

Allogreffes et autogreffes de moelle osseuse. Indications, résultats, perspectives

Méd. et Hyg.
48, 3666-3671, 1990

par M. F. Fassotte, Y. Beguin, F. Andrien et G. Fillet (Liège)

Cet article donne un bref aperçu de la transplantation médullaire : nous y envisageons les indications et la méthodologie de la greffe, les complications aiguës et chroniques qui y sont liées ainsi que la place respective de la chimiothérapie vs la greffe dans les leucémies et les lymphomes.

Historique de la greffe

Les premiers succès de greffe médullaire furent obtenus à la fin des années 1960 dans le traitement de l'anémie aplastique sévère. Les résultats étant encourageants (réduction de la mortalité de 70 à 80% pour le traitement conventionnel à 30 à 50% pour la greffe), l'équipe de E. D. Thomas, à Seattle, a appliqué le principe de la transplantation médullaire à des patients leucémiques arrivés au stade terminal : les résultats publiés en 1977 montraient 11% de survie en rémission complète 10 ans après la greffe. C'était la première démonstration que l'intensification de la chimiothérapie et de la radiothérapie pouvait guérir des malades devenus réfractaires à tout autre thérapeutique. En 1980, la même équipe obtenait 58% de survie à 5 ans chez 19 patients souffrant d'une leucémie aiguë myéloblastique greffés en première rémission complète (RC).

Depuis lors, les indications de la greffe de moelle se sont multipliées, et actuellement plus de 20.000 transplantations médullaires ont été réalisées de par le monde.

Buts de la greffe

La greffe de moelle est utilisée dans deux buts très différents :

1. Remplacement d'une fonction déficitaire par une greffe allogénique :

- déficit hématopoïétique global (anémie aplastique sévère) ;
- déficit lymphocytaire (immunodéficience combinée sévère, maladie de Wiskott-Aldrich) ;
- déficit granulocytaire (agranulocytose ou anomalie fonctionnelle sévère et irréversible) ;
- déficit plaquettaire (thrombopénie ou anomalie fonctionnelle sévère irréversible) ;
- déficit érythrocytaire (thalassémie majeure, maladie de Blackfan Diamond, anémie falciforme sévère) ;
- déficit métabolique (mucopolysaccharidoses).

2. Traitement d'affections tumorales malignes par chimiothérapie (et radiothérapie) à doses supralétales, avec sauvetage par greffe allogénique ou autologue : syndromes myélodysplasiques, leucémie aiguë lymphoblastique ou myéloblastique, leucémie myéloïde chronique, lymphome hodgkinien ou non hodgkinien, myélome multiple, certaines tumeurs solides.

Sources des greffons

Deux types de greffe sont communément effectués :

1. La greffe allogénique est réalisée à partir d'un donneur compatible pour les loci A, B et DR du système HLA (le locus

C n'a pas d'importance), avec culture mixte lymphocytaire négative. Avec les traitements immunosuppresseurs actuels, les résultats sont sensiblement les mêmes pour une greffe avec un seul mismatch que pour une greffe parfaitement compatible.

La probabilité de trouver un donneur familial n'étant que de 30%, des registres de donneurs non familiaux ont été créés. Le typage HLA des volontaires est réalisé par simple prise de sang. La probabilité de trouver un donneur non apparenté dans l'ensemble des registres européens et américains est de l'ordre de 70-80%. Cependant, certaines combinaisons de groupes HLA sont tellement rares que 10-20% des patients ne trouveront pas de donneur, même si le nombre de donneurs potentiels augmentait encore considérablement.

2. L'autogreffe s'est développée plus récemment, non seulement dans des pathologies où l'allogreffe ne lui est pas supérieure (lymphomes hodgkinien et non hodgkinien) mais aussi lorsqu'on ne dispose pas de donneur compatible (leucémie aiguë). La moelle est prélevée si possible en première rémission complète et congelée jusqu'à utilisation après avoir, dans certains cas, subi une purge *in vitro*. La purge éventuelle peut être réalisée par anticorps monoclonaux et complément ou par cytotostatiques, dans le but d'éliminer d'éventuelles cellules tumorales résiduelles. Il est difficile actuellement d'affirmer si cette purge est efficace car la plupart des rechutes semblent dues à la non-éradication complète de la tumeur chez le malade lui-même.

Récemment, s'est également développée une technique d'autogreffe de cellules souches du sang périphérique prélevées par cytophères itératives pendant les phases de récupération hématologique après chimiothérapie agressive. Les cellules souches périphériques sont congelées de la même façon qu'une moelle. Elles peuvent être autogreffées en même temps que la moelle (pour accélérer la récupération hématologique) ou être utilisées seules, s'il y a risque de contamination du greffon médullaire par des cellules tumorales résiduelles.

Prélèvement et perfusion de la moelle

Le prélèvement de moelle se fait par ponctions multiples des crêtes iliaques antérieures et postérieures, sous anesthésie générale, en salle d'opération. Habituellement, on ponctionne chez le donneur 10 ml de moelle par kg de poids du receveur sous couverture d'une autotransfusion sanguine. Le nombre des cellules nucléées nécessaires varie de 2.10^8 cellules par kg de receveur pour les leucémies à 3.10^8 cellules par kg pour les anémies aplastiques.

La quantité de cellules souches prélevées représente 2-4% du capital médullaire et est rapidement reconstituée. Il n'y a donc pas de conséquences à long terme du don de moelle. La greffe elle-même s'effectue comme une simple transfusion de sang via un cathéter central. Les cellules souches vont recoloniser les os où elles trouvent le micro-environnement favorable à leur développement, pour produire les cellules sanguines mûres en 4-5 semaines.

Conditionnement prégreffe : chimiothérapie et radiothérapie

Le traitement préparatoire à la greffe a deux objectifs principaux. Il vise d'abord à déprimer le système immunitaire du receveur de façon à empêcher le rejet de la greffe. Il sert ensuite à tuer les cellules tumorales résiduelles. Il convient que le traitement soit myélo-ablatif, mais sans trop de toxicité pour les autres organes. Les organes les plus critiques au point de toxicité sont les poumons (pneumopathie interstitielle), le foie (maladie veino-occlusive) et les muqueuses (mucosite). Quelques exemples de conditionnement sont montrés dans le tableau 1.

Tableau 1. Types de conditionnement prégreffe

Leucémies

1. Cyclophosphamide 120 mg/kg
TBI (irradiation corporelle totale) 12 Gy (1200 rads)
2. Cytarabine 12 g/m²
Cyclophosphamide 120 mg/kg
TBI 8 Gy
3. Bulsulfan 16 mg/kg
Cyclophosphamide 120 mg/kg

Lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens

1. Schéma de type BEAM
BCNU 300 mg/m²
VP16 800 mg/m²
Cytarabine 1600 mg/m²
Melphalan 130 mg/m²
2. Schéma de type CBV
Cyclophosphamide 6 g/m²
BCNU 300 mg/m²
VP16 1000/m²
3. Schéma de type CBV «augmenté»
Cyclophosphamide 7,2 g/m²
BCNU 600 mg/m²
VP16 2400 mg/m²

Mielome aplastique

- Cyclophosphamide 200 mg/kg
TBI (irradiation lymphoïde totale) 6 Gy (éventuellement)

Tumeurs solides

1. Cyclophosphamide 5,2 g/m²
BCNU 600 mg/m²
Melphalan 130 mg/m²
2. VP16 2000 mg/m²
Carboplatine 1250 mg/m²
Melphalan 180 mg/m²

GVHD et rejet

La maladie du greffon contre l'hôte ou Graft-Versus-Host Disease (GVHD) constitue une des principales complications de la greffe allogénique. On utilise une prophylaxie par ciclosporine (habituellement maintenue jusqu'au jour 180) associée à des injections de méthotrexate aux jours 1, 3, 6 et 11 post-greffe. Tous les produits sanguins transfusés sont irradiés afin d'inactiver les lymphocytes T contaminant les différentes frac-

tions sanguines. Schématiquement, on distingue la forme aiguë de la GVH qui survient dans les 100 premiers jours après la greffe, et la forme chronique survenant au-delà du centième jour.

Dans les transplantations d'organes, les lymphocytes T du receveur réagissent contre les antigènes d'histocompatibilité présents au niveau du tissu greffé, pouvant entraîner le rejet de la greffe. Dans le cas des greffes médullaires, le conditionnement prégreffe supprime les réactions immunologiques de l'hôte et les risques de rejet sont minimes. Mais la moelle greffée renferme des lymphocytes T qui, suite à la stimulation antigénique, vont évoluer en cellules T cytotoxiques responsables de la GVHD aiguë : la moelle greffée «rejetée» en quelque sorte le receveur. La GVHD aiguë survient sous une forme modérée à sévère dans 20 à 40% des cas de greffes allogéniques. Ses principaux organes cibles sont la peau, le foie et le tube digestif.

Le mécanisme immunologique de la GVHD chronique est plus complexe et est lié au non-développement du phénomène de tolérance des lymphocytes T du donneur vis-à-vis du receveur. Les lymphocytes T suppresseurs spécifiques des antigènes du receveur n'apparaissent pas, permettant la sécrétion par les lymphocytes B de divers anticorps dirigés contre les tissus du receveur. La symptomatologie de la GVHD chronique rappelle celle des maladies auto-immunes et peut toucher tous les organes ou tissus. Elle atteint 20 à 40% des patients survivant au-delà du jour 100, et malgré les traitements immunosuppresseurs, les formes graves s'observent dans 10 à 20% des cas.

Le traitement de la GVHD tant chronique qu'aiguë, est un traitement immunosuppresseur basé sur l'utilisation de la ciclosporine, des corticostéroïdes, voire de sérum anti-lymphocytaire.

Infections

Pendant la période d'aplasie consécutive au traitement de conditionnement, les malades sont maintenus en isolement dans une chambre stérile à flux laminaire. Une décontamination digestive antibactérienne et antimycotique est administrée systématiquement, et l'alimentation est préparée dans des conditions strictes de stérilité. La prophylaxie antivirale et particulièrement celle du cytomégalo-virus est réalisée par acyclovir, perfusions de plasma hyperimmun et d'immunoglobulines polyvalentes, et par la sélection de produits sanguins CMV négatifs si le malade n'est pas porteur du virus. Enfin, une fois la récupération hématologique suffisante, du cotrimoxazole est prescrit pour prévenir les pneumopathies à *Pneumocystis Carinii*.

Le type de complications infectieuses après greffe de moelle varie au cours du temps. Dans la période postgreffe immédiate (du jour 0 au jour 30), les agents infectieux prédominants sont les bactéries tant gram négatif que gram positif, les champignons et plus particulièrement le candida, et le virus herpétique. Pendant la période intermédiaire (du jour 30 au jour 100), la pathologie infectieuse est dominée par le risque de la pneumopathie interstitielle, souvent fatale, surtout à cytomégalo-virus, mais également à adénovirus, *Pneumocystis Carinii* ou *Legionella*. La pneumopathie interstitielle peut également être idiopathique ou secondaire à la radiothérapie de conditionnement. Le risque d'aspergillose ou de candidose reste important pendant cette période. Enfin, au-delà du centième jour, ce sont essentiellement les bactéries encapsulées (pneumocoque, *Haemophilus influenzae*) qui sont en cause, ainsi que le virus varicelle-zoster qui se réactive sous forme de zona chez 50% environ des greffés.

Résultats

Le tableau 2 compare les résultats obtenus dans les diverses pathologies par la chimiothérapie conventionnelle avec les résultats obtenus par la greffe de moelle dans les séries de maladies publiées par le Registre international de greffe de moelle (IBMTR) qui fait le relevé d'environ 70% des greffes réalisées dans le monde. La lecture du tableau montre d'abord que dans toutes les pathologies, la greffe de moelle est significativement supérieure au traitement chimiothérapeutique conventionnel. Dans la LMC, les résultats sont meilleurs si les patients sont greffés dans l'année qui suit le diagnostic, surtout parce que la toxicité de la greffe est réduite par rapport aux patients greffés plus tard. A titre indicatif, la figure 1 montre les courbes de

survie de leucémies de risque standard ou de risque élevé greffées dans notre service.

Conclusions

La greffe de moelle est une modalité thérapeutique efficace pour le traitement d'affections hématologiques graves et mortelles dans la majorité des cas lorsqu'un traitement conventionnel est utilisé. En effet, elle permet d'appliquer des doses de chimiothérapie et de radiothérapie beaucoup plus élevées que celles utilisées dans les traitements conventionnels, ce qui permet de diminuer l'incidence des rechutes. Cet avantage est cependant obtenu aux dépens d'une toxicité plus importante de la greffe par rapport à la chimiothérapie classique, se manifestant notamment par la GVHD et la pneumopathie interstitielle. Malgré l'augmentation de la toxicité, le taux de survie et de guérison plaident en faveur de la transplantation. La plupart de ces malades reprennent des activités professionnelles normales, mais certains d'entre eux restent handicapés par les manifestations d'un GVHD chronique.

Tableau 2. Taux de survie en rémission complète à 5 ans en fonction du type de traitement utilisé. Comparaison de la chimiothérapie conventionnelle avec les résultats de la greffe de moelle publiés par le Registre international de greffe (IBMTR)

Maladie	Survie en RC à 5 ans	
	Chimiothérapie	Greffe de moelle IBMTR
LMA 1 ^{re} RC	25%	50%
Avancée	< 5%	22%
LLA * 1 ^{re} RC	25%	42%
Avancée	< 5%	20%
LMC chronique	< 5% à 10 ans	42%
blastique	0%	16%
Lymphome 1 ^{re} RC	50%	
Avancé	< 20%	30%
Hodgkin 1 ^{re} RC	60%	
Avancé	< 20%	46%
Anémie aplastique	20%	63%

* Les chiffres des résultats du traitement de la LLA par chimiothérapie et par greffe en 1^{re} RC ne concernent que les adultes.

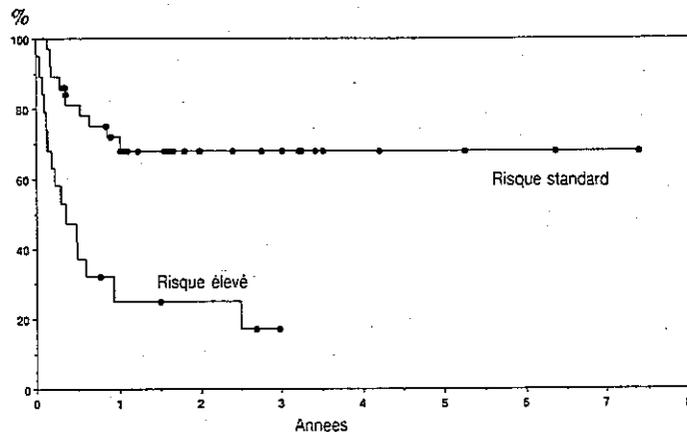


Figure 1. Survie en rémission complète des greffes de moelle pour leucémies de risque standard (LMA 1^{re} RC, LLA, 1^{re} RC, LMC chronique) et de risque élevé (LMA ou LLA avancée, LMC blastique). Chaque point représente un patient vivant en rémission complète.

L'expérience accumulée permet de poser les indications de greffe de moelle indiquées dans le tableau 3. L'anémie aplastique sévère est greffée le plus rapidement possible après le diagnostic de façon à réduire le risque de rejet favorisé par les multiples transfusions prégreffe. Les syndromes d'immuno-déficience congénitale doivent être greffés dès le plus jeune âge. Les patients thalassémiques chez lesquelles le traitement d'hypertransfusion et de chélation n'a pas été optimisé dès le plus jeune âge, seront greffés avant que la surcharge en fer n'ait provoqué des dégâts trop importants. La LLA de l'adulte et la LMA sont greffées en 1^{re} RC à partir d'un donneur familial, sinon par autogreffe de moelle. La LLA de l'enfant n'est pas greffée en 1^{re} RC sauf dans quelques cas particuliers de très mauvais risque ; par contre, les enfants qui rechutent en cours de chimiothérapie doivent être greffés en 2^e RC tandis que ceux qui rechutent après l'arrêt de la chimiothérapie peuvent être retraités par chimiothérapie et n'être greffés qu'en 3^e RC si cela est nécessaire. La LMC est greffée en phase chronique, si possible dans l'année qui suit le diagnostic, à partir d'un donneur familial ou d'un donneur non apparenté. Les lymphomes de très mauvais pronostic sont autogreffés en 1^{re} RC, tandis que les lymphomes ou les maladies de Hodgkin ayant rechuté doivent être autogreffés en 2^e RC complète ou partielle. La greffe à partir d'un donneur familial ou l'autogreffe de cellules souches périphériques commencent à être utilisées dans le traitement du myélome agressif. De nombreuses équipes commencent à explorer l'autogreffe de moelle ou de cellules souches du sang périphérique dans le traitement de tumeurs solides de mauvais pronostic, notamment dans le cancer du sein.

L'analyse des résultats des greffes de moelle montre que plusieurs éléments sont extrêmement importants. Pour réduire le risque de rechute, il convient de réaliser la greffe de façon précoce dans la maladie et en tout cas sur une masse tumorale résiduelle faible, c'est-à-dire si possible en rémission complète. Il est également important de réaliser la greffe de façon précoce, pour éviter qu'un lourd passé chimiothérapeutique n'accroisse le risque de complications. Le taux de complications s'accroît avec l'âge. Pour cette raison, la limite pour une greffe allogénique est maintenant fixée à 50-55 ans, tandis que celle d'une autogreffe est fixée à 55-60 ans.

Tableau 3. Indications de la greffe de moelle.

Maladie	Timing idéal de la greffe	Source du greffon	
		Premier choix	Alternative
Anémie aplastique	Le plus rapidement possible	Donneur familial	Donneur non apparenté
SCID	Dès le plus jeune âge	Donneur familial	Donneur non apparenté
Thalassémie	Avant 12 ans, probablement le plus jeune possible	Donneur familial	
LMA	1 ^{re} RC	Donneur familial	Moelle autologue
LLA Adulte Enfant	1 ^{re} RC	Donneur familial	Moelle autologue
	2 ^e RC (rechute sous chimio)	Donneur familial	Moelle autologue
	3 ^e RC (rechute tardive)	Donneur familial	Moelle autologue
LMC	Phase chronique (dans l'année du diagnostic)	Donneur familial	Donneur non apparenté
IS-HK	1 ^{re} RC de mauvais pronostic	Moelle autologue	Cellules souches périphériques
	2 ^e RC ou RP	Moelle autologue	Cellules souches périphériques
Myélome neurs solides	Myélome agressif	Donneur familial	Cellules souches périphériques
	1 ^{re} RC ou RP	Moelle autologue	Cellules souches périphériques

RC = rémission complète ; RP = rémission partielle.

Bibliographie

- Bortin M. M. and Rimm A. A. : Increasing utilization of bone marrow transplantation. *Transplantation* 42, 229-234, 1986.
- O'Reilly R. J., Brochstein J., Dinsmore R. and Kirkpatrick D. : Marrow transplantation for congenital disorders. *Seminars in Hematology* 21, 188-221, 1984.
- Storb R., Thomas E. D., Buckner C. D., Appelbaum F. R., Clift R. A., Deeg H. J., Doney K., Hansen J. A., Prentice R. L., Sanders J. E., Stewart P., Sullivan K. M. and Witherspoon R. P. : Marrow transplantation for aplastic anemia. *Seminars of Hematology* 21, 27-35, 1984.
- Lucarelli G., Galimberti M., Polchi P., Angelucci E., Baronciani D., Giardini C., Politi P., Durazzi S. T., Muretto P. and Albertini F. : Bone marrow transplantation in patients with thalassemia. *New Engl. J. of Med.* 322, 417-421, 1990.
- Ramsay N. K. C. and Kersey J. H. : Indications for marrow transplantation in acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 75, 815-818, 1990.
- Champlin R. E., Horowitz M. M., Van Bekkum D. W., Camitta B. M., Elfenbein G. E., Gale R. P., Gluckman E., Good R. A., Rimm A. A., Rozman C., Speck B. and Bortin M. M. : Graft failure following bone marrow transplantation for severe aplastic anemia : Risk factors and treatment results. *Blood* 73, 606-613, 1989.
- Santos G. W. : Marrow transplantation in acute nonlymphocytic leukemia. *Blood* 74, 901-908, 1989.
- Thomas E. D. and Clift R. A. : Indications for marrow transplantation in chronic myelogenous leukemia. *Blood* 73, 861-864, 1989.
- Frei III E., Antman K., Teicher B., Eder P. and Schnipper L. : Bone marrow autotransplantation for solid tumors - Prospects. *Journal of Clinical Oncology* 7, 515-526, 1989.
- Antman K. and Gale R. P. : Advanced breast cancer : high-dose chemotherapy and bone marrow autotransplants. *Annals of Internal Medicine* 108, 570-574, 1988.
- Armitage J. O. : Bone marrow transplantation in the treatment

of patients with lymphoma. *Blood* 73, 1749-1758, 1989.

12. Gribben J. G., Linch D. C., Singer C. R. J., McMillan A. K., Jarrett M. and Goldstone A. H. : Successful treatment of refractory Hodgkin's disease by high-dose combination chemotherapy and autologous bone marrow transplantation. *Blood* 73, 340-344, 1989.

13. Fernand J. P., Levy Y., Gerota J., Benbunan M., Cosset J. M., Castaigne S., Seligmann M. and Brouet J. C. : Treatment of aggressive multiple myeloma by high-dose chemotherapy and total body irradiation followed by blood stem cells autologous graft. *Blood* 73, 20-23, 1989.

14. Sullivan K. M. : Acute and chronic graft-versus-host disease in man. *International Journal of Cell Cloning* 4, 42-93, 1986.

15. Champlin R. E. and Gale R. P. : The early complications of bone marrow transplantation. *Seminars in hematology* 21, 101-108, 1984.

16. Sullivan K. M., Deeg H. J., Sanders J. E., Shulman H. M., Witherspoon R. P. et al. : Late complications after marrow transplantation. *Seminars in Hematology* 21, 53-63, 1984.

17. Meyers J. D. : Infection in bone marrow transplant recipients. *Am. J. Med.* 81, 27-38, 1986.

18. Sullivan K. M., Weiden P. L., Storb R., Witherspoon R. P., Fefer A. et al. : Influence of acute and chronic graft-versus-host disease on relapse and survival after bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as treatment of acute and chronic leukemia. *Blood* 73, 1720-1728, 1989.

19. Ash R. C., Casper J. T., Chitambar C. R., Hansen R., Bunin N. et al. : Successful allogeneic transplantation of T-cell-depleted bone marrow from closely HLA-matched unrelated donors. *New Engl. J. of Med.* 322, 485-494, 1990.

Adresse des auteurs : Pr G. Fillet, chef de Service, Service d'hématologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège 1, Belgique.

Tiré à part N° 6777

Summary

This paper presents a brief overview of bone marrow transplantation including pretransplant considerations, the transplant procedure, early and delayed complications

and the relative roles of chemotherapy versus transplantation in leukemias and lymphomas.