



# **Greffe de moelle pour Anémie Falciforme Quoi de neuf en 2016 ?**

**Pierre Teira MD**

**CHU Sainte Justine**

**Symposium sur l'Anémie Falciforme**

**6ème édition 2016**



# Principes de Greffe de moelle

- Seul traitement permettant de guérir l'anémie falciforme
- Standard de traitement pour les enfants atteints de formes sévères si un donneur compatible est présent dans la famille
- Traitement lourd avec hospitalisation pour 2 mois en moyenne et retrait de l'école pour 9 mois
- Séquelles dues à l'Anémie Falciforme présentes avant greffe, non guéries par la greffe



# Principes de Greffe de moelle

## Conditionnement

- Destruction moelle osseuse et système immunitaire du patient
- Hôpital, service de greffe
- Durée 10j
- Cathéter veineux

## Aplasie

- Injection de la moelle du donneur
- Reconstitution de la moelle osseuse
- Hôpital, service de greffe de moelle
- Durée 4 à 6 semaines
- Cathéter central

## Reconstitution immunologique

- Récupération fonctionnement normal du système immunitaire
- Domicile, visites fréquentes en clinique externe
- Durée 9 à 12 mois



# Principes de Greffe de moelle

## CONDITIONNEMENT

- **CHIMIOTHÉRAPIES HAUTES DOSES** = destruction de la moelle osseuse et du système immunitaire du patient
- **ANTICORPS ANTI-LYMPHOCYTES** = destruction système immunitaire du patient
- **Effets secondaires immédiats** =
  - Nausées, vomissements, convulsions
  - Fièvre, rash, frissons, hypo ou hypertension
  - Aplasie
- **Effets à long terme** : stérilité 90% si greffe en péri-puberté



# Principes de Greffe de moelle

**APLASIE = INTENSITÉ PROPORTIONNELLE À CELLE DE LA CHIMIOTHÉRAPIE**

- **Baisse globules rouges et plaquettes: transfusions globules rouges et plaquettes**
- **Baisse globules blancs: infections, antibiotiques**
- **Mucosite: douleurs, difficultés alimentaires**
- **Hypertension: anti-hypertenseurs**
- **Convulsions: médicaments anti-convulsions**
- **Insuffisance rénale: hydratation +++**



# Principes de Greffe de moelle

## RECONSTITUTION IMMUNOLOGIQUE

- REJET DE GREFFE
- REACTION DU GREFFON CONTRE L'HOTE = GVH
  - Rash, grattage, décoloration peau, décollement peau
  - Nausées, vomissements, diarrhées
- MEDICAMENTS IMMUNOSUPPRESSEURS
- Infections virales
- Toxicité rénale, hypertension, convulsion
- Ecole à la maison, précautions alimentaires



# Résultats greffe standard

- **DONNEUR FRÈRE OU SŒUR HLA COMPATIBLE**
- **CHIMIOTHÉRAPIE INTENSITÉ MAXIMALE**
- **SURVIE > 98%**
- **GUÉRISON > 95%**
- **Expérience Ste Justine : 17 patients greffés et guéris**
- **SÉQUELLES**
  - Stérilité, hypofertilité
  - Séquelles dues à l'anémie falciforme présentes avant greffe (1 décès du à infection aigue par absence de rate 3 ans post greffe)



# Réduction de doses de chimiothérapies

## ↘ CHIMIOThERAPIE

↘ STERILITE, APLASIE

↗ REJET



↗ ANTICORPS ANTI-LYMPHOCYTES

↗ DOSES DE CELLULES DU DONNEUR

↗ DOSES DE CELLULES

↘ REJET, APLASIE

↗ GVH



↗ DOSES IMMUNOSUPPRESSEURS





# Réduction de doses de chimiothérapies

CONDITIONNEMENT D'INTENSITÉ RÉDUITE

DONNEUR FRÈRE OU SŒUR HLA COMPATIBLE

- Toujours chimiothérapies mais à doses réduites
- Diminution intensité aplasie: pas ou peu de mucosite, peu ou pas d'infection, moins de transfusions, réduction hospitalisation
- Risque de **GVH = 5 à 20% selon protocoles utilisés**
- Diminution risque stérilité ??? = espéré mais inconnu
- Risque **REJET 10-15%**
  - APLASIE PERMANENTE = 2<sup>ème</sup> greffe en urgence
  - RECUPÉRATION MOELLE PATIENT



# Préservation fertilité

- **GREFFE AVANT LA PUBERTÉ**
- **Enfants pubères**
  - Préservation de sperme ou d'ovocytes
  - Efficacité prouvée pour avoir des enfants
- **Enfants prépubères**
  - Prélèvements de tissu d'ovaire ou de testicule
  - Disponible à Ste Justine pour ovaire depuis cette année, non encore utilisé
  - Efficacité incertaine



# Nouveau protocole adolescents >16 ans et jeunes adultes

## DONNEURS HLA COMPATIBLES DE LA FRATRIE

- Conditionnement d'intensité réduite sans chimiothérapie remplacée par radiothérapie corporelle totale
- Aplasie très peu intense: pas de mucosite, possibilité de réduire hospitalisation à seulement 1 ou 2 semaines voire greffe en externe
- Risque de REJET 15%, GVH 0%
- CHIMERISME mixte
- Risque de prise de médicaments immunosuppresseurs persistant plus d'un an post-greffe dans 50 %



# Nouveau protocole adolescents >16 ans et jeunes adultes

- Risque de cancer lié à radiothérapie = inconnu mais possible
- Risque d'hypofertilité faible = 4 enfants nés de 4 greffés sur 31
- Expérience Ste Justine : 1 patient 17 ans greffé en 2016
- Risques radiothérapie chez enfants:
  - Fortes doses radiothérapies (8Gy et plus) = troubles croissance, troubles hormonaux, troubles développement cérébral
  - Doses diminuées (3Gy) = pas de données
  - Equipe de Calgary propose greffe avec ce conditionnement chez <16 ans avec de très bons résultats à court terme



# Donneurs compatibles de registre

**CONDITIONEMENT D'INTENSITÉ RÉDUITE**

**PEU DE DONNÉES DISPONIBLES**

**PROBABILITÉS DE TROUVER UN DONNEUR 10-20%**

- Risque REJET = variable jusqu'à 25%
- Risque GVH = variable de 5 à 20%
- Expérience Ste Justine = 2 cas
  - 1 cas avec excellents résultats = prise 100%, pas de GVH
  - 1 cas avec rejet (dose de cellules faible du donneur), regreffe en urgence avec cordon de registre = prise de greffe mais GVH



# Donneur non compatible de la famille = greffe haplo-identique

**THALASSÉMIE** mais pas anémie falciforme jusqu'à présent

**CONDITIONNEMENT DE TOXICITE RÉDUITE**

**PÈRE OU MERE = DONNEUR DANS 100% cas**

- 31 cas publiés
- Rejet = 1 sur 31
- GVH < 10%
- Expérience Ste Justine = 1 cas de thalassémie avec bonne évolution à date, mais seulement 1 mois post-greffe



# Conclusions

- Standard de traitement = donneur apparenté avec doses complètes de chimiothérapie
- Conditionnement d'intensité diminuée = avantages et inconvénients
- Donneurs compatibles de registre et donneurs non compatibles de la famille = nouvelles modalités réservées aux cas les plus sévères
- Question principale en cours = extension greffe vers cas moins sévère ?
- **L'INDICATION DE GREFFE DEMEURE LE RÉSULTAT D'UN DIALOGUE ENTRE LA FAMILLE, L'ÉQUIPE DE GREFFE ET L'ÉQUIPE D'HEMATOLOGIE**



# Conclusions

## POUR LES CAS SÉVÈRES

- Possibilité de donneur dans 100%
- Risque de GVH et rejet tolérables quel que soit le donneur
- Importance de décision de greffe avant survenue de séquelles définitives
- Indication portée par médecin hématologue référent en discussion avec la famille



# Conclusions

MERCI  
QUESTIONS ?

