



ALLOGREFFE DE CSH

Les conditionnements

ALLOGREFFE

*Ou comment associer
effets cytotoxiques et effets immunologiques antitumoral ?*

-
- 1949 : premiers essais chez l'animal
 - 1950 : maladie des "rabougris"
 - 1959 : première greffe syngénique
 - 1965 : première publication d'allogreffe chez l'homme
mais décès précoce
 - 1968 : première allogreffe dans les déficits immunitaires
 - A partir de 1970, application des découvertes sur le système HLA (1958)
à l'allogreffe
 - 1977 : preuve définitive de l'effet curateur
 - 1985 : développement des allogreffes non apparentées
 - 1997 : développement des conditionnements non myéloablatifs

ALLOGREFFE

Objectifs de l'allogreffe

- Principe ?** ➤ appliquer un régime tumoricide le plus lourd possible en combinant plusieurs drogues sans résistance croisée sur une masse tumorale résiduelle minimale
- effet allogénique antitumoral

Effets toxiques principaux ?

- 1) myélotoxicité de la chimiothérapie
- 2) effet du greffon contre l'hôte
- 3) rejet du greffon
- 4) complications infectieuses

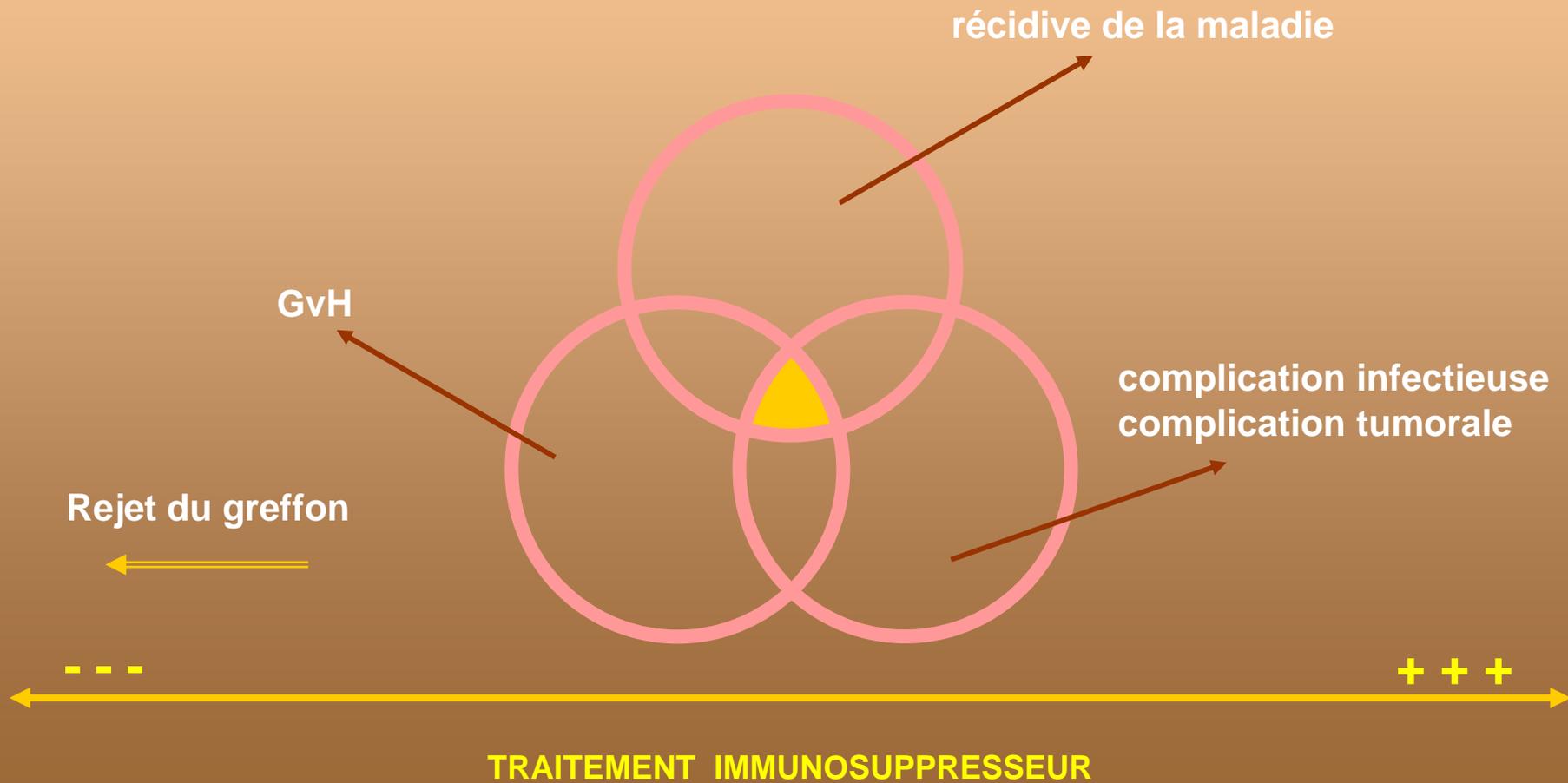
- Objectifs ?**
- 1) effet thérapeutique sur les maladies d'origine médullaire
 - 2) effet allogénique antitumoral

Moyens ? prélèvement de cellules souches hématopoïétiques allogéniques avec :

- 1) des donneurs intrafamiliaux (frères ou sœurs) = **allogreffe génoidentique**
- 2) des donneurs intrafamiliaux (parents) = **allogreffe haploidentique**
- 3) des donneurs du fichier = **allogreffe phénoïdentique**

ALLOGREFFE :

EFFETS GVT/GVH – RECHUTE - COMPLICATIONS





FACTEURS FAVORISANTS DE LA GVH

Age

Disparité HLA

Altérations tissulaires

Infections

Statut sérologique

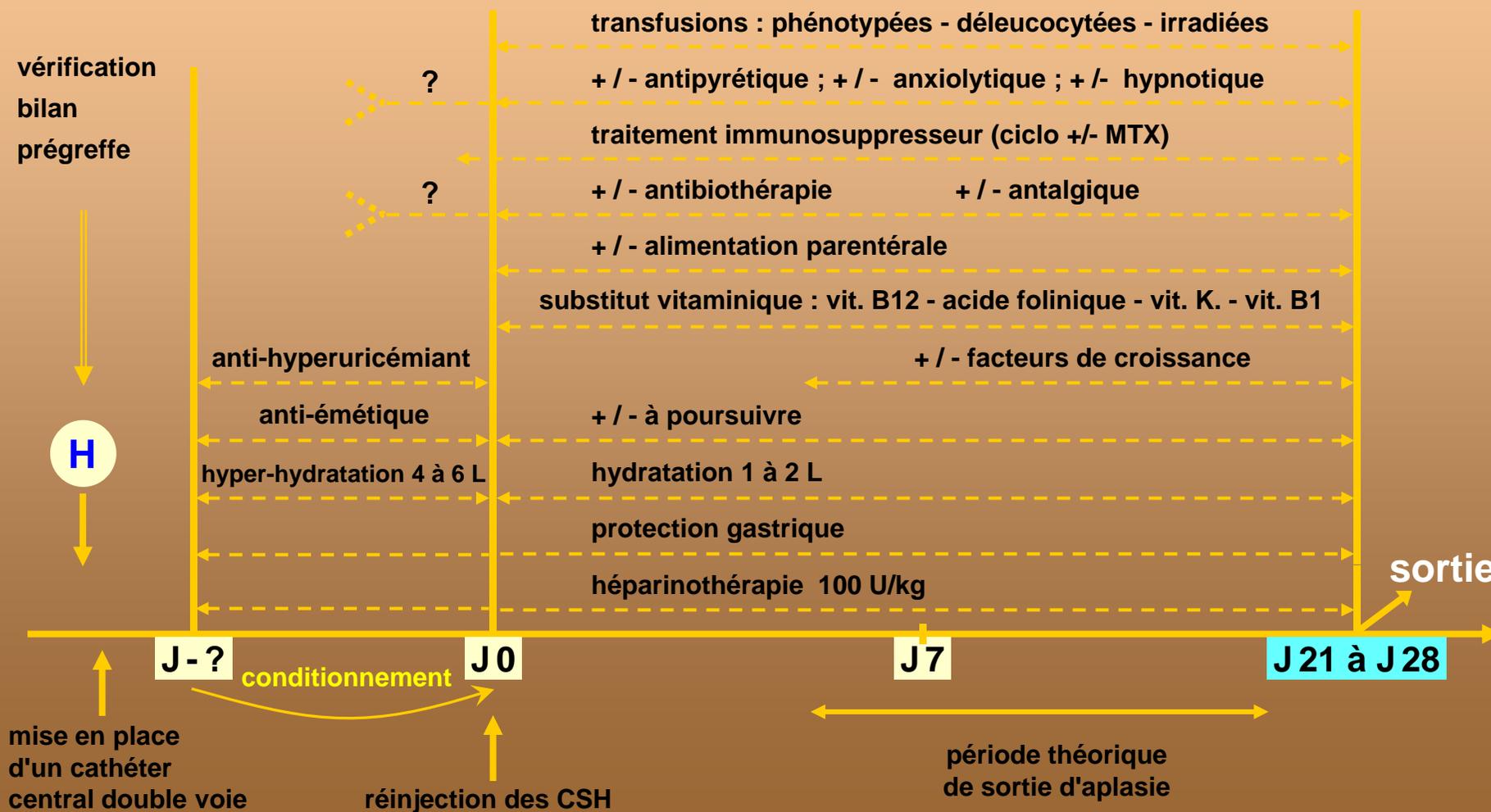
Transfusion antérieure

Cytokines

Traitement immunosuppresseur préventif

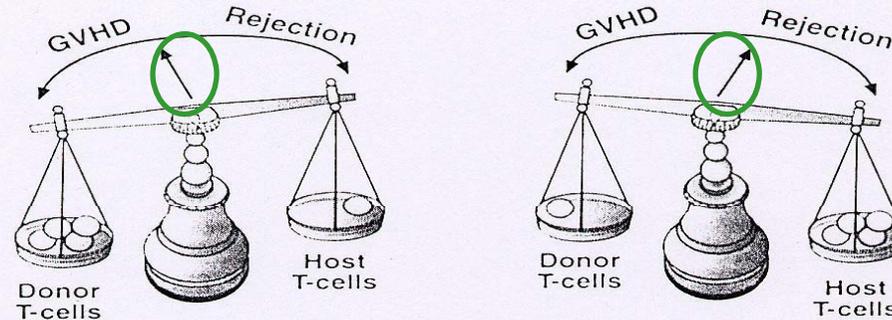
Aspect pratique de l'allogreffe

Prise en charge au moment de la greffe



L'EQUILIBRE DE LA TERREUR

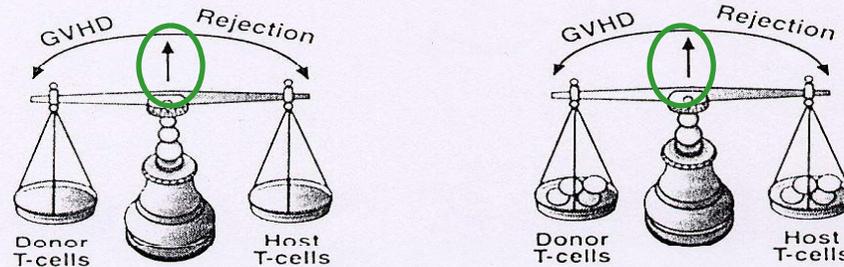
The rule of balanced equilibrium



Rejection and GVHD are determined by the relationship between immunocompetence of the host and T-cells in the graft

The rule of balanced equilibrium

Methods for graft acceptance without GVHD



Deletion of all host T-cells by myeloablative conditioning with purified stem cell allograft
100% donor chimerism

Anergy/veto of host and donor reactive T-cells after non-myeloablative regimen
Mixed chimerism

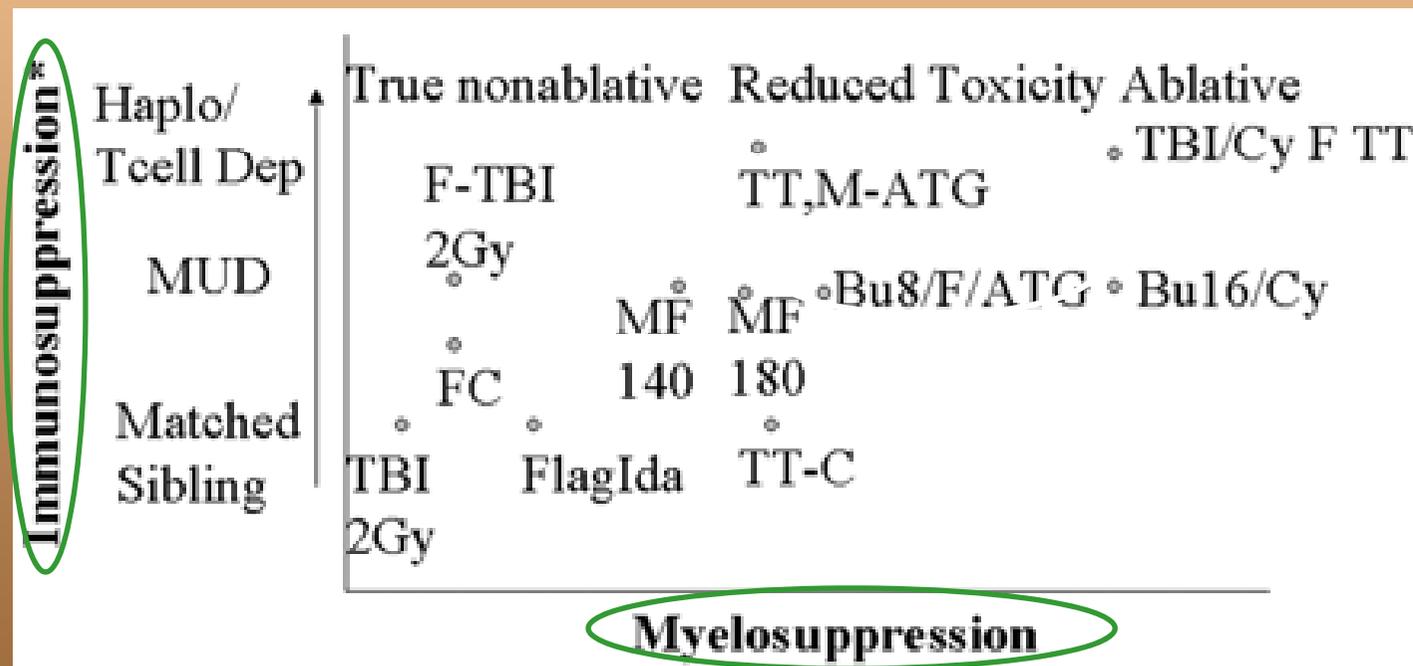
Les conditionnements

-

+

| <i>Micro-allogreffe</i> | <i>Mini-allogreffe</i> | <i>Faible myélo-ablation</i> | <i>Myélo-ablation modérée</i> | <i>Forte myélo-ablation</i> |
|-------------------------|--|---------------------------------------|---|---|
| TBI 2 Gy | - Bu8 - ATG - Fludarabine ou TBI 2 Gy Fludarabine | - Cy200 + ATG - Mel140 | - Cy120 + TBI 12 Gy - BEAM - ICE | Cy 120 + TBI 12 Gy + autre |

TYPES DE CONDITIONNEMENTS





RATIONNEL DES TRAITEMENTS NON MYELOABLATIFS (1)

- ❑ Les conditionnements myéloablatifs ne sont pas suffisants pour éradiquer définitivement les cellules souches normales et anormales de l'hôte
- ❑ Une grande partie de l'efficacité anti-tumorale de la greffe est liée à l'effet GV Maladie
- ❑ Rôle probable des conditionnements intensifs dans le déclenchement de la GVH



RATIONNEL DES TRAITEMENTS NON MYELOABLATIFS (2)

- ❑ **L'obtention d'une chimère totale T semble indispensable pour que l'activité GV Maladie soit maximale**
- ❑ **La DLI (Donor Lymphocyte Infusion) est capable d'éradiquer une rechute survenant après greffe de moelle**



SCHEMAS NON MYELOABLATIFS

- ❑ **ICT + Fludarabine**
- ❑ **Busulfan + Fludarabine + SAL**
- ❑ **Cyclophosphamide + Thiotepa + Fludarabine**
- ❑ **Fludarabine + Melphalan + Campath**



WORKSHOP ZURICH 2001

- ❑ **AC : Absent Conditioning**
- ❑ **ISC : Immunosuppressive Conditioning**
- ❑ **RIC : Reduced Intensity Conditioning**
- ❑ **CC : Conventional Conditioning**



CONDITIONNEMENT SURTOUT IMMUNOSUPPRESSEUR (ISC)

- Pas ou peu d'effet cytoréducteur
- Pas d'aplasie
- Chimérisme à la fois mixte et précoce
- Maladies à
 - cinétique lente et
 - effet GVL majeur
- LMC phase chronique, LLC, LNH bas grade



CONDITIONNEMENT A INTENSITE REDUITE (RIC)

- ❑ **Maintenir 1 certain degré d'efficacité anti-tumorale en plus de l'effet GVL**
- ❑ **Reste grevé d'une certaine toxicité**
 - **Le chimérisme de type donneur apparaît en sortie d'aplasie**
- ❑ **Probablement nécessaire dans LNH Haut grade, Hodgkin, Myélome, LAM**

Rationnel à partir des modèles animaux

EXPERIENCES ANIMALES

- ❑ Si ICT réduite ⇒ la prise de greffe nécessite une immunosuppression post greffe efficace
- ❑ Le rôle de l'ICT est immunosuppresseur et non « créateur d'espace » pour le greffon
- ❑ Une méga dose de cellules-souches hématopoïétiques (CSH) et de lymphocytes CD3+ facilitent la prise de greffe

ICT (1)

Modèle canin

- ❑ 9,5 Gy (uni-dose) ⇒ prise de greffe 95 % des cas
- ❑ 4,5 Gy (uni-dose) ⇒ prise de greffe stable 41% des cas
- ❑ 4,5 Gy + ciclo ⇒ prise de greffe 100%
- ❑ 2 Gy + ciclo + MMF ⇒ prise de greffe >90% des cas avec chimérisme mixte (45-80%) prolongé
- ❑ 1 Gy + ciclo + MMF ⇒ insuffisant pour chimérisme stable

ICT (2)

- ICT 2 Gy + ciclo + MMF
 - Rejet secondaire 20%

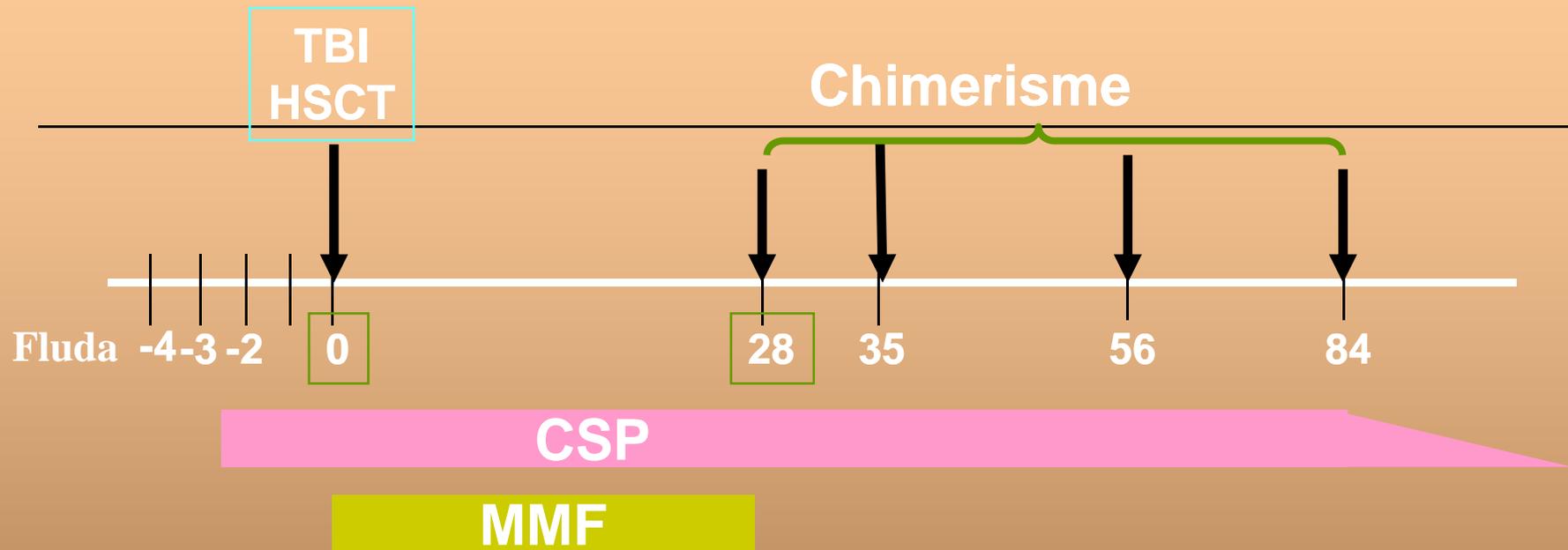
- Intérêt de la *Fludarabine*



FLUDARABINE (1)

- ❑ **Doses variables**
 - **60 à 180 mg/m²**
- ❑ **Associations multiples**
 - **Aracytine + Idarubicine**
 - **Aracytine + Cisplatine**
 - **Cyclophosphamide**
 - **Melphalan**
 - **EPOCH**
 - **Cytoxan**

Exemple : PROTOCOLE TBI/FLUDA



TBI : 200 cGy (7 cGy/min), single fraction

CSP: 6,25 mg/kg p.o. b.i.d. days -3 to +84 then taper

MMF: 15 mg/kg p.o. b.i.d. day 0 to +27

(Fludarabine 30 mg/m²/d day -4 to -1)



FLUDARABINE (2)

Prise de greffe

- ❑ en situation géno-identique satisfaisante
- ❑ en situation phéno-identique parfois insuffisant

BUSULFAN

Posologie usuelle

- 4 mg/kg/j x 2

Association habituelle

- SAL : 5 à 10 mg /kg /j x 4 et
- Fludarabine : 30 mg/m² /j x 6

Rejet



LA PRISE DE GREFFE EST POSSIBLE DANS LA MAJORITE DES CAS

- ❑ Même si donneur phéno-identique
- ❑ Prise du greffon (Polynucléaires) = 90-95%
 - durée de neutropénie < 7 jours
- ❑ Rejet possible
 - mais n'empêche pas une reconstitution autologue

FACTEUR DE RISQUE DE REJET

- ❑ **Source du greffon**
 - 41% après MO *versus* 17% après CSP
 - même en HLA 10/10
- ❑ **Immunosuppression insuffisante**
 - Seattle 17% sans fluda $\geq 3\%$
 - MD Anderson rejet si Fluda 3 x 30 au lieu de 5 x 30
 - Intérêt du Campath
- ❑ **Chimérisme lymphocytaire retardé (> J35)**

Toxicités

TRM FAIBLE EN REGARD DU CONTEXTE (âge, status)

Facteurs de mauvais pronostic

- ❑ ATCD de greffe
- ❑ *Giralt (Blood 2001)*
 - WHO ≥ 2 , conditionnement sans fluda, phénoïdantique
- ❑ *Michallet (JCO 2001)*
 - âge > 50 , stade avancé, SAL, prophylaxie GVH courte ou sans ciclosporine

CONDITIONNEMENT NON MYELO- ABLATIF: TOXICITE (1)

Seattle Weissinger Blood 2001 : pathologies identiques

- *ICT 2 Gy +/- Fluda 90 mg/m² , ciclo + MMF (NMA) versus*
- *Conditionnement myéloablatif (MA): ICT+cycloph, ICT + Bu, BuCy, ciclo + métho:*

| | Nb unités transfusées | % pts transfusés |
|----------------------|-----------------------|------------------|
| PLAQUETTES | | |
| NMA | 0 (0-214) | 23% |
| MA | 24 (4-358) | 100% |
| CONCENTRES GR | | |
| NMA | 2 (0-50) | 63% |
| MA | 6 (0-34) | 96% |

CONDITIONNEMENT NON MYELO- ABLATIF:TOXICITE (2)

(Seattle Junghans Blood 2001 et 2002)

| | NMA | | MA |
|--------------------|-----|---|------|
| Bactéries | | < | |
| <i>Candida</i> | | < | |
| <i>Aspergillus</i> | | = | |
| CMV incidence | | = | |
| CMV délai | 52j | < | 130j |

COMPARAISON CC vs RIC

Pts > 50 ans

Seattle (abst n°656 ASH 2002)

| | Standard | Mini |
|-------------------|-----------------|-------------|
| GVH II-IV | 85% | 64% |
| GVH III-IV | 27% | 14% |
| GVH C E | 73% | 71% |
| Survie | 50% | 64% |

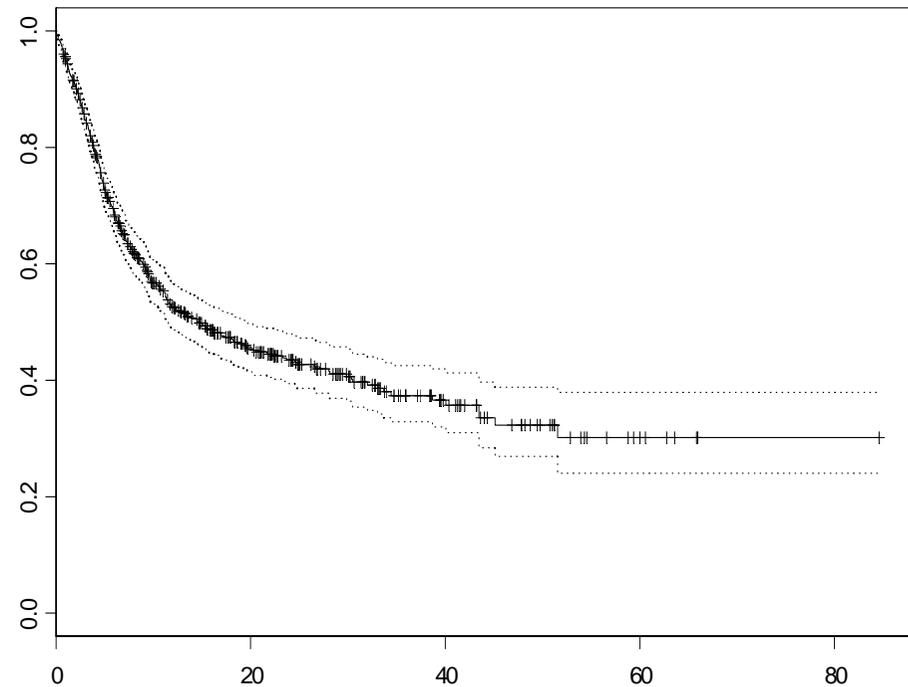


ETUDE RETROSPECTIVE EBMT

- ❑ **Stade avancé**
- ❑ **Age médian 50 ans**
- ❑ **Suivi médian : 270 jours**
- ❑ **Prise de greffe : 80%**
- ❑ **GVH III-IV : 15%**
- ❑ **GVH chronique extensive : 40%**
- ❑ **857 patients**
- ❑ **Mortalité liée au traitement : 15-40%**
- ❑ **Taux de rechute : 20-70%**

Données de la SFGM-TC

- ❖ **837 patients, median age 51 years**
- ❖ **173 AML, 40 ALL, 68 MDS, 152 NHL, 36 HD, 45 CLL, 70 CML, 154 MM, 36 AA, 66 ST, 33 Other**
- ❖ **PBSC : 638 patients (76%) , BM : 199 patients (24%)**
- ❖ **731 HLA sibling donors 106 Unrelated donors**
- ❖ **Flu+TBI : 152 pts , Flu+Bu+ATG : 381 pts, Other : 304 pts**
- ❖ **Graft Failure : 45 patients (5%)**
- ❖ **Acute GVHD : 247 I and II, 125 III and IV**
- ❖ **Chronic GVHD: 531**
- ❖ **SURVIVAL at 3 years: 37.4 % [32.9-42.5]**
TRM at 12 months : 11.8%



RESULTATS INTERESSANTS MAIS RECUL FAIBLE

- ❑ **Facteurs de bon pronostic**
 - WHO<2, chimiosensibles, greffés tôt ou après peu de lignes de chimiothérapie
- ❑ **LAM (*abstract 743 ASH 2001*) DFS à 1 an**
 - = 51% si RC1, = 39% si RC>1 ou RP, = 15% sinon
- ❑ **LLC et LNH bas grade (*Khoury JCO 1998*) Survie à 1 an**
 - = 83% si maladie sensible, = 22% si réfractaire
- ❑ **Myélome EFS à 1 an**
 - 86% si une seule autogreffe préalable, = 36% si 2 autogreffes
 - ICT 2Gys+Fluda (*Seattle*) # melphalan 100 (*Barlogie*)

Effet GV Maladie

GVL VARIABLE SELON LES HEMOPATHIES

| Maladie | BMT non manipulée probabilité rechute | DLI probabilité rémission |
|--|--|--------------------------------------|
| LMC | | |
| LMC Phase Chronique: Maladie minime | | >80% |
| LMC Phase Chronique : rechute hématologique | 10%-20% | 70% |
| Phase Accélérée | | 25% |
| Phase Blastique | >60% | <5% |
| LAM | 10%-20% | 25% |
| MDS | 25%-45% | 25% |
| LAL | 10%-45% | 20% |
| Myélome multiple | 30%-60% | ? |

QUEL CONDITIONNEMENT POUR QUELLE MALADIE

- ❑ ICE (Ida+Fluda+Ara C) permet la prise dans la LAM
 - Mais pas assez immunosuppresseur dans la LMC
 - *Giralt Blood 1997*

- ❑ Melphalan+Fluda, Fluda+Endoxan efficaces à la fois sur la prise et la tumeur dans les maladies lymphoïdes
 - *Khoury Blood 2001*

- ❑ Fluda+Misulban +SAL = myélosuppresseur
 - *Slavin Blood 1998*



CONDITIONNEMENT NON MYELO-ABLATIF: PROPHYLAXIE GVH

□ Multiples associations

- **Ciclo**
- **Ciclo + Corticoïdes**
- **Ciclo + Métho (doses et durées variables)**
- **Ciclo + Tacrolimus**
- **Ciclo + SAL**
- **Ciclo + MMF**
- **Campath *in vivo* et/ou *in vitro***

□ Multiples schémas

- **Doses variables**
- **Durée TRES variable**

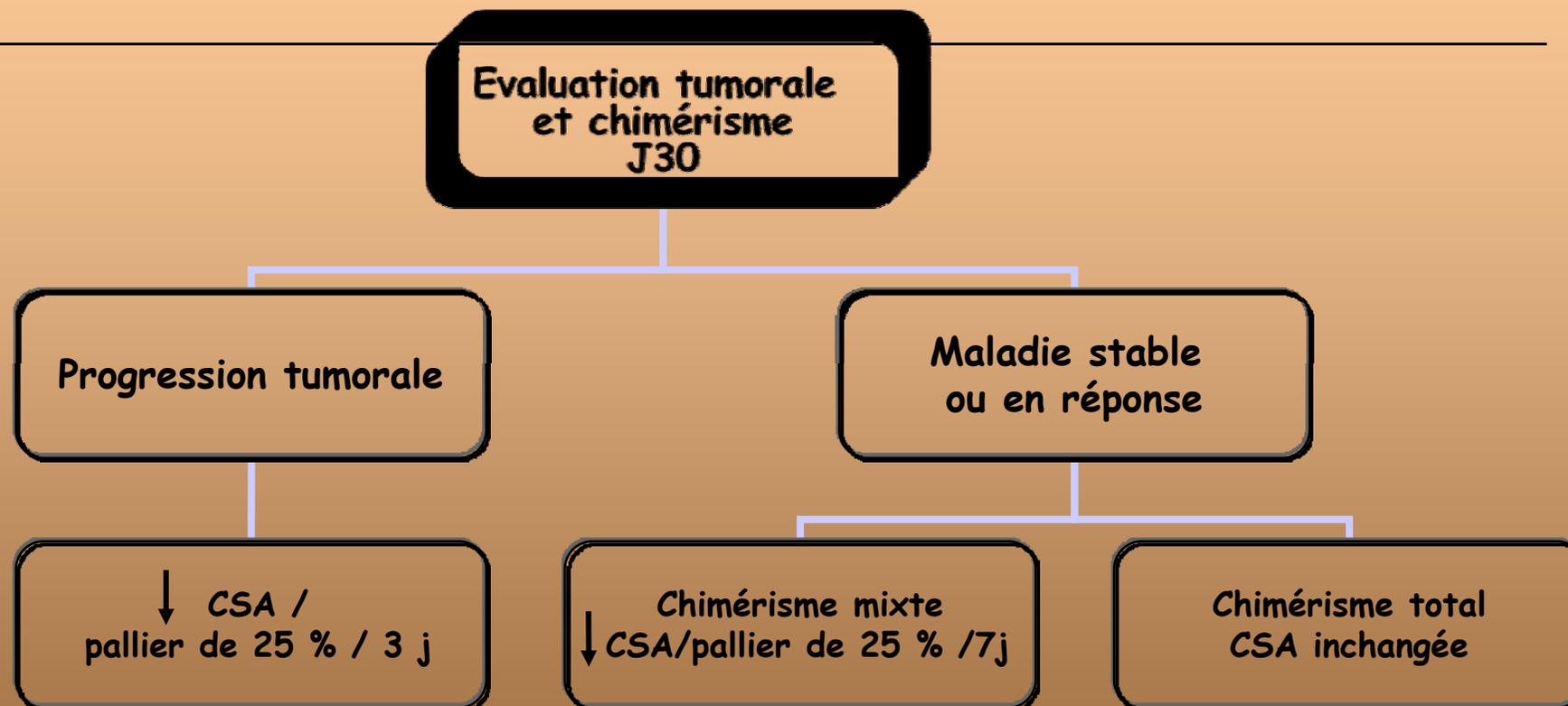


CONDITIONNEMENT NON MYELO-ABLATIF: PERSPECTIVES

- ❑ **Conditionnement : supprimer l'ICT?**
 - **Bi-213 + anti CD45: émetteur alpha**
 - **haute énergie, courte distance (4-9 cm), demi vie courte (45 minutes)**
- ❑ **Indications : hémopathies non malignes?**
- ❑ **Greffon:**
 - **géno-identique, phéno-identique, mismatch**
 - **T-déplétion, CD 34+...**
- ❑ **Modulation GVH / GVL**
 - **Durée nature prophylaxie**
 - **DLI: quand? à qui? combien?**
 - **Chimérisme**

Immunomodulation post-grefe

Posologie de la ciclosporine



GVHa \geq 2 ► niveau d'immunosuppression antérieur

Injection de lymphocytes du donneur

Evaluation tumorale
et chimérisme
7 j après arrêt Csa

Maladie progressive

$1 \cdot 10^7$ CD3+/kg

Maladie stable

Chimérisme mixte
 $1 \cdot 10^6$ CD3+/kg

Chimérisme total
 $5 \cdot 10^5$ CD3+/kg

Maladie en réponse

Chimérisme mixte
Évaluation à 1 mois

2^{ème} DLI 2 à 3 mois après
dose à discuter fonction de l'état tumoral et du chimérisme