



Un donneur pour tout le monde?

Y a-t-il encore des problèmes de donneur de CSH en 2023?

SFH 29 Mars 2023

Pr Stéphanie NGUYEN

Service d'Hématologie Clinique
Hôpital Pitié-Salpêtrière
Paris, France

Evolution du nombre d'allogreffes de CSH en France selon le type de donneur

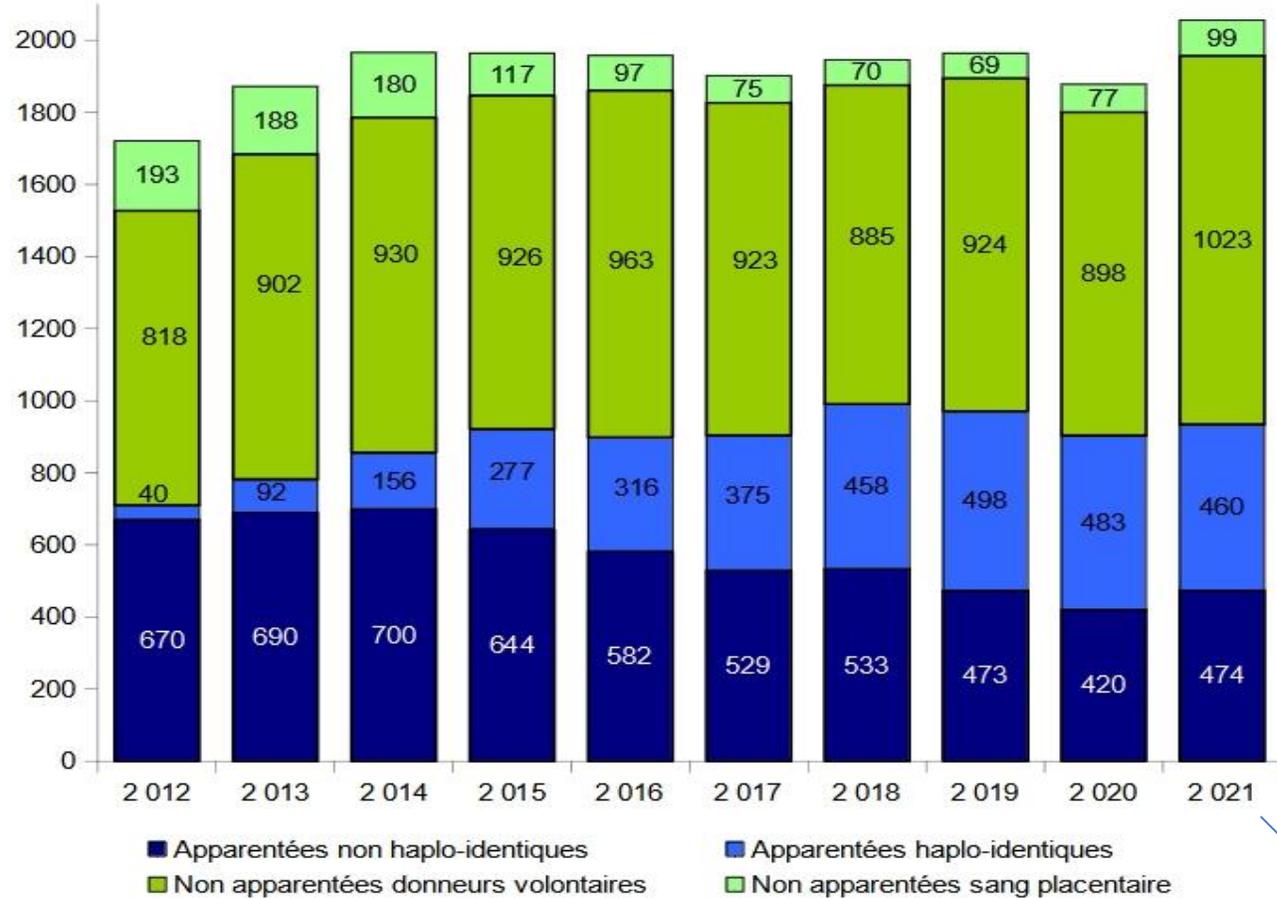
1 million d'allogreffes dans le monde depuis 1950

15000 allogreffes/an en Europe
(dont 2000 en France (13%))

122 → 50-55% greffes fichier

934 → 45-50% greffes familiales
25% frère ou sœur HLA identique
25% donneur demi-identique

2056 allo

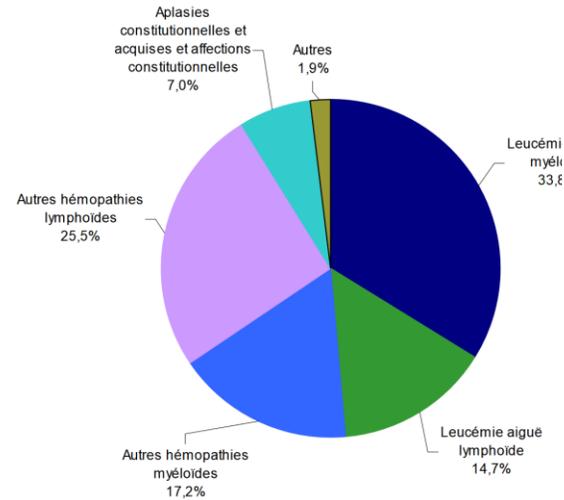
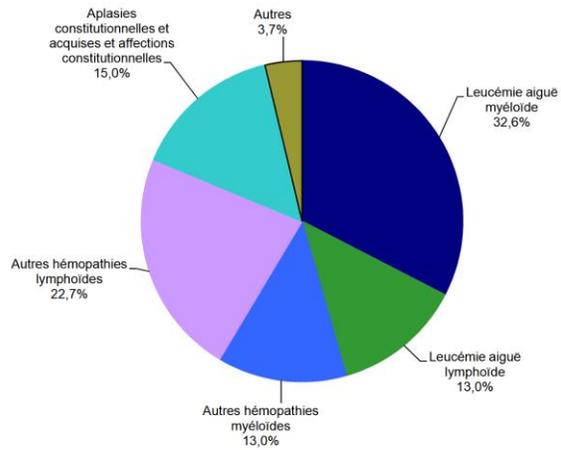


Source : déclarations d'activité des centres de greffe de CSH

Répartition des indications des allogreffes de CSH en 2011 (n = 1591 patients)*

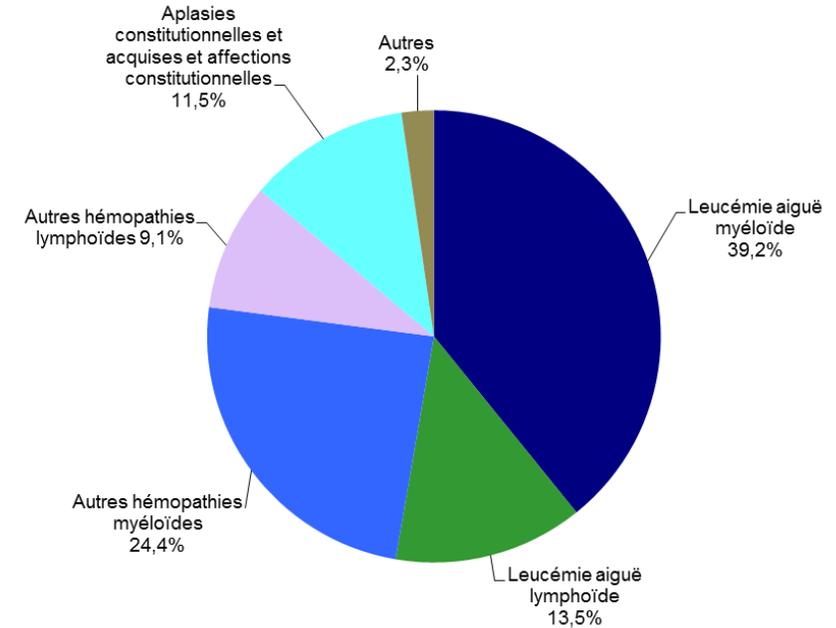
re CSH G13. Répartition des indications en 2011 des allogreffes apparentées (n=700 patients)

SH G14. Répartition des indications en 2011 des allogreffes non apparentées (n=891 patients)



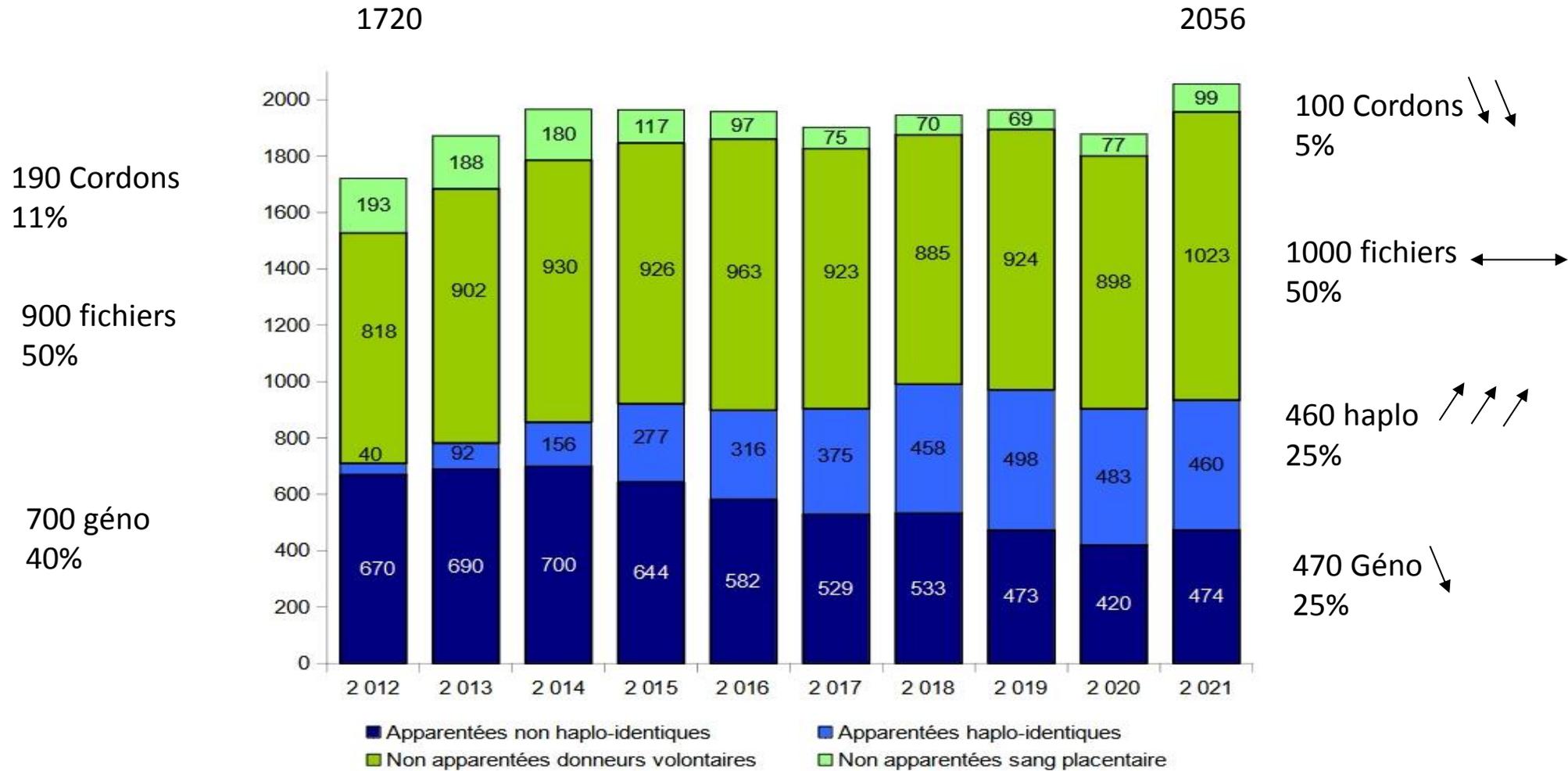
48% hémopathies myéloïdes (n=773)
 15% LAL (n=222)
 24% lymphomes, LLC etc (n=386)
 Aplasies, constit 11% (n=167)

Répartition des indications des allogreffes de CSH en 2021 (n = 1827 patients)*



64% hémopathies myéloïdes (n=1162) ↗
 14% LAL (247) ↔
 9% lymphomes, LLC etc (n=166) ↘
 Aplasie, constit 11% (n=210) ↔

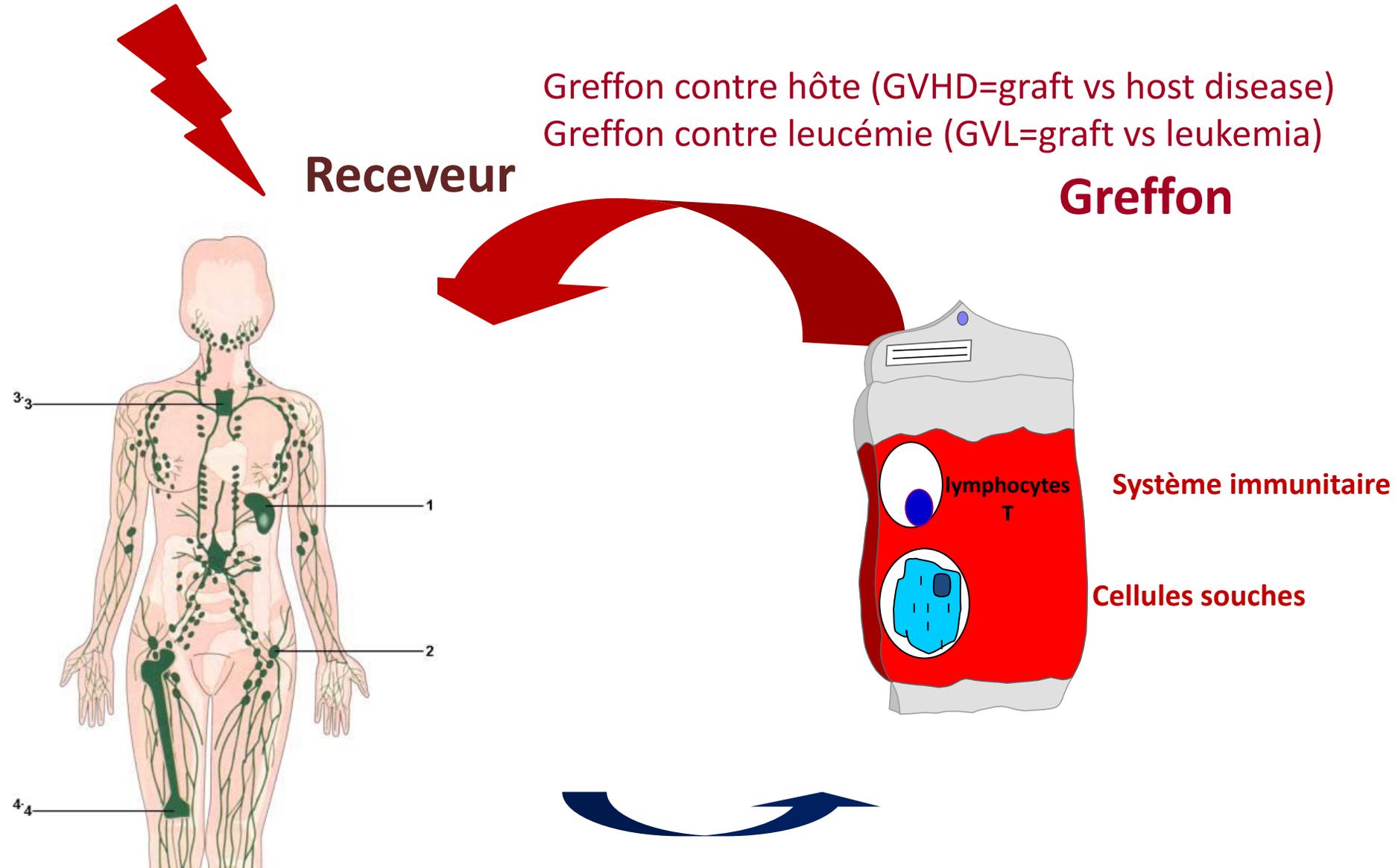
Evolution du nombre d'allogreffes de CSH en France selon le type de donneur



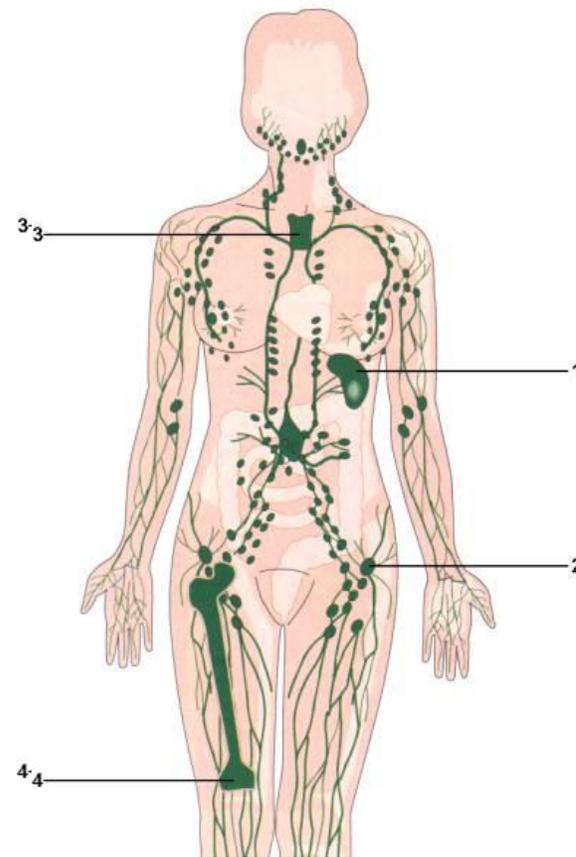
Source : déclarations d'activité des centres de greffe de CSH

Allogreffe de CSH + vieille immunotherapie cellulaire et la + toxique

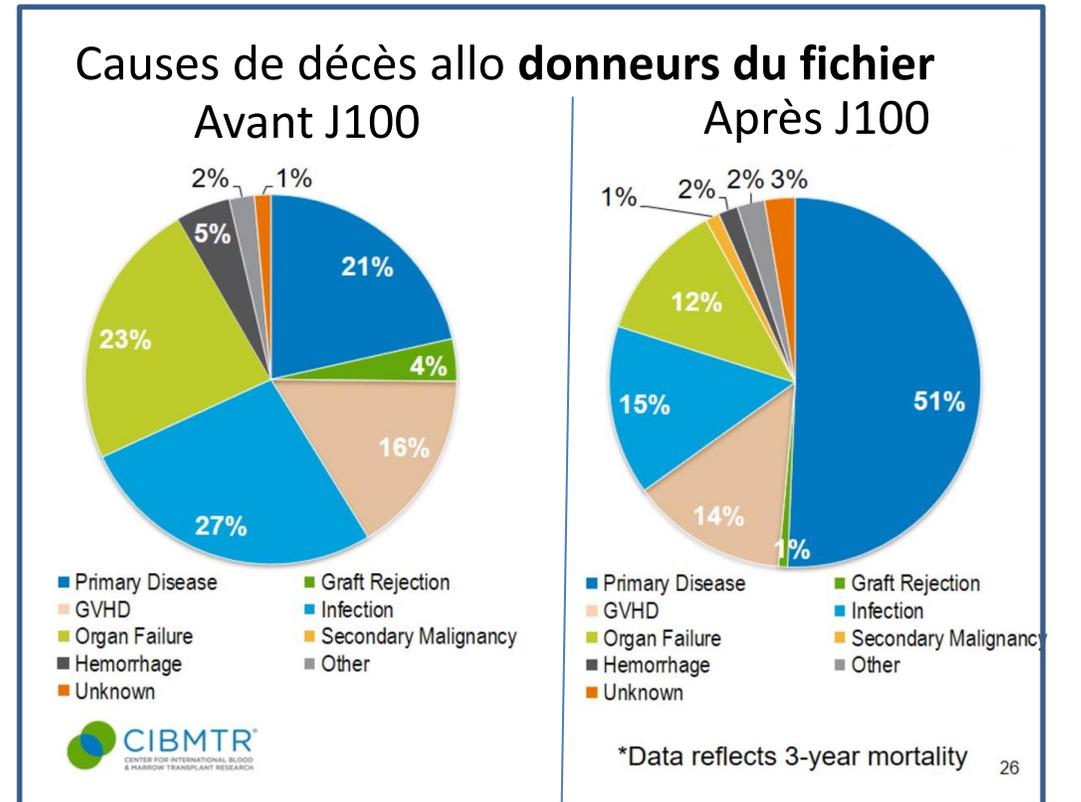
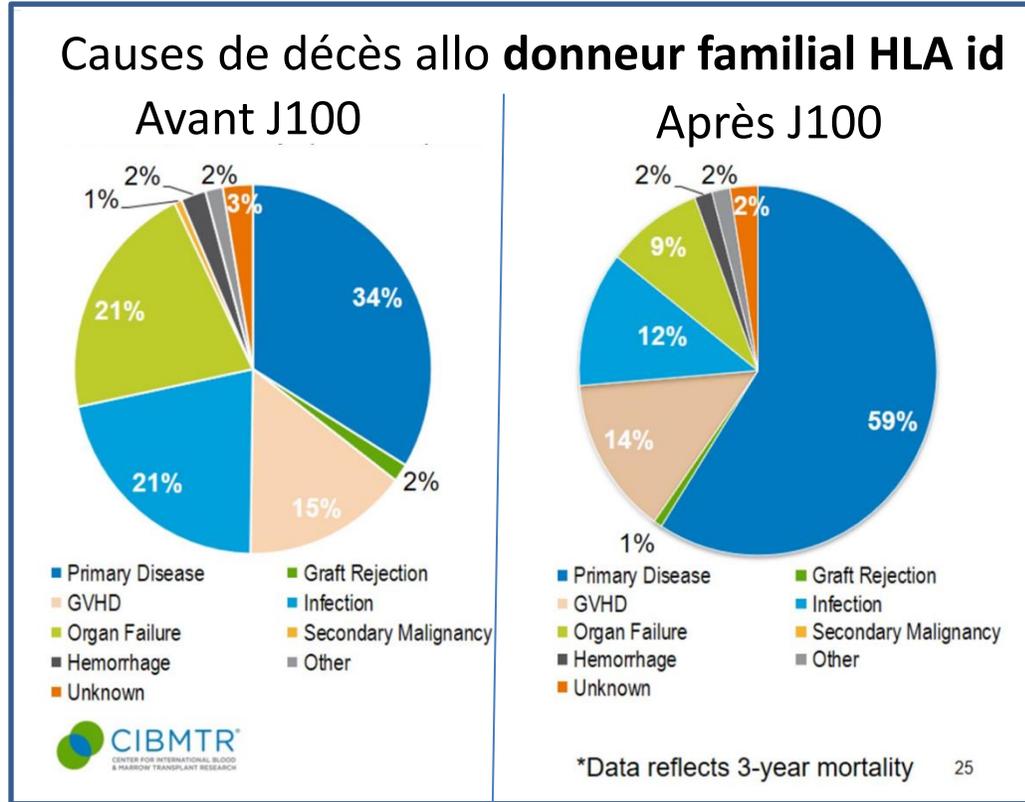
conditionnement



Greffon contre hôte (GVHD=graft vs host disease)
Greffon contre leucémie (GVL=graft vs leukemia)



Causes de décès post allogreffe CIBMTR 2016-2017



**Rechute de l'hémopathie
cause principale >50% des
décès**

**Infections
15-30% décès**

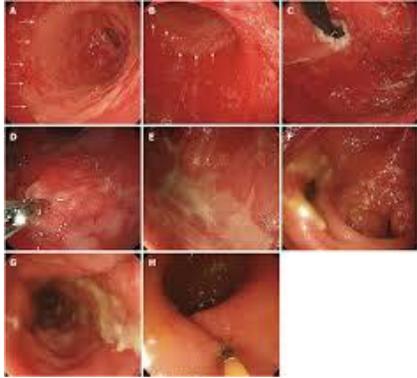
**GVH (graft vs
Host)
15% causes de
décès**

**Défaillance d'organe
10-20% des décès**



Même si la rechute est la cause principale d'échec de la greffe, la GVH (Graft vs Host) est ce qui fait le + peur

GvH: toxicité unique , le donneur « sauveur » attaque la maladie cancéreuse



Inflammation du tube digestif (colite)



Inflammation du foie (hépatite, ictère)



...et attaque le patient



Inflammation de la peau



Equilibre



Le meilleur donneur: GvL sans GvH

Donneur

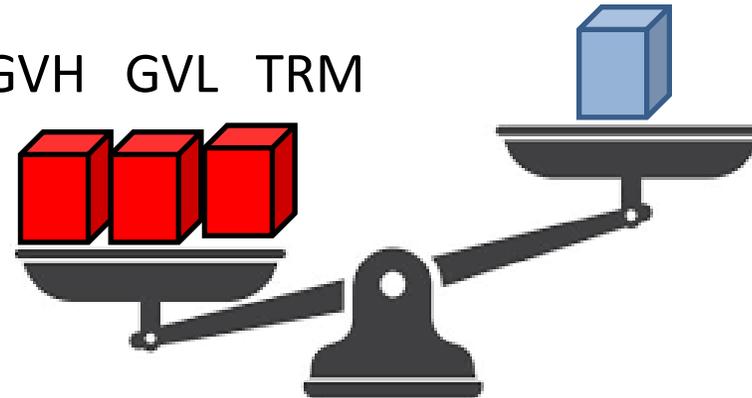
OS

Rechute

Greffon

GVH GVL TRM

Prophylaxie de la GVH



Donneurs HLA identiques



Familiales Géno (MRD= Matched Related Donor) ou HLA siblings
Frère ou sœur 12/12

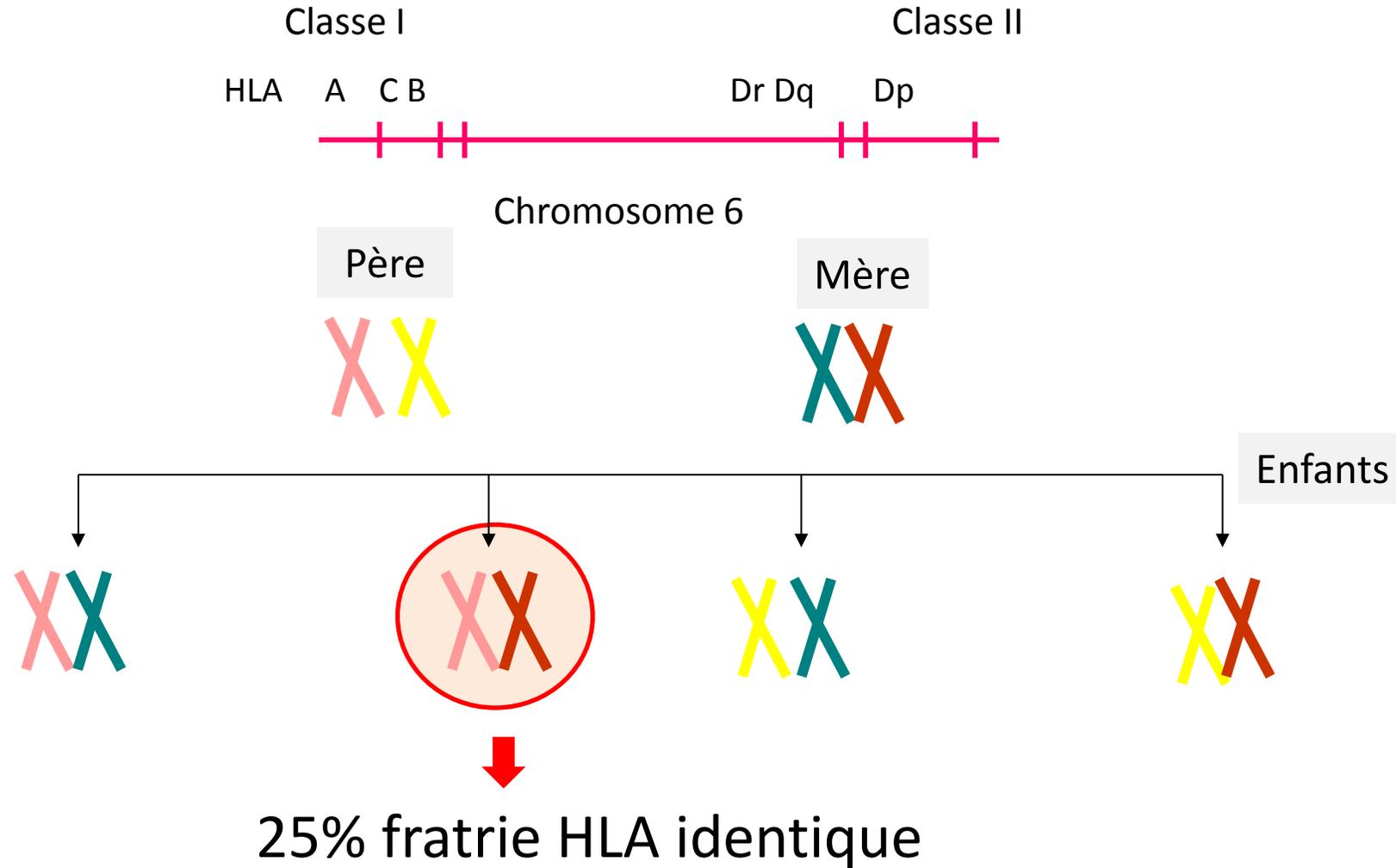
VS

Fichier phéno (MUD= Matched Unrelated Donor) 10/10 ou 8/8



Le donneur familial géno identique: 1 chance/4

Système HLA: Complexe majeur d'histocompatibilité



Registre des donneurs volontaires

Registre national :

Créé en 1986 (Pr Jean Dausset et Jean Bernard)

311 000 donneurs
40 000 cordons

N=188
français

17%

Total en 2021
=1108

N=920
internationaux

Registre international

40 millions donneurs
800 000 cordons

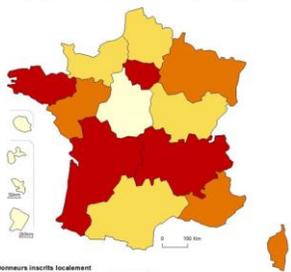
	MO	CSP	
ALLEMAGNE	76	448	524 → 47%
AUTRICHE	1	12	13
BELGIQUE	1	3	4
CHYPRE	1	4	5
DANEMARK	0	3	3
ESPAGNE	1	19	20 → 7%
GRANDE-BRETAGNE	7	72	79 → 7%
GRECE	0	3	3
ITALIE	1	11	12
LITUANIE	0	1	1
LUXEMBOURG	1	1	2
PAYS-BAS	5	16	21 → 9%
POLOGNE	15	83	98 → 9%
PORTUGAL	0	4	4
REPUBLIQUE TCHEQUE	0	5	5
SLOVENIE	1	0	1
SUEDE	0	9	9
SUISSE	1	6	7
TOTAL	111	700	811

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

ARGENTINE	0	3	3
AUSTRALIE	0	1	1
BRESIL	0	4	4
CANADA	2	5	7
CHILI	1	1	2
CHINE	0	1	1
ETATS-UNIS	4	57	61 → 6%
INDE	0	3	3
ISRAEL	1	17	18
NOUVELLE-ZELANDE	0	1	1
SINGAPOUR	0	1	1
TAIWAN	0	1	1
TURQUIE	0	6	6
TOTAL	8	101	109

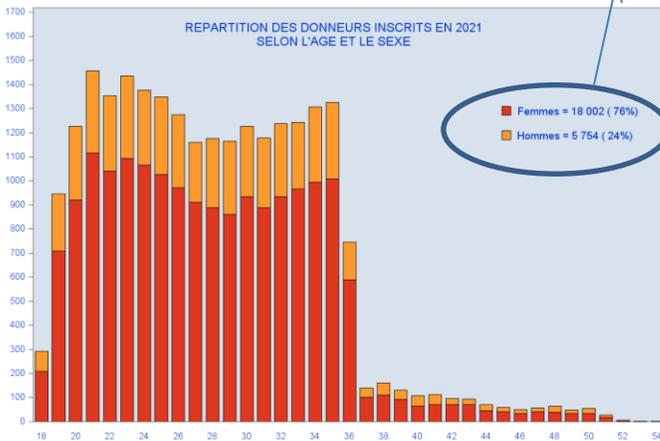
Source : Registre France Greffe de Moelle, Agence de la biomédecine

Donneurs inscrits au 31 décembre 2021 par région



Analyse des nouveaux donneurs en fonction de l'âge et du sexe

2/3 femmes



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

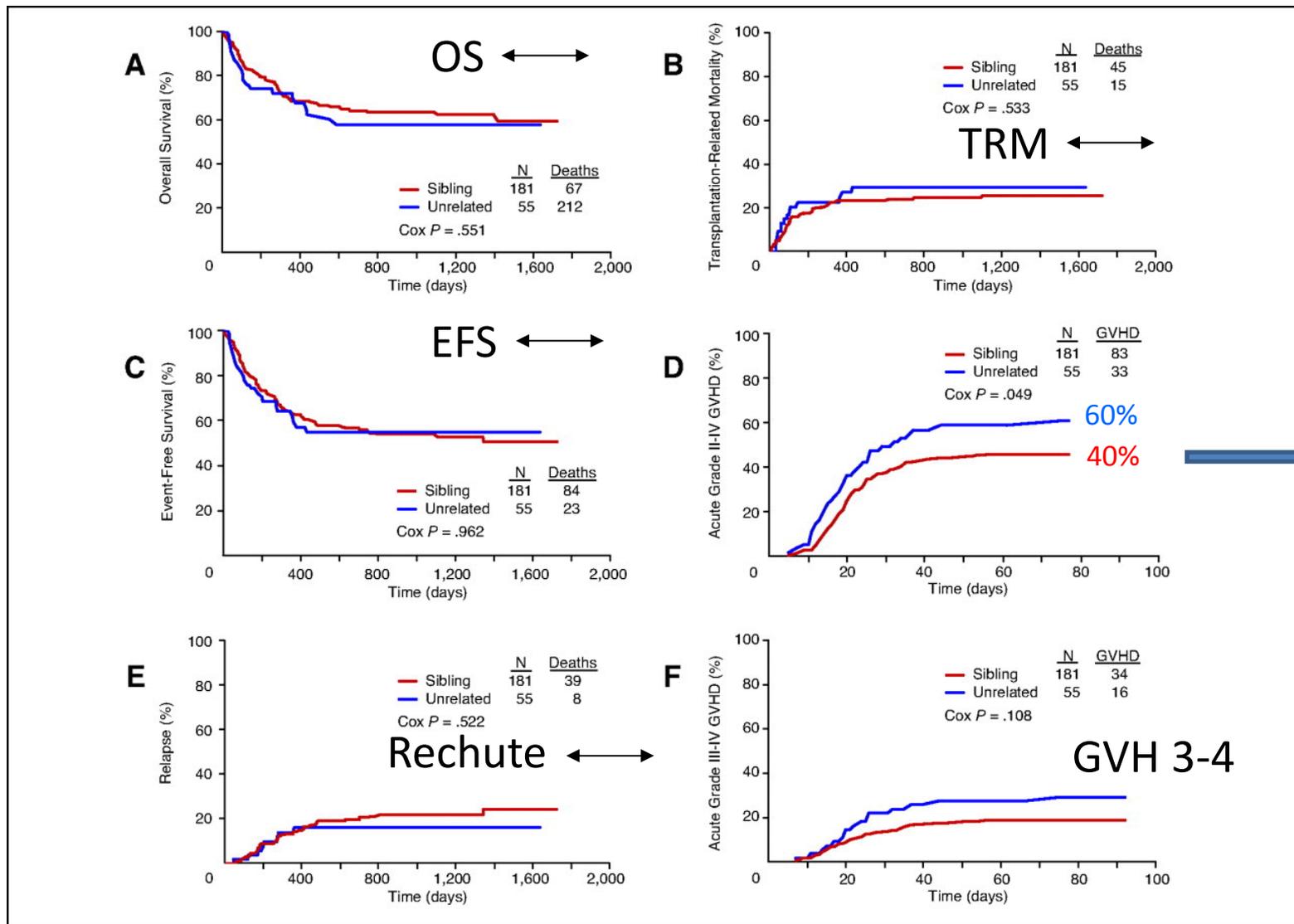
40% < 36 ans

Âge médian nouveaux inscrits: 28 ans

Rapport
ABM2021

Comparaison MUD vs MRD

Rétrospective
N=55 MUD vs 181 MRD
LMC, LAM, MDS
Moelle, MAC TBI EDX
Ciclo+MTX

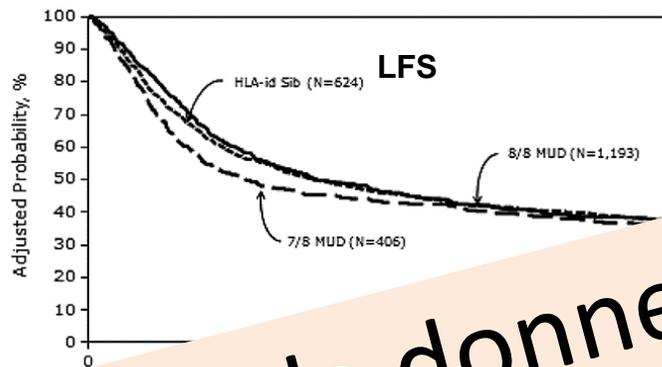
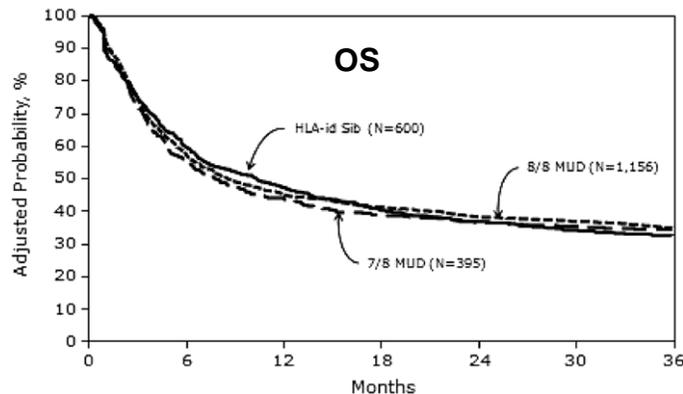


GvHa 2-4 MUD > MRD

MUD=fichier phénoïd
MRD=fratrie génoid

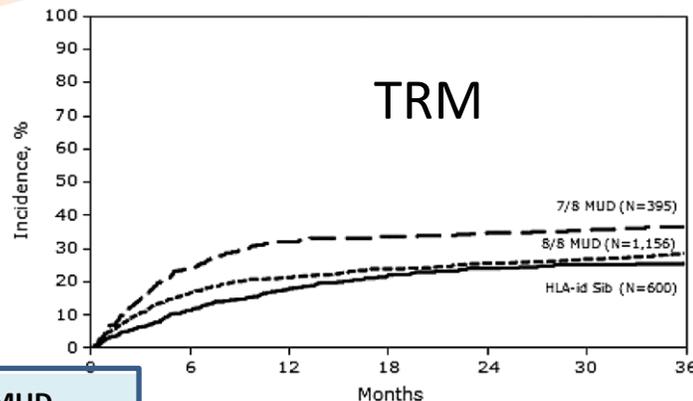
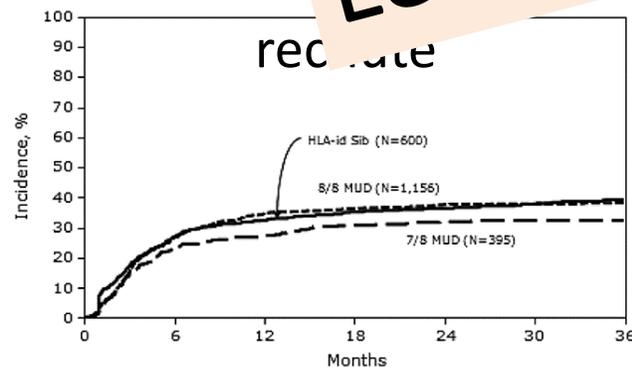
MUD 8/8 vs MRD LAM

N=2223 adult AML
CIBMTR



Le SAL change la donne?

OS et LFS
Géno = MUD 8/8
dim chez MMUD 7/8
(TRM aug)



GVH 2-4
MUD 50% > MRD 30%

MUD
+ de RIC et BM
+ high risk

+ de SAL, tacro
+ jeunes (D et R)
+ de Receveur F
+ de donneurs H

Dim rechute MUD?

Aug TRM MUD?

Incidence de GVH dans les MUD/MMUD avec ou sans SAL

Phase 3, multicentrique, ouvert, randomisé 10 centres (Canada, Australie)

Pts 16 to 70 ans, RIC ou MAC (67%), hémopathies diverses

Donneur MUD 8/8 (81-84%) ou MMUD 7//8 (19-16%)

88% CSP

N=102 No ATG Ciclo ou Tacro + MTX ou MMF

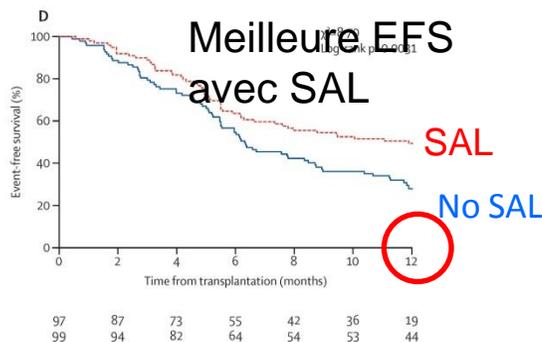
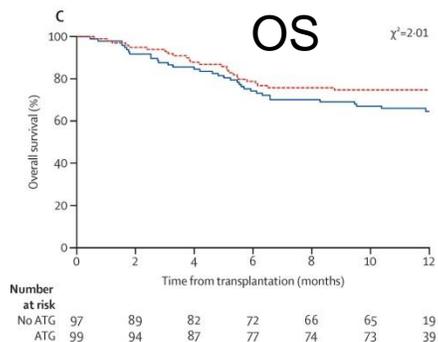
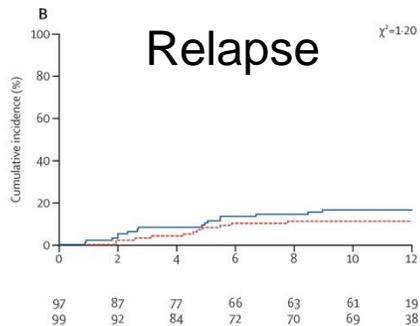
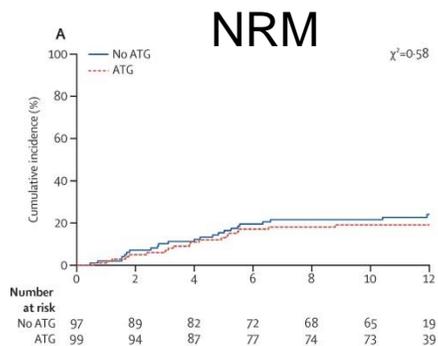
N=101 ATG (THYMO): Ciclo ou Tacro + MTX ou MMF+SAL Thymoglobuline 4.5 mg/kg iv sur 3

j (0.5 mg/kg J-1, J-2, 2 mg/kg J-1, et 2 mg/kg J+1)

Objectif primaire: absence d'IMS à 1 an

Walker et al, Lancet Oncol 2016

MUD/MMUD SAL vs no SAL



Follow up ++ court

GVHa 2-4 J100
50% SAL vs 65% no SAL
p=0.012

GVHc 12 mois
22% vs 33% (incidence cumulée) p=0.065
53% SAL vs 63% no SAL
(risk compétitif)

GVHc modere /severe
13% SAL vs 29% no SAL
p=0.0083

Donneur MRD génoid

Phase 3 prospective multicentrique ouverte rando

Donneur: **MRD**

MAC: TBI 12Gy + EDX 120, ou Bu 16 mg/Kg po ou 12.8 mg/Kg iv + EDX 120 +/- VP16

LAM et LAL, stratification selon score de risque

Greffon de **CSP**

➔ N=72 non ALTG Ciclo +MTX

➔ N=83 ALTG Ciclo + MTX + **SAL Fresenius/Grafalon 30mg/kg** (10mg/Kg J-3, J-2, J-1)

Objectif primaire: incidence cumulée de GVHc à 2 ans

Pas d'effet sur la GVHa

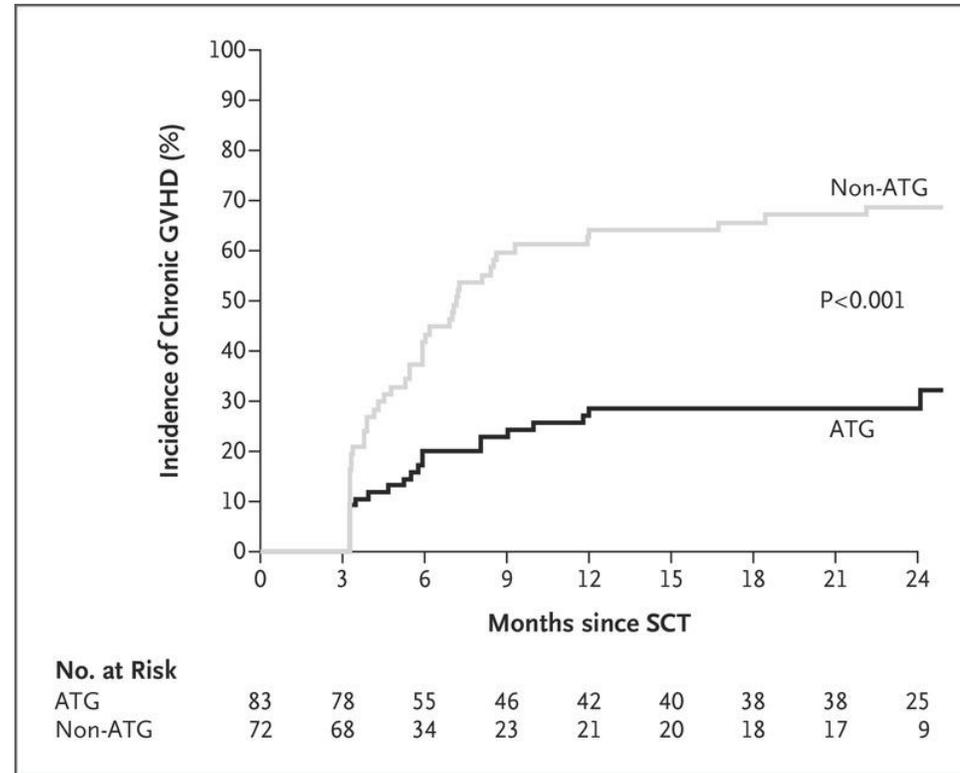
GVHD a 2-4

10.8% SAL vs 18.1% no SAL (P=0.13)

GVHD a 3-4

2.4% SAL vs 8.3% no SAL (P=0.10)

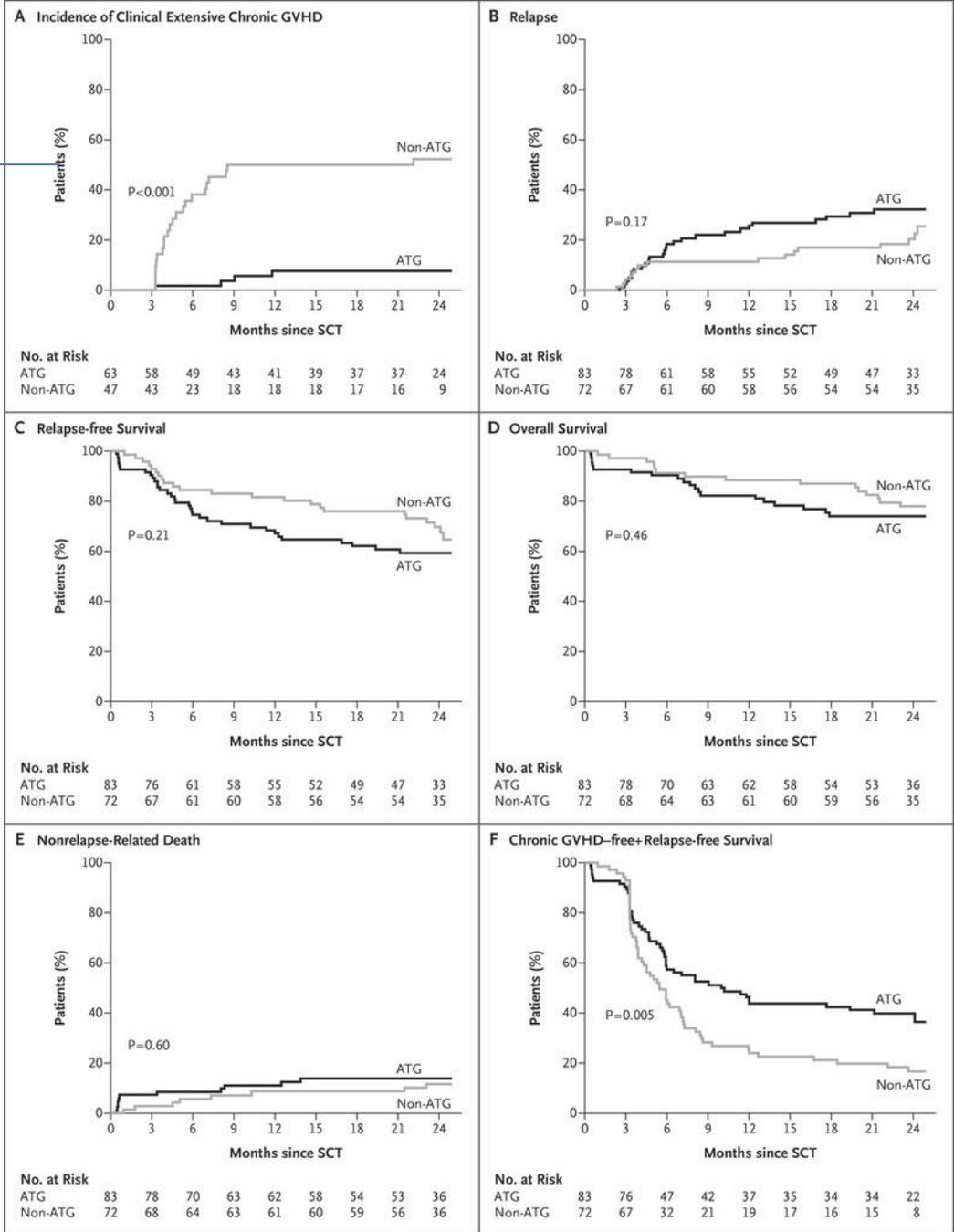
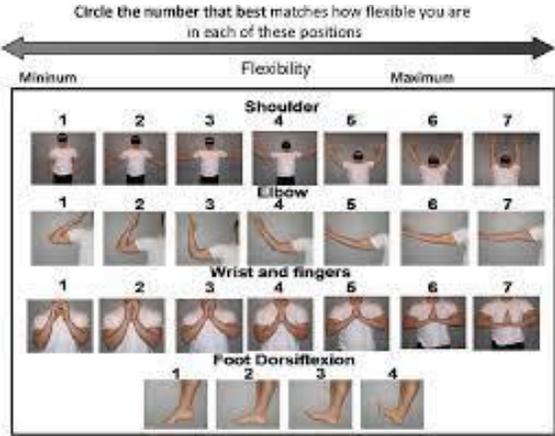
SAL diminue significativement la GVHc



68.7 % 2 ans

32.2% 2 ans

50% de GVHc ext sans SAL avec greffe géno CSP+ MAC



SAL : Diminution GVHC ext et cGRFS

MAIS

➔ Pas de différence OS, RFS, NRM

Sortie PNN et plaquettes retardée

Pas de différence infections

Augmentation des rechutes?

MRD	GVHa 2-4	GVHc	MUD
MAC + SAL + CSP	11-14% vs 18-27%	30% vs 50-70%	
Grafalon 30mg/Kg Thymo4.5mg/Kg	GVHa 2-4 50% vs 65%	22% vs 33%	RIC/MAC + CSP
Kroger NEJM 2016 Chang JCO 2020			Thymoglobuline 4.5mg/Kg
			Walker, lancet oncol 2016



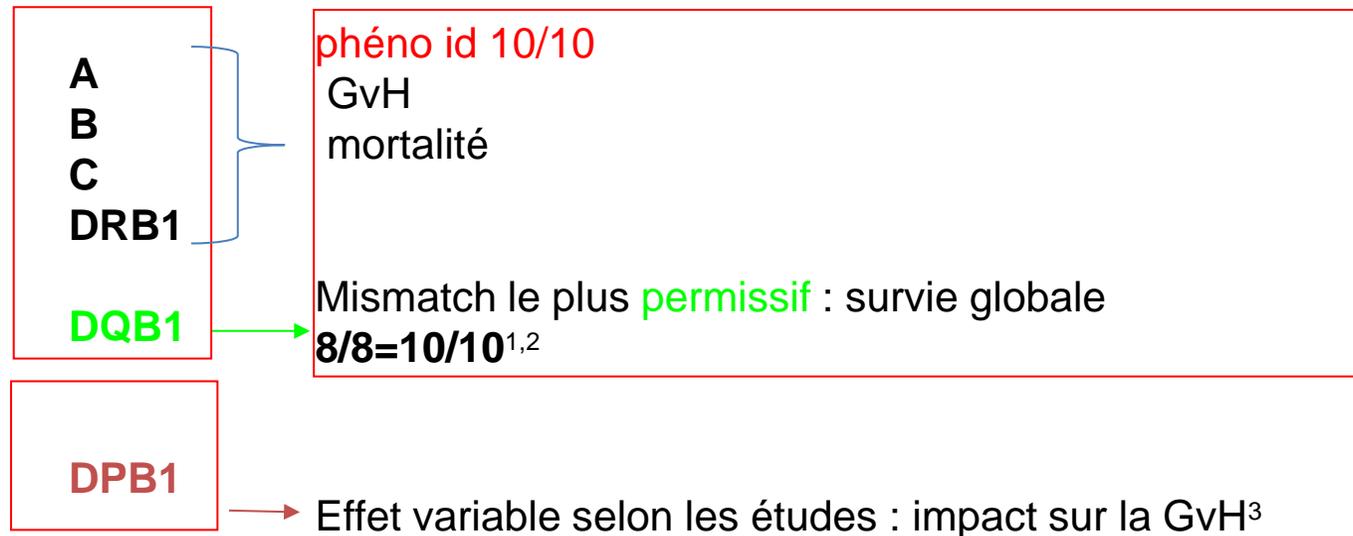
Malgré le SAL , + de GvHa 2-4 avec MUD que MRD

GvHc similaire

Pas de bénéfice du SAL sur OS, voire dim OS par excès rechute avec Grafalon 60mg/Kg (Soiffier 2017)

Compatibilité HLA donneur/receveur

Gènes HLA



80% des MUD 10/10 ont un MM DP (10/12 ou 11/12)

Importance de choisir le MM DP permissif vs non permissif²⁰

Rôle de l'intensité d'expression du DPB1 dans la survenue de GVHa

**DPB1 mismatch
Dans le sens de la GVH**

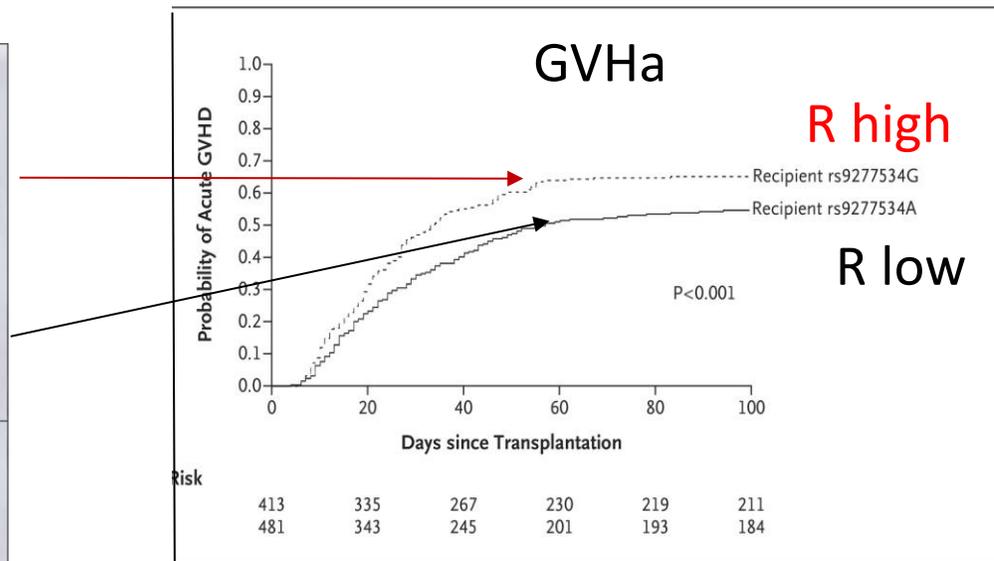
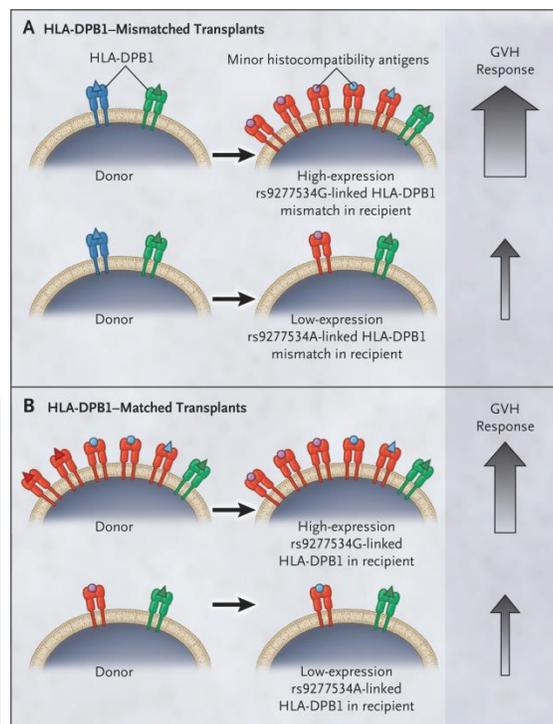
High expression DPB1 chez R

Low expression DPB1 chez R

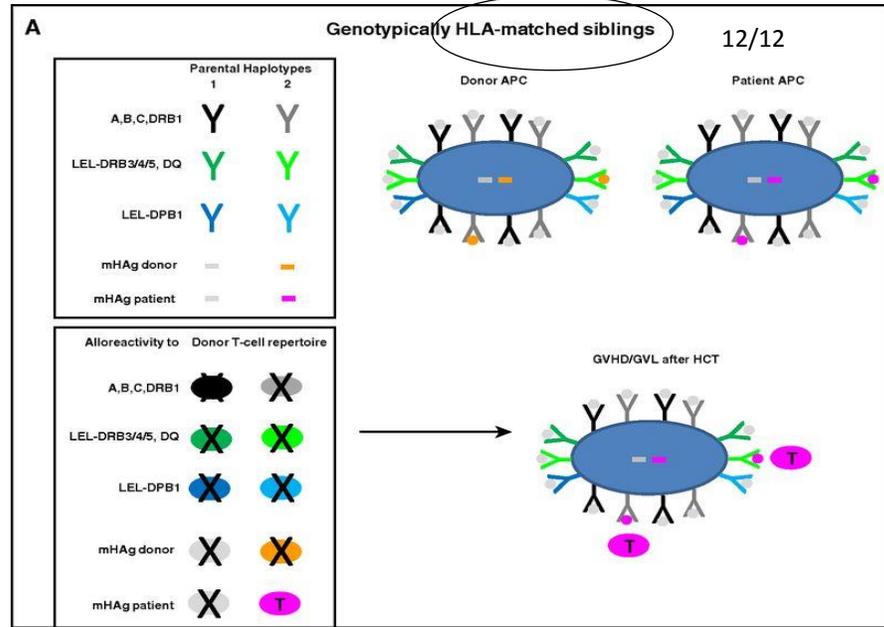
DPB1 matché

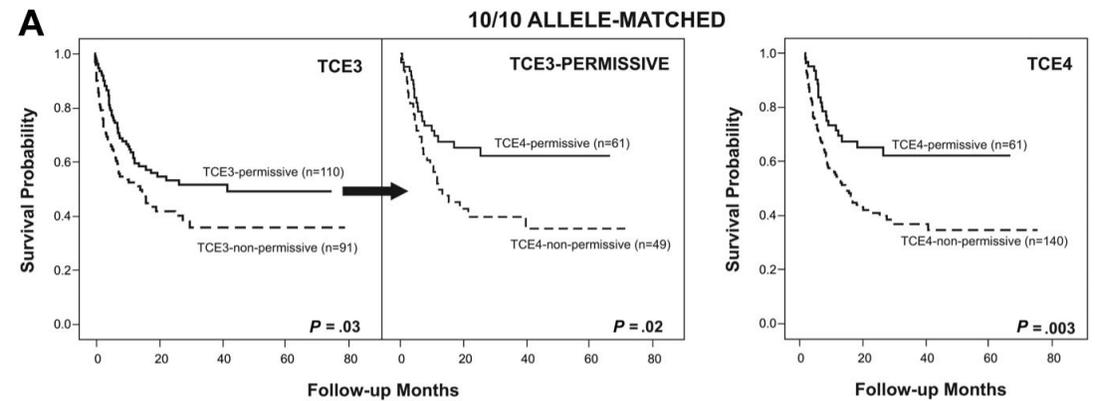
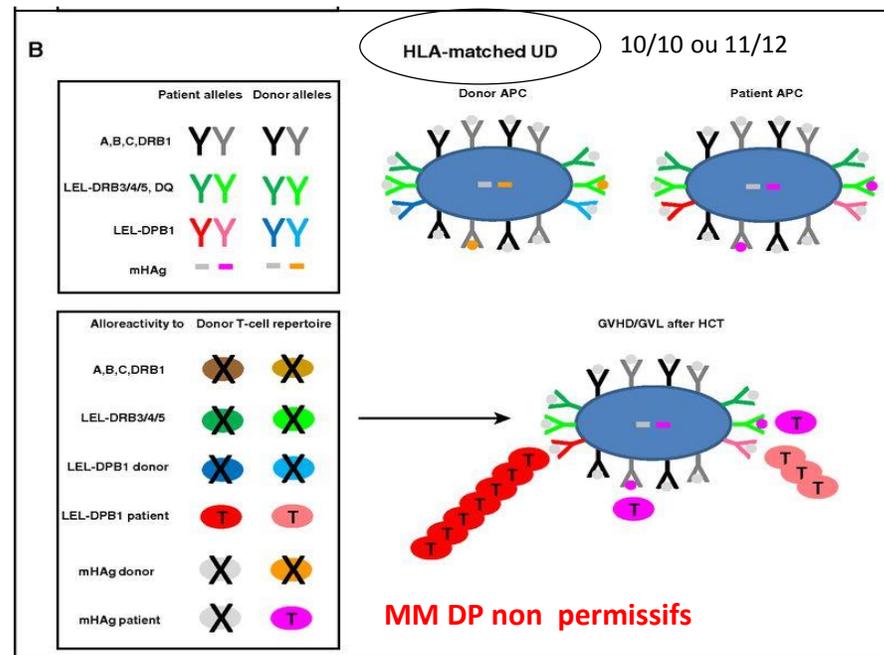
High expression DPB1 chez D/R

Low expression DPB1 chez D/R



D Low





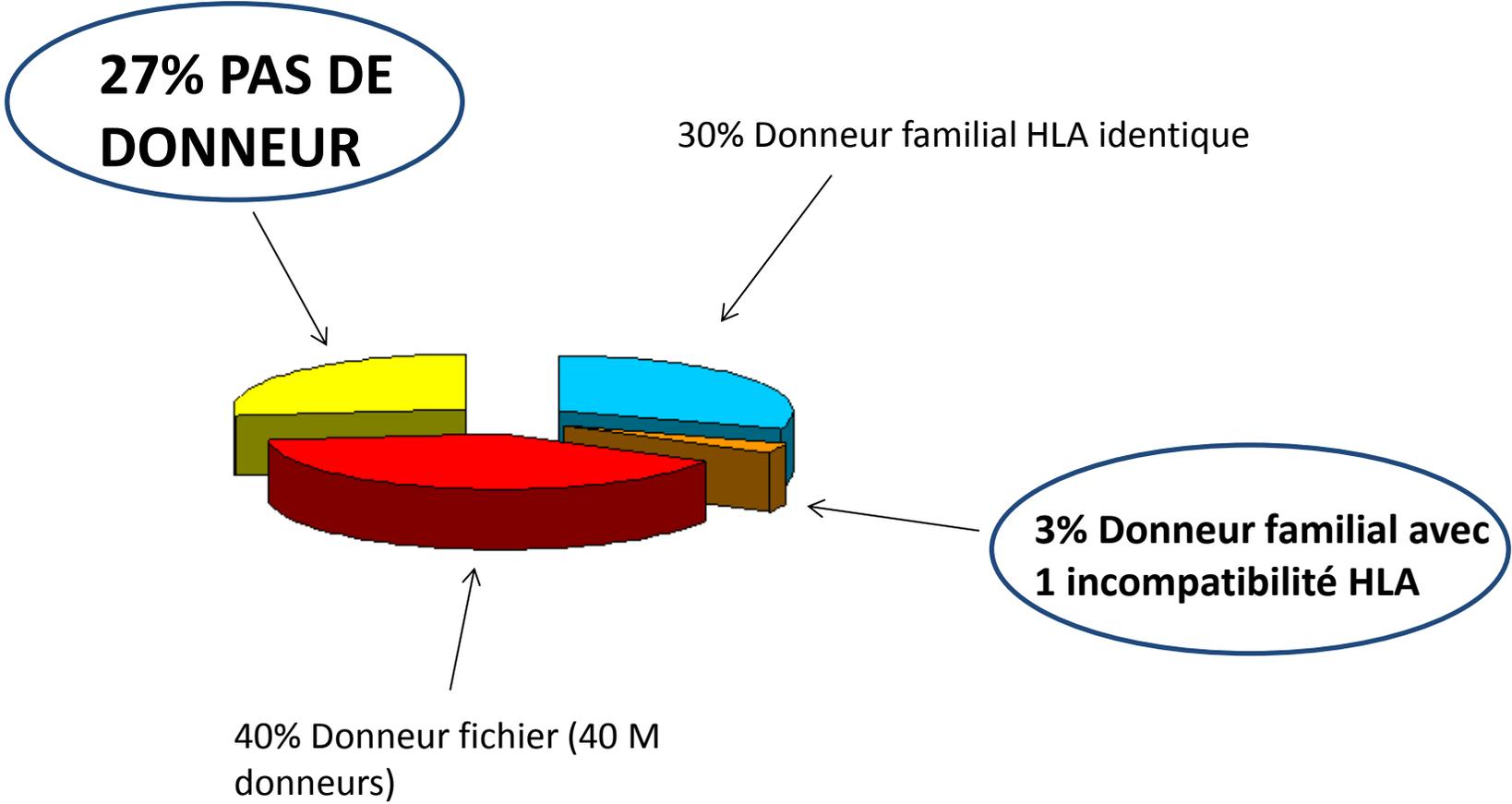
Crocchiolo, Blood 2009

MM DP permissifs

MM DP permissifs

Les mismatch DP non permissifs augmentent la GVH/HVG, TRM, dim la survie

Probabilité de trouver un donneur de CSH



La probabilité de trouver un donneur sur le fichier dépend de l'origine ethnique du receveur

Métissage?
Caucasien 50%
Afrique noire?



Noir américain 20%
Baltimore
Asiatique 25%
Pékin

DONNEUR
HAPLOIDENTIQUE?



DONNEURS ALTERNATIFS? (=HLA incompatibles)

Fichier 9/10 ou 7/8

Cordon ombilical

haplo-identique

GREFFON PLACENTAIRE (SANG DE CORDON)



Sang placentaire

- Le sang placentaire prélevé à la naissance contient un grand nombre de cellules souches
- Première greffe par Eliane Gluckman en 1988 à Saint-Louis
- Environnement immunotolérant (cellules T naïves, cytokines immuno-modulatrices)
- Greffe possible en situation partiellement HLA incompatible (A,B,DR: 4/6 à 6/6)



Problèmes: risque infectieux (LT naifs) et risque de HvG.

Choix de l'Unité de Sang Placentaire (USP)

- Environnement immunotolérant → typage HLA de 3 loci suffit
 - HLA-A } résolution générique
 - HLA-B
 - HLA-DR résolution allélique
 - **4/6 à 6/6**
 - Si 2 USP: avoir les mêmes MM
- Importance de la **richesse en CNT** (cellules nucléées totales)
 - $>3 \times 10^7$ CNT/poids du receveur
 - Si insuffisant: 2 USP

/6

Greffes de sang placentaire pour leucémie aigue

Très bons résultats chez l'enfant

Protocole 1 vs 2 cordons

leucémies aigues en RC (N=151) avec conditionnement MAC

Survie sans rechute à 2 ans 70%

G;Michel, Blood 2016



Beaucoup moins bien chez l'adulte

Protocole MINICORD

LAM en RC (N=79) avec conditionnement réduit

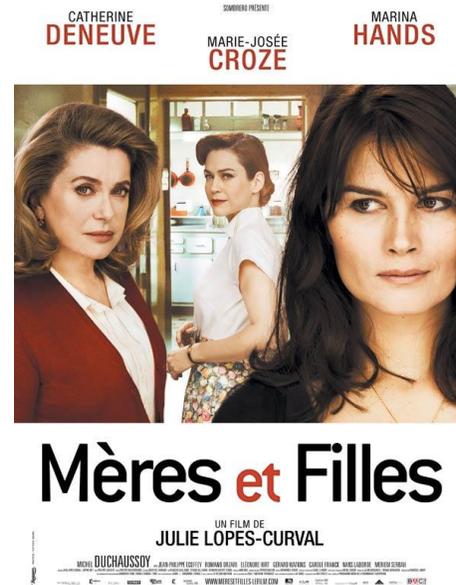
Survie sans rechute à 2 ans 35%

TRM faible mais excès de rechute

B. Rio, BBMT 2015

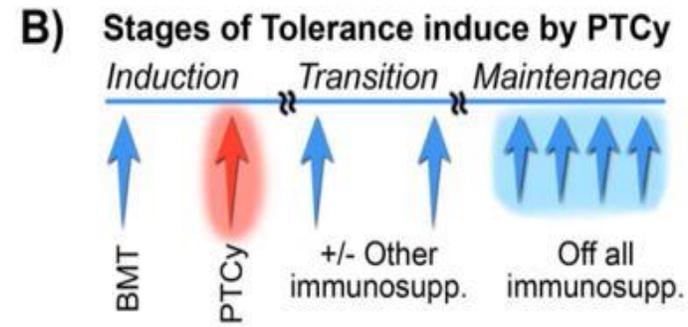
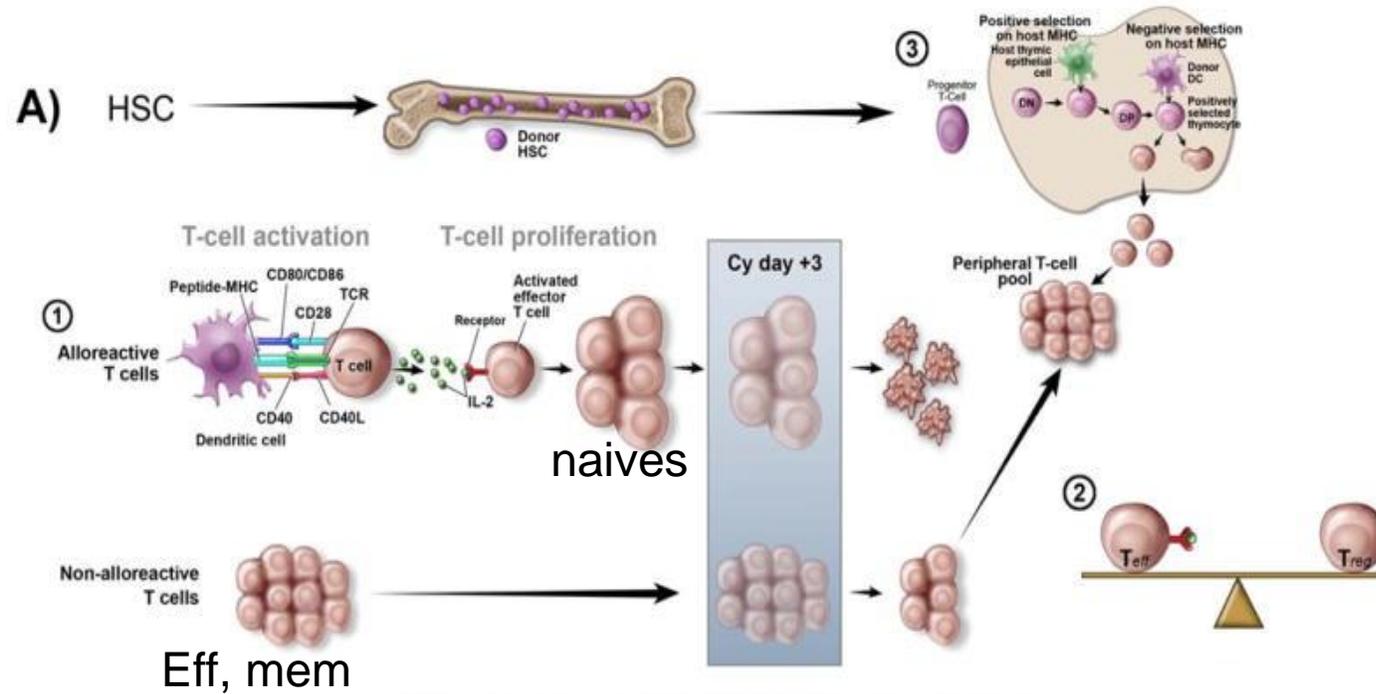


GREFFES HAPLOIDENTIQUES FAMILIALES



Greffes de CSH Haploidentiques
avec déplétion des lymphocytes
T alloréactifs
par endoxan post greffe

Mécanismes d'action de l'EDX post greffe haplo



Haplo + HDPT-Cyclophosphamide

Equipe	Nb patients	CDT	Prévention GVH	Greffon	GVH	NRM	Rechute	Survie
Baltimore EBMT 2014	228	TBI 2/Flu/Edx	HDCyX2, FK, MMF	BM	II-IV aGVH: 28% cGVH: 13%	à 7 ans: 18%	à 7 ans: 52%	7y OS: 34% 7y PFS: 30%
Atlanta Bashey JCO 2013	53	RIC ou MAC	HDCyX2, FK, MMF	CSP	II-IV aGVH: 30% cGVHD ext :38%	à 2 ans: 7 %	à 2 ans: 33 %	2y OS: 64% 2y PFS: 60%
Gènes Raiola BBMT 2013	55	Thio/BU/Flu	HDCyX2, CsA, MMF	BM	II-IV aGVH: 12% cGVHD: 10%	à 1 an: 18 %	à 1 an: 26 %	1y OS: 62% 1y PFS: 51%
Marseille /Rozzano Castagna BBMT2014	69	TBI 2/Flu/Edx	HDCyX2, FK, MMF	BM/CSP	II-IV aGVH: 25-33% cGVHD: 15%	à 1 an: 18 %	à 1 an: 18 %	2y OS: 68% 2y PFS: 62%
Houston Ciurea BBMT2012	32	Thio/Flu/mel	HDCyX2, FK, MMF	BM	II-IV aGVH: 27% cGVHD: 8%	à 1 an: 16 %		1y OS: 66% 1y PFS: 45%

HAPLO + HD-Cy

Greffes haplo avec destruction des lymphocytes T allo-réactifs du donneur par l'Endoxan en post-greffe: ça marche!

Très peu de GVH chronique



QUELQUES BEMOLS Haplo+HD-Cy

Toxicités immédiates (surtout avec les CDT MAC ou MAC réduits)

- Fièvre lors de l'injection du greffon semi-identique « relargage cytokinique »



- Beaucoup de cystites hématuriques (rôle de l'Endoxan et du BK virus)



- Toxicité cardiaque de l'EDX



- Risque de non prise 7-10% avec conditionnements non myéloablatifs

- Problème des Ac anti HLA receveur vs donneur (DSA) : risque de rejet



- Cytopénies surtout thrombopénie prolongée +++ avec greffon de moelle

- Risque infectieux persistant, surtout si corticoïdes



Problèmes des dons verticaux: parents



enfants

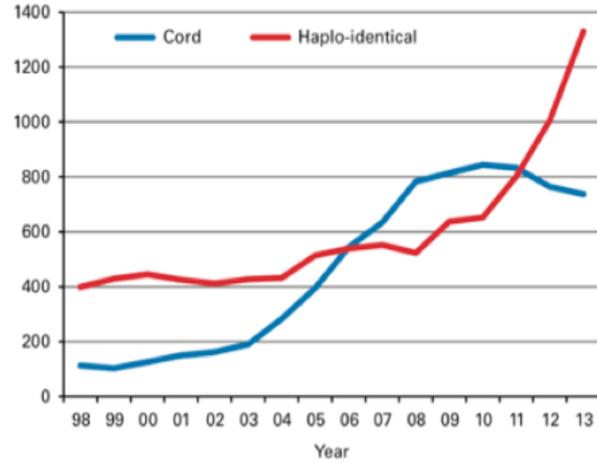
Rechute LA: 25% HLA loss

Risque de rechute selon statut à la greffe et intensité du CDT



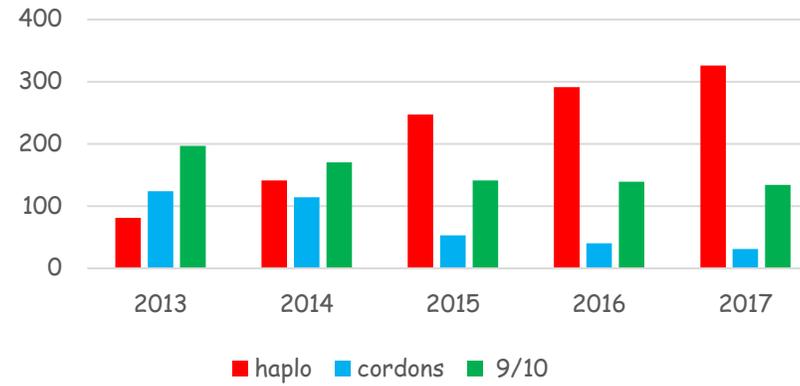
La greffe haplo-identique en essor depuis 2012

Europe

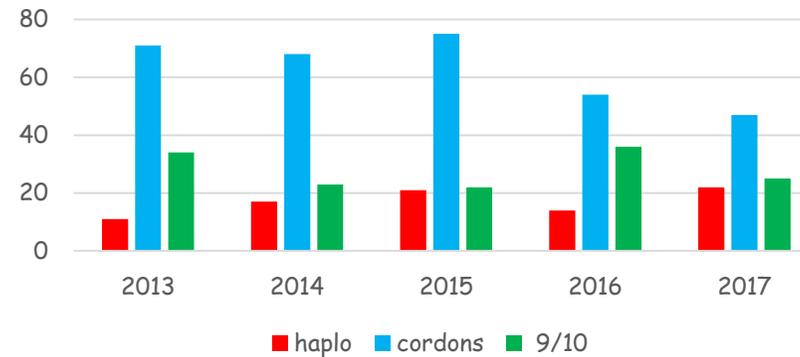


France

Evolution des greffes alternatives adultes

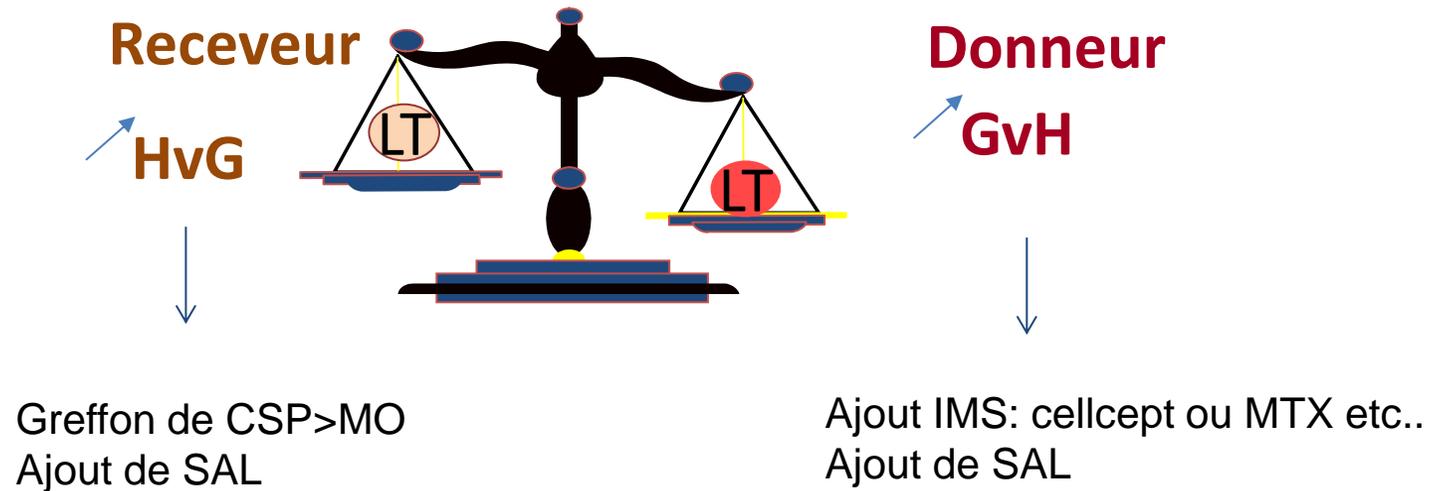


Evolution des greffes alternatives pédiatriques



Donneur 9/10 ou 7/8

- le + souvent fichier, aucune étude prospective, hétérogénéité +++
- Meta analyse 36 études 100,072 patients (Tie, Oncotarget 2017)
- **effet défavo MM A, B, C, DRB1:**
- GvH, TRM > 10/10
- DFS < 10/10.
- **Pas d'impact MM DQB1 (8/8=10/10)**
- **Effet protecteur des rechutes du MM DPB1? Effet délétère MM DP non permissif**



PT-Cy dans les MMUD

Bronwen E. Shaw, JCO 2021

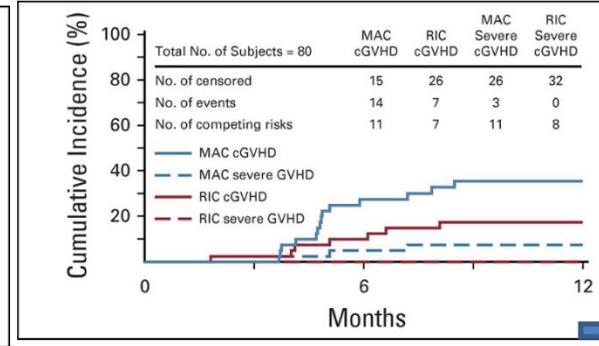
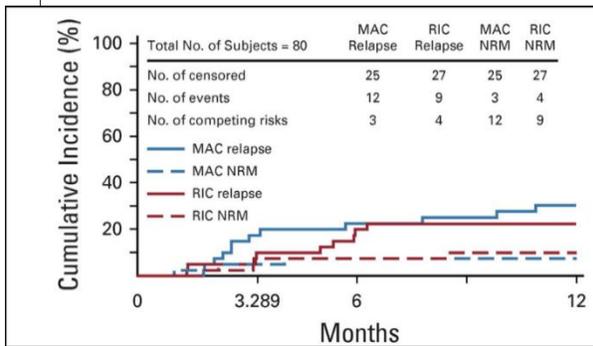
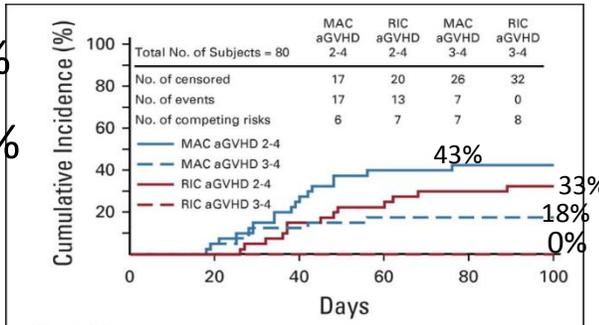
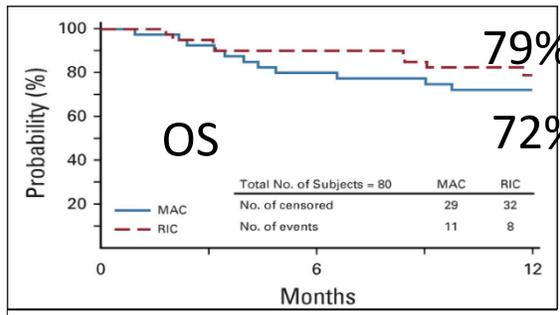
Phase 2 prospective Cy-PT
MMUD (39% 4 à 6/8
match)

End point: OS 1 an >65%
N=80 pts dans 11 centres
US, sponsor NMDP
LAM (46%), LAL (21%),
LNH ou LH (20%)
51 ans med (18-70)

CDT MAC standart ou Bu
Flu/ RIC: Baltimore

Greffon: moelle

PT-Cy J+3J+4
Sirolimus+ MMF J+5



48% minorités ethniques

GRFS 1 an
38% MAC, 55% RIC

Pour info, endpoint alter gref GRFS 2 ans 30% MMUD 9/10

Etude rétrospective EBMT

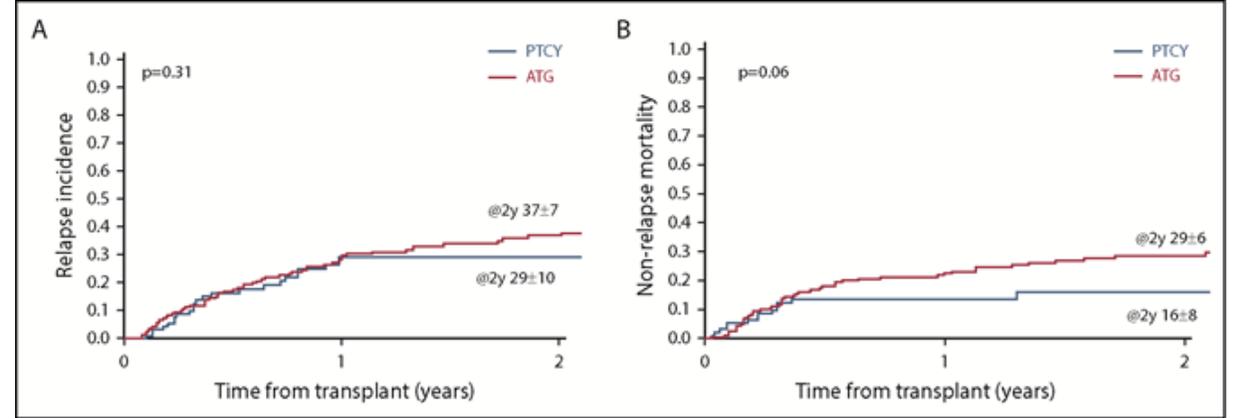
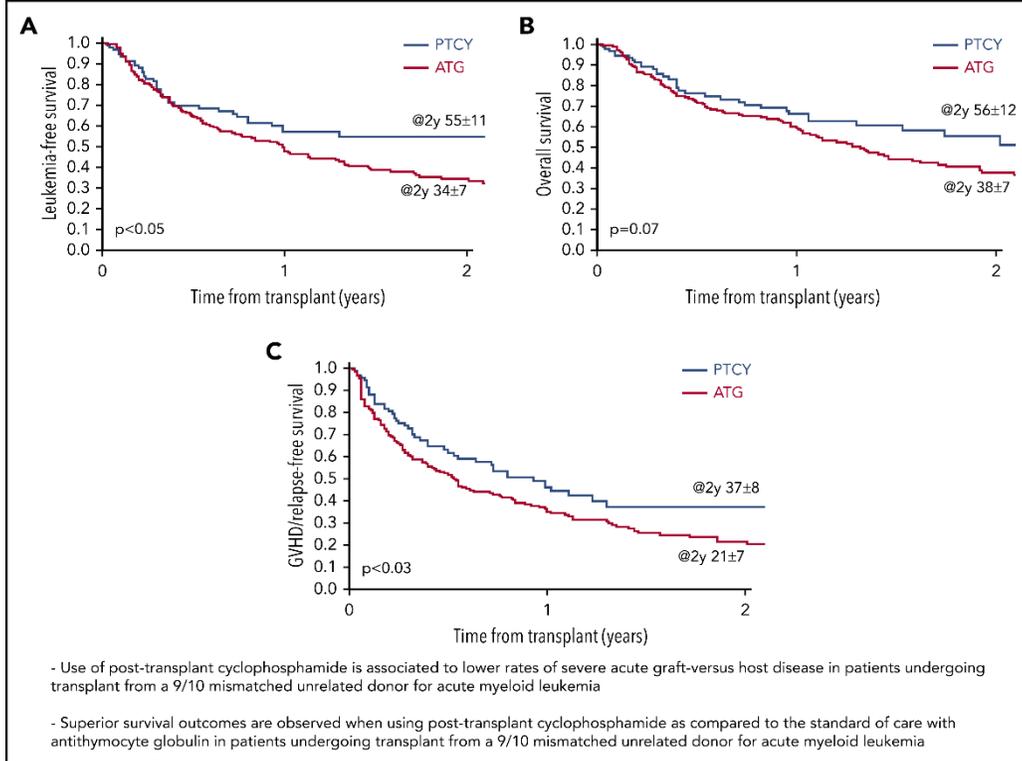
N=93 EDX-PT vs 179 SAL

91% CSP

Follow up + court pour EDX-PT

50%MAC

L'endoxan PT améliore la GVHa III-IV, la LFS et OS par rapport au SAL Adultes allogreffés avec MMUD pour LAM avec CSP



	100-d grade II-IV aGVHD (95% CI)	100-d grade III-IV aGVHD (95% CI)	2-y cGVHD, any grade (95% CI)	2-y cGVHD, extensive (95% CI)
PTCY	30 (21-40)	9 (4-16)	39 (26-51)	17 (9-28)
ATG	32 (26-40)	19 (13-25)	36 (28-44)	20 (14-28)
P	.39	<.04	.35	.31

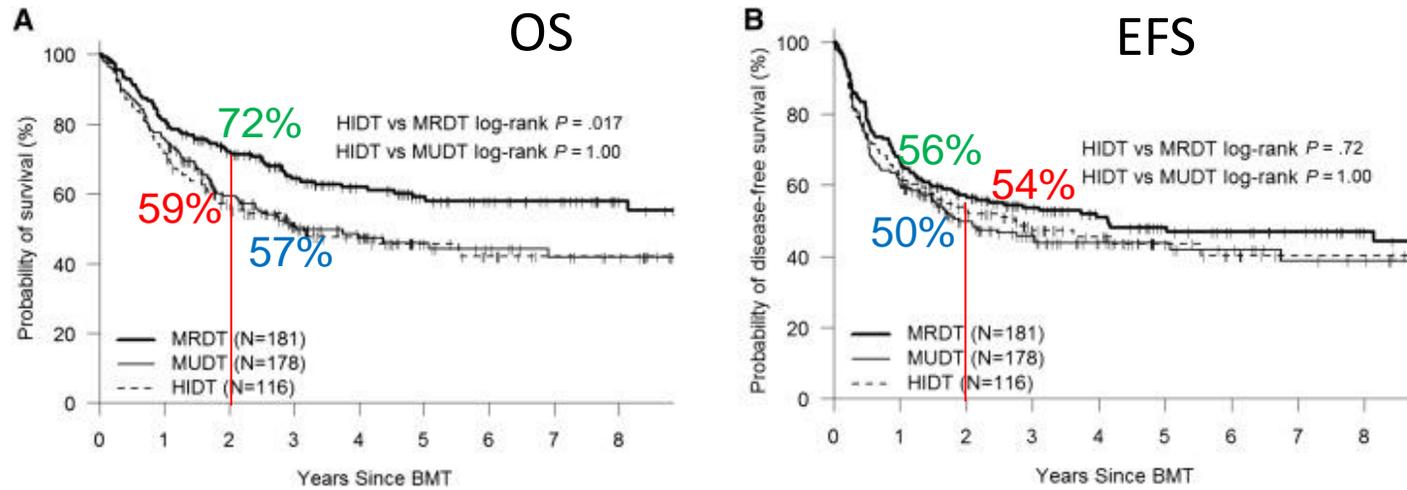
Comment choisir?

- Probabilité de trouver un donneur 9/10  **10%**
- Probabilité de trouver un ou 2 cordons assez riches
- $>3 \times 10^7$ CNT/Kg
- 4/6 à 6/6  **90%**
- Probabilité de trouver un donneur familial haploidentique sans Ac anti HLA contre le donneur  **90%**

A niveau de risque comparable

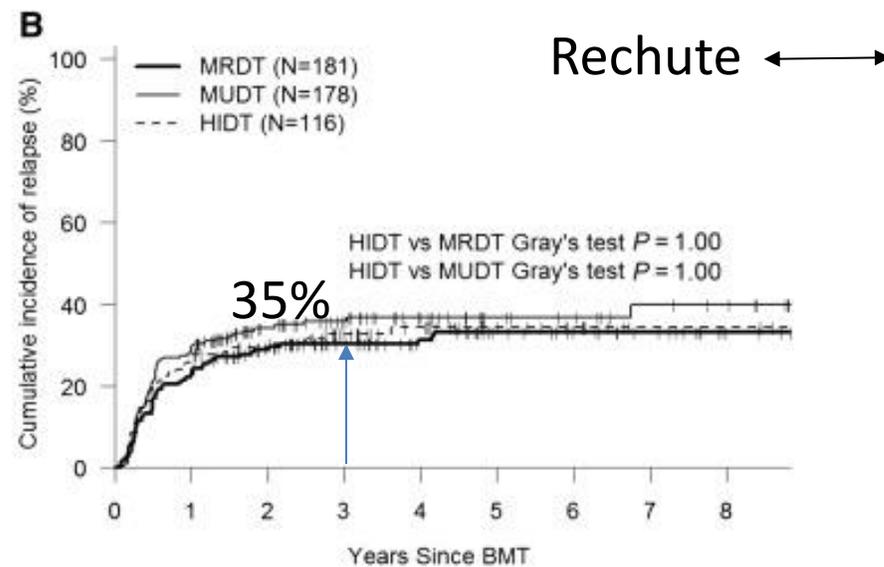
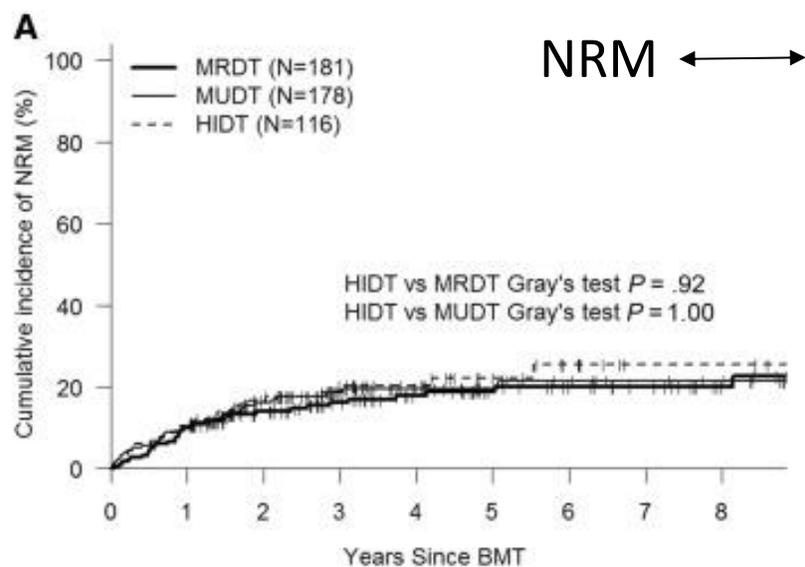
Haplo vs MUD 10/10?

Haplo vs 10/10 (MRD et MUD): A Multivariable Analysis Including Disease Risk Index

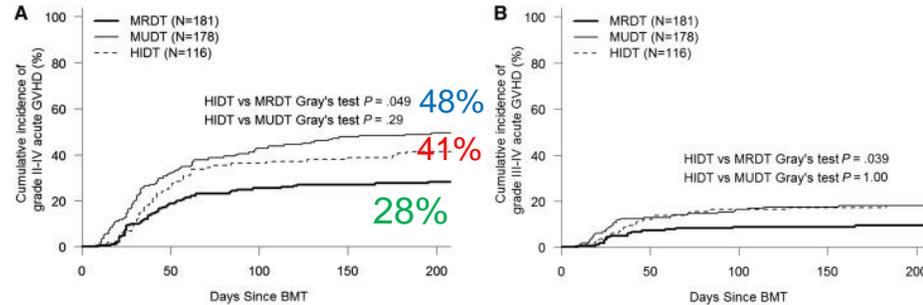


Haplo= MUD

Haplo vs 10/10 (MRD et MUD): A Multivariable Analysis Including Disease Risk Index

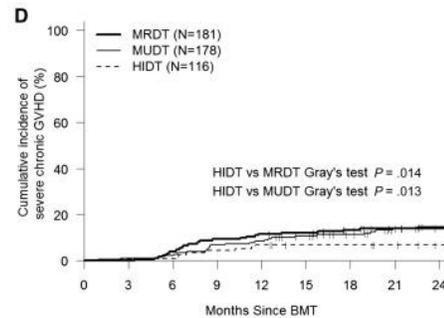
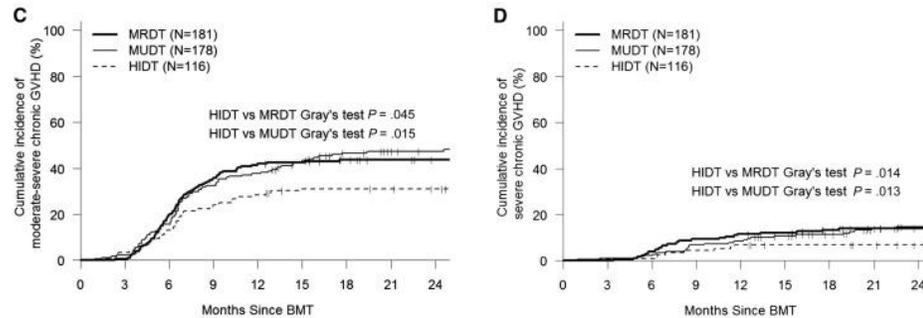


Haplo vs 10/10 (MRD et MUD): A Multivariable Analysis Including Disease Risk Index

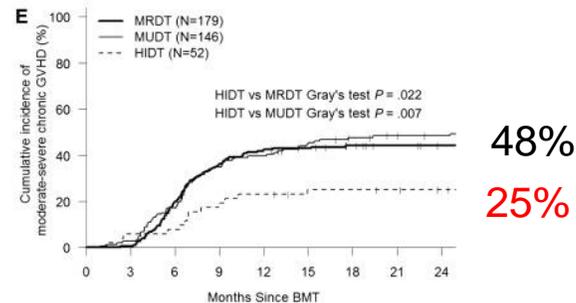


Moins de aGVH avec les MRD

GvHa MUD=Haplo



avec CSP



Moins de GVHc avec haplo

Bashey, BBMT 2016

Haplo vs 10/10 chez les sujets âgés



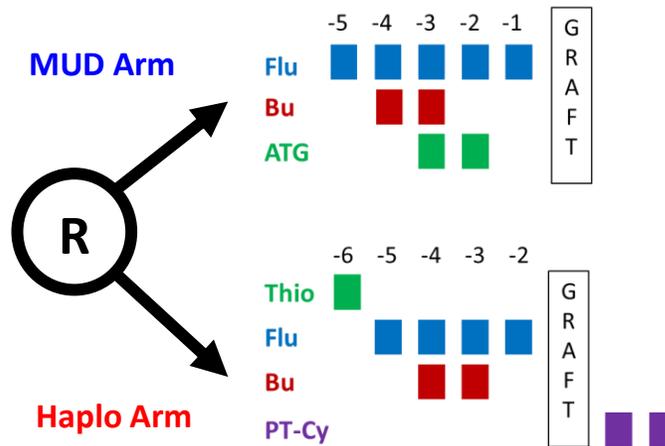
Haplo PT-Cy vs. MUD ATG

HAPLOMUD-ELDERLY: NCT02623309

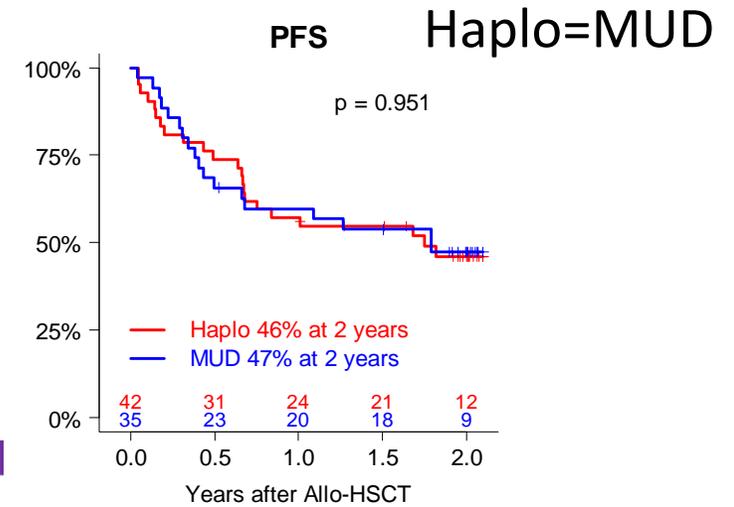


N = 77

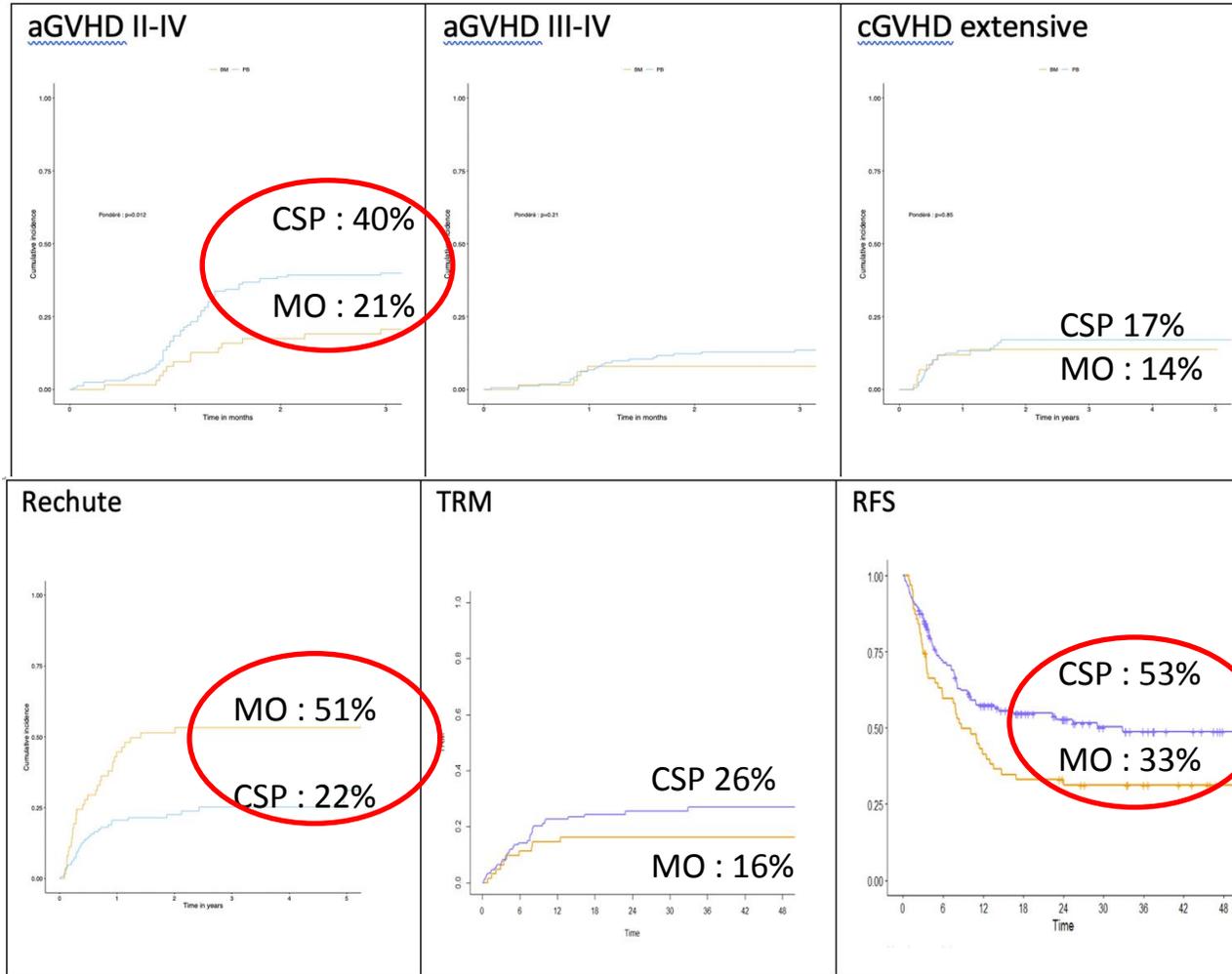
- Age: 55 to 70 years
- Hematological disease
- No MSD available



Blaise in preparation



Leucémies aiguës et pathologies myéloïdes – Conditionnement **NMA**



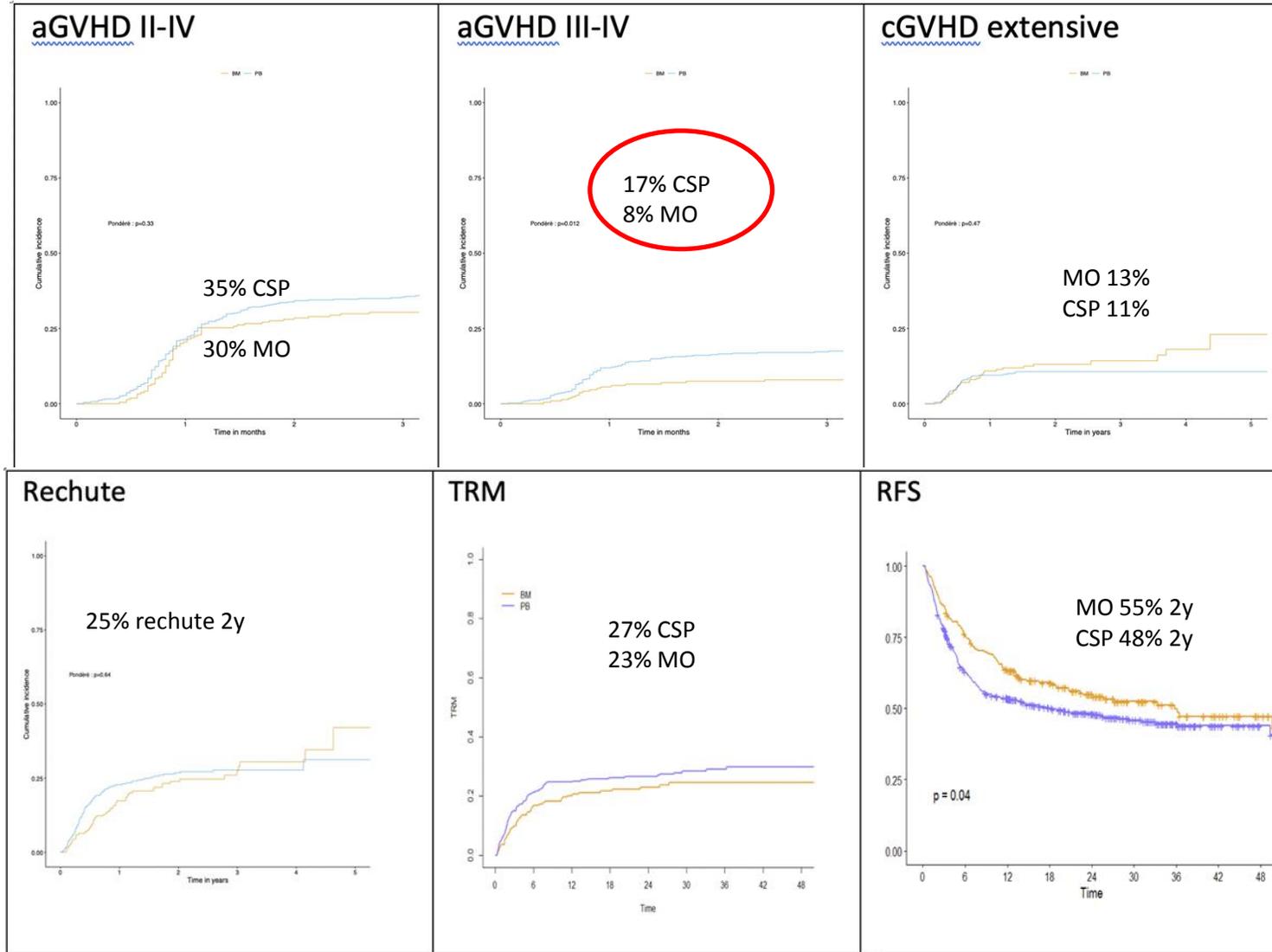
- Etude rétrospective
- 1343 patients adultes (mai 2012-décembre 2019)

N=903	NMA – Baltimore	Plus intensifs
	233 patients	670 patients
MO, % (nombre)	27% (63)	33% (220)
CSP, % (nombre)	73% (170)	67% (450)

➔ 2x moins de GVHa mais 2 x + de rechute avec MO NMA

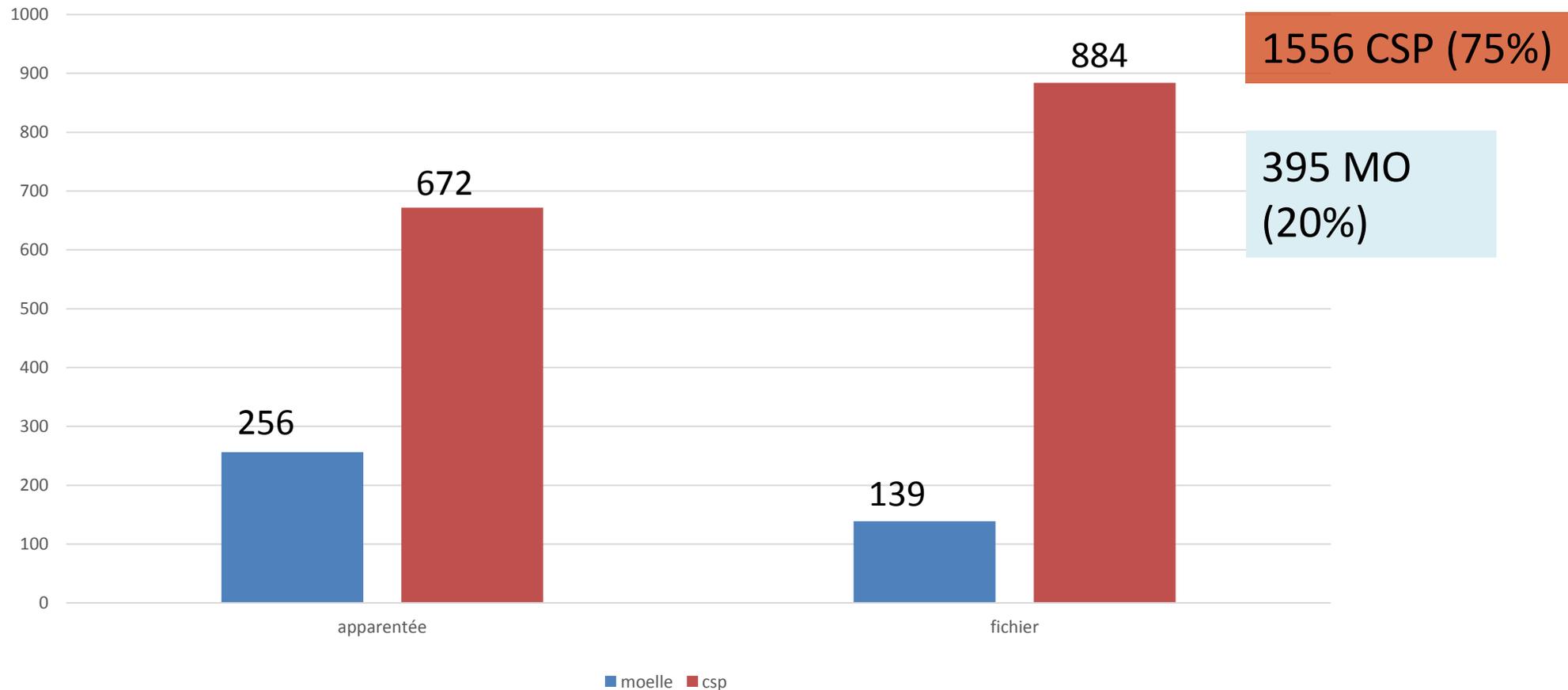
Greffes haplo moelle vs CSP

Leucémies aiguës et pathologies myéloïdes – Conditionnement plus intensif



➔ Intérêt de la moelle avec CDT + intensifs

Activité d'allogreffe de CSH, par type de donneur et d'origine du greffon en 2021



Total 1950
(+ 105 cordons soit 2055)

RESUME DONNEURS

Survie, DFS MRD 12/12 = ou > MUD 10/10

10/12 ou 11/12

SAL

Préférer MMDP permissif



MRD= 1^{er} choix

MAC+CSP → SAL dim GVHc

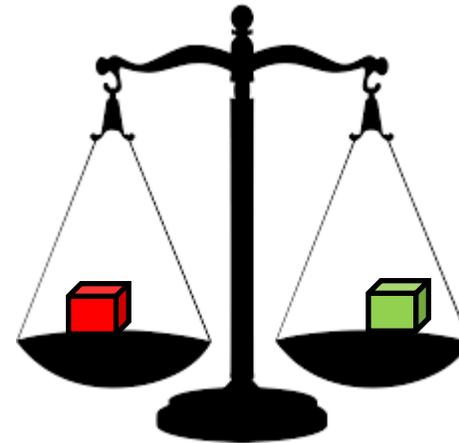
OS inchangée (rechute?)

HaploMUD Elderly

MAC Haplo MUD

MUD

SAL



Moelle CDT MAC/RTC (dim GVHa)

Haplo

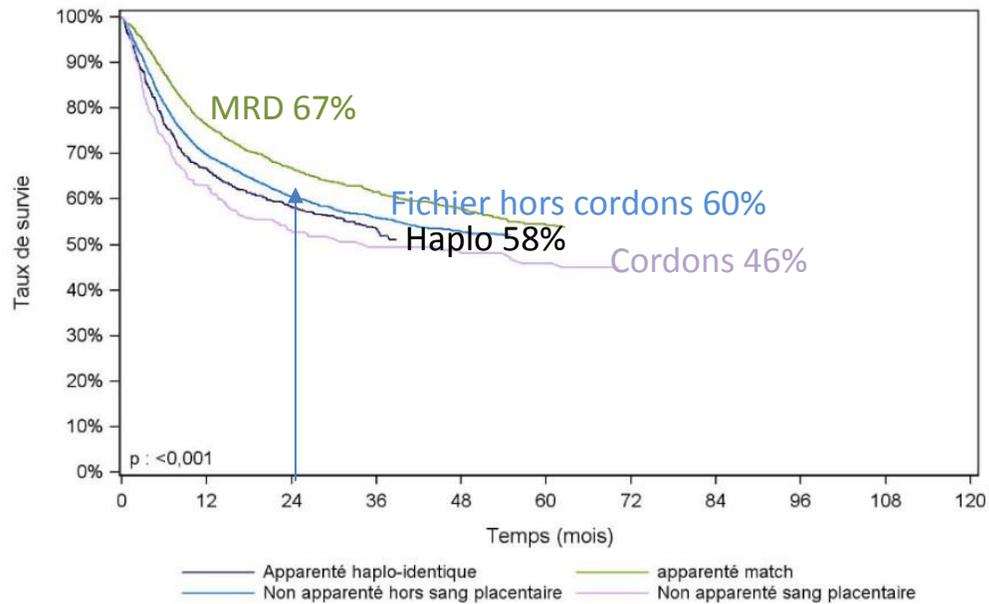
HD-Cy PT

CSP NMA (dim rechute)

ALTER GREF

MMUD

HD-CyPT?



Survie des patients adultes LAM RC1 ou RC2, MDS, SMP selon le type de donneur (cohorte 2012-2021)

Type de donneur	N	Survie à 1 an	Survie à 2 ans	Survie à 5 ans	Médiane de survie (mois)
Apparenté haplo-identique	1267	66,7% [63,8% - 69,4%]	58,3% [55,2% - 61,4%]	NO	NO
nombre de sujets à risque*		625	366	60	
apparenté match	2279	76,3% [74,4% - 78,1%]	66,8% [64,6% - 68,9%]	54,4% [51,8% - 57,0%]	NO
nombre de sujets à risque*		1437	1004	374	
Non apparenté hors sang placentaire	4507	69,7% [68,3% - 71,2%]	60,6% [59,0% - 62,2%]	NO	NO
nombre de sujets à risque*		2469	1639	538	
Non apparenté sang placentaire	301	63,0% [57,0% - 68,4%]	53,2% [47,1% - 59,0%]	45,9% [39,3% - 52,3%]	34,8 [17,7 - 93,0]
nombre de sujets à risque*		165	113	57	

[] : Intervalle de confiance

NO : non observable

* : Nombre de malades restant à observer pour chaque temps et pour lesquels aucun événement n'est survenu

EN RESUME

Progrès dans le domaine de la greffe de CSH

Prévention et traitement des infections

Meilleure compréhension des greffes alternatives HLA incompatibles
(meilleur choix des cordons, inactivation des lymphocytes HLA
incompatibles par endoxan en post-greffe...)



Probabilité de trouver un donneur de CSH
dans 100% des cas

Quel donneur choisir et quelle prophylaxie de la GVH (SAL ou HD-Cy)?

Nécessité de protocoles prospectifs comparatifs

- **Haplo MUD Elderly**: PHRC D Blaise (IPC Marseille): sujet âgés fichier (FB2-SAL) vs haplo (TBF réduit + HD-Cy): idem
- **PHRC M Mohty** (St Antoine): SAL vs HD-Cy dans RIC MUD ou MRD= idem
- **MAC Haplo MUD**: PHRC R Peffault de Latour (St Louis): sujet jeune fichier 10/10 (FB4-SAL) vs haplo (TBF + HD-Cy): en cours
- **Alter-gref** PHRC S Nguyen (Pitié) et N Dhedin (St Louis) : 9/10vs Haplo (TBF + HD-Cy): en cours

DONNEUR

FAMILIAL



OU FICHER?



ENDOXAN ou SAL?

Merci de votre attention!

Stephanie.nguyen-quoc@aphp.fr