



Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans la β -Thalassémie majeure

**F. Tensaout, M. Benakli, F. Mehdid, R. Belhadj, N. Rahmoune,
M. Baazizi, Z. Boukhenffouf , N.Ait Amer,
RM. Hamladji, R. Ahmed Nacer**

Service hématologie-greffe de moelle osseuse
Centre Pierre et Marie Curie Alger

14^{ème} congrès National SAHTS Constantine 26-28 octobre 2017



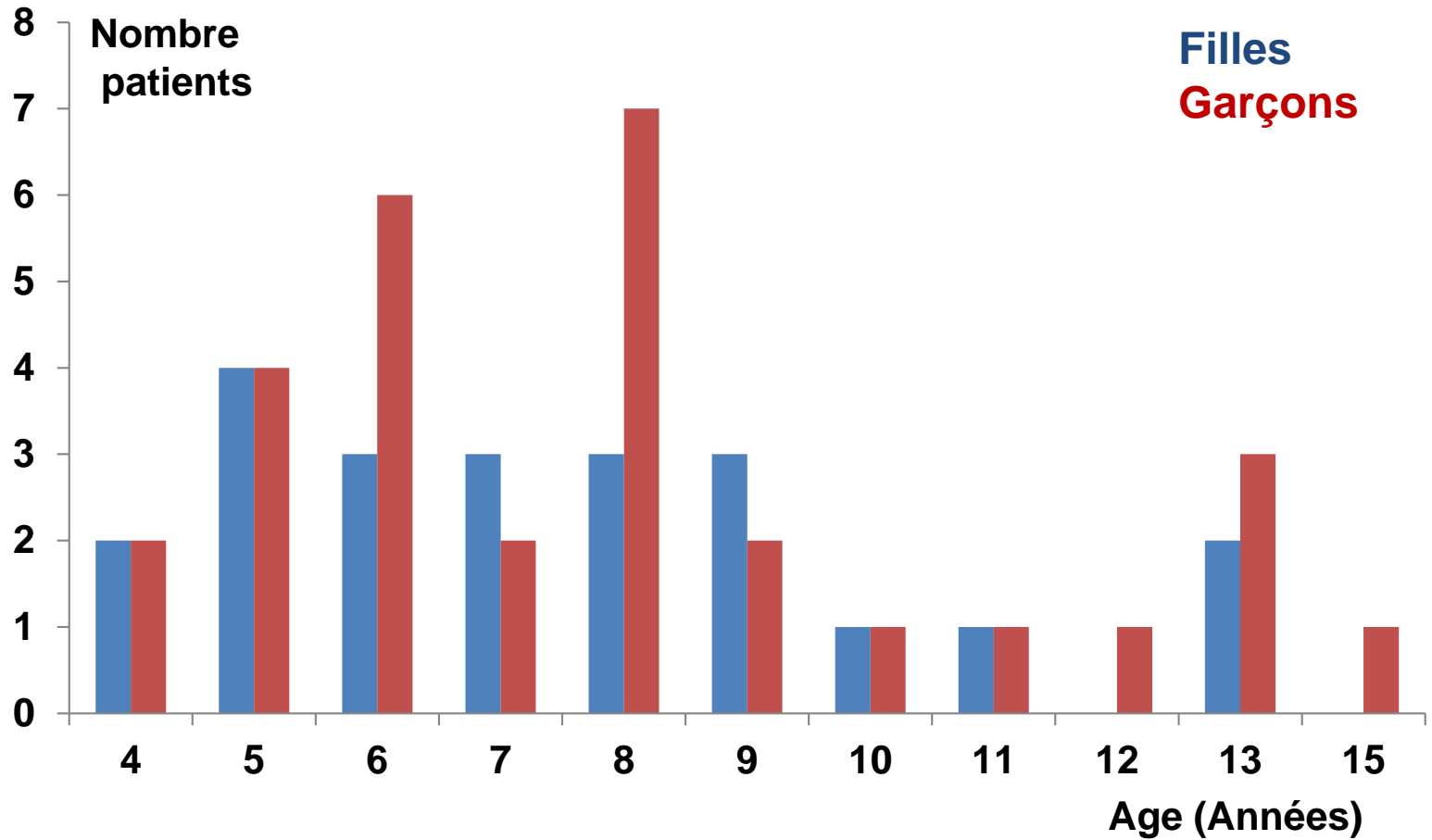
Introduction

L'allogreffe de CSH représente le seul traitement curatif de la bêta thalassémie majeure (TM) dont les résultats sont excellents dans la situation de greffe à partir d'un donneur familial et quand elle est réalisée précocement avant l'installation des complications liées à la surcharge en fer (classes de Pesaro).



MATERIEL ET METHODES

- Nous rapportons les résultats d'une étude rétrospective portant sur **52 patients** atteints de TM ayant bénéficié d'une allogreffe de CSH à partir d'un donneur HLA compatible intrafamilial.
- Durant la période allant de **juin 1999** à **février 2016** (200 mois)
- **Evaluation en mai 2017:** suivi médian de **115 mois** (15 – 215)



-N: 52 pts

-Age médian: 7 ans (4 – 15 ans)

- Sex-ratio: 1,36 (30 G/22 F)



Statut prégreffe du receveur

| | Nombre de pts | % |
|--|---------------|----|
| Transfusions culots globulaires | | |
| Nb CG \geq 50 | 32 | 62 |
| Moyenne CG /pt : 68 (18-168) | | |
| Chélation inadéquate | 32 | 62 |
| Ferritinémie > 1500 ng/ml | 24 | 46 |
| Splénectomie | 22 | 42 |
| Débord Hépatique (DH) > 2 cm | 23 | 44 |
| Fibrose hépatique (PBF) | 36 | 69 |



Statut prégreffe du receveur

| Classes de Pesaro | Effectif | % |
|-------------------|-----------|-----------|
| Classe 1 | 6 | 12 |
| Classe 2 | 21 | 40 |
| Classe 3 | 25 | 48 |
| Total | 52 | 100 |

➤ Trois facteurs de risque

- La fibrose portale à la PBF
- L'hépatomégalie (DH > 2 cm)
- La chélation inadéquate

➤ Les différentes classes pronostiques

Classe 1: aucun facteur de risque

Classe 2: 1 ou 2 facteurs de risque

Classe 3: 3 facteurs de risque



DONNEURS

- **Age médian** = **12 ans** (1 – 52)
- **Sex-ratio (M/F)** = **0,86** (24/28)
- **Géno-identiques** = **46 cas** dont 3 greffons placentaires
- **Phéno-identiques** = **06 cas**
(parents)
- **Electrophorèse hémoglobine** - Profil normal: 17 (33%)
- **Hétérozygote: 35 (67%)**



Sources et qualité des greffons

| Types de Greffons | Nombre | % | Taux moyen de CSH |
|--|-----------|-----------|-------------------------------------|
| Cellules souches périphériques (CD34+ x10 ⁶ /kg receveur) | 43 | 83 | 11,3 (3,94 - 37,9) |
| Cellules souches médullaires (CNTx10 ⁸ /kg receveur) | 6 | 11 | 4,58 (2,84 – 7,5) |
| Sang placentaire (CNTx10 ⁷ /kg receveur) | 3 | 6 | 1,8 - 4,2 - 5,75 |
| Total | 52 | 100 | - |



Conditionnements

| Drogues | Doses journalières | Jours | Dose totale |
|--|--|------------|----------------------|
| Busulfan IV 1 inj/j | En fonction du poids | J-10 à j-7 | En fonction du poids |
| Cyclophosphamide (mg/kg/j) | 50 (classe 1-2) 30 (classe 3) | J-6 à j-3 | 200 120 |
| SAL (mg/kg/j) (Thymoglobuline) | 5 | J-6 à j-3 | 20 |

Conditionnement sang placentaire: Busulfan- Thiotèpa- Fludarabine

Prophylaxie GVHD :

- Ciclosporine + MTX 15mg/m² J1 puis 10 mg/m² (J3-J6- j11) = CSP ou MO
- Ciclosporine seule = sang placentaire



RESULTATS

| Sortie d'aplasie (J post greffe) | | CSP (37pts) | Moelle (5 pts) | Cordon (3 pts) |
|--|-----|-----------------|-------------------|-------------------|
| PNN > 0,5 G/L | | 14 (9 - 23) | 29 (16- 69) | 26 - 32 - 35 |
| Plaquettes: > 20 G/L | | 14 (9- 38) | 44 (16-102) | 35 - 38 - 46 |
| Hémoglobine: ≥ 7g/dl | | 12 (8 - 16) | 35 (17- 37) | 16 - 34 - 37 |
| Séjour en partie stérile (jours) | | 41 (15-90) | 46 (31-87) | 47 - 47- 60 |
| Support Transfusionnel (moy : Unité/pt) | CG | 06 (2-15) | 06 (2 - 8) | 04- 06 - 10 |
| | CUP | 05 (0,5-32) | 09 (3-20) | 3,5 – 4,5 – 7,5 |



Principales complications

| | Evaluables | Nb pts | % | Commentaires |
|-------------------------|------------|--------|-----|---|
| <u>Infection sévère</u> | 52 | 02 | 04% | 02 décès précoces (j4 et j5) |
| <u>MVO</u> | 52 | 7 | 13% | - Modérée : 06 - Sévère : 01 (DCD) |
| <u>Rejet</u> | 49 | 09 | 18% | - Primaires : 04 Boost / tous décédés - Secondaire : 05 boost 01 VV chimérisme mixte:44% 04 reconstitutions autologues |
| <u>GVH aiguë</u> | 45 | 14 | 31% | - Grade I –II : 12 pts (83%) - Grade IV : 02 pts DCD (17%) |
| <u>GVH chronique</u> | 45 | 08 | 17% | - Limitée : 05 pts - Extensive : 03 pts |
| <u>Réactivation CMV</u> | 45 | 05 | 11% | - Sérologie CMV positive chez 46 pts (88%) avant la GMO - Réactivation entre j26 et j 82 |



Au 31 mai 2017: - **40 pts** sont vivants

- Le suivi médian de 115 mois (15 – 215)

| Chimérisme (% cellules du donneur chez le receveur) | Nbre patients | % |
|---|----------------------------------|-----------|
| Complet donneur (100%) | 32 | 80 |
| Mixte Moyenne : 63 % (44 -85) | 5 (Indépendance transf.) | 12 |
| Nul: 0% (receveur) | 03 (Reconstitution autologue) | 08 |
| Total | 40 | |

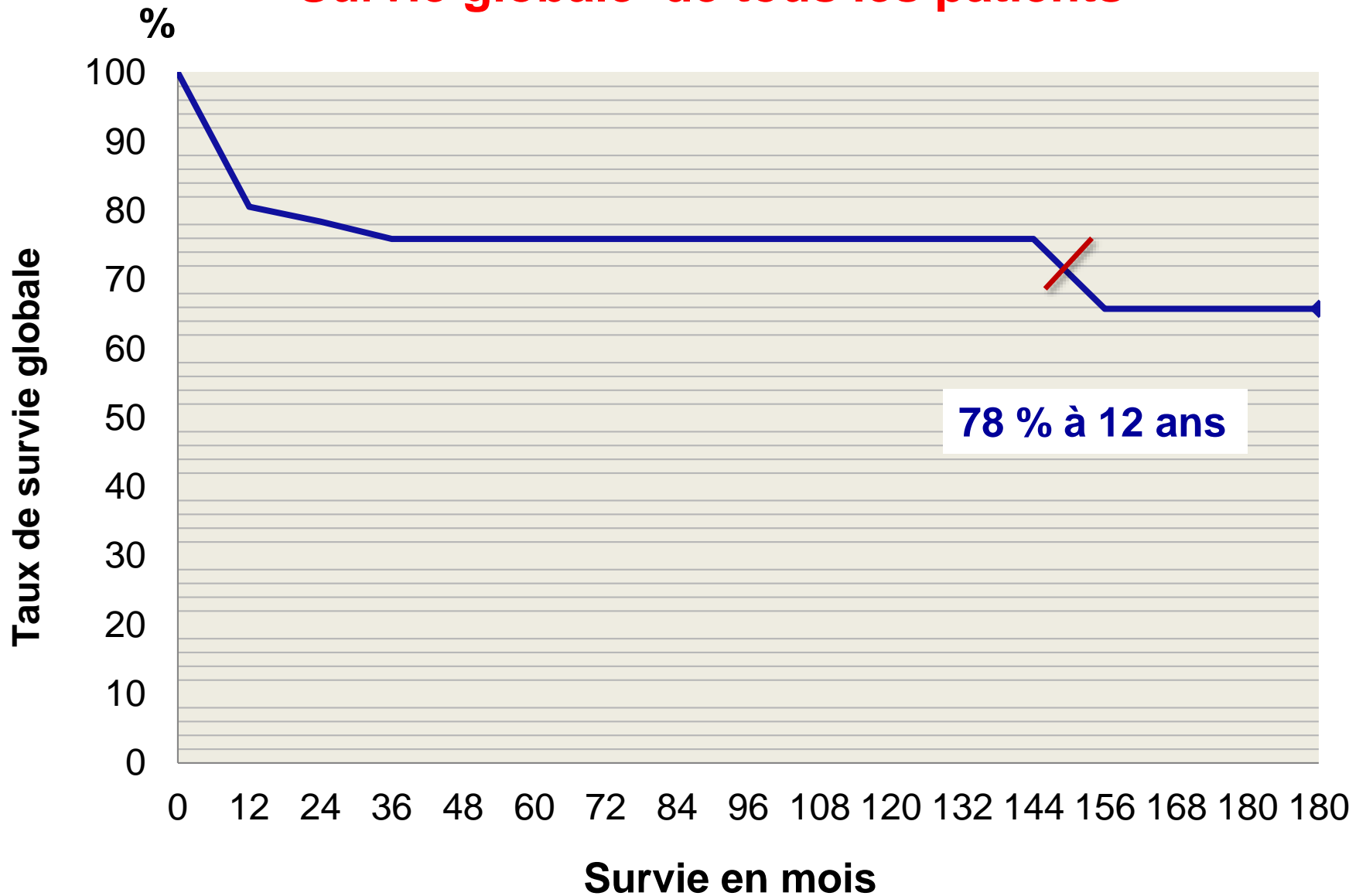


Décès: 12 pts (23%)

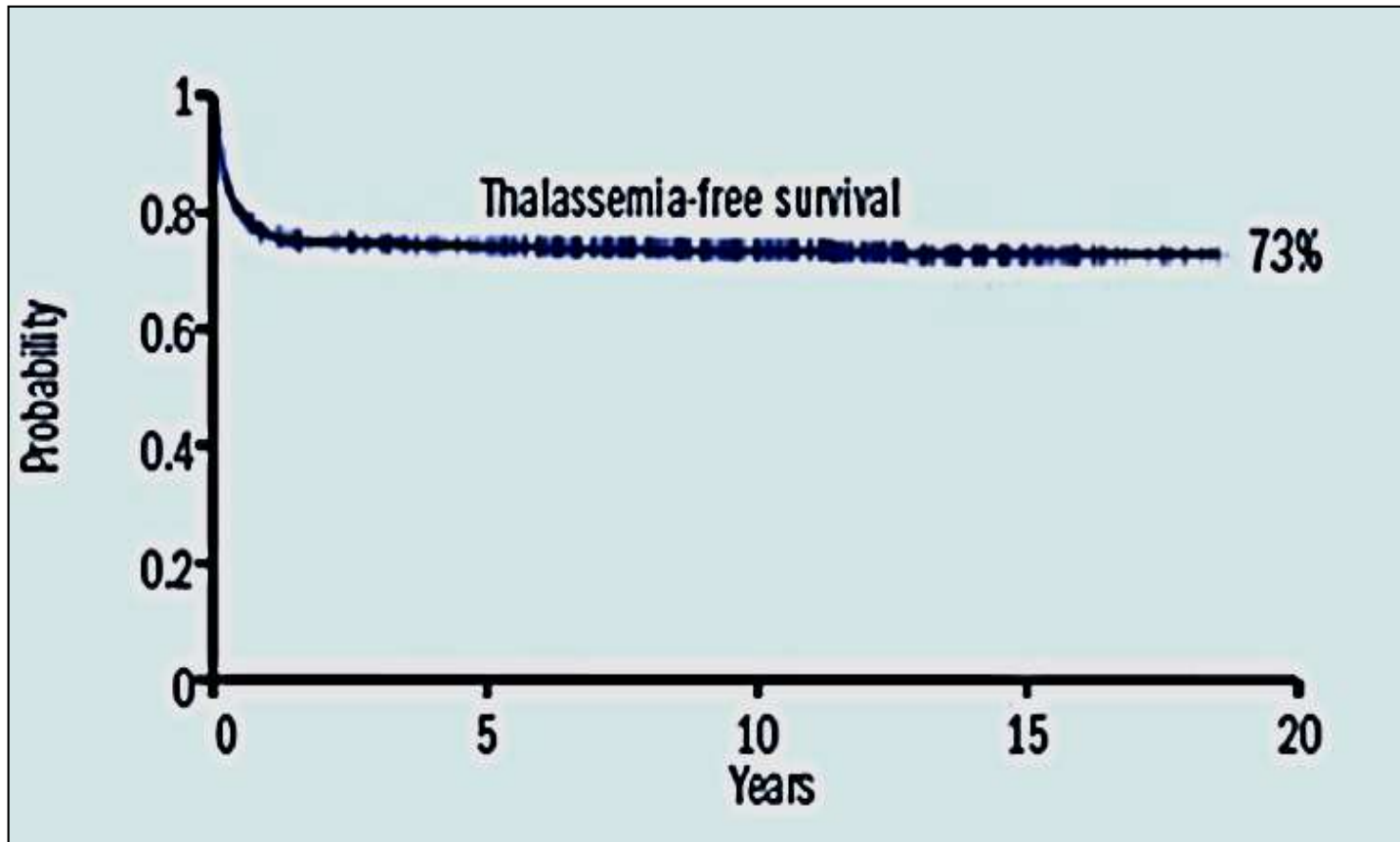
| Causes de décès | Jour postgreffe | Nombre | % |
|--|--|--------|----|
| <u>TRM</u> Infection précoce (2 pts) | J4, J5 | 8 | 15 |
| MVO (1 pt) | J6 | | |
| GVH aiguë (3 pts) | J33, J60, J396 (boost) | | |
| GVH chronique (1pt) | J283 | | |
| Œdème cérébral (per op) (1 pt) | J 274 | | |
| <u>Rejet</u> | J45, J65 et J105 | 3 | 6 |
| <u>Autres</u> | 156 mois (cirrhose chez pt reconstitution autologue) | 1 | 2 |
| <u>Total</u> | | 12 | 23 |



Survie globale de tous les patients

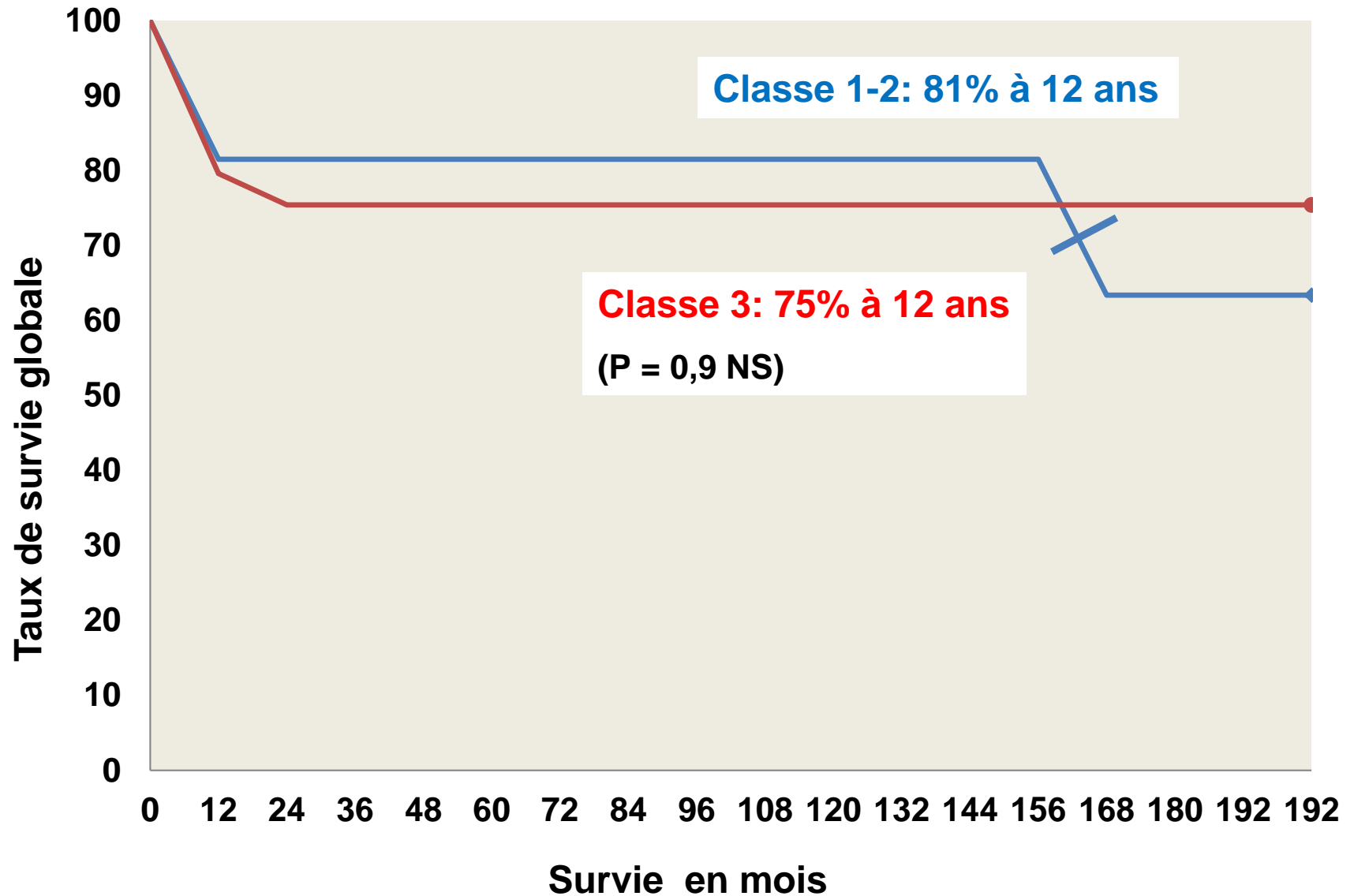


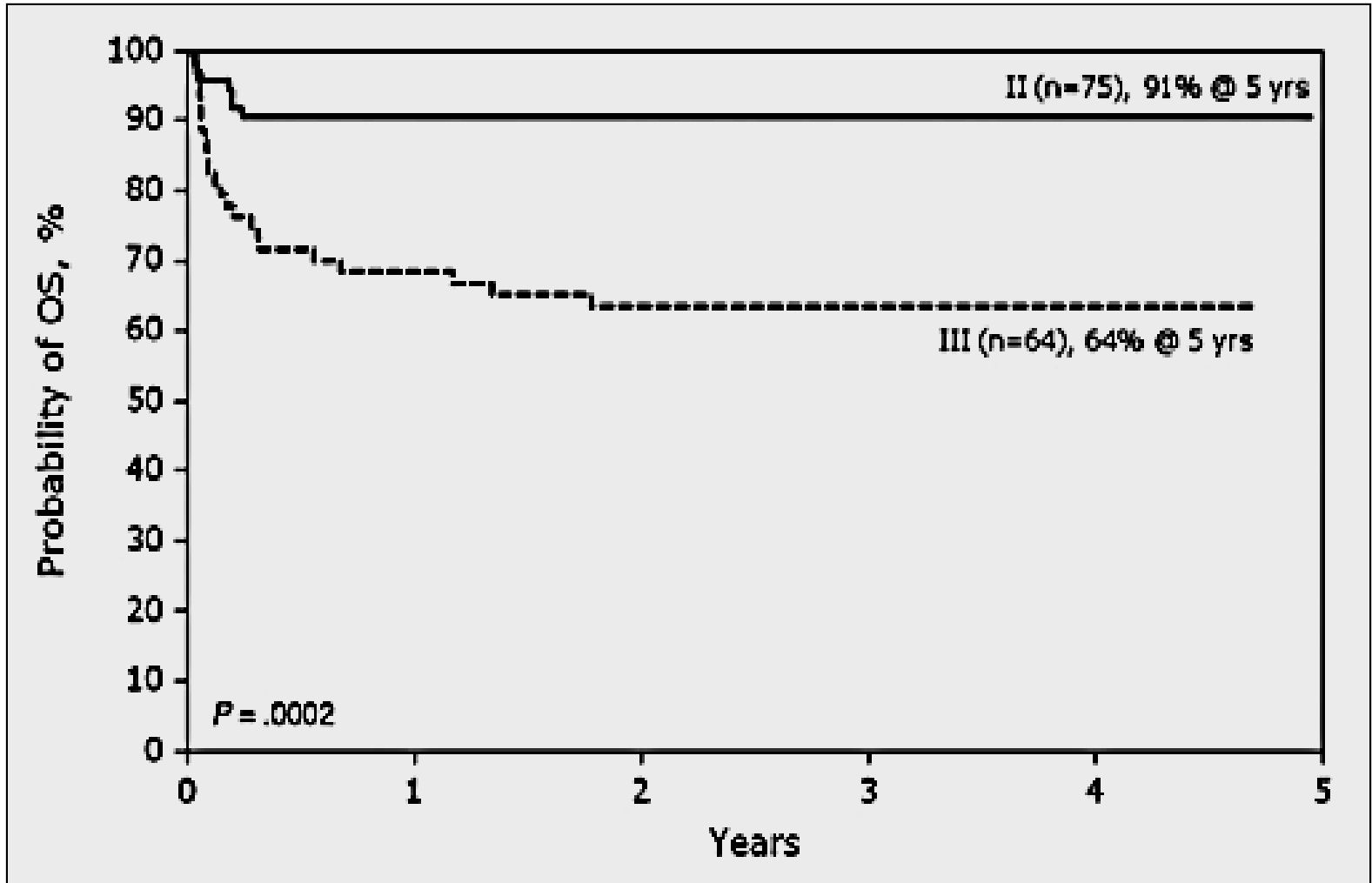
La **SSE** des **900 greffes** consécutives réalisées avec un donneur génoidentique à Pesaro est de **73% à 20 ans**





Survies globales en fonction des classes de Pesaro

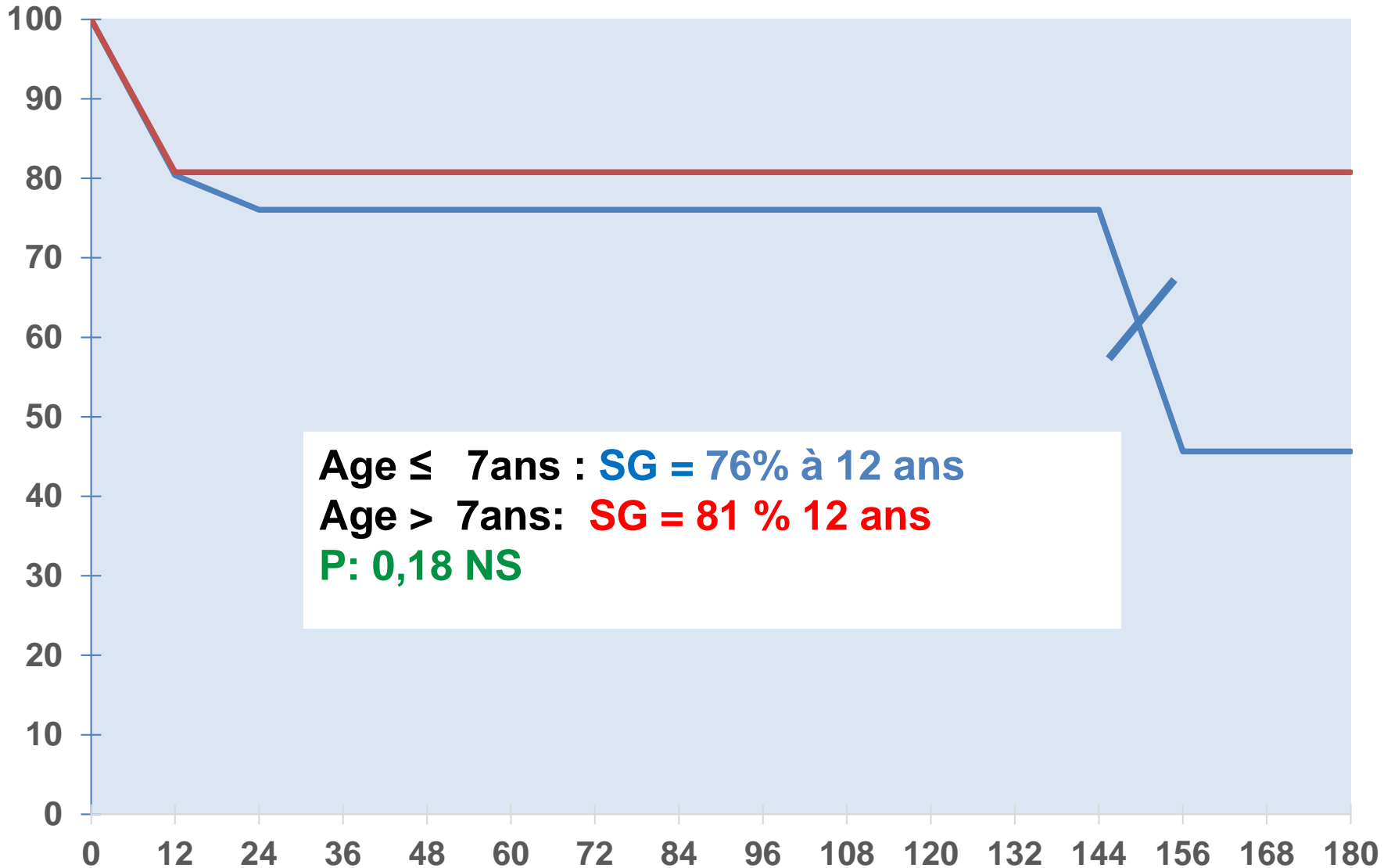




Sabloff.M Blood 2011



Survies en fonction de l'âge au moment de la greffe



HLA-matched sibling bone marrow transplantation for β -thalassemia major

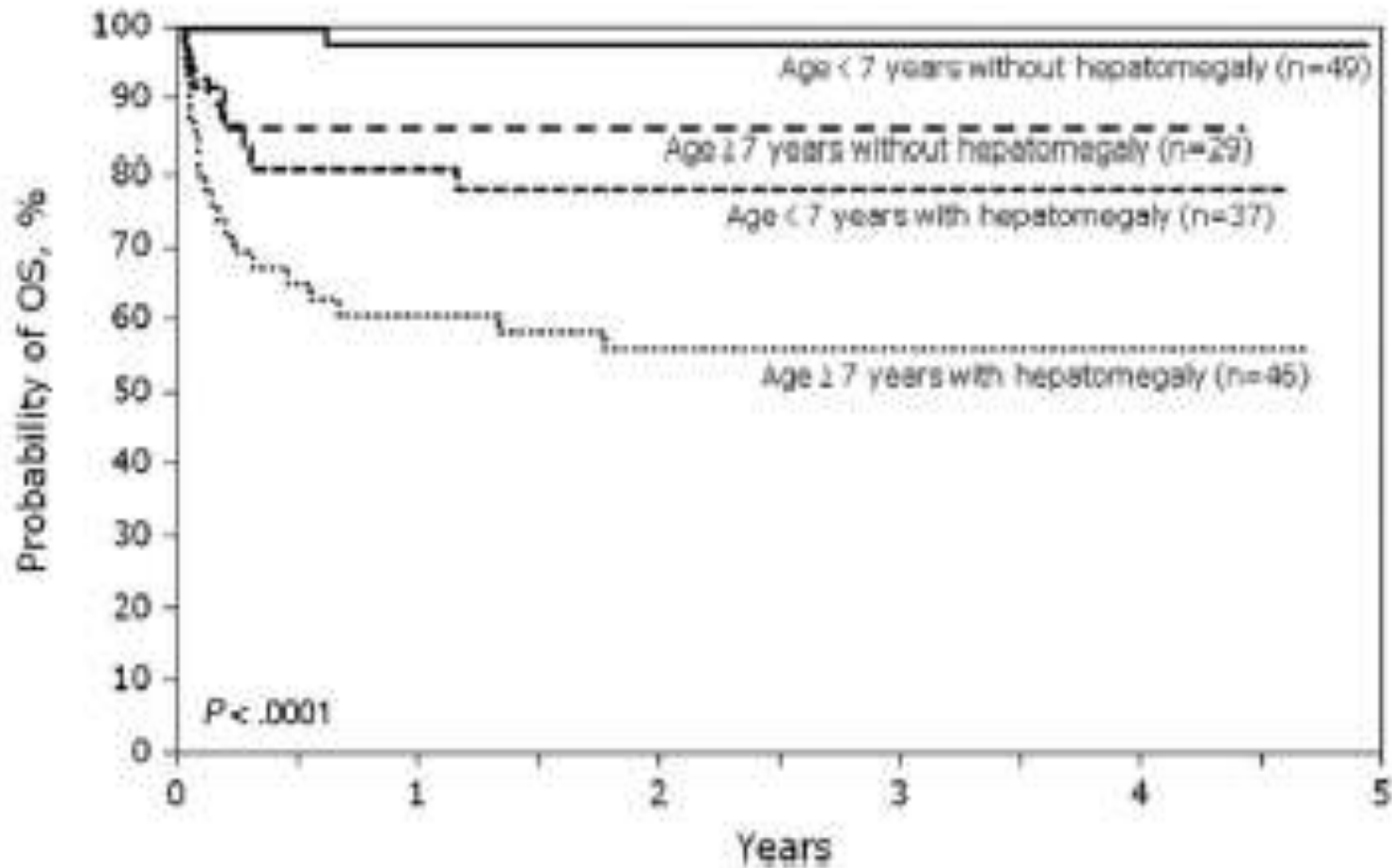
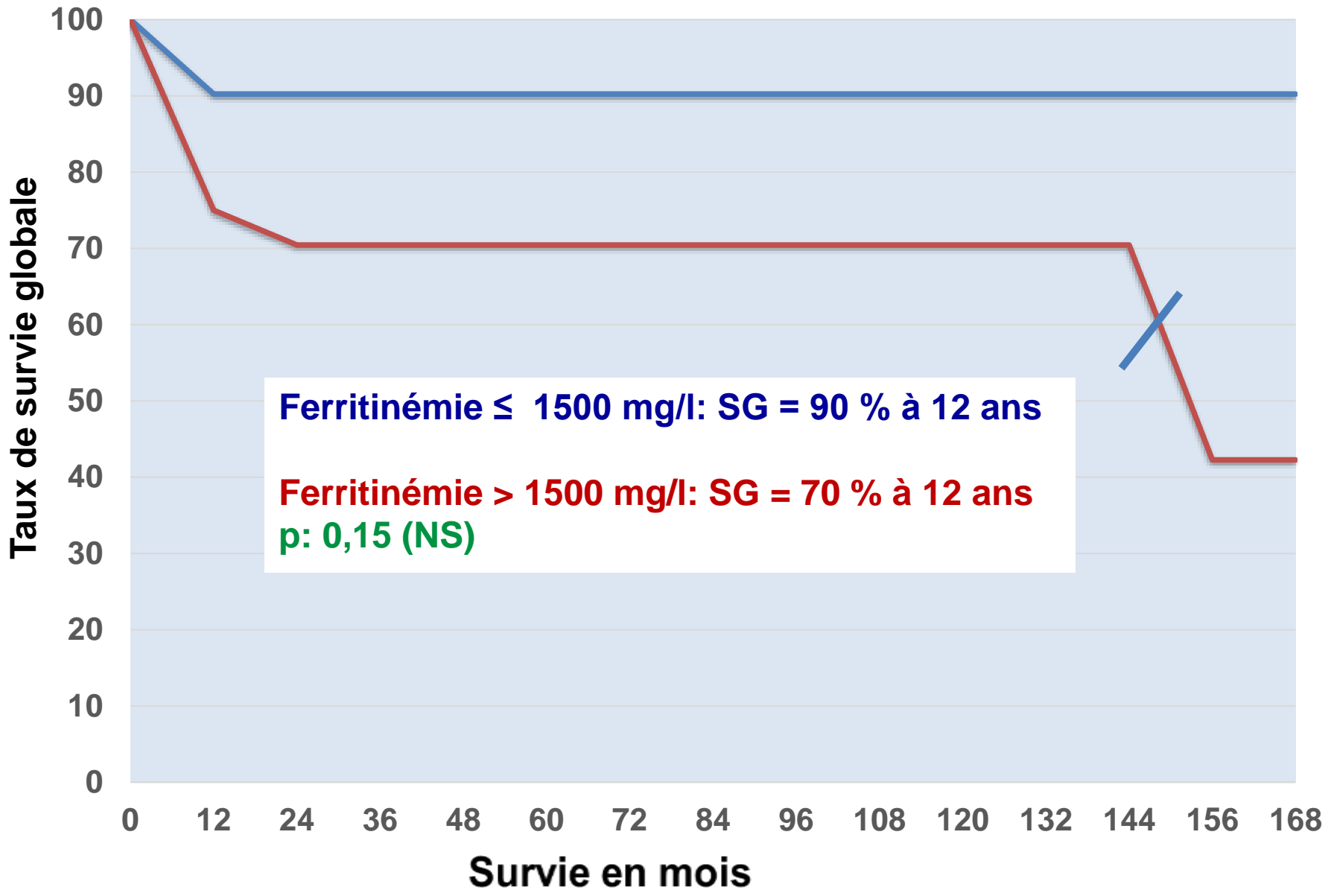


Figure 1. Probability of OS by age and hepatomegaly.



Survie en fonction du taux de la ferritinémie avant la greffe



Prognostic impact of elevated pretransplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation

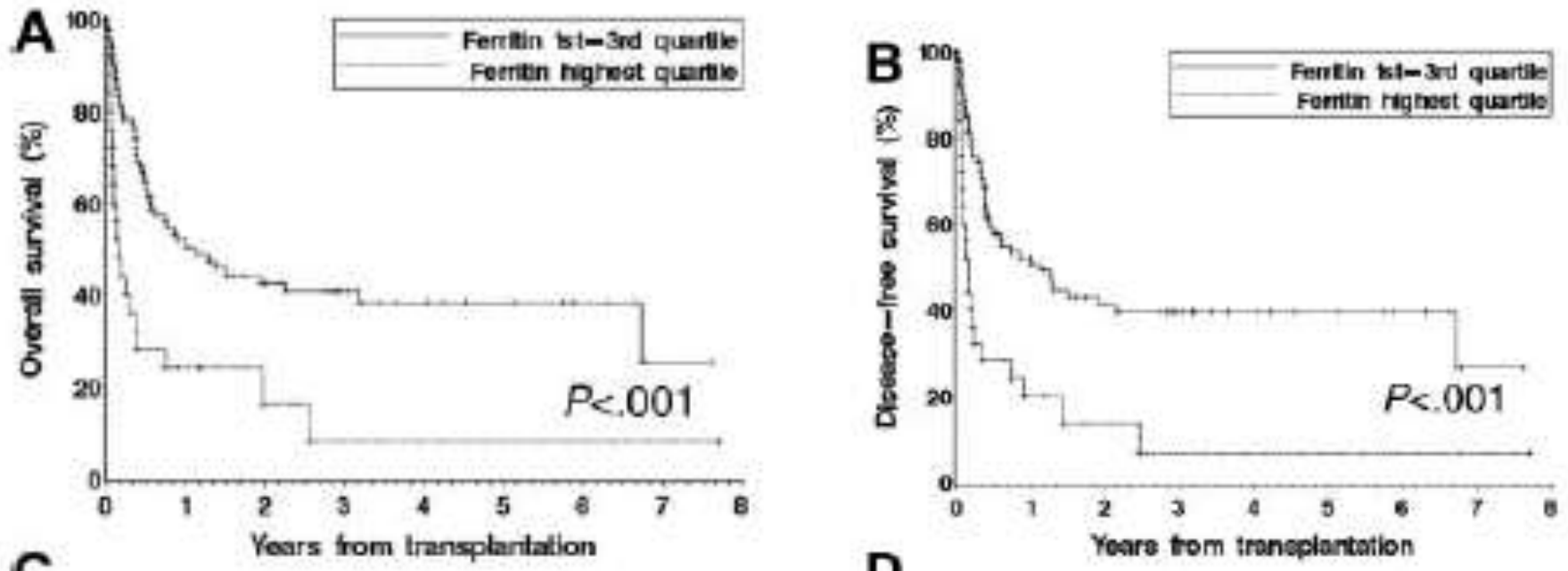
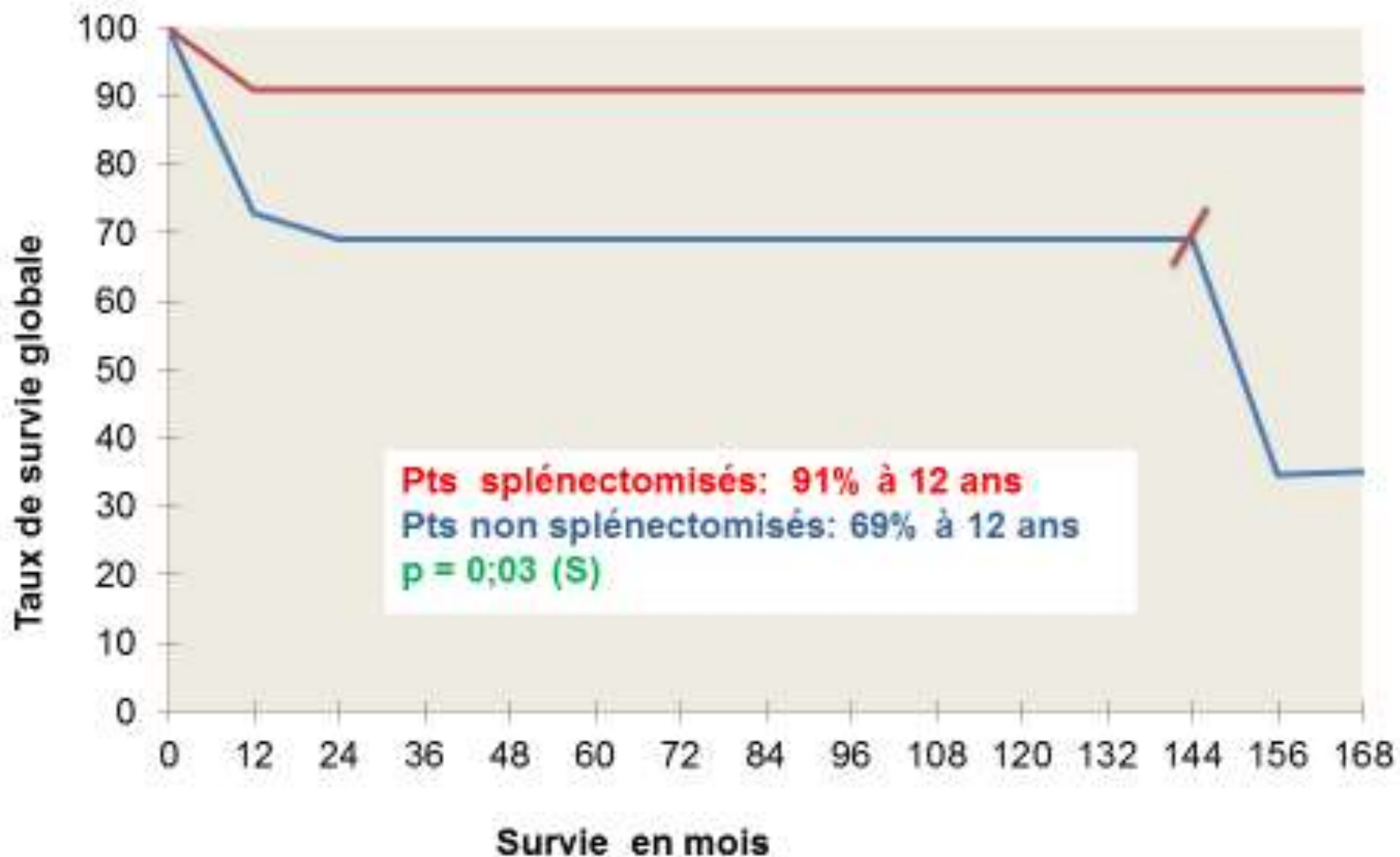


Figure 1. Outcome of patients with MDS stratified by pretransplantation ferritin level. Patients are stratified using the fourth quartile (ferritin > 2515 ng/mL) versus the lower 3 quartiles. (A) Overall survival. (B) Disease-free survival. (C) Cumulative incidence of treatment-related mortality. (D) Cumulative incidence of relapse.

Survie en fonction de la splénectomie avant la greffe





Comparaison à la littérature

| Séries | Nbre pts | Classes Pesaro | Sources greffons | GVHA (%) | GVHC (%) | Rejet % | TRM (%) | SG % |
|-----------------------|------------|--------------------------|---------------------------------|------------------|------------------|-----------|------------------|-------------------------|
| Irfan 2008 | 56 | 1: 20 2: 20 3: 16 | MO: 29 CSP: 27 | --- 26 | --- 30 | --- | --- 18 | --- 65 (5ans) |
| Galambun 2013 | 108 | Les trois classes | MO: 96 + SP: 09 + CSP: 03 | 20 | 11 | 07 | 12 | 82 (15ans) |
| Locatelli 2013 | 259 | 1: 86 2: 122 3: 51 | MO | 21 | 12 | 7 | 04 | 95 (6 ans) |
| CPMC | 52 | 1: 6 2: 21 3: 25 | CSP: 43 + MO: 6 + SP: 03 | 31 | 17 | 6 | 15 | 78 (12 ans) |

- Irfan M et al. J Pak Med Assoc. 2008
- Iravani. Exp clin Transplant 2010

- Galambun C et al. Biol Blood MT 2013
- Locatelli . Blood 2013



Conclusion

- ✓ La greffe de CSH est une option intéressante pour les patients disposant d'un donneur HLA compatible intrafamilial.
Des taux très élevés de guérison peuvent être obtenus avec une bonne qualité de vie, chez les enfants à faible risque.

- ✓ On peut améliorer nos résultats post greffe, en assurant à nos patients un **traitement conventionnel optimal** et les **proposant rapidement à la greffe** =
 - **Unité de greffe pédiatrique gérée par les pédiatres**
 - **CPMC = longue liste d'attente des hémopathies malignes.**

- ✓ **La mise en place d'un programme de prévention** dans notre pays reste **indispensable**, car il reste le seul moyen de **diminuer** de manière appréciable **l'incidence de la maladie** et sa charge financière.