

2017 © Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle.



QUELLE COMPATIBILITÉ EN 2017 POUR LA GREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES ?

Xavier LAFARGE

EFS Aquitaine Limousin

2017 © Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle.

GENERALITES

Principales indications des alloGCSH

- ➔ LAM ou LAL de mauvais pronostic en 1ère RC ou en rechute (après chimio de rattrapage)
- ➔ Lymphomes et Myélomes = indications très discutées (habituellement après 2 ou 3 rechutes)
- ➔ Aplasies médullaires et déficits constitutionnels (déf immunitaires, drépanocytoses...)

BASES DE L'HISTOCOMPATIBILITE DES ALLOGCSH

Similitudes avec les transfusions et les transplantations d'organes:

- Un certain niveau de compatibilité au niveau d'antigènes polymorphes: HLA
- Une absence d'Ac contre les Ag différents du greffon
sinon risque de rejet: aplasie si cond myéloablatif
reconstitution autologue si cond atténué

Particularités/différences des alloGCSH:

Le Système ABO: non/peu pris en compte même s'il a un impact (changement de groupe)

Système immunitaire dominant: celui du greffon: donc le phénomène de rejet cible majoritairement le patient: Graft versus Host Disease (complication immunologique majeure)

Support de la GVH: cellules T à vie longue

Gravité de l'erreur dans la compatibilité: GVH sévère et décès du patient, qui ne peut être évité que par une seconde greffe compatible faite en urgence

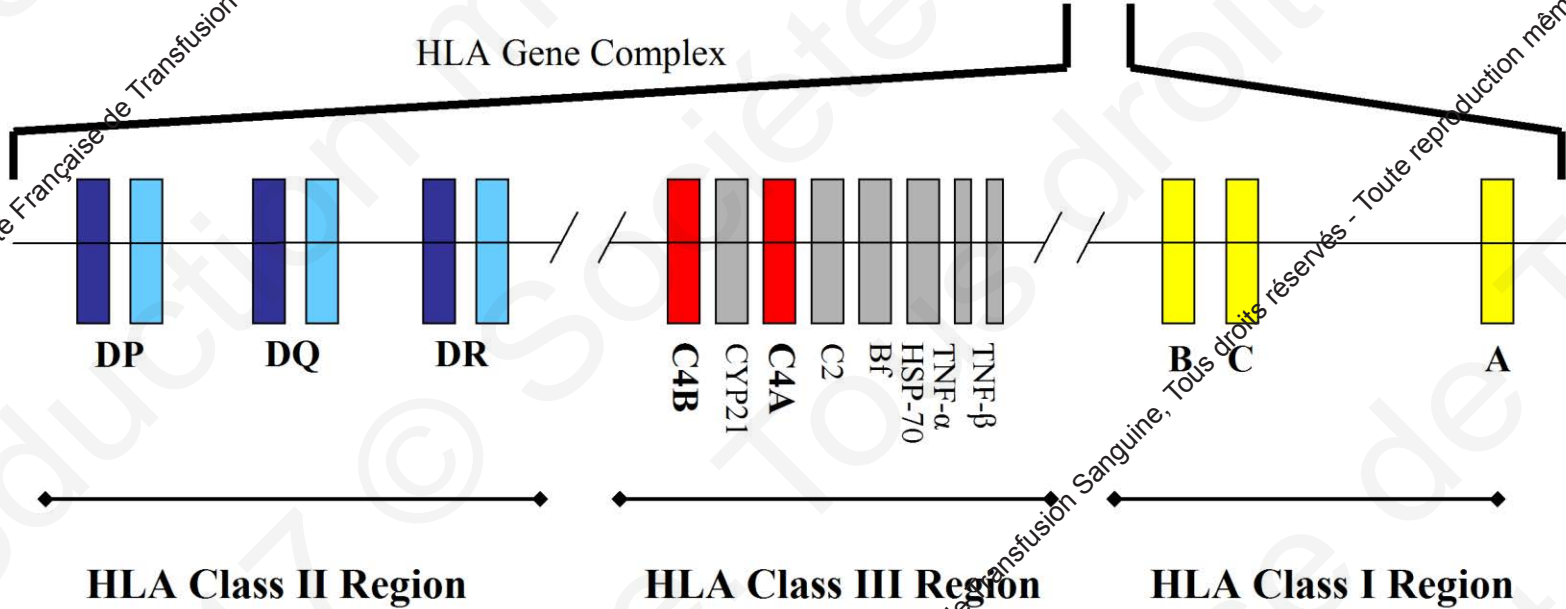
Effet anti leucémique: (GVL) Immunothérapie

LE SYSTÈME HLA

Chromosome 6

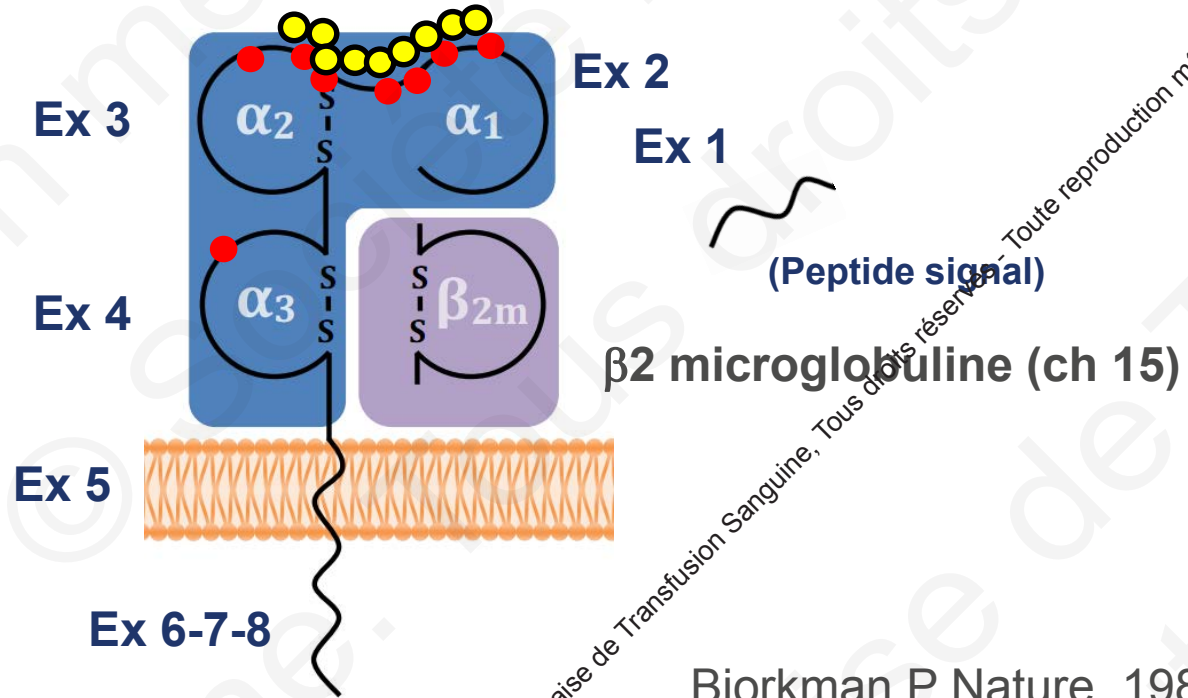


HLA Gene Complex



MOLECULES HLA DE CLASSE I

● : Positions polymorphes

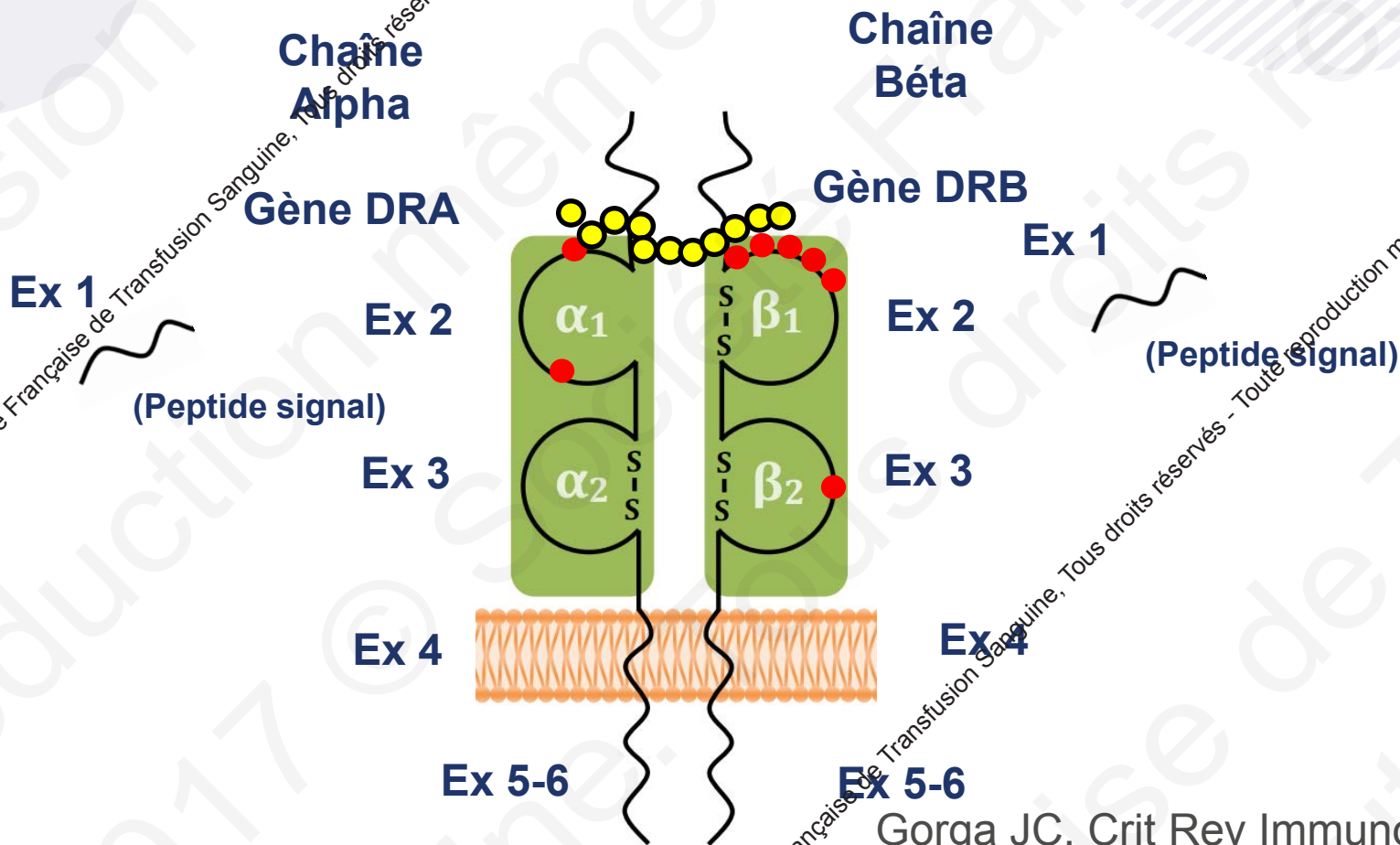


Bjorkman P Nature, 1987

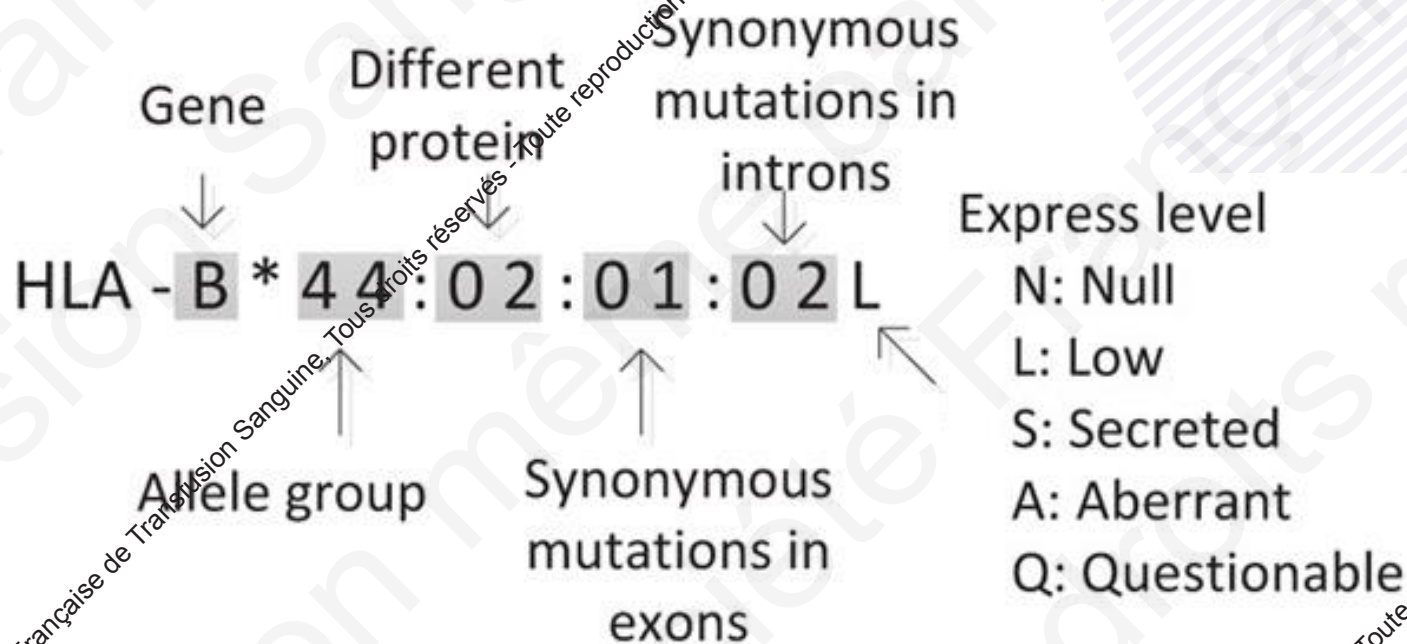
MOLECULES HLA DE CLASSE II

Exemple: DRB

● : Positions polymorphes



RESOLUTIONS ET DIGITS



Résolution générique ou 2 digits: proche de la spécificité antigénique

Résolution 4 digits

Haute résolution: polymorphismes concernant uniquement les domaines impliqués dans la présentation du polypeptide (Ex2-3 pour classe I et Ex2 pour classe II) + exclusion des allèles nuls (quelque soit le polymorphisme en cause)

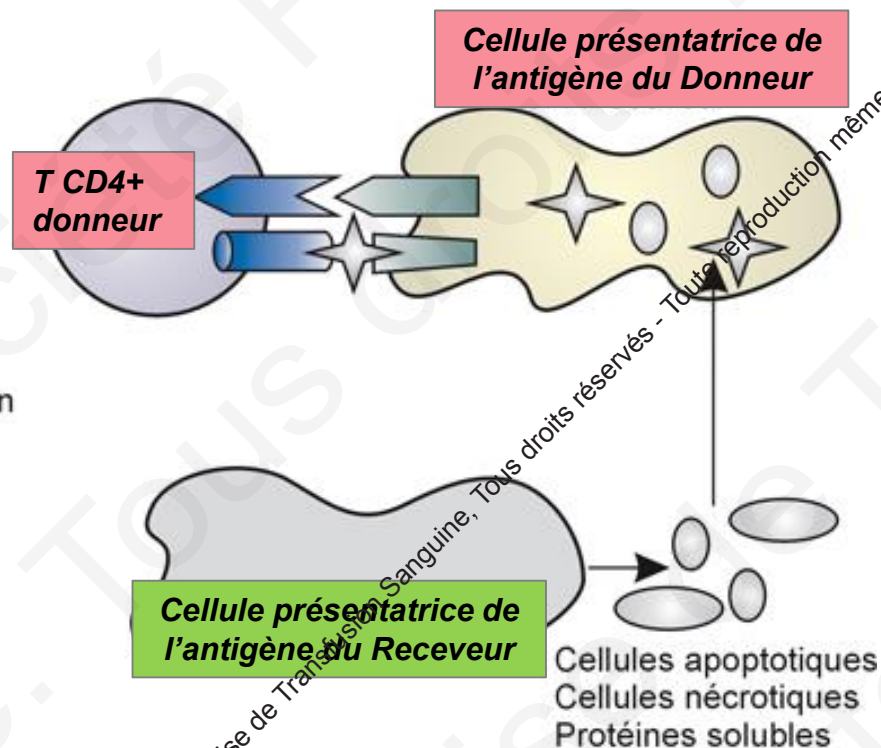
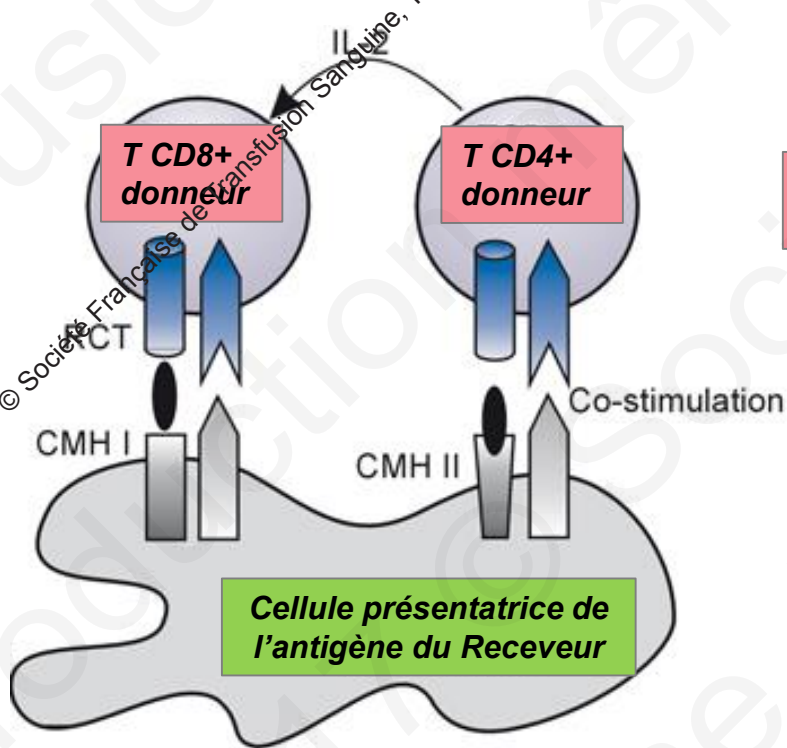
Pour alloGCSH: on exige la compatibilité à HR ou 4D

RECONNAISSANCE DIRECTE ET INDIRECTE (SENS GVH)

Par les cellules T du donneur

Directe
Via le HLA du Releveur

Indirecte
Via le HLA du Donneur



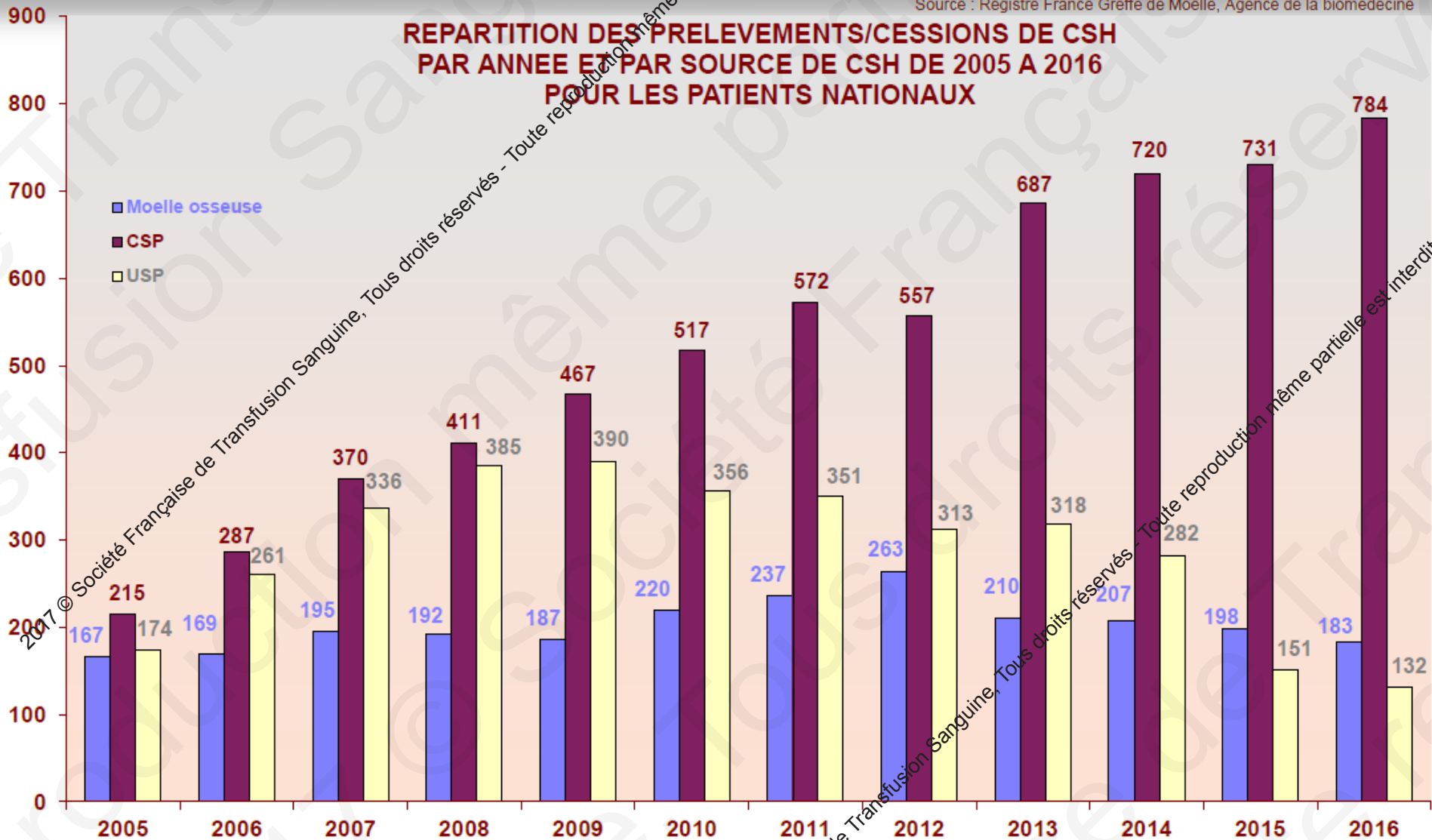
L'ALLOGCSH COMME IMMUNOTHERAPIE ANTI-CANCEREUSE

EFFET « GRAFT VERSUS LEUKEMIA »

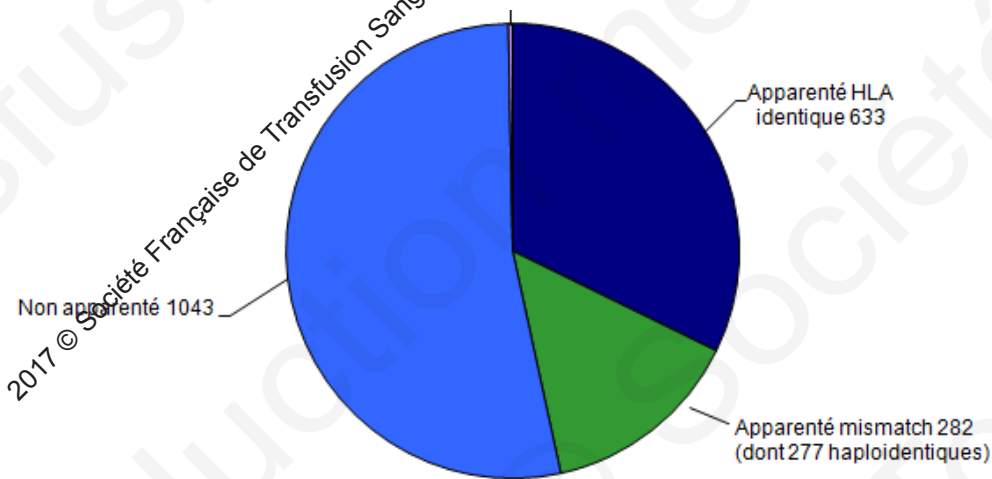
- à la base de l'efficacité de la greffe dans les hémopathies malignes
- lié à la GVH, qui est associée à un plus faible risque de rechute
- Induit par les molécules HLA incompatibles
- induit par le polymorphisme d'antigènes mineurs spécifiques de tissus (par ex la MO) présenté par des molécules HLA identiques, dirigée contre un tissu seulement
- induit par des antigènes de tumeurs (néo Ag ou Ag d'expression dérégulée) présenté par des molécules HLA identiques: plus spécifiquement dirigé contre les cell tumorales

REPARTITION DES PRELEVEMENTS/CESSIONS DE CSH PAR ANNEE ET PAR SOURCE DE CSH DE 2005 A 2016 POUR LES PATIENTS NATIONAUX

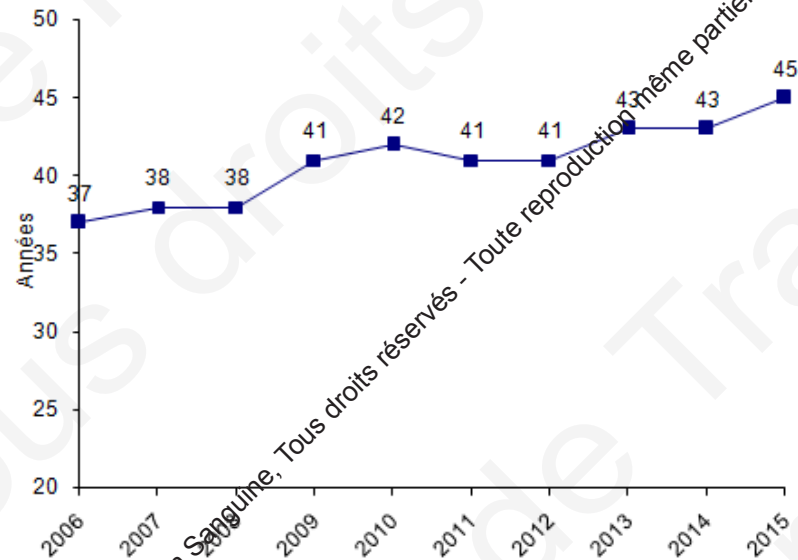
■ Moelle osseuse
■ CSP
■ USP



Répartition des alloGCSH selon le type de donneur

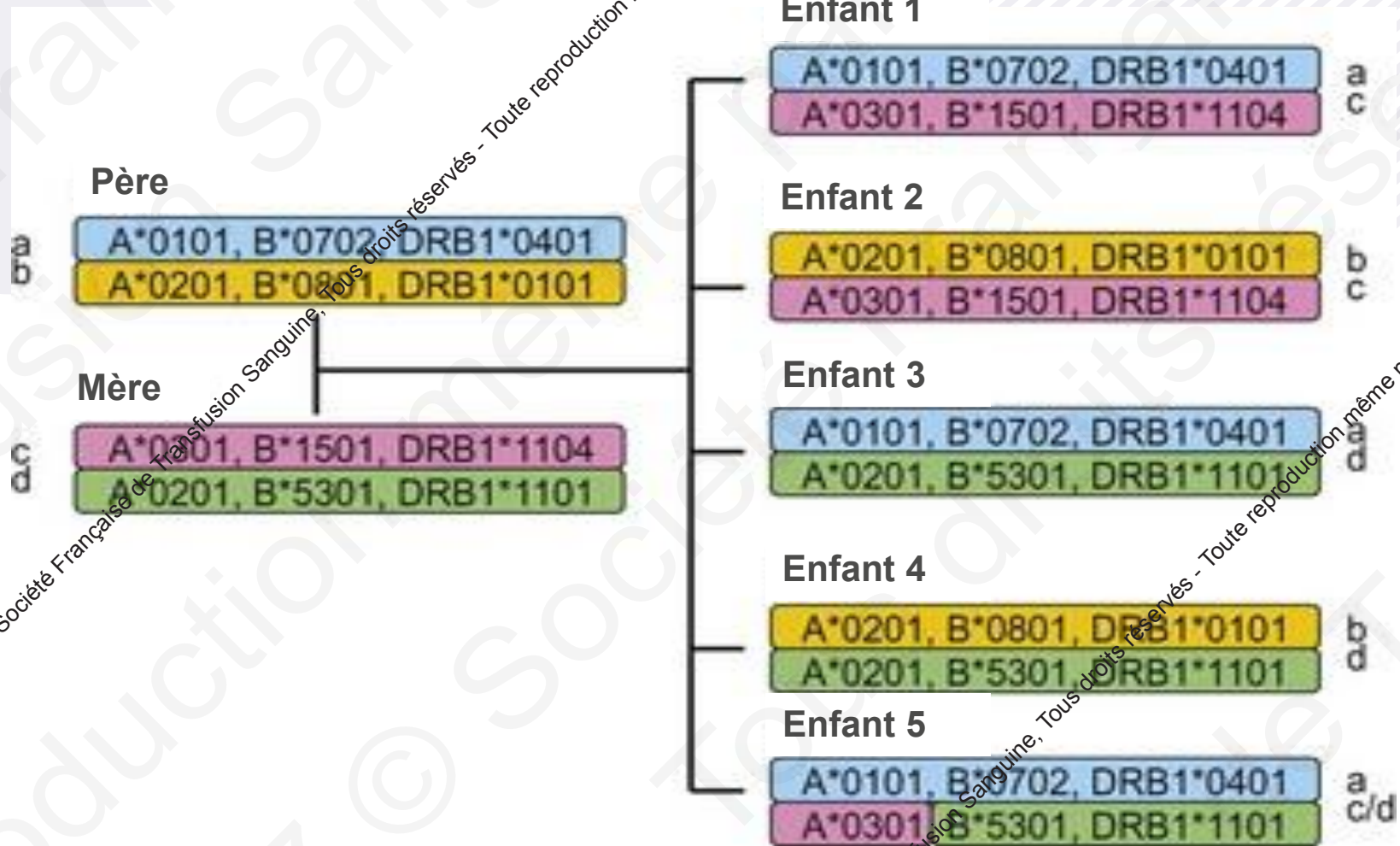


Evolution de l'âge moyen des patients greffés



LES DONNEURS FAMILIAUX GENO-IDENTIQUES

TRANSMISSION DES HAPLOTYPES HLA PARENTAUX



Probabilité théorique de 1/4 d'avoir un individu HLA génomique identique à un patient

EN REALITE BEAUCOUP MOINS (1)

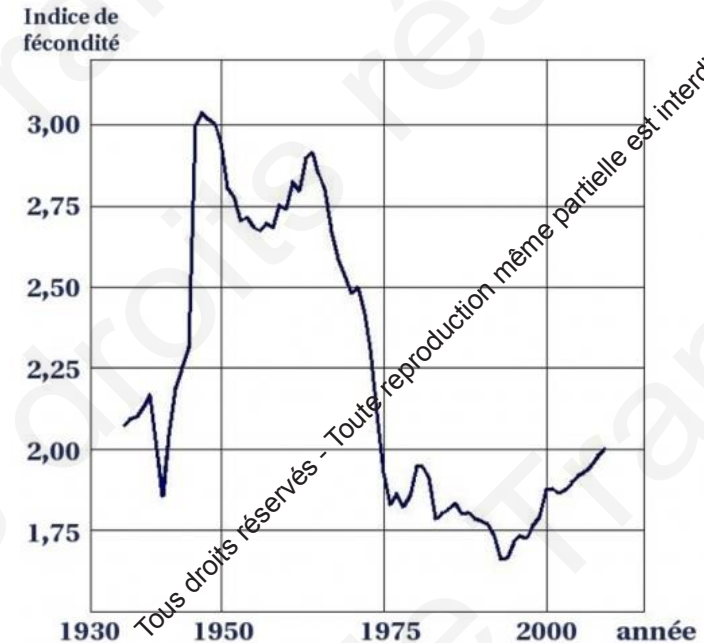
Demographie et évolution de l'indice de fécondité

Impacte surtout les Patients pédiatriques et jeunes adultes (≤ 40 ans): fratries peu Nombreuses

Exception: familles originaires de pays n'ayant pas encore eu de transition démographique

Patients « Papy boomers »: fratries plus étendues mais impactés par l'âge et la morbidité des donneurs potentiels qui constituent des CIM (cancers, pathologies cardio vasculaires...)

Chances réelles sont plus grandes pour les patients Entre 40 et 55 ans environ



EN REALITE BEAUCOUP MOINS (2)

CONTEXTE SOCIÉTAL ET INTERNATIONAL

Mobilités professionnelles, individualisme

**perdus de vue, absence de contact
conflits familiaux**

Migrations de population

patients étrangers isolés avec famille injoignable

(parfois difficultés supplémentaires pour trouver un DNA en raison du fond génétique du patient)

D'où la nécessité de recourir fréquemment à des donneurs non apparentés

CAS PARTICULIERS

PARTAGE D'HAPLOTYPES ENTRE PARENTS

Consanguinité ou haplotype fréquent: haplotype commun entre les parents
Un parent peut être identique à son enfant

CROSSING OVER

Si présent chez le patient: pas de donneur géno-identique

DONNEURS MINEURS

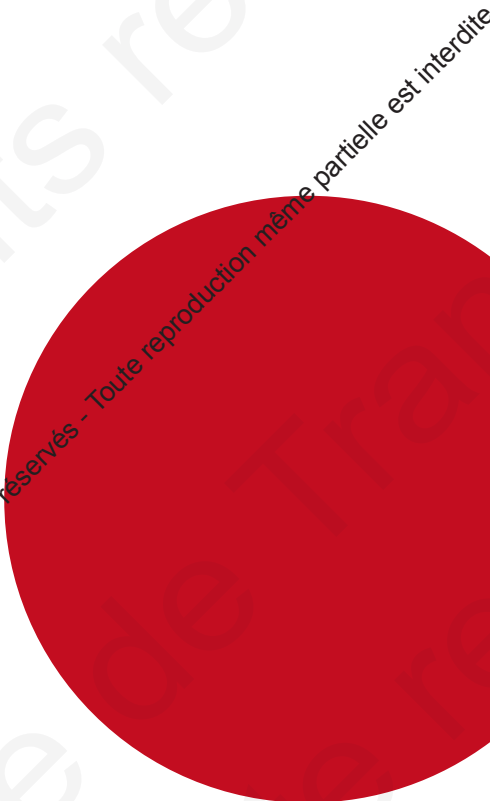
Pour les patients pédiatriques: comité d'experts, uniquement MO

JUMEAUX VRAIS

Donneurs identiques pour tout le matériel génétique: pas d'incompatibilité HLA mais pas non plus sur les systèmes mineurs: pas de GVL

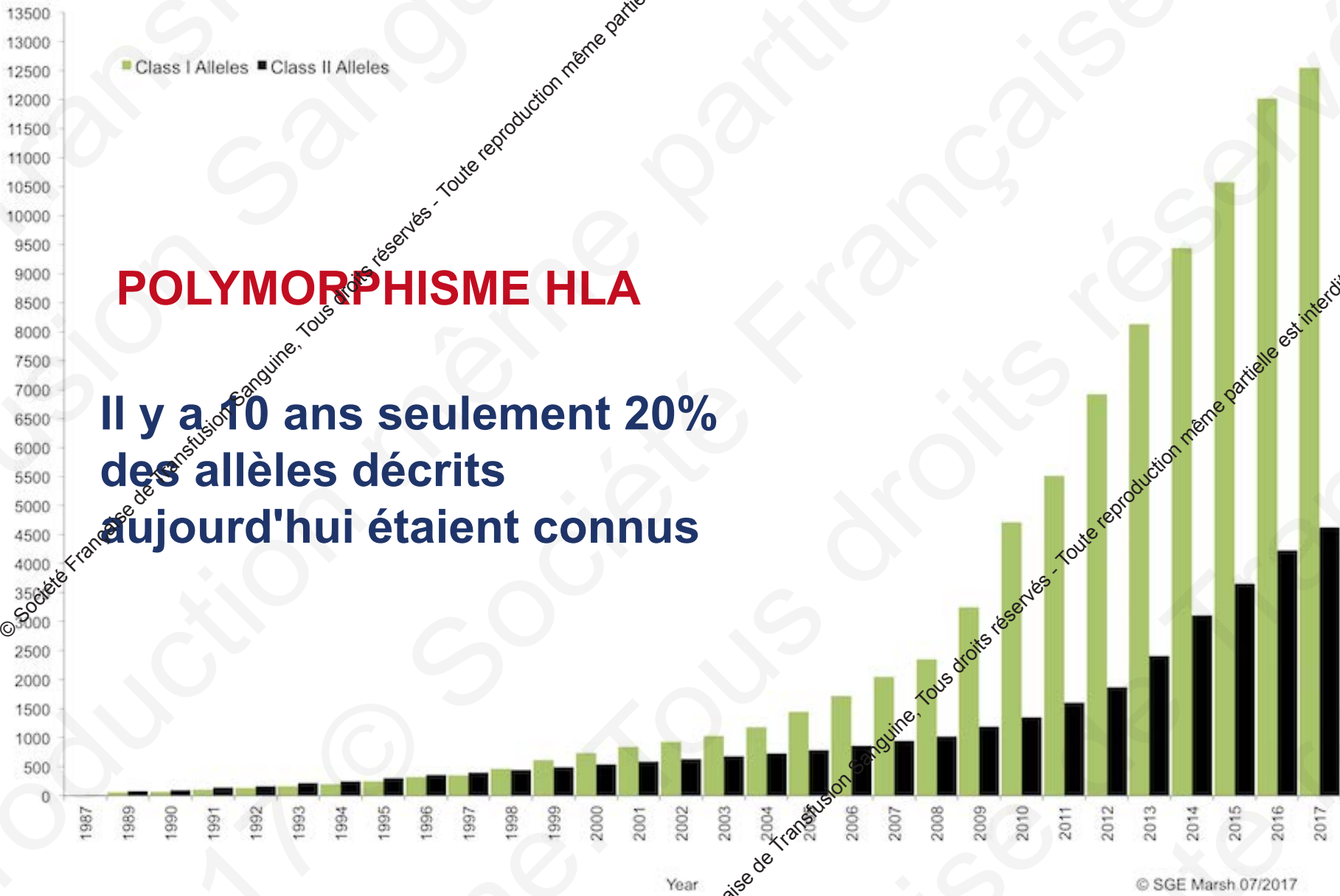
2017 © Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle.

LES DONNEURS NON APPARENTES (DNA)



POLYMORPHISME HLA

Il y a 10 ans seulement 20%
des allèles décrits
aujourd'hui étaient connus



© SGE Marsh 07/2017

DONNEURS NON APPARENTES

1 chance /1 000 000 que deux individus NA soient HLA identiques !!!

Nécessité d'entretenir des registres internationaux de DNA volontaires pour disposer de donneurs en l'absence de donneurs familiaux

Démarche initiée dans le début des années 80

FGM: 270 000

Dans le monde: 29 millions

environ 1 prélevé/an pour 1000 inscrits

Problématique: économique et sociologique dans un contexte de collaboration/ »concurrence » entre les registres

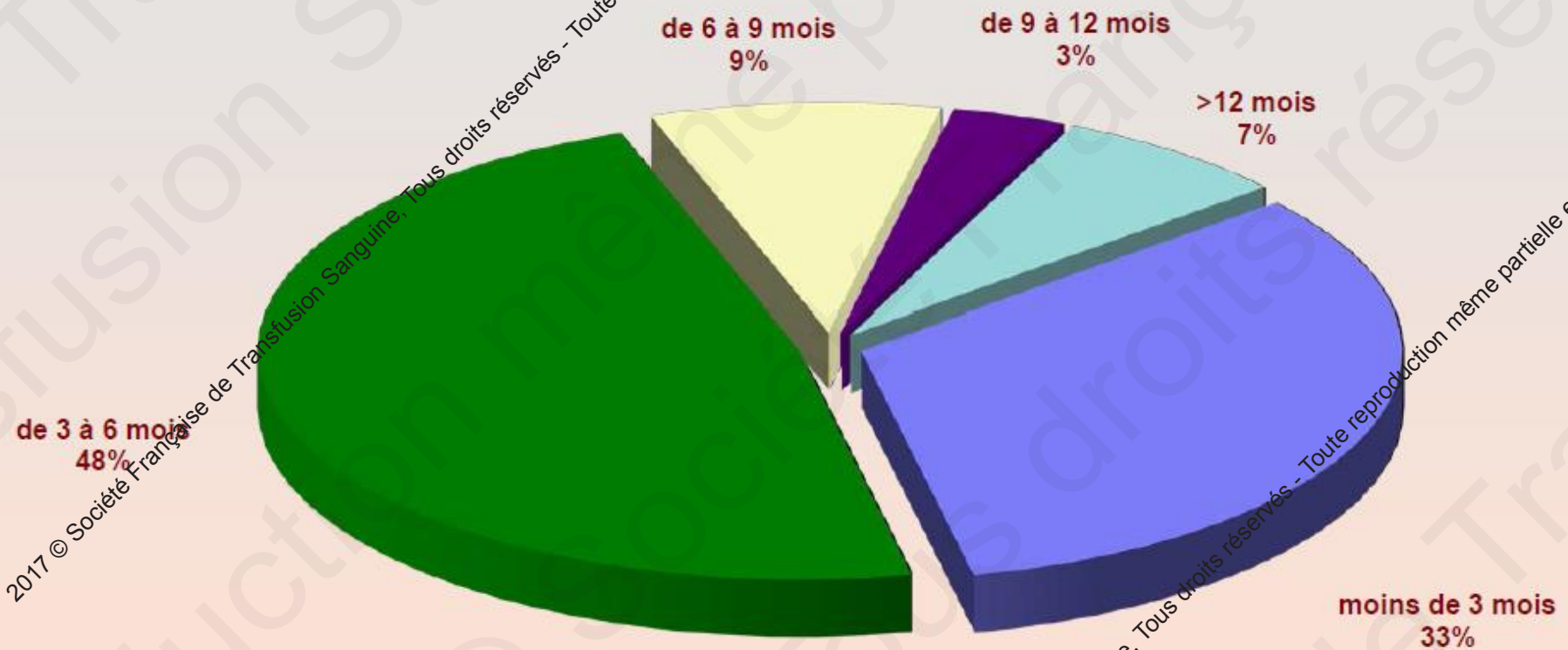
PROBLEMATIQUES RENCONTREES

typages de masse faits pour les inscriptions de DVMO ont été faites en résolution générique:

-> Nécessité de faire des typages complémentaires alléliques (les individus identiques en résolution générique ne sont pas forcément identiques en haute résolution/4 digits)

NB: Logiciel Easymatch: estime la probabilité d'avoir des DNA en fonction de la fréquence des haplotypes, en fonction des incompatibilités acceptées: aide importante à la démarche de recherche de DNA (demande de typages 4D et envois sanguins)

DELAI ENTRE L'INSCRIPTION ET LE PRELEVEMENT PATIENTS AYANT BENEFICIE D'UN GREFFON ISSU DE DONNEUR EN 2016 N = 967



Délai médian: 128 jours (4,1 mois)

DONNEURS NON APPARENTÉS: INCOMPATIBILITES PERMISES

Locus ABC DRB1 DQB1:

DNA 10/10 en 4 Digits: résultats semblables aux allo avec donneurs génoidentiques

9/10 (DQB1mm) > 9/10 avec mm sur autres locus

Si plusieurs D 9/10 possibles, préférer:

- mm permisifs

C*03:03/03:04, DRB1*11:01/11:04, DQB1*03:01/03:02

- mm en dehors de la poche à peptide

B*44:02/44:27, DRB1*14:01/14:54

- mm dans le sens HVG (R homozygote/D hétéro)

Autres locus:

Éviter de cumuler plus de 2 mm sur les DRB3/4/5, DQB1 and DPB1

Pour les pathologies non malignes: éviter les mm DPB1.

Autres critères:

Sexe: éviter F → H

CMV: éviter CMV+ → CMV- mais aussi CMV- → CMV+

ABO: éviter les incomp majeures

Des DNA de plus en plus compatibles

Matching ALLELIQUE /10	ANNEE 2014					
	Adultes		Enfants		Total Patients	
	N = 832	%	N = 95	%	N = 927	%
10/10	656	78,8%	71	74,7%	727	78,4%
9/10	170	20,4%	23	24,2%	193	20,8%
mismatch						
A allélique	11	6,5%	3	13,0%	14	7,3%
A antigénique	11	24,1%	12	52,2%	53	27,5%
B allélique	9	5,3%	1	4,3%	10	5,2%
B antigénique	14	8,2%	3	13,0%	17	8,8%
C allélique	14	8,2%	1	4,3%	15	7,8%
C antigénique	47	27,6%	1	4,3%	48	24,9%
DQB1 allélique	14	8,2%	1	4,3%	15	7,8%
DQB1 antigénique	14	8,2%	0,0%		14	7,3%
DRB1 allélique	6	3,5%	1	4,3%	7	3,6%
08/10	6	0,7%	1	1,1%	7	0,8%
mismatch						
A antigénique et C allélique	1					
A antigénique et DQB1 allélique	1					
A allélique et DQB1 antigénique	1					
A antigénique et C antigénique	1					
B antigénique et DQB1 allélique	1					
C antigénique et DQB1 allélique			1			
C antigénique et DRB1 allélique	1					
SOUS-TOTAL	832		95			
TOTAL PATIENTS			927			

Source : Registre France Greffe de Moelle, Agence de labiomédecine

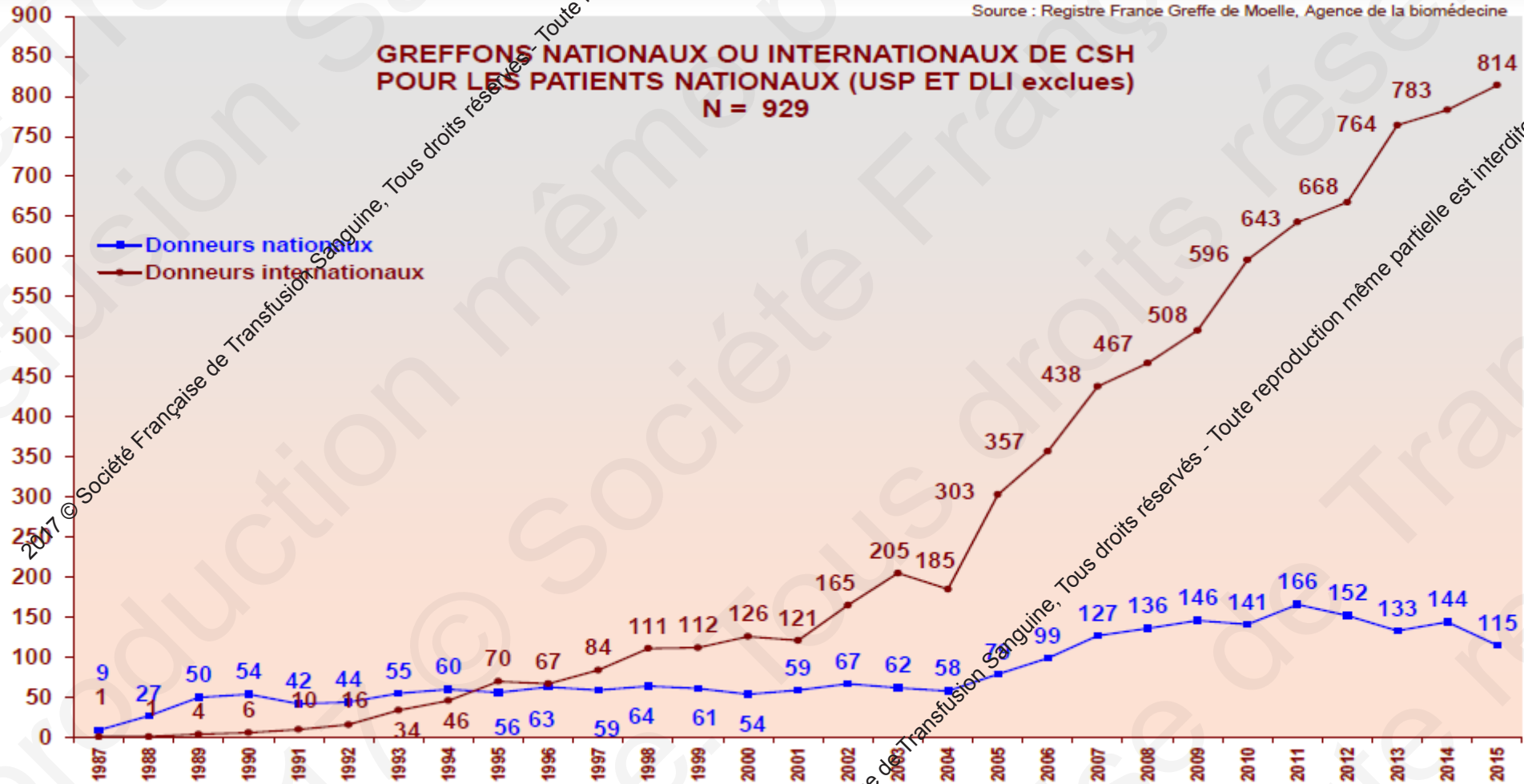
Matching ALLELIQUE /10	ANNEE 2015					
	Adultes		Enfants		Total Patients	
	N = 828	%	N = 101	%	N = 929	%
10/10	679	82,0%	77	76,2%	756	81,4%
9/10	141	17,0%	22	21,8%	163	17,5%
mismatch						
A allélique	6	4,3%	1	4,5%	7	4,3%
A antigénique	49	34,8%	11	50,0%	60	36,8%
B allélique	5	3,5%	2	9,1%	7	4,3%
B antigénique	11	7,8%	3	13,6%	14	8,6%
C allélique	13	9,2%	0		13	8,0%
C antigénique	38	27,0%	3	6,6%	41	25,2%
DQB1 allélique	9	6,4%	1	4,5%	10	6,1%
DQB1 antigénique	9	6,4%			9	5,3%
DRB1 allélique	1	0,7%			1	0,6%
08/10	8	1,0%	2	2,0%	10	1,1%
mismatch						
2 C antigénique	2					
A allélique et A antigénique						
A allélique et B allélique	1					
A antigénique et B allélique	1					
A antigénique et C allélique	2					
A antigénique et DQB1 antigénique			1			
B allélique et C antigénique	1					
B antigénique et C allélique			1			
SOUS-TOTAL	828		101			
TOTAL PATIENTS			929			

Source : Registre France Greffe de Moelle, Agence de la biomédecine

FGM: 1% des DNA mais 14% des donneurs recrutés pour les patients nationaux

Source : Registre France Greffe de Moelle, Agence de la biomédecine

GREFFONS NATIONAUX OU INTERNATIONAUX DE CSH POUR LES PATIENTS NATIONAUX (USP ET DLI exclues)
N = 929



DONNEURS FAMILIAUX HAPLO IDENTIQUES

GREFFE SEMI INCOMPATIBLE: COMMENT EST CE POSSIBLE ? EN ATTENUANT LA REPONSE ALLOGENIQUE

1-Déplétion T ex vivo + mégadose de cellules CD34+:

mais mauvaise reconstitution immunitaire: mortalité sans rechute + élevée (inf lymphomes...)

Historiquement: déplétion T, puis Tri positif CD34

variantes: déplétion en $T\alpha\beta$, inj de CTL anti viraux, gène suicide, inj de quantité faible de CD3, etc...

2-GIAC (Chine)

GCSF, Intensified Isupp postTx, ATG, Combinaison MO+CSP (aGVH et cGVH plus élevées); amélioration: MO seule +basiliximab (Ac anti IL2R α)

3-greffon non manipulé mais déplétion des T alloréactifs in vivo

High dose PTCy: 50 mg/kg à J+3 et J+4

mycophenolate mofetil + tacrolimus jusqu'à J30 et J180 respectivement

Quels donneurs haplo identiques ?

FRERES ET SŒURS: probabilité théorique de 50%

reste barrière des CIM pour les fratries âgées

ASCENDANTS ET DESCENDANTS:

Parents (patients pédiatriques et jeunes adultes)

**Enfants majeurs (patients > 50 ans en général)
(problème des patientes immunisées contre leurs enfants)**

**Enfants mineurs: intérêt limité: soit parents haplo soit USP
nécessite comité d'experts; uniquement MO**

COUSINS...

Critères de choix du meilleur donneur haplo ?

Question qui se pose plus fréquemment que pour les donneurs géno identiques car D haplo plus nombreux

Chang et al. Journal of Hematology & Oncology (2016) 9:35 (Review)

Pour les GIAC:

Age du donneur: Donneurs jeunes Meilleure survie sans rechute, moins de GVH

Sexe: F: plus de GVH II-IV

Liens de parenté: Père vs les mères: moins de GVH, meilleure survie

Enfants vs les fratries: moins de GVH

Sœurs les plus âgées vs les pères: survie moins bonne

ABO

Incompatibilités majeures pour les moelles nécessitent un ficoll: la baisse de cellularité expose à la non prise

GIAC: $< 2.10^6$ CD34/kG: reconstitution plaquettaire différée

Pour les CyPT: peu de données

Seul critère sans ambiguïté: récuser un D ciblé par les Ac anti HLA du R (risque de rejet), notamment si plusieurs Ac ou si MFI importante

nombre d'incompatibilités entre D et R: pas d'impact

Avantages de l'alloGCSH Haploidentique

- Par rapport aux allo génoidentiques

Compatibilité HLA moins stricte: permet de sélectionner des DIF en l'absence de DIF génoidentiques (Aug du nombre de donneurs potentiels)

- Par rapport aux allo phénoïdentiques

Rapidement disponible (permet des greffes urgentes)

Cout du greffon réduit

typages rares vs les DNA des registres: minorités ethniques

- Par rapport aux USP

Cout réduit, Richesse cellulaire, Possibilité de 2nd greffe ou DLI

- Par rapport aux allo haplo T déplétés *ex vivo*

Déplétion *in vivo* sélective des clones alloréactifs. Conservation de l'immunité dans une certaine mesure

→ Inconvénients

- **Contexte psychologique lié à la relation affective** (en particulier ascendant-descendant)
- Si échec du protocole de prévention de la GVH: **GVH sévère**
- **Augmentation de la mortalité sans rechute** (infections...)
- **Plus grand risque de rejet en particulier si** le greffon est la cible d'Ac anti HLA présents chez le Receveur (**patientes immunisées contre leurs enfants+++**)

2017 © Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle.

UNITES DE SANG PLACENTAIRE

QUELLE COMPATIBILITE ? QUELLE CELLULARITE ?

Recommandations SFGMTC (Michel G et al.. Pathol Biol 2013;61:147–8)

HLA-A et B au niveau antigénique

HLA-DRB1 resolution 4 digits

préférer une identité DRB1

éviter double mismatch DRB1 ou C + DRB1

Si choix entre plusieurs USP 5/6 ou 6/6 UCB, rechercher USP HLA-C identique (mortalité liée à la greffe plus faible)

Sens de l'incompatibilité (GVH ou HVG): pas de données consolidées

Maladies malignes: HLA 4–5/6: CNT > $3 \times 10^7/\text{kg}$

HLA 6/6: CNT > $2.5 \times 10^7/\text{kg}$

Maladies non malignes: HLA 4–6/6 CNT > $4 \times 10^7/\text{kg}$

CNT avant décongélation

Cellules CD34+ ? moins fiable surtout pour les USP anciennes ?
double plateforme vs simple plateforme ?

PLACE DE LA COMPATIBILITÉ 4 DIGITS ?

Eapen, et al.. Blood, 2014;123:133–40.

Compatibilité 4D pour HLA-A, B, C, DRB1 locis,
patients pédiatriques, hémopathies malignes, simples greffes

Par rapport aux USP 8/8 (indépendamment de l'âge et de la richesse):

- Reconstitution héματο (PN) plus lente avec USP 3–5/8 UCB
- Mortalité sans rechute plus grande avec USP 3–7/8 UCB

Nouveaux critères proposés pour les patients pédiatriques (simples greffes)

Michel G. Recommandations de la Société française des Cancers de l'enfant; 2016.

HLA 5–8/8 UCB:

Pour les USP 5/8,

CNT > 3 × 10⁷/kg

CNT > 5 × 10⁷/kg est mieux

ATG pour prévention de l'AGVHD

Au delà de 60 kg, difficultés à trouver une USP unique respectant les critères

Doubles greffes:

HLA 4–6/6 CNT > 4 × 10⁷/kg

USP1 > 2.0 × 10⁷/kg

USP2 > 1.5 × 10⁷/kg

Compatibilité entre R et USP à favoriser vs entre les USP

Compatibilité entre les USP: 4–6/6

1 seule USP assure à terme la reconstitution hématopoïétique à long terme

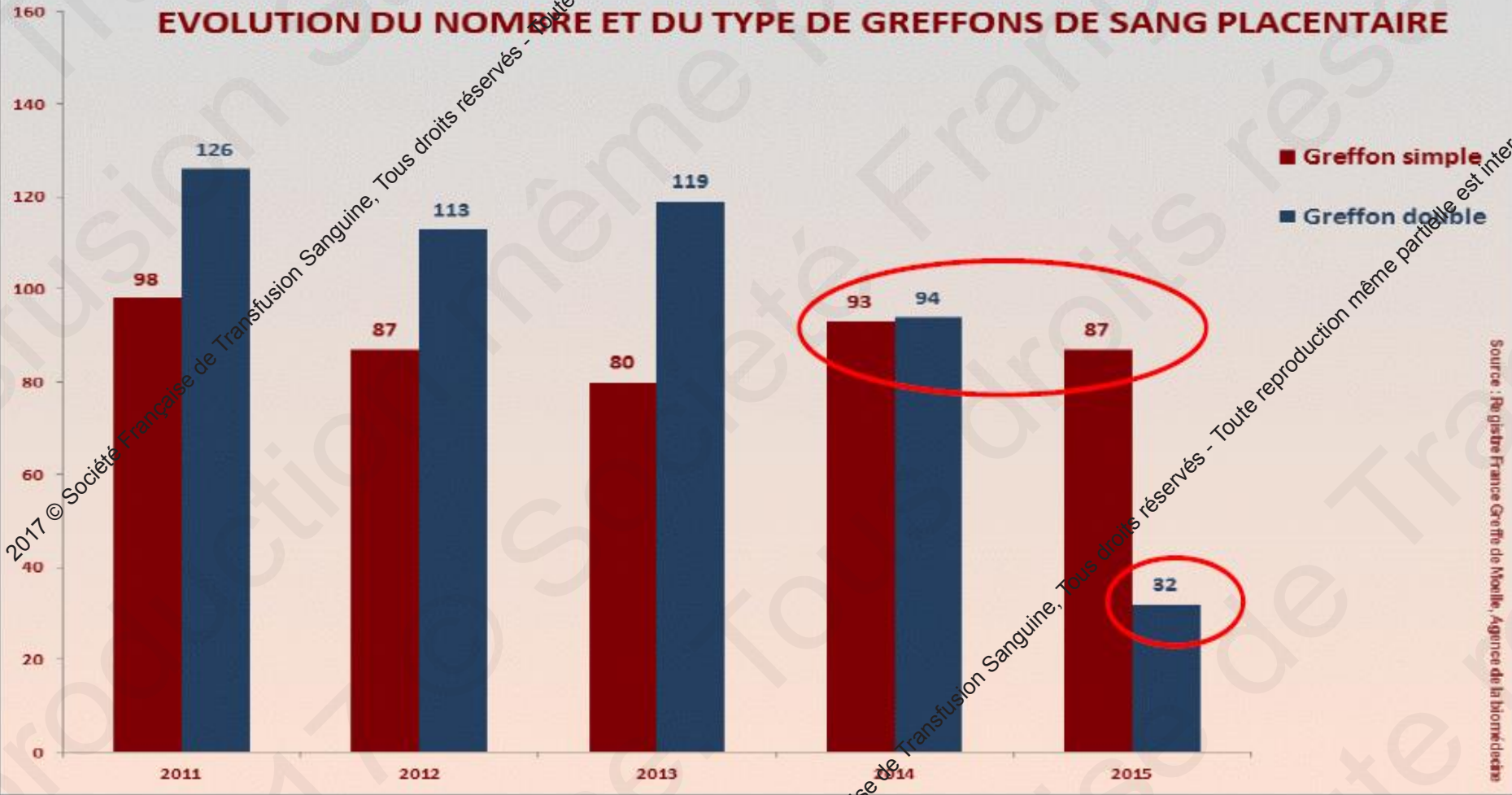
Mais l'USP perdante est nécessaire et participe à la reconstitution précoce (chimère mixte en sortie d'aplasie)

Dans 4% des cas: persistance des 2 USP après 1 an;

Expansion des CSH de sang placentaire

Diminution des doubles greffes (patients adultes)

EVOLUTION DU NOMBRE ET DU TYPE DE GREFFONS DE SANG PLACENTAIRE



Incompatibilités HLA et Ac anti HLA ?

Ac anti HLA dirigés contre les Ag HLA mismatch: favorisent le rejet

exclure les USP ciblées par ces Ac
cibler idéalement des USP homozygotes pour l'Ag matché avec
le receveur

peut compliquer la recherche de greffon pour patient hyper
immunisé, nécessitant 2 USP et avec typage rare.

Nécessite recherche des Ac anti HLA lors de l'inscription du receveur et
avant le conditionnement si transfusion

Si pas possible: protocoles de désensibilisation (quelle MFI à prendre en
compte en Luminex, quel protocole ?

Pourquoi les USP sont (toujours !) utiles

Avantages:

Polymorphisme USP > DNA

Système immunitaire naïf: possibilités de greffes HLA incompatibles avec une toxicité acceptables

-> Intérêt pour les patients avec haplotype ou allèle rare/nouveau

Rapidement disponibles

→ Pour les greffes urgentes ou « de secours » en cas d'échec d'une première greffe

Forte capacité proliférative et de reconstitution de la moelle

Inconvénients:

Pas de possibilité d'injection de lymphocytes du donneur

Reconstitution immunitaire parfois difficile

Richesse cellulaire limitée; pour la plupart des patients >60-65kg:

Double greffe d'USP

expansion ex vivo d'une USP

HAPLOTYPES DES NOUVEAUX PATIENTS INSCRITS EN 2016

Haplotypes fréquents	Nombre de nouveaux patients	%
0	966	57,95%
1	619	37,13%
2	82	4,92%
Total	1667	

Source : Registre France Greffe de Moelle, Agence de la biomédecine

HAPLOTYPES DES PATIENTS INSCRITS ET GREFFES EN 2016

Haplotypes fréquents	CSP/ MO		USP	Total
0	294	48,1%	65	359
1	268	43,9%	21	289
2	49	8,0%	1	50
Total	611		87	698

2017 © Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle.

CONCLUSION PERSPECTIVES

Diversification des sources de greffons: greffer tous les patients, typages rares, en urgence, etc.

Rapport Bénéfice/toxicité: à évaluer pour chaque patient selon l'indication et le greffon proposé

Prise en charge des patients ayant des DSA dans le cas des greffes avec incompatibilités

**la MFI comme élément décisionnel ?
quels protocoles de désensibilisation ?**

Préciser les critères de sélection des greffons incompatibles

**pour les USP: typages alléliques ? Quels locus ?
CD34 plutôt que CNT ?**

pour les haplo: réévaluation des critères habituels (CMV, sexe..)

Protocoles de prévention de la GVH par cyclophosphamide

applicable à d'autres alloGCSH incompatibles (DNA 9/10) ?

Merci

2017 © Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle.



efs.sante.fr

© Société Française de Transfusion Sanguine, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite