

ALLOGREFFES DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES

PRINCIPES GÉNÉRAUX ET PROGRÈS RÉCENTS

NARINX J (1), SERVAIS S (1), BARON F (1), BEGUIN Y (1), WILLEMS E (1)

RÉSUMÉ : L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques constitue un traitement potentiellement curatif pour de nombreuses pathologies hématologiques cancéreuses ou non cancéreuses. Une évolution constante dans le choix du donneur, de l'intensité du conditionnement et des stratégies de traitements immunosuppresseurs, permet une réduction de la morbidité et de la mortalité durant et après la greffe. Cet article a pour but de réexpliquer les principes généraux d'une allogreffe et de discuter des nouvelles avancées et adaptations dans la prise en charge globale des patients greffés.

MOTS-CLÉS : *Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques - Type de donneurs - Conditionnement - Maladie du greffon contre l'hôte*

ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION : GENERAL PRINCIPLES AND RECENT PROGRESS

SUMMARY : Hematopoietic stem cell transplantation is a potentially curative therapeutic option for many oncologic and non-oncologic hematological diseases. There is a constant evolution regarding donor choice, conditioning regimen intensity and immunosuppressive treatments, which leads to a reduction in morbidity and mortality during and after transplantation. In this article, we describe the general principles of hematopoietic stem cell transplantation and discuss the progress of global patient management after transplantation.

KEYWORDS : *Hematopoietic stem cell transplantation - Donor choice - Conditioning regimen - Graft-Versus-Host Disease*

INTRODUCTION

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est une option thérapeutique potentiellement curative pour de nombreuses maladies hématologiques cancéreuses et non cancéreuses (1, 2).

Pour réaliser une greffe, un conditionnement par chimiothérapie et/ou radiothérapie doit être réalisé dans un premier temps. Celui-ci va, outre l'effet anti-tumoral, prévenir le rejet de la greffe et éliminer les cellules hématopoïétiques du receveur. Une fois la greffe réalisée, des interactions allo-immunes vont permettre d'obtenir un effet «greffe contre tumeur» (Graft-Versus-Tumor - GVT), les cellules du donneur interagissant et détruisant les cellules cancéreuses du receveur (2).

Grâce à cet effet GVT, l'intensité des conditionnements a pu être réduite, permettant de proposer l'allogreffe à des personnes plus âgées et présentant plus de comorbidités (3).

Outre l'effet GVT, les interactions immunologiques entre les cellules hématopoïétiques du receveur et les cellules des différents tissus du donneur peuvent malheureusement provoquer une maladie du greffon (Graft-Versus-Host

Disease - GVHD) qui reste toujours actuellement une complication sévère et, parfois, difficilement contrôlable de l'allogreffe (1, 2).

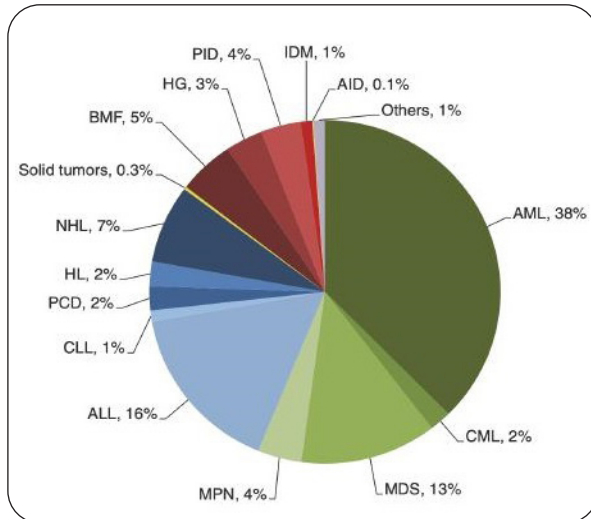
QUELLES INDICATIONS ?

Les indications les plus fréquentes d'allogreffe sont les leucémies myéloïdes et lymphoïdes aiguës qui représentent, ensemble, plus de 50 % des indications (Figure 1). En cas de leucémie myéloïde aiguë (LMA), l'allogreffe doit être envisagée en fonction des scores de risque du patient, dépendant notamment de la réponse au traitement d'induction (persistance ou non d'une maladie résiduelle) et des marqueurs cytogénétiques et moléculaires (4, 5). Le traitement des leucémies lymphoïdes aiguës (LLA) a récemment fortement évolué mais l'allogreffe est toujours proposée pour les patients à haut risque (résistance à la chimiothérapie, rechute, LLA avec chromosome Philadelphie positif,...) (4, 5). Les syndromes myélodysplasiques constituent la 3^{ème} indication la plus fréquente, également à envisager en fonction des scores pronostiques (4, 5). L'allogreffe est la seule option curative pour les syndromes myéloprolifératifs, mais la polycythémie vraie et la thrombocytémie essentielle ne sont que rarement une indication d'allogreffe en première ligne. Par contre, en cas de myélofibrose primitive de risque élevé, une greffe doit être discutée (4, 5).

L'anémie aplastique est un exemple de maladie hématologique non cancéreuse ayant une indication d'allogreffe, en cas de mauvaise

(1) Service d'Hématologie, CHU de Liège et CHR de la Citadelle, Liège, Belgique.

Figure 1. Fréquence relative des indications d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques en Europe (5).



réponse au traitement immunosuppresseur. En cas d'anémie aplastique constitutionnelle, il s'agit du seul traitement permettant de retrouver une hématopoïèse efficace. Certains syndromes d'immunodéficience, notamment le déficit immunitaire combiné sévère, les hémoglobinopathies sévères, comme la thalassémie ou la drépanocytose, peuvent également nécessiter une allogreffe (4, 5).

UN DONNEUR POUR TOUS

Il existe différents types de donneurs et différentes sources de cellules souches hématopoïétiques. Ceux-ci vont avoir un impact sur l'incidence de GVHD, la vitesse de la reconstitution immunologique et l'incidence de rechute de la maladie (1, 2).

La compatibilité HLA est toujours, actuellement, le facteur le plus important dans le choix du donneur. Le premier choix reste les frères et sœurs HLA-identiques puis les donneurs non familiaux compatibles (HLA 10/10). Ces deux types de greffes ont des résultats similaires. La probabilité d'avoir un donneur familial compatible est de moins de 30 %, et celle d'avoir un donneur non familial compatible est de 16 à 75 % en fonction de l'origine ethnique du patient. En cas d'absence de donneur compatible, un donneur apparenté ou non apparenté partiellement compatible peut être proposé,

mais sera associé à une incidence plus importante de GVHD (1, 2).

Depuis 2012, les greffes HLA haplo-identiques sont de plus en plus réalisées. Dans ce cas, le donneur ne possède qu'un seul haplotype HLA identique avec le receveur (HLA 5/10). Le donneur peut donc être un parent ou un enfant du receveur, ce qui a pour avantage d'avoir un donneur disponible rapidement pour presque tous les patients.

Les cellules souches hématopoïétiques peuvent être prélevées dans le sang périphérique par cytophérèse après stimulation par facteurs de croissance, ou être prélevées directement au niveau médullaire. En cas de greffon prélevé au niveau médullaire, les effets allo-immunitaires sont moindres avec, pour avantages, moins de GVHD (essentiellement chronique), mais également moins d'effet anti-tumoral. En cas de maladie hématologique non cancéreuse, cette option peut donc être privilégiée. La prise de greffe sera moins rapide par rapport à une greffe avec cellules souches périphériques (1, 2).

Enfin, des greffes de sang de cordon sont également possibles. Dans ce cas, la compatibilité HLA peut être moindre. L'incidence de GVHD (mais aussi d'effet anti-tumoral) sera moindre. La prise de greffe sera plus lente, entraînant plus de complications infectieuses (1, 2).

Outre la compatibilité HLA et la source des cellules souches, différents autres facteurs sont également importants dans le choix du donneur : l'âge, le sexe, le portage du cytomégalo-virus, la compatibilité ABO (1).

CONDITIONNEMENT

Le conditionnement, constitué de chimiothérapie et/ou radiothérapie, est effectué avant l'administration des cellules souches et a pour but d'obtenir un effet anti-tumoral et un effet immunosuppresseur permettant la prise de greffe; il permet également aux cellules souches du donneur de s'installer dans la moelle osseuse du receveur. Les conditionnements myéloablatifs (MA), constitués d'agents de chimiothérapie et/ou d'une irradiation corporelle totale, sont administrés à une dose telle qu'ils provoquent une aplasie irréversible et sont associés à une toxicité importante. Ces effets les rendent impossibles à réaliser chez les patients âgés de plus de 45-50 ans ou présentant des comorbidités (1-3).

Grâce à l'optimisation des effets anti-tumoraux (effets GVT), l'intensité des conditionne-

ments a pu être réduite. Le conditionnement a, dans ce cas, moins d'effet anti-tumoral mais a surtout un but immunosuppresseur pour éviter le rejet de greffe et permettre l'effet GVT. La toxicité est donc réduite et permet de réaliser des greffes chez des patients plus fragiles (1-3). Parmi ces conditionnements atténués, les conditionnements non myéloablatifs (NMA) sont des conditionnements purement immunoablatifs, n'entraînant que de faibles cytopénies et ayant peu de toxicité. Quant aux conditionnements d'intensité réduite (RIC), ils constituent une catégorie intermédiaire : la dose de chimiothérapie/radiothérapie est réduite d'au moins 30 % par rapport à un conditionnement MA et n'entraînera des cytopénies plus importantes qu'en cas de conditionnement NMA avec une toxicité intermédiaire (3).

Le choix du conditionnement doit se faire en fonction des facteurs de risque du patient, de la maladie hématologique et du type de greffon utilisé (1).

IMMUNOSUPPRESSION

Afin de prévenir le rejet de greffe et la maladie du greffon contre l'hôte (GVHD), qui est l'une des complications entraînant le plus de morbidité et de mortalité après la greffe, une immunosuppression est requise. Actuellement, la prophylaxie est basée sur une association d'inhibiteurs de la calcineurine (CNI), associés soit à une courte cure de méthotrexate après conditionnement MA, soit à du mycophénolate mofétil (MMF) ou encore à du sirolimus (1, 2, 8). Ces immunosuppresseurs ciblent l'ensemble des lymphocytes T, également ceux impliqués dans la reconstitution immunitaire et l'effet GVT, entraînant un risque infectieux et un risque de rechute plus importants. Les CNI et le sirolimus ont un index thérapeutique étroit et de nombreuses interactions médicamenteuses (1, 2, 8).

Le traitement immunosuppresseur réalisé après une greffe haplo-identique est différent. Il est basé sur l'administration de cyclophosphamide aux 3^{ème} et 4^{ème} jours post-greffe, suivie alors par la prise d'immunosuppresseurs classiques. Durant les premiers jours suivant la greffe, les lymphocytes T alloréactifs, tant du receveur que du donneur, vont rapidement s'activer, de façon plus rapide que les lymphocytes T non alloréactifs.

L'administration du cyclophosphamide aux 3^{ème} et 4^{ème} jours post-greffe permet de cibler ces cellules T alloréactives, principales responsables de la GVHD ou du rejet de greffe. Les

cellules non alloréactives responsables de la reconstitution immunitaire seront, par contre, épargnées. Le taux de GVHD aiguë reste significatif, mais avec une diminution importante du taux de GVHD chronique malgré la compatibilité HLA très partielle (1, 2, 6).

La déplétion des lymphocytes T du greffon permet également de prévenir la GVHD très efficacement. L'utilisation de sérum anti-lymphocytaire permet de réaliser une déplétion *in vivo*. Une déplétion *in vitro* avec sélection des cellules CD34+ est également possible. Ces techniques sont cependant associées à un risque plus important d'infections et de rechutes, et sont donc utilisées en cas de risque de GVHD accru (1, 2).

COMPLICATIONS

REJET DE GREFFE

L'incidence des rejets de greffe varie de < 3 % en cas de donneur HLA compatible à 10 % en cas de donneur haplo-identique ou de sang de cordon. Le pronostic est mauvais, en raison de complications infectieuses et hémorragiques. L'identification, avant la greffe, d'anticorps anti-HLA spécifiques du donneur est essentielle pour écarter ce dernier en cas de greffe haplo-identique ou non compatible (1, 6).

TOXICITÉS

Le conditionnement peut entraîner des toxicités cardiaques (trouble du rythme, péricardite,...), pulmonaires (pneumopathie interstitielle,...), rénales (tubulopathie,...) ou un syndrome de lyse tumorale (1, 7).

Durant la phase d'aplasie, il existe une importante toxicité au niveau des muqueuses pouvant entraîner une mucite, des nausées/vomissements ou des diarrhées parfois importantes (7).

Les complications hémorragiques et thrombotiques sont fréquentes en post-greffe. Parmi les complications thrombotiques, la maladie veino-occlusive hépatique, même si elle reste rare, a un taux de mortalité élevé (1, 7).

INFECTIONS

En raison de l'aplasie inévitable et de l'immunosuppression du patient, les infections bactériennes, mycotiques, virales et parasitaires sont très fréquentes.

En phase post-greffe immédiate, le risque infectieux est majoré suite à la neutropénie et l'altération des barrières anatomiques qui

entraînent une augmentation des infections bactériennes, à GRAM+ et GRAM-, ainsi que des infections fongiques. Le risque infectieux est donc réduit en cas de conditionnement non myéloablatif et en cas de prise de greffe rapide (1). Ensuite, le risque infectieux est surtout dépendant de la présence ou non de GVHD et de la prise d'immunosuppresseurs, entraînant une majoration des infections à germes encapsulés et fongiques (1).

Les traitements prophylactiques sont essentiels pour réduire le risque infectieux : sulfaméthoxazole/triméthoprimine en prévention des infections à *Pneumocystis*, fluconazole (ou posaconazole en cas de GVHD) en prévention des infections mycotiques, et aciclovir en prévention des infections herpétiques (1). Plus récemment, le létermovir a été approuvé pour la prophylaxie contre le cytomégalovirus en cas de receveur séropositif (9). Les mesures d'hygiène et l'éviction de certains aliments sont également essentielles à la prophylaxie infectieuse (1).

GVHD

Il s'agit d'une réaction allo-immune des lymphocytes T du donneur contre les cellules des différents tissus du receveur. L'incidence de GVHD varie en fonction du type de donneur, de la source des cellules souches et du traitement immunosuppresseur. Les GVHD aiguë et chronique surviennent chez 40-60 % et 40 % des patients, respectivement (1, 2).

La GVHD aiguë survient classiquement durant les 100 premiers jours suivant la greffe mais peut survenir plus tard. Elle peut affecter le tissu cutané, le tractus gastro-intestinal et le foie. Elle est due à la réaction immunitaire des lymphocytes T du donneur contre les cellules présentatrices d'antigène du receveur, déclenchée par la cascade inflammatoire et les dommages tissulaires du conditionnement (1, 2). Différents scores sont disponibles permettant de grader la GVHD en fonction du nombre d'organes atteints et de la sévérité de l'atteinte (1, 2).

La GVHD chronique est la cause la plus importante à long terme de morbidité et de mortalité non liées à une rechute de la maladie cancéreuse. Elle peut atteindre n'importe quel organe, mais touche le plus souvent la peau, les organes génitaux, les muscles, le système gastro-intestinal, les poumons, le foie, les yeux ou la bouche (1, 2). Elle implique des phénomènes immunologiques plus complexes qui associent allo-immunité et auto-immunité en raison d'une dérégulation de la réponse lymphocytaire T et B du donneur et des cellules présentatrices d'antigène qui aboutissent à des atteintes tis-

sulaires inflammatoires et fibrosantes. Le score NIH permet de catégoriser la GVHD chronique en légère, modérée ou sévère en fonction de la sévérité de l'atteinte et du nombre d'organes atteints (1, 2). On parle de syndrome de chevauchement (overlap) lorsque des symptômes de GVHD aiguë et chronique coexistent (1, 2). Le diagnostic est essentiellement clinique mais une biopsie est souvent requise pour le confirmer (1, 2).

Le traitement de première ligne de la GVHD est la corticothérapie, locale ou systémique en fonction de l'organe atteint et de la sévérité de l'atteinte (1, 2, 10). En cas de cortico-résistance (survenant dans 30 % des cas), plusieurs stratégies sont possibles avec, le plus souvent, l'utilisation des mêmes médicaments immunosuppresseurs que ceux utilisés pour la prophylaxie, la réalisation de photophérèses extracorporelles ou l'utilisation d'anticorps anti-TNF (1, 2). Plus récemment, l'utilisation d'inhibiteurs de Janus kinase (ruxolitinib) a montré une efficacité dans le traitement de la GVHD aiguë cortico-résistante, mais aussi de la GVHD chronique (1, 2, 10).

À LONG TERME

Il existe de nombreuses complications possibles à long terme de la greffe nécessitant un suivi régulier des patients. Tout d'abord, l'apparition de néoplasies secondaires, suite au traitement de radio-chimiothérapie et suite à l'immunosuppression, nécessite des dépistages réguliers (gynécologie, sénologie, dermatologie, thyroïdologie) (1, 7). Fréquemment, une surcharge martiale secondaire aux multiples transfusions reçues peut être présente, nécessitant la réalisation de saignées (1, 7). Les toxicités potentielles liées à la GVHD et à l'immunosuppression peuvent nécessiter des suivis réguliers chez différents spécialistes (ophtalmologue, pneumologue, cardiologue,...) (1).

Suite aux radio-chimiothérapies reçues, particulièrement dans le cas de conditionnements myéloablatifs, la fertilité est souvent altérée en post-greffe, nécessitant une cryopréservation d'ovocytes ou de sperme en pré-greffe, selon les souhaits du patient (1, 7).

INFECTION À SARS-CoV-2

L'épidémie à SARS-CoV-2 représente un nouveau défi et nécessite d'adapter les soins des patients allogreffés. Lors des deux premières vagues, près de 800 infections ont été répertoriées chez les patients allogreffés dans

24 pays différents. La mortalité à 6 semaines était de 25 % lors de la première vague d'infection, s'améliorant à un peu moins de 20 % lors de la deuxième vague, mais restant bien supérieure à celle de la population générale atteinte de COVID (11).

Les mesures de prévention sont essentielles, telles que les mesures d'hygiène adéquates, la distanciation sociale, le port du masque, le dépistage, l'isolement des patients et du personnel soignant infectés (11).

Les greffes non urgentes ont dû être postposées. L'accessibilité au donneur a été plus difficile suite aux fermetures des frontières et au risque d'infection du donneur (11).

Actuellement, il n'y a pas assez de données pour obtenir des recommandations thérapeutiques chez les patients allogreffés. La corticothérapie a montré un avantage sur la mortalité chez les patients non immunodéprimés, mais les données manquent chez les patients immunodéprimés. Il n'y a pas non plus de données spécifiques aux allogreffés pour les autres traitements (11).

La vaccination est fortement recommandée chez les patients immunodéprimés même si elle risque d'être moins efficace et bien qu'il n'y ait aucune donnée concernant l'efficacité des vaccins chez les patients allogreffés. Tant les vaccins à ARNm que les vaccins à adénovirus peuvent être administrés. La vaccination ne doit pas être débutée avant au moins 3-6 mois post-greffe pour avoir une chance d'être efficace (12).

ET AU CHU DE LIÈGE ?

Les premières greffes réalisées au CHU de Liège datent de 1982, année lors de laquelle 5 allogreffes avaient été réalisées. La première autogreffe a été faite en 1986. Les conditionnements réduits ont été débutés à partir 1999. Depuis, le nombre de greffes n'a cessé d'augmenter.

En 2000, 72 greffes ont été réalisées dont 29 allogreffes (14 avec un conditionnement MA et 15 avec un conditionnement réduit) ainsi que 43 autogreffes. En 2019, le nombre total de greffes était de 102 avec presque autant d'allogreffes (n = 50) que d'autogreffes (n = 52) (Figure 2). La proportion entre les donneurs familiaux et non familiaux a également évolué avec le temps, avec une majoration progressive des donneurs non familiaux : en 2000, 21 donneurs familiaux pour 8 non familiaux et en 2019, 20 donneurs familiaux pour 30 non familiaux (Figure 3). Les conditionnements réduits sont de plus en plus

Figure 2. Nombre d'allogreffes et d'autogreffes réalisées annuellement au CHU de Liège entre 1982 et 2020.

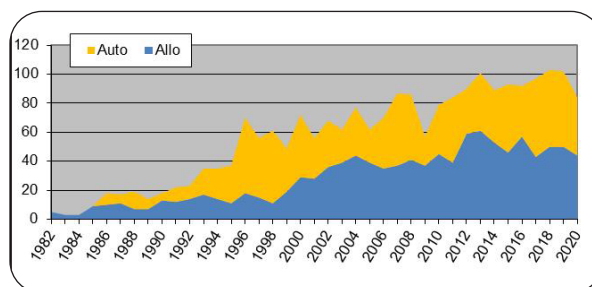
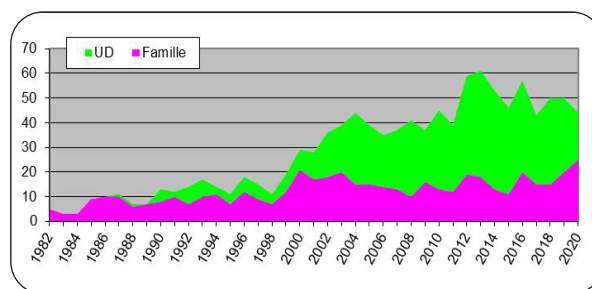


Figure 3. Nombre de greffes familiales et non familiales (UD) réalisées annuellement au CHU de Liège entre 1982 et 2020.



importants, comparativement aux conditionnements myéloablatifs.

Le CHU de Liège est, après l'UZ Leuven, le 2^{ème} Centre belge pour les greffes de cellules souches hématopoïétiques. Qualitativement également, les résultats obtenus chez nos patients sont classés dans les meilleurs de Belgique, notamment pour les taux de survie obtenus. Enfin, le CHU est le Centre le plus performant de Belgique en termes de recherche clinique et de laboratoire et cela est attesté par le très grand nombre de publications dont ses médecins sont auteurs ou co-auteurs.

CONCLUSION

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est une option thérapeutique curative pour de nombreuses maladies hématologiques cancéreuses et non cancéreuses. Le développement des greffes haplo-identiques permettant d'avoir un donneur disponible pour presque tous les patients et la réduction de l'intensité des conditionnements, permettent de proposer l'allogreffe à un nombre de plus en plus important de

patients, d'âge plus avancé et présentant plus de comorbidités. De nouvelles stratégies de traitement immunosuppresseur apparaissent, permettant d'espérer un meilleur contrôle de la maladie du greffon qui reste encore l'une des complications entraînant le plus de morbidité et de mortalité après la greffe. La prophylaxie infectieuse évolue également, permettant une réduction significative des complications infectieuses.

Ces différentes stratégies, en constante évolution, permettent d'améliorer la qualité de vie du patient, de réduire la morbidité et la mortalité post-greffe et d'améliorer le contrôle de la maladie hématologique. Le CHU de Liège est à la pointe dans ces développements.

BIBLIOGRAPHIE

1. Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, Fondation José Carreras, editors. The EBMT handbook. Hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies. *Springer Open*, 2019. ISBN 978-3-030-02277-8.
2. Gregoire C, Beguin Y, Baron F, et al. Mesenchymal stromal cell-based immunomodulation in graft-versus-host disease and Crohn's disease. Thèse de doctorat. Uliège (2020).
3. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, et al. Defining the intensity of conditioning regimens : working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2009;**15**:1628-33.
4. Duarte RF, Labopin M, Bader P, et al. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders : current practice in Europe. *Bone Marrow Transplantation* 2019;**54**:1525-52.
5. Passweg JR, Labopin M, Bader P, et al. The EBMT activity survey on hematopoietic-cell transplantation and cellular therapy 2018. CAR-T's come into focus. *Bone Marrow Transplant* 2020;**55**:1604-13.
6. Sugita, J. HLA-haploidentical stem cell transplantation using posttransplant cyclophosphamide. *Int J Hemato* 2019;**110**, 30-38.
7. Corman T, Karlin L. *Hématologie Onco-hématologie*. Elsevier Masson. 2011. ISBN: 978-2-294-09507-8.
8. Williams L, Cirrone F, Cole K, et al. Post-transplantation cyclophosphamide. From HLA-haploidentical to matched-related and matched-unrelated donor blood and marrow transplantation. *Front Immunol* 2020;**11**:636.
9. El Helou, Guy, Raymond R Razonable. Letermovir for the prevention of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients : an evidence-based review. *Infection drug resistance* 2019;**12**:1481-91.
10. Zeiser R, Von Bubnoff N, Butler J, et al. Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory acute Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med* 2020;**382**:1800-10.
11. Coronavirus disease COVID-19 : EBMT recommendations version 15, February 17, 2021.
12. EBMT recommendations : COVID-19 vaccines. Version 5.0, February 21, 2021.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr J. Narinx, Service d'Hématologie, CHU de Liège, Belgique.
Email : Justine.narinx@student.uliege.be