



JIB

65<sup>e</sup> ÉDITION  
JOURNÉES  
DE L'INNOVATION  
EN BIOLOGIE

# Actualité récente des greffes de cellules souches hématopoïétiques

Le 2 Décembre 2022, Paris

Dr Eolia Brissot, MCU-PH  
Service d'Hématologie Clinique et de Thérapie Cellulaire,  
Sorbonne Université, INSERM UMRS\_938  
Hôpital Saint-Antoine, APHP, Paris  
[eolia.brissot@aphp.fr](mailto:eolia.brissot@aphp.fr)

Liens d'intérêt : Research funding, honorarium, speaker's fees and travel expenses from Novartis, Astellas, Alexion, Jazz Pharmaceuticals, Gilead, MSD, Keocyt, Amgen

# L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH)

- procédure thérapeutique
- curative
- de nombreuses hémopathies

Principe:

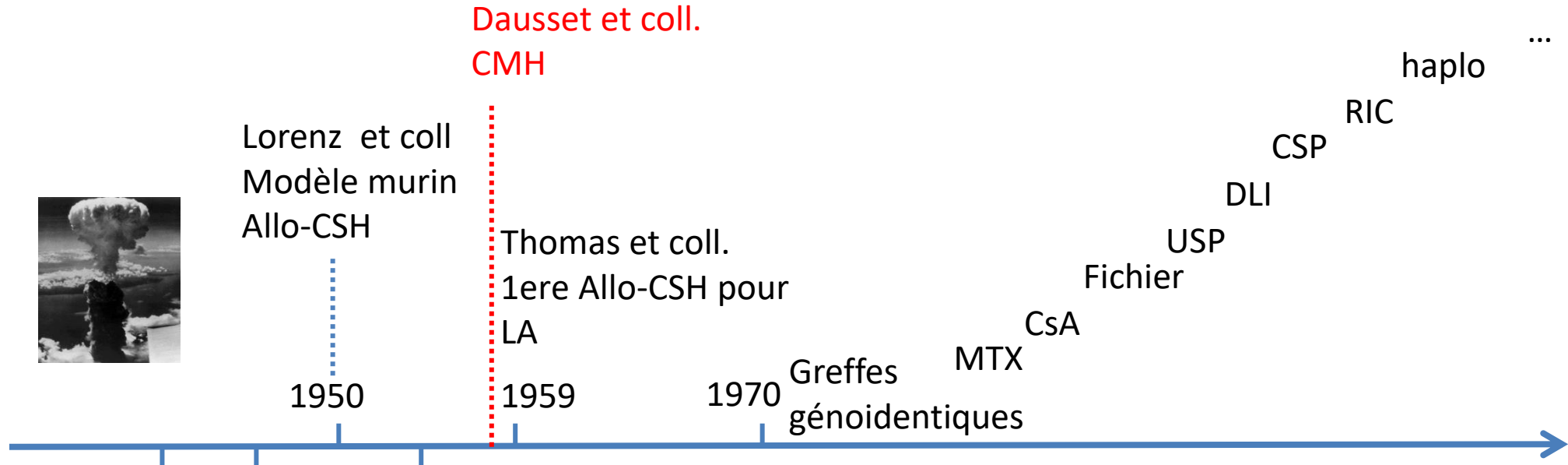
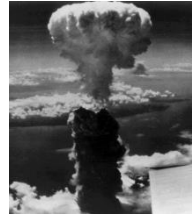
détruire la moelle osseuse du receveur → la reconstituer avec un greffon prélevé sur un donneur compatible

**Effet bénéfique:**  
contrôle anti-tumoral:  
GVL ou GVT

**Effet délétère:**  
Réaction du greffon  
contre l'hôte: GVH

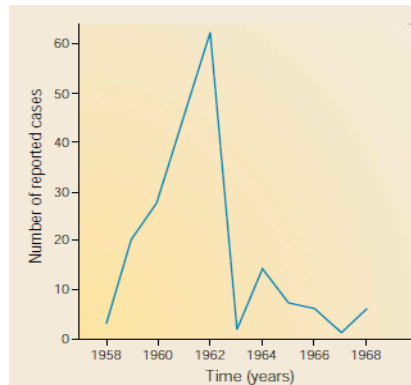
**Thérapie cellulaire anti-tumorale**

# Historique



1949  
Jacobson et coll.  
Modèle murin  
Radiation → rate

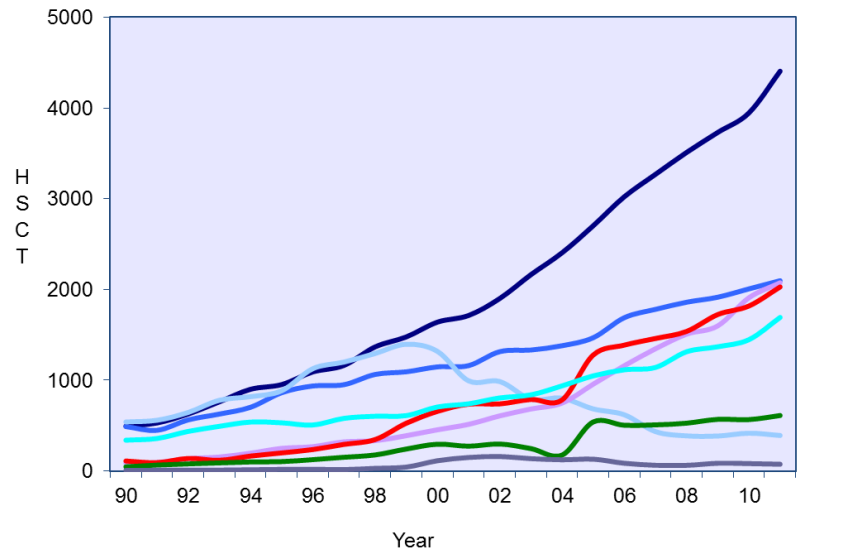
1958  
Mathé et coll.  
Allo-CSH



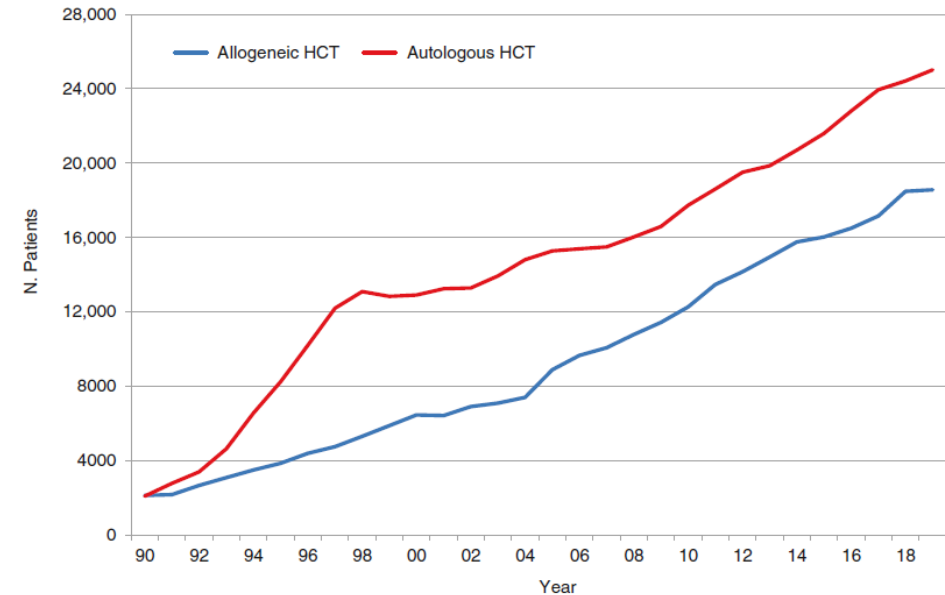
**Non prise, rejet**  
**« maladie secondaire »**

# Historique

→ constante augmentation des procédures d'allogreffe de CSH



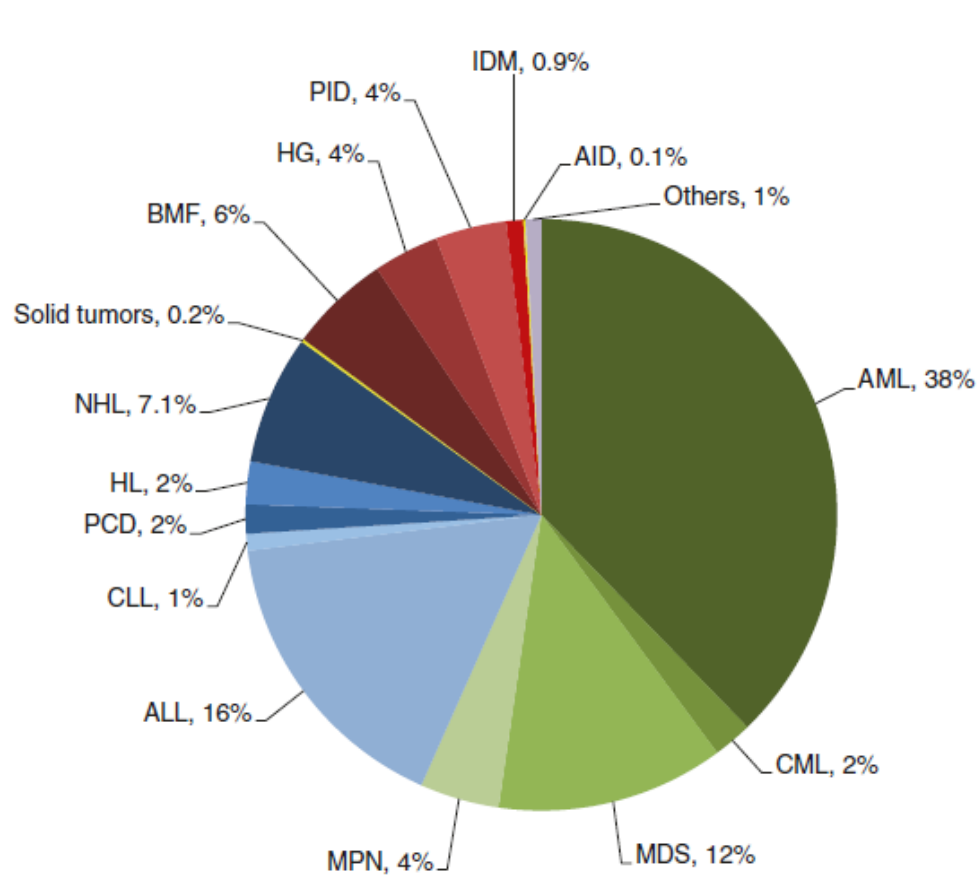
- Leucémie aiguë méloblastique
- Leucémie aiguë lymphoblastique
- Leucémie myéloïde chronique
- Sd myéloprolifératif/myélodysplasique
- Lymphome
- Dyscrasie plasmocytaire
- Tumeur solide
- Pathologie non maligne



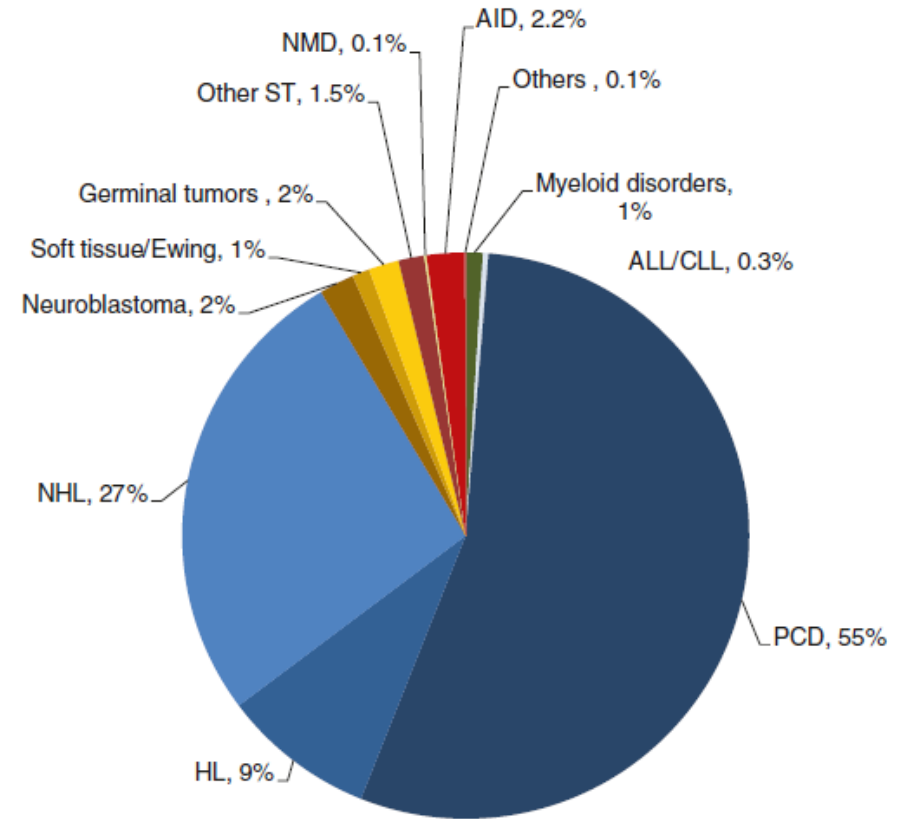
*Rapports de l'EBMT*

# Indications

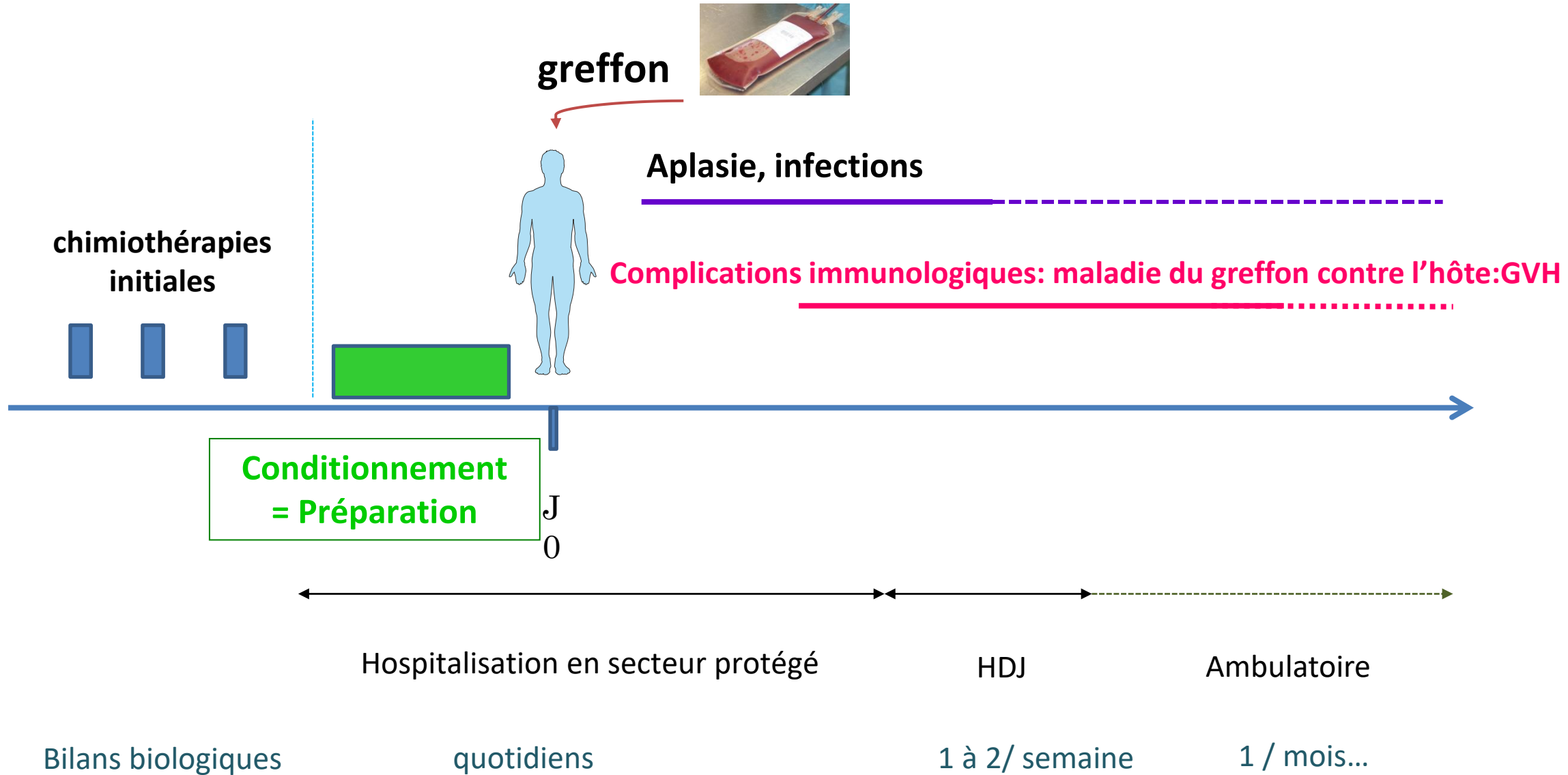
Allogreffe de CSH



Autogreffe de CSH



# Etapes de l'allogreffe



# Améliorations récentes de l'allogreffe

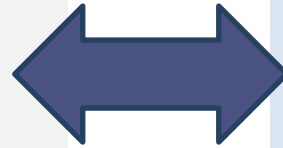
---

- Amélioration des conditionnements
- « Nouvelle » source de donneur:  
greffes haplo-identiques
- Amélioration de la détection et des traitements  
des pathologies infectieuses
- Amélioration du traitement de la GVH
- Diminution de la rechute post-allogreffe grâce  
aux traitements prophylactiques



# Améliorations récentes de l'allogreffe

- ❑ Amélioration des conditionnements
- ❑ « Nouvelle » source de donneur:  
greffes haplo-identiques
- ❑ Amélioration de la détection, prophylaxie et traitement des pathologies infectieuses
- ❑ Amélioration du traitement de la GVH
- ❑ Diminution de la rechute post-allogreffe grâce aux traitements prophylactiques



- ❑ Connaissance en cytogénétique et biologie moléculaire, HLA
- ❑ Connaissance en immunologie
- ❑ Amélioration des outils bactériologiques, viraux et mycologiques

# Améliorations des conditionnements

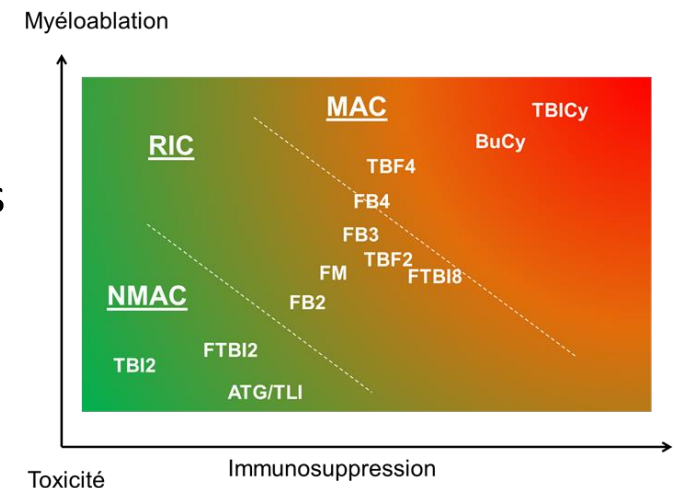
## Buts du conditionnement (préparation avant l'injection du greffon)

- assurer une immunosuppression profonde de l'hôte
- faire de la place pour le développement du greffon
- éradiquer la maladie

→ **Conditionnements myéloablatifs standards:** alkylants fortes doses, irradiation corporelle totale 12 Grays

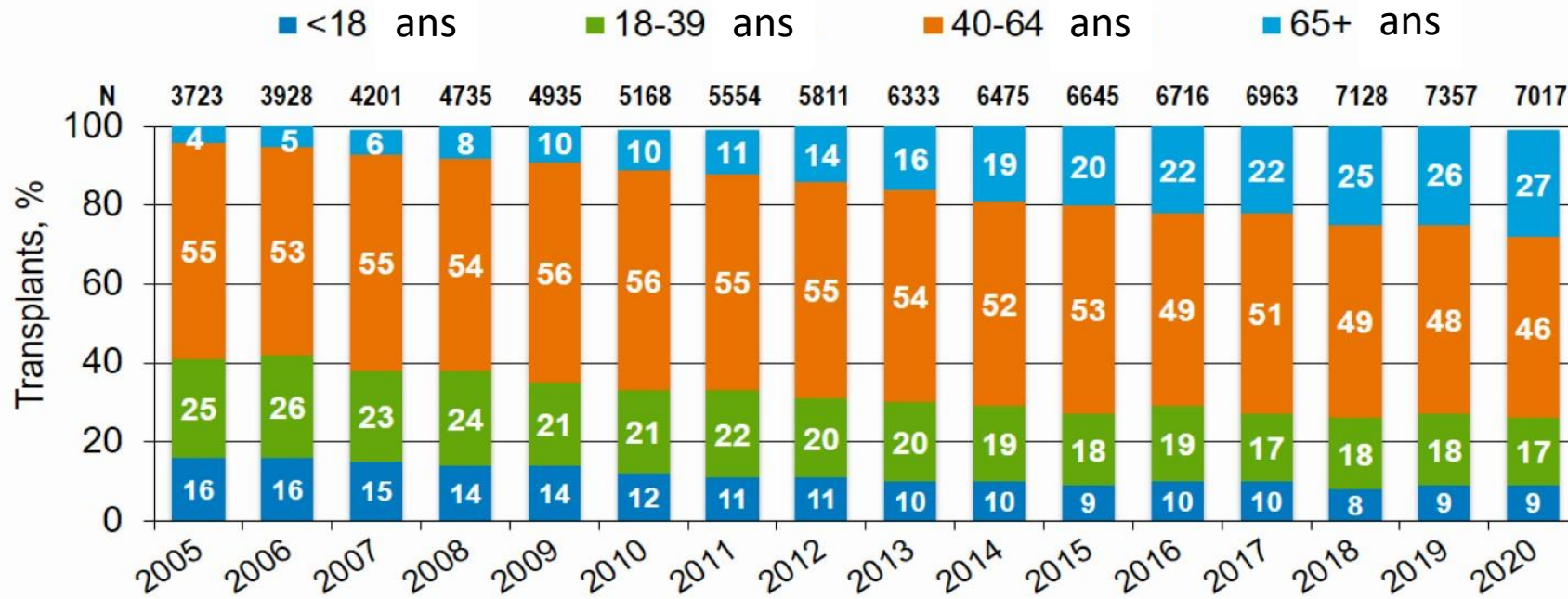
Def: incompatible avec une reconstitution hématologique autologue en l'absence de support cellulaire efficace contre la maladie/ toxique

→ **Conditionnements d'intensité réduite:** analogues de purines, ICT 2 ou 4 Grays une avancée majeure qui a permis d'étendre la faisabilité de l'allogreffe à des populations jusqu'alors récusées, notamment par l'âge et/ou la présence de comorbidités



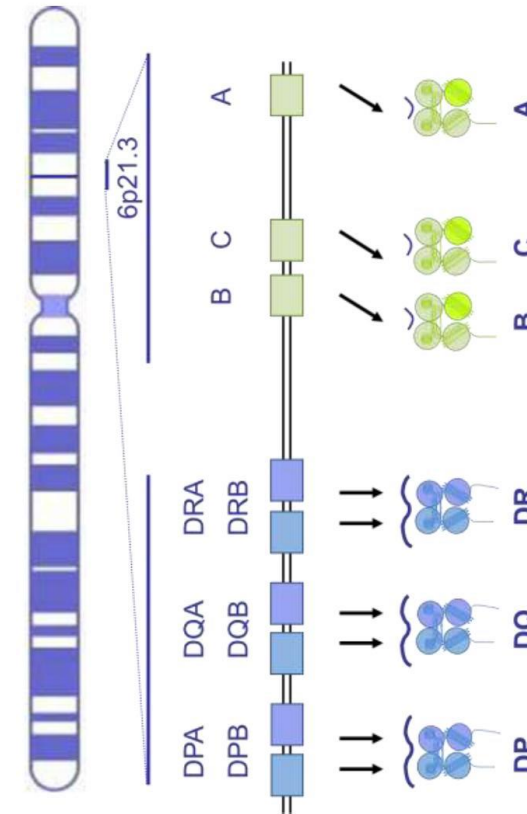
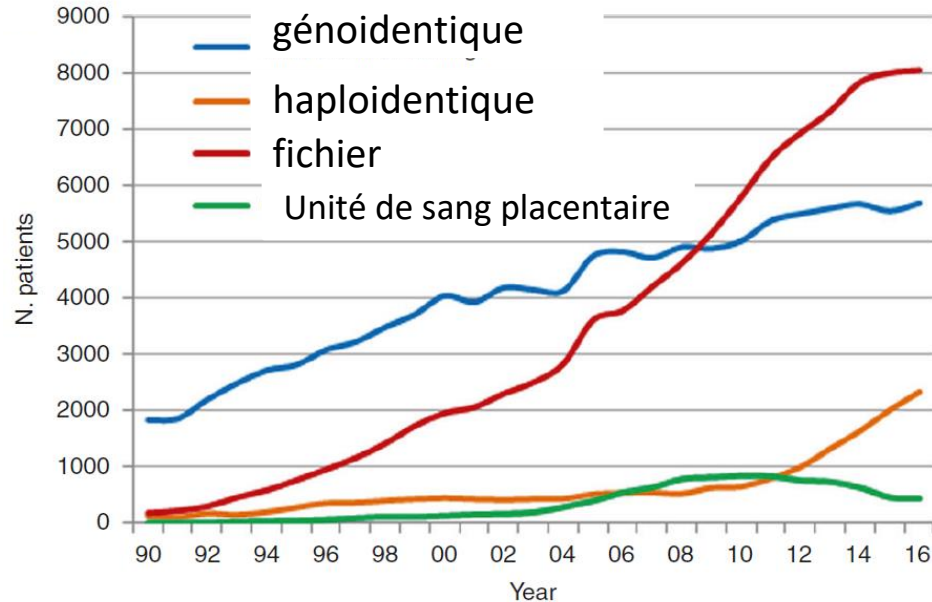
# Améliorations des conditionnements

Proportion des allogreffes de CSH selon les tranches d'âge (USA)



# « Nouvelle » source de donneur: greffes haplo-identiques

- *Géno-identique*: greffe intra-familiale HLA-identique
- *Phéno-identique* : greffe avec un donneur volontaire HLA identique (fichier)
- *Syngénique* : greffe avec un jumeau monozygote
- *Haplo-identique* : semi-compatible (parent /enfant)



**HLA de classe I : A, B, C**  
Toutes les cellules nucléées  
+ les plaquettes

**HLA de classe II : DR, DQ, DP**  
CPA(ç dendritiques,  
macroΦ, LyB),  
LyTactivés, ç  
endothéliales activées

# « Nouvelle » source de donneur: greffes haplo-identiques

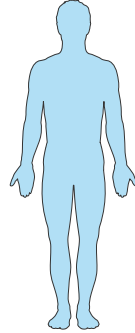


greffon

Aplasie, infections

Complications immunologiques: maladie du greffon contre l'hôte:GVH

chimiothérapies  
initiales

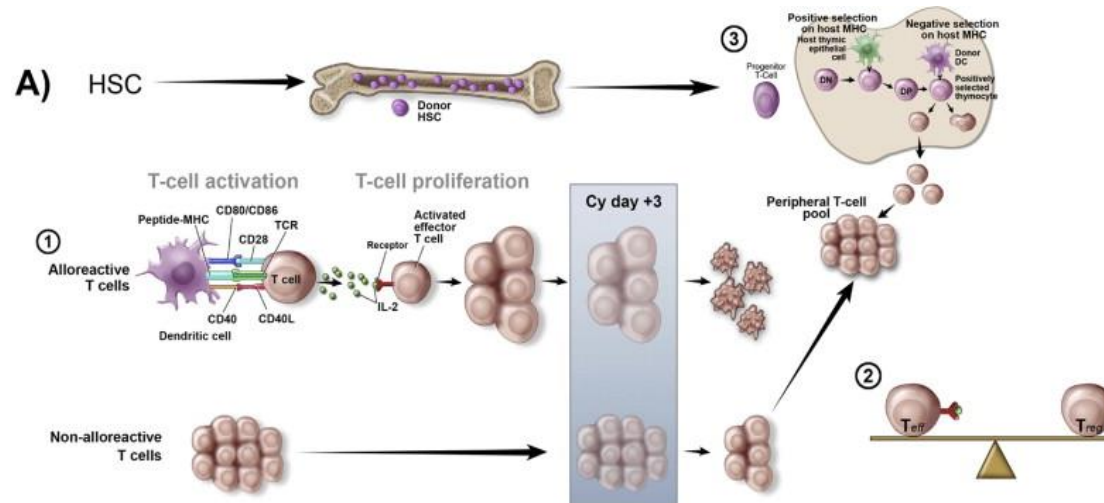


J+3 J+4

Conditionnement  
= Préparation

J  
0

Cyclophosphamide post-allogreffe



Luznik et al. BBMT 2008  
Luznik et al. JCO December 2021  
Raiola et al. BBMT October 2017  
Fuchs et al. Blood November 2021

# Amélioration de la détection et des traitements des pathologies infectieuses

## Cytomégalovirus

Réactivation : 20- 40%

Si maladie à CMV: pneumopathie, colite, hépatite, rétinite, encéphalite: mortalité entre 50-70%

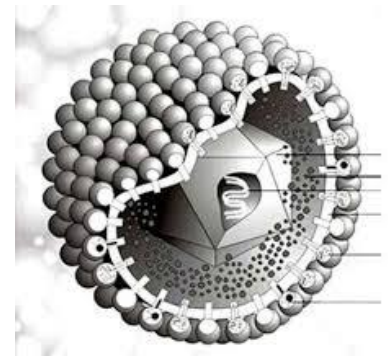
remplacement des techniques classiques de culture → les cultures rapides révélées à 24 h → l'antigénémie pp65  
→ par la biologie moléculaire: méthode la plus rapide et la plus sensible. Cette évolution a permis de gagner à la fois en temps de rendu des examens et en précision dans l'évaluation de la charge virale

Recommandations: les 3er mois, surveillance de la virémie CMV 2/ semaine par qPCR en routine

Stratégie préemptive:

- ganciclovir/valganciclovir
- foscarnet

Résistance *UL97* et *UL54* → maribavir



Ljungman et al. CIID 2017

Brissot et al. Bulcan 2017

Green et al. Lancet Haematol 2016

ORIGINAL ARTICLE

Cytomégalovirus

Letermovir Prophylaxis for Cytomegalovirus in Hematopoietic-Cell Transplantation

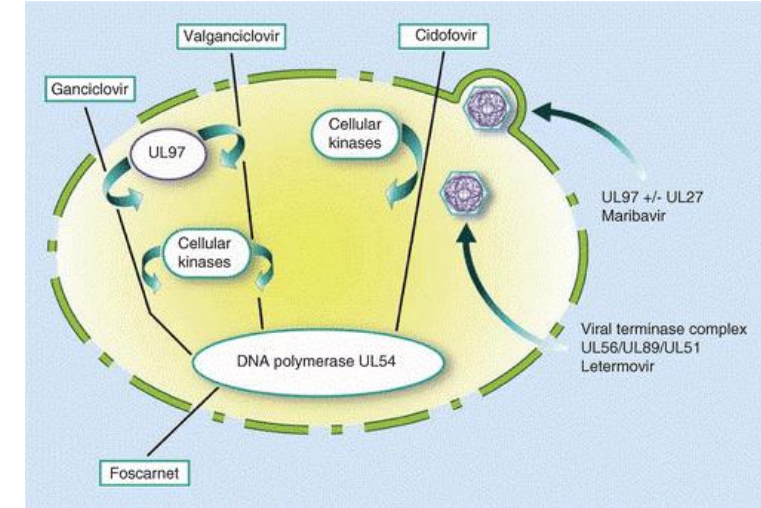
Essai clinique de phase 3: Letermovir *versus* placebo (2/1), double aveugle pendant 14 semaines post-allogreffe

Le létermovir inhibe le complexe terminase de l'ADN du CMV, qui est nécessaire pour la réplication de l'ADN viral.

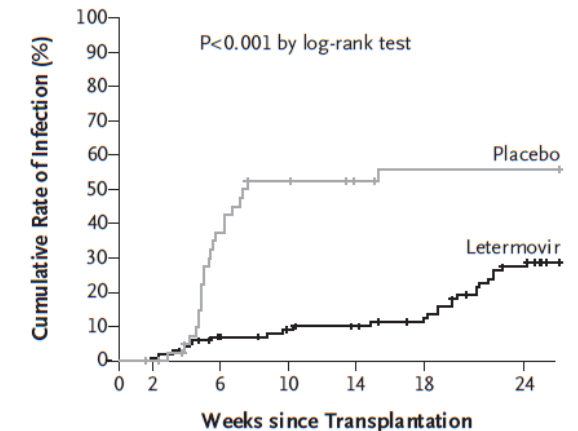
565 patients adultes inclus

- Diminution statistiquement significative des infections à CMV cliniquement significatives
- À la semaine 24 post-allogreffe (37% versus 61%,  $p < 0,001$ )
- Peu d'effets secondaires indésirables

AMM depuis Septembre 2018



Clinically Significant CMV Infection, High-Risk Subgroup



No. at Risk

Placebo	45	44	25	18	15	13	13
Letermovir	102	100	90	85	82	78	61

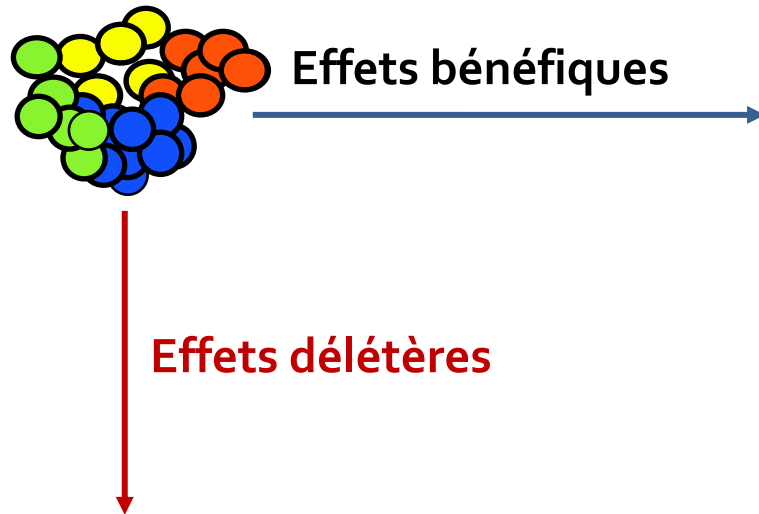
# Amélioration du traitement de la GVH= maladie du greffon contre l'hôte

---



# Alloréactivité

Lymphocytes T du donneur



Prise de greffe

Nouveau système immunitaire

Effet du greffon contre la leucémie/maladie

Maladie du greffon contre l'hôte: GVH

# Maladie du greffon contre l'hôte: GVH

## GVH aiguë:

Rash cutané, symptômes digestifs, atteinte hépatique

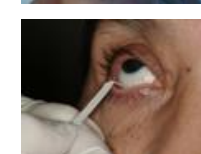
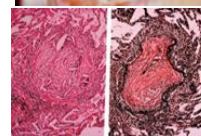
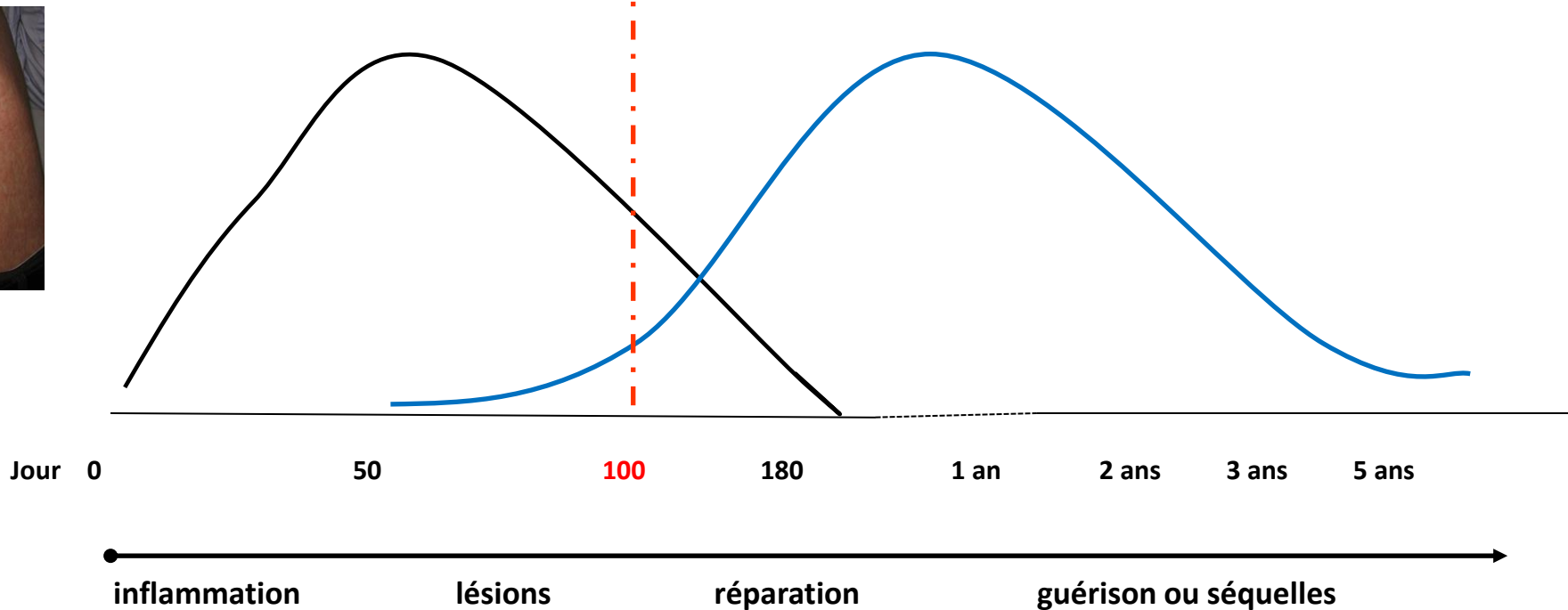
## GVH chronique:

Atteintes cutanéomuqueuses, digestives, pulmonaires, hépatiques, musculaires...

GVH aiguë tardive  
Sd de chevauchement

GVH aiguë "classique"

GVH chronique "classique"



# Amélioration du traitement de la GVH= maladie du greffon contre l'hôte

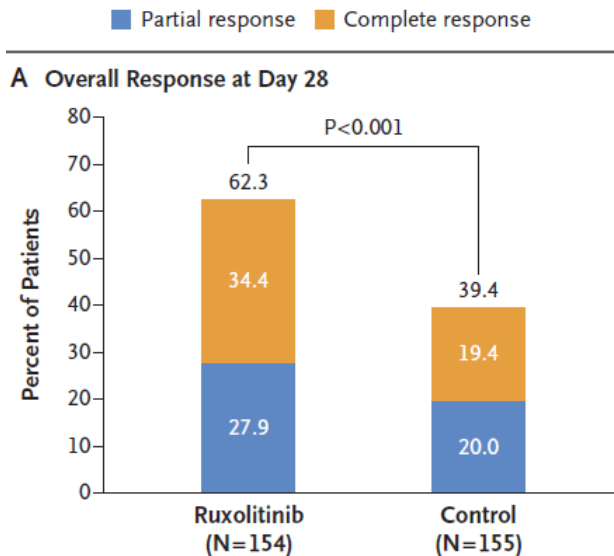
Meilleure compréhension de la pathologie de la GVH

Ruxolitinib: inhibiteur sélectif de Janus Kinase (JAK1 et JAK 2)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease

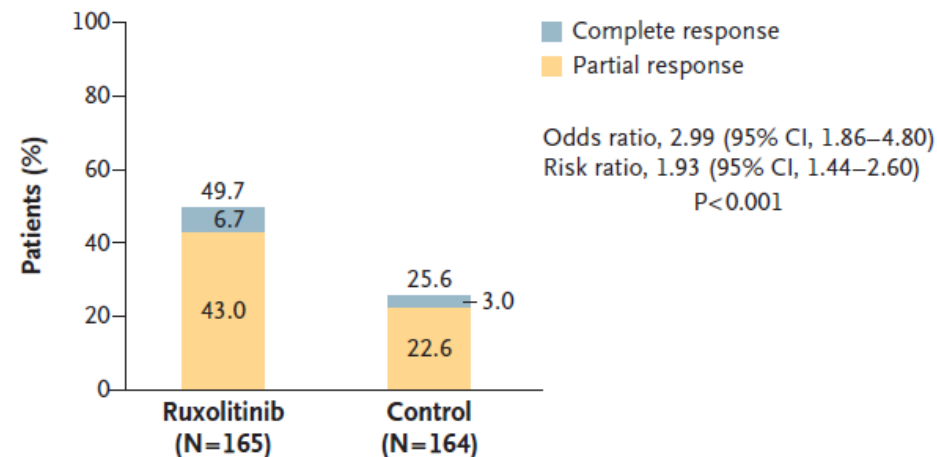


The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

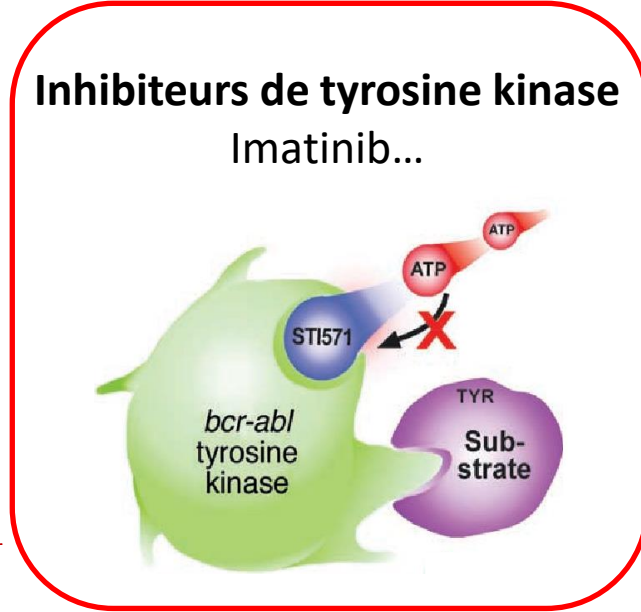
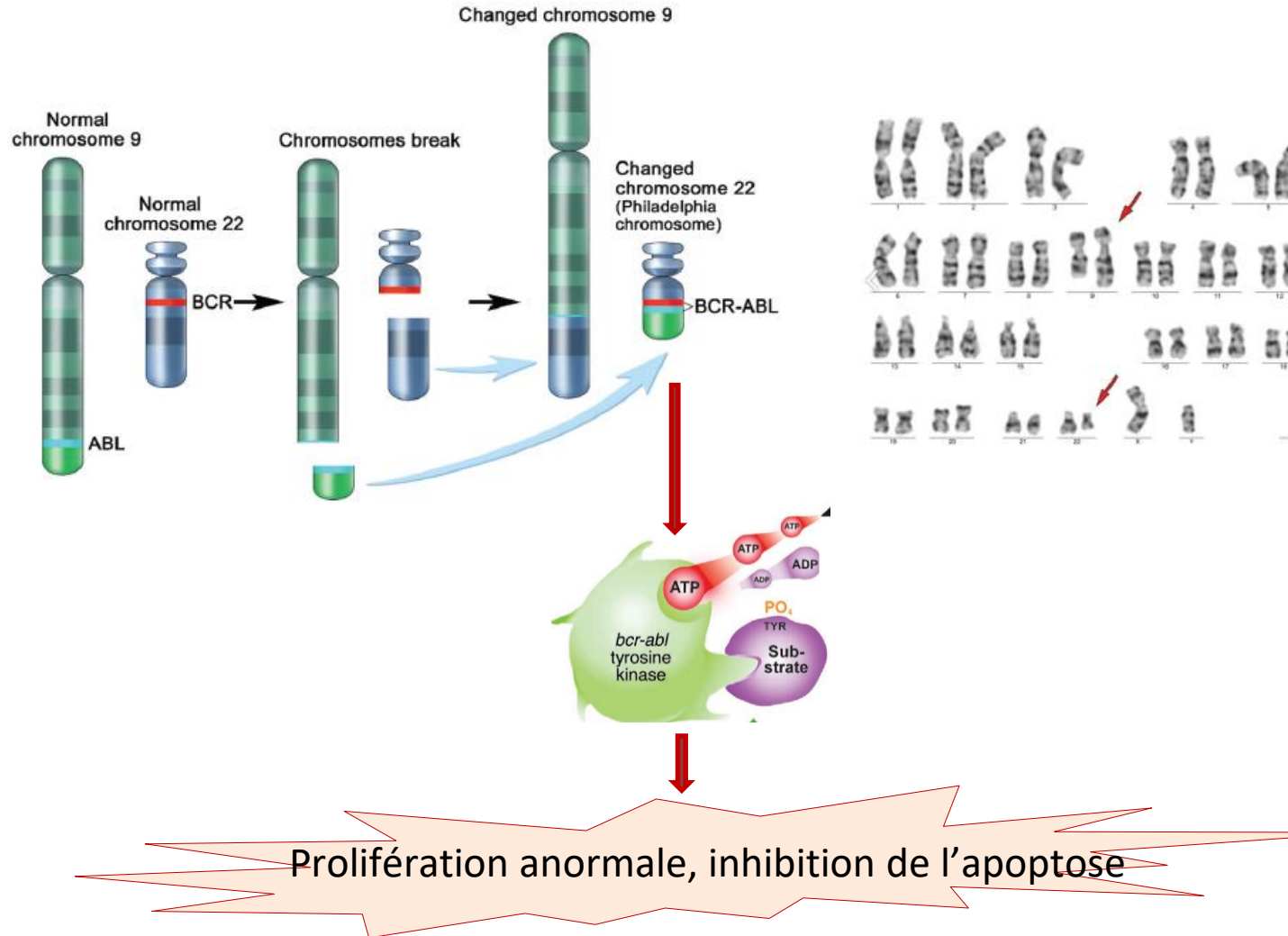
## Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease

### A Overall Response at Week 24



# Diminution de la rechute post-allogreffe grâce aux traitements prophylactiques

- Leucémie aigue lymphoblastique B à chromosome de Philadelphie t(9;22)

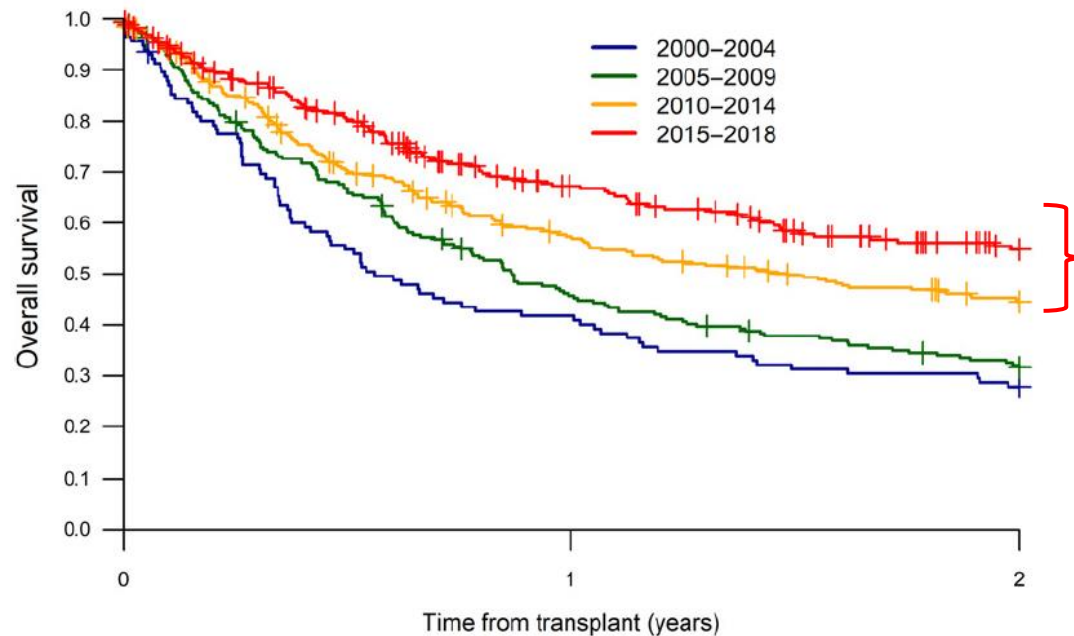


# Diminution de la rechute post-allogreffe grâce aux traitements prophylactiques

- Leucémie aigue lymphoblastique B à chromosome de Philadelphie t(9;22)

Introduction des inhibiteurs de tyrosines kinases en pré et post-allogreffe

- Monitoring en biologie moléculaire transcrit bcr-abl
- Monitoring en pharmacologie du dosage de l'ITK



Introduction des ITK

Bazarbachi et al Clin cancer research 2022  
Brissot et al. Haematologica. 2015 Mar  
Chalandon et al. Blood. 2015

# Diminution de la rechute post-allogreffe grâce aux traitements prophylactiques

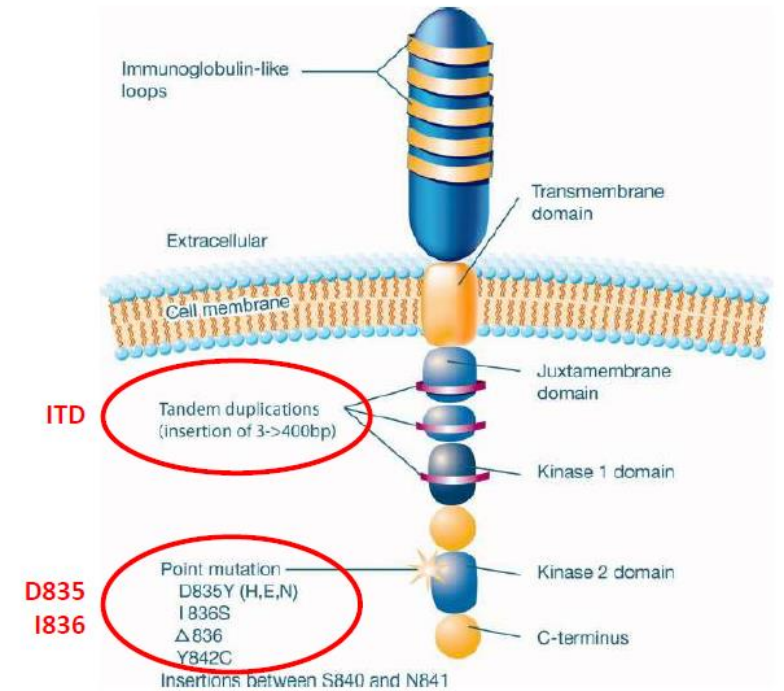
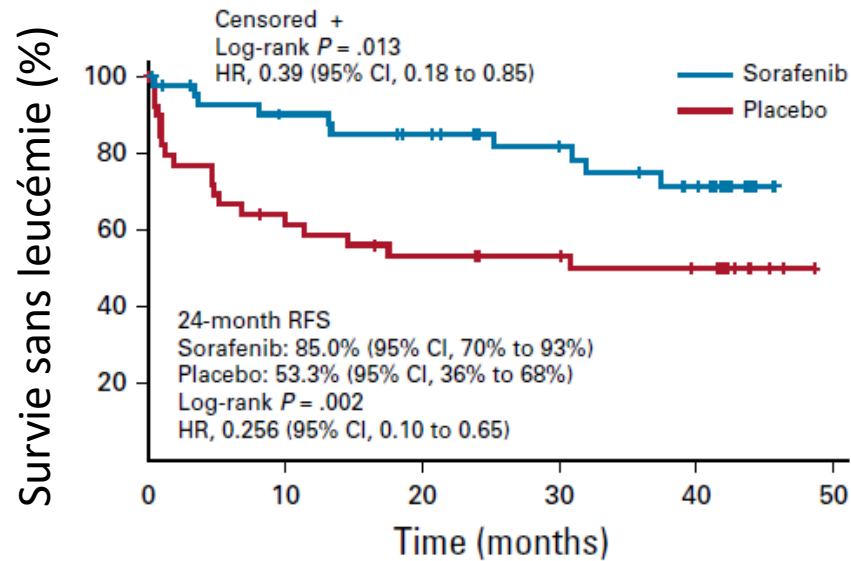
- Leucémie aigue myéloblastique FLT3+ (Fms-like tyrosine kinase 3 ) ITD ou TKD

Mauvais pronostic

Plusieurs inhibiteurs FLT3 dont sorafenib

Etude de phase III: étude SORMAIN

→ Sorafenib en maintenance post-allogreffe



Nakao M, et al. Leukemia. 1996;10(12):1911–1918.

# Conclusion

---

L'allogreffe de CSH est une immunothérapie cellulaire basée sur l'alloréactivité

Procédure à but curative pour certaines hémopathies malignes

Procédure complexe: risque morbidité et mortalité

Nécessité d'un suivi très régulier sur le plan clinique et biologique par les laboratoires hospitaliers et les laboratoires de ville

Des progrès majeurs ont été réalisés cette dernière décennie: le développement des conditionnements d'intensité réduite, le développement des greffes haplo-identiques, l'amélioration de la prise en charge des infections et de la maladie du greffon contre l'hôte (GVH) et le développement des thérapies ciblées en prophylaxie de la rechute en post-allogreffe

Rapidité des améliorations de ce traitement est directement corrélée au progrès de la biologie

Challenge: arriver à augmenter l'effet GVL et diminuer l'effet GVH !

# Remerciements

## Pr Mohamad MOHTY

Dr Tamim ALSULIMAN  
Dr Abdelmalek AOUDJHANE  
Dr Anne BANET  
Dr Souhila BELAMINE  
Dr Ramdane BELHOCINE  
Dr Agnès BONNIN  
Dr Antoine CAPES  
Pr Paul COPPO  
Dr Elise CORRE  
Dr Rémy DULERY  
Dr Alexy GENTHON

Pr Norbert-Claude GORIN  
Dr Myriam LABOPIN  
Dr Simona LAPUSAN  
Pr Ollivier LEGRAND  
Dr Florent MALARD  
Dr Zora MARJANOVIC  
Dr Laure RICARD  
Dr Simona SESTILI  
Dr Nicolas STOCKER  
Dr Zoé VAN de WYNGAERT  
Dr Anne VEKHOFF





Merci