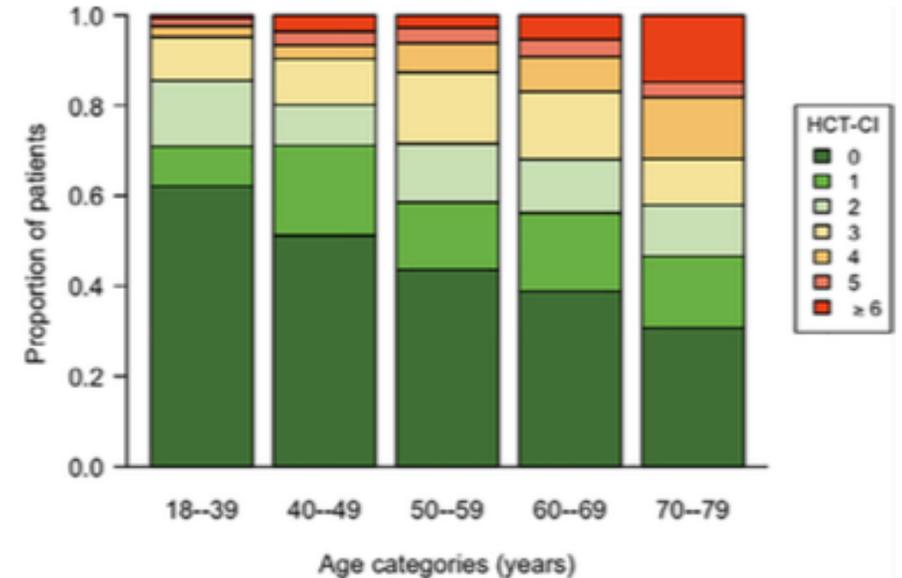


L'âge est plus une question
d'état d'esprit que de réalité

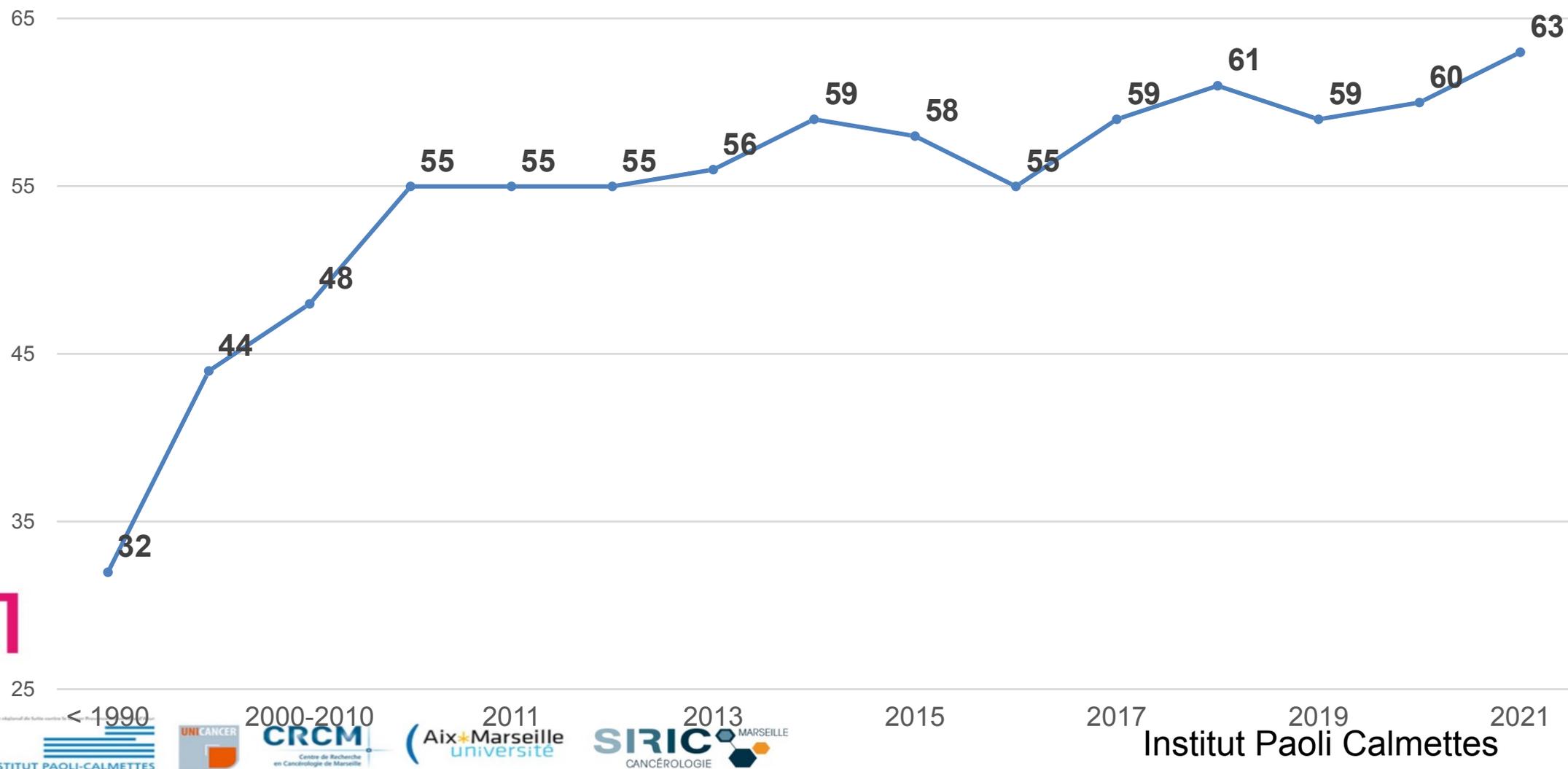
Vous êtes sérieux là?

Age et état physiologique

- Age – souvent considéré comme une barrière
- En fait grande hétérogénéité entre age, fragilité et physiologie



Evolution de l'âge des patients greffés



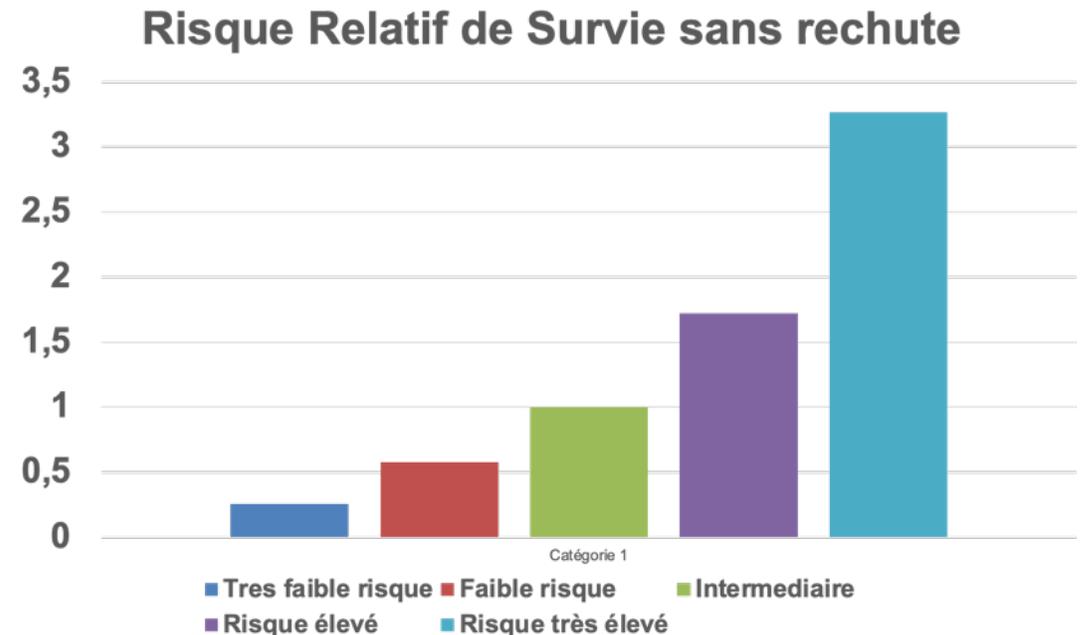
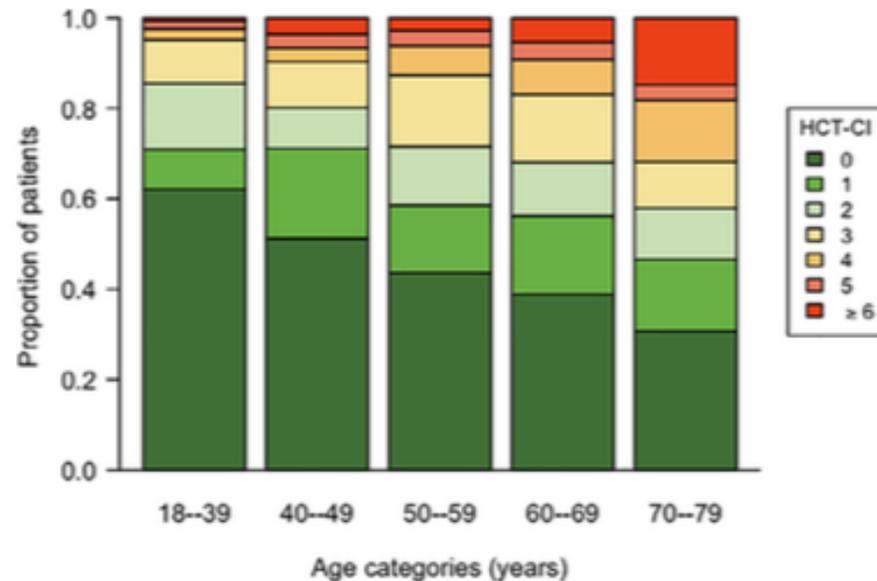
Comment concevoir la greffe?

1/ Il faut personnaliser la décision!

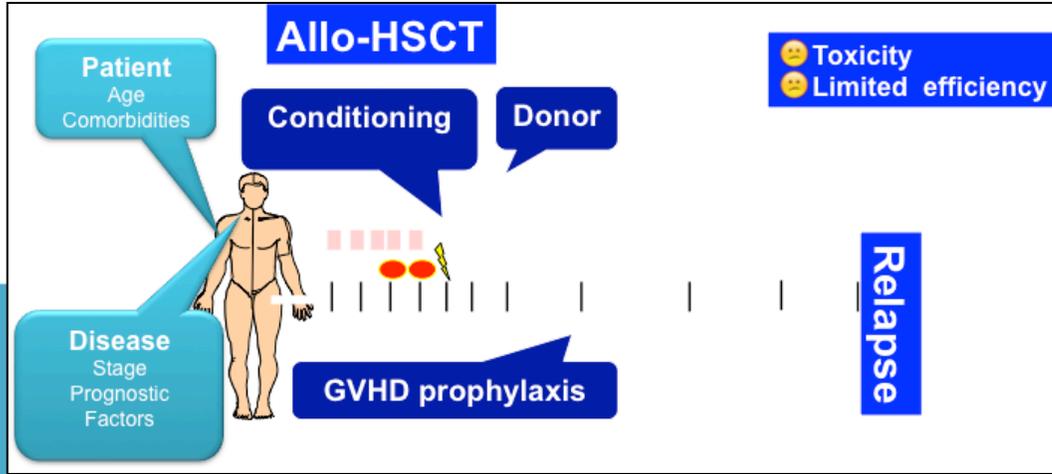
– Risque INDIVIDUEL anticipé

–

Bénéfice INDIVIDUEL attendu



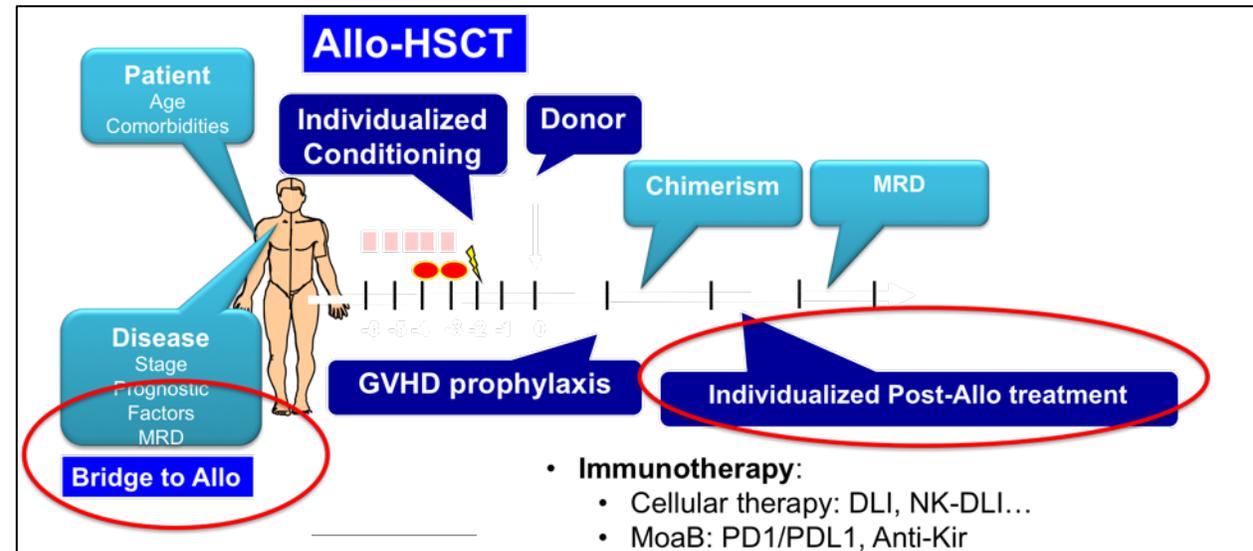
La greffe allogénique ne se résume plus aux premières semaines



Greffe Allogénique Historique

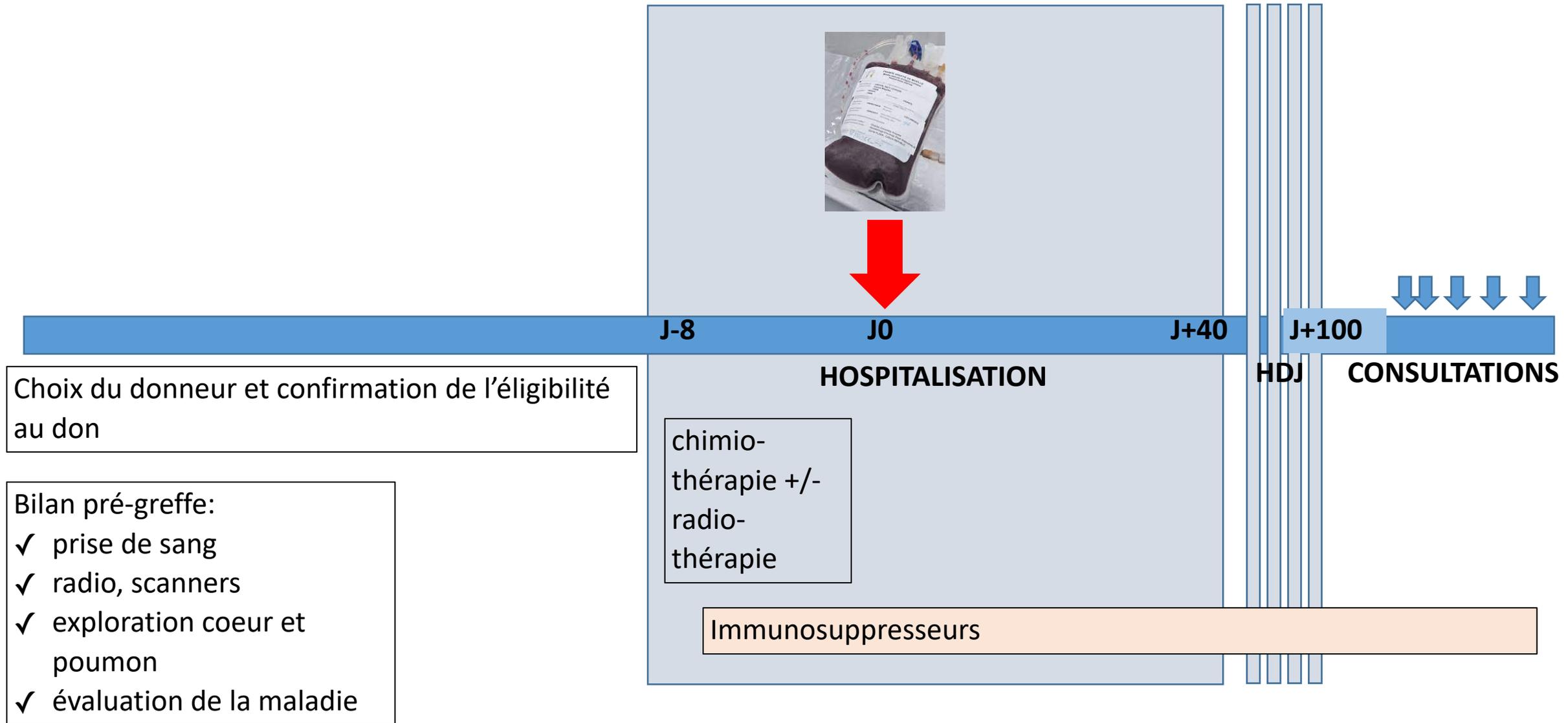


Greffe allogénique maintenant



- **Immunotherapy:**
 - Cellular therapy: DLI, NK-DLI...
 - MoaB: PD1/PDL1, Anti-Kir
 - Tumor Antigen vaccination: WT1...
 - Drugs: Lenalidomide
- **Targeted therapy:** FLT3 MoAb, Car Tcells
- **Maintenance therapy:** Azacytidine....

Procédure d'allogreffe de moelle (CSH)

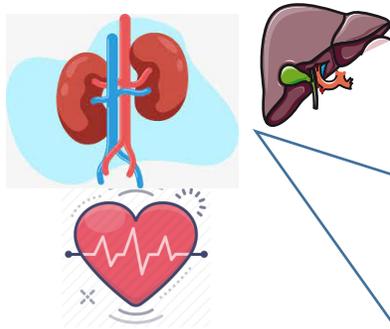


Complications ?



- ❖ Non prise
- ❖ Rechute

- ❖ Défaillance d'organe

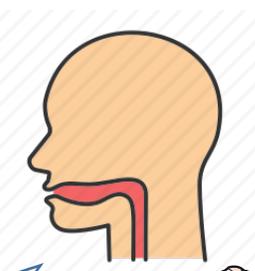


- ❖ Troubles musculo-squelettiques

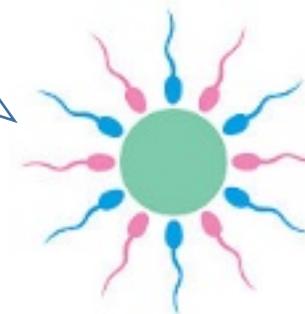
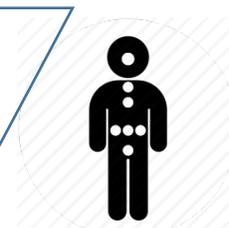
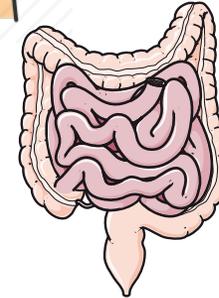
- ❖ Infections



• DECOMPENSATION DE COMORBIDITE
• CHIMIOETHERAPIE
• DEFICIT IMMUNITAIRE
• « CONFLIT IMMUNITAIRE »:
REACTION DU GREFFON CONTRE L'HOTE

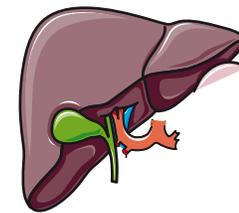
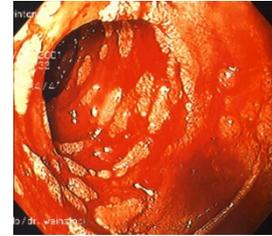
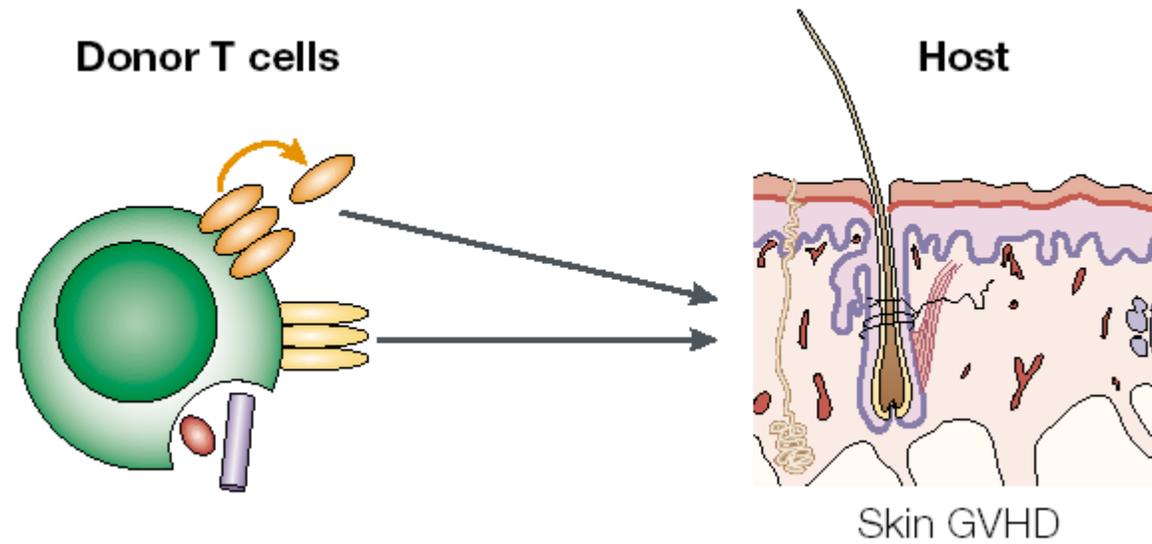


- ❖ Alopécie
- ❖ Mucite
- ❖ Vomissement
- ❖ Diarrhée
- ❖ Eruption cutanée



- ❖ Stérilité
- ❖ Sexualité « perturbée »
- ❖ Dysfonction hormonale

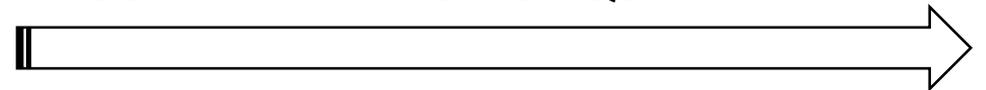
La réaction du greffon contre l'hôte



AIGUE



CHRONIQUE



Quand peut on dire que la greffe a « réussi »?

- A J+100 pour la prise de greffe
- Après 2 ans pour le contrôle de la maladie et les complications immunologiques
- Le suivi long-terme est indispensable pour vérifier la bon fonctionnement du greffon et l'absence de séquelles du traitement et de la maladie

Conclusions

- L'allogreffe de CSH est un traitement curateur des SMD de haut risque
- Tous les patients atteints de SMD ne peuvent pas recevoir une allogreffe soit pour des raisons liées à leur maladie (stable, non évolutive ou au contraire trop évolutive), soit pour des raisons liées à leur âge ou **comorbidités**, soit en raison de l'absence de donneur
- L'allogreffe est un traitement qui nécessite une prise en charge spécifique, une longue hospitalisation initiale et un suivi rapproché la première année, plus espacé mais continu par la suite
- Chaque patient a un parcours spécifique