GREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOEITIQUES ET SES COMPLICATIONS INFECTIEUSES

Michael HUMMELSBERGER
Hématologie clinique
CHU de Nice

…OU POURQUOI LES INFECTIOLOGUES PENSENT QUE LES HEMATOLOGUES SONT IRRAISONNABLES…

GREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES NOUVEAUTES

NOMBRE DE GREFFES en 2000 :

Autologues:	30000/an
Allogéniques:	17000/an

IBMTR/ABMTR 2004

GREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES NOUVEAUTES

AUGMENTATION DE L'AGE DE PATIENTS

Années 70:

Moyenne: 17 ans

2000/2001:

Moyenne: 34 ans (allogénique)
49 ans (autologue)

IBMTR/ABMTR 2004

GREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES NOUVEAUTES

DIMINUTION DE LA TRM
(Transplant-related-mortality)

Années 70:	48 % à 100 jours
	54 % à 1 an
2000/2001:	18 % à 100 jours
	20 % à 1 an

IBMTR/ABMTR 2004

GREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES NOUVEAUTES

Nouvelles approches en greffe allogenique:

Greffe myélo-ablative classique

Greffe non- myéloablative (mini-allo)

Greffe de cellules souches du cordon

GREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES INDICATIONS (ALLOGENIQUE)

- Leucémie myéloïde chronique (?)
- Leucémie aiguë myéloïde
- Leucémie aiguë lymphoblastique
- Syndromes myéloproliferatifs
- Syndromes myélodysplasiques
- LNH, Hodgkin
- Aplasie médullaire sévère idiopathique
- Hémoglobinurie nocturne paroxystique
- Hémoglobinopathies sévères
- Déficit immunitaire congénital sévère: SCID, Kostmann, Wiskott-Aldrich
- Anémie de Fanconi

GREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES

Mortalité:

- Infections
- Greffon versus Hôte
- Récidive
- Néoplasie secondaire

GREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES

Greffe allogénique myéloablative:

- Conditionnnement:
  - TBI (12 Gy) et Cyclophospamide (120 mg/kg)
  - Busulfan/Cyclophosphamide
- Immunosuppression:
  - Ciclosporine, Méthotrexate, Stéroïdes, SAL
- Source:
  - Moelle osseuse
  - Cellules souches périphériques

GREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES

Greffe allogénique myéloablative:

Avantages:	Efficacité anti-tumorale
Inconvenants:	Durée de neutropénie
	Toxicité
	TRM

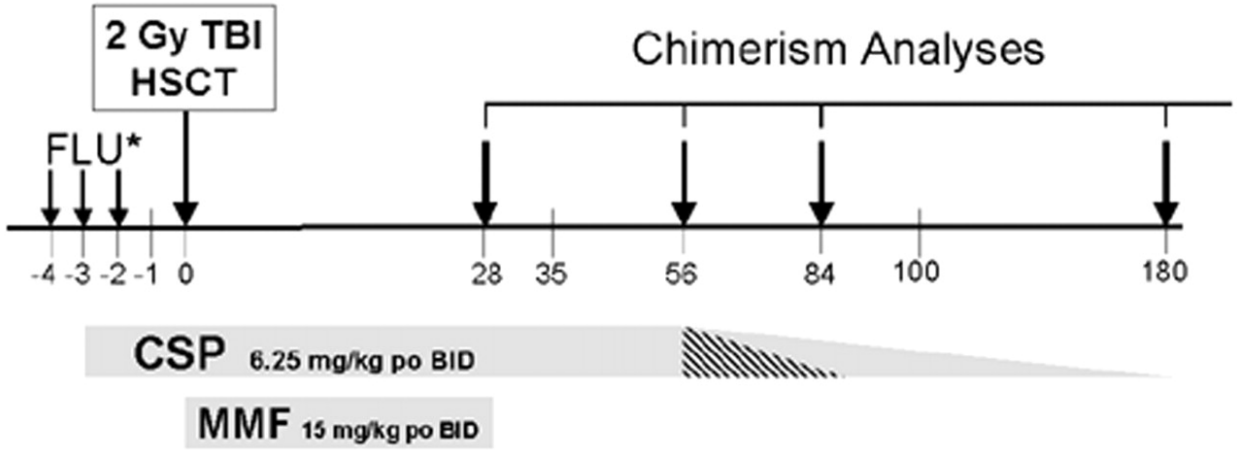
GREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES

Greffe allogénique non-myéloablative:

Avantage: Toxicité aiguë ?
Neutropénie/thrombopénie ?
Age ?

Inconvenants: Efficacité anti-tumorale surtout par GvH/GvT

Figure 1. HLA-matched related hematopoietic stem cell transplantation (HSCT)



*fludarabine, 30 mg/m²/d

Maloney, D. G. et al. Hematology 2002;2002:392-421

Copyright ©2002 American Society of Hematology. Copyright restrictions may apply.

GREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES

Greffe de cellules souches ombilicales:

- Immaturité des CSH
- Compatibilité ?
- Disponibilité ?

Mais:

- Nombre de CSH ?
- « engraftment » retardé
- immunosuppression ?
- ? TRM ?

GREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES

Reconstitution immunitaire:

Déficit immunitaire profond post-greffe:

- Traitement immunosuppresseur
- Toxicité du conditionnement
- Effets des cellules T du donneur

GREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES

Reconstitution immunitaire:

Après 4 à 6 mois:

- Réponses prolifératives normales pour phytohemoglutinine (PHA)

Après 7 à 9 mois:

- Nombres normales des lymphocytes T CD4+

Après 7 à 9 mois:

- Dosage IgG correct

GREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES

Réaction Greffon versus Hôte:

Aiguë: < 100 jours post-greffe

Chronique: > 100 jours post-greffe

GREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES

Incidence GvH aiguë

Dépendant:

Compatibilité HLA (mismatch)
apparenté ou non-apparenté
age

Exemple:

géno-idéntique:	38 % GvH II-IV
2 mismatchs:	75 % GvH II-IV

GREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES

- Greffon versus Hôte:
  - Facteur prédisposant pour complications infectieuses:
    - Immunosuppression par GvH et traitement
    - Terrain pour infection opportuniste

GREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES

Greffon versus Hôte:

- Alloreactivité:
  - Activation et prolifération des cellules T en réaction à une disparité des antigènes de histocompatibilité entre donneurs et receveur.

GREFFE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES

Greffon versus Hôte est

équivalent à l’effet

Greffon versus tumeur:

patients sans GvH:

taux de récidive de la LMC ? 10 %

comparé aux patients avec GvH

ALLOGREFFE ET INFECTION

PHASE I < 30 jours post-greffe:

- Neutropénie
- Toxicité muqueuse par TBI et cytostatiques
- Présence d’une voie centrale

ALLOGREFFE ET INFECTION

PHASE I < 30 jours post-greffe:

Infection bactériennes

HSV

Candida

Aspergillus

Virus respiratoires et gastro-intestinales

INCIDENCE INFECTIONS BACTERIENNE PHASE I

Dettenkofer et al. CID 2005:

1899 patients en greffe de moelle/cellules souches, durée d'observation de 38 mois (ONKO-KISS):

62% greffe allogenique
38% greffe autologue

28273 jours neutropéniques

Durée moyenne de neutropénie:

ALLO: 18,1 jours

AUTO: 9,6 jours

INCIDENCE INFECTIONS BACTERIENNE PHASE I

Dettenkofer et al. CID 2005:

Total:	395 septicémies
	168 pneumopathies
Allo:	22,4 septicémies/100 patients
	11,0 pneumopathies/100 patients
Auto:	18,2 septicémies/100 patients
	5,4 pneumopathies/100 patients

SPECTRE INFECTIONS BACTERIENNE PHASE I

Coques gram+:	75 %
Staph. Coag. Neg.	57 %
Staph. Aureus	
Methi-S	2 %
Methi-R	1 %
Streptocoques	8 %
Enterocoques	7 %
Coques autres	4 %

Dettenkofer et al. CID 2005:

Bacilles gram -	15 %
E. coli	8 %
P. aeruginosa	3%
Stenotroph.	1 %
Citrobacter spec.	< 1 %
Enterobacter spec.	< 1 %
Autres	2 %
Levures:	
Candida spec.	4 %
Non Candida	1 %
Bacilles gram+	2 %
Autres	< 1 %

ALLOGREFFE ET INFECTION

PHASE II : 30 à 100 jours post-greffe:

- Toxicité cutanée et muqueuse par GvH
- Immunité cellulaire diminuée par immunosuppresseurs et GvH
- Voie centrale veineuse
- Immunité cellulaire diminuée par infection virale (CMV)

ALLOGREFFE ET INFECTION

PHASE II : 30 à 100 jours post-greffe:

- CMV
- EBV, « post-transplant lymphoproliferative disease » (PTLD)
- Coques gram+
- Candida
- Aspergillus spéc.
- Toxoplasmose
- Pneumocytose
- Virus respiratoires et gastro-intestinales

ALLOGREFFE ET INFECTION

PHASE III > 100 jours post-greffe:

- Persistance de la diminution de l'immunité cellulaire par la GvH chronique
- Opsonization diminuée
- Diminution de la fonction réticulo-endothéliale
- Hypogammaglobulinemie (sous-classes IgG)

ALLOGREFFE ET INFECTION

PHASE III > 100 jours post-greffe:

- CMV
- EBV et PTLD
- Pneumocoque
- Aspergillus
- Toxoplasmose
- Pneumocystose
- Virus respiratoires et gastro-intestinales

INFECTIONS FONGIQUES
ASPERGILLOSE

Incidence ?:

15 à 25 % des patients
allogreffés atteints d'une API

Mortalité:

70 % à 6 mois

80 % à 12 mois

Marr et al. Blood 2002

INFECTIONS FONGIQUES
ASPERGILLOSE

Manifestation de *l'Aspergillose :*

« early »:	< J 40
« after-engraftement »:	J 41 à 180
« late »	> J 180

INFECTIONS FONGIQUES
ASPERGILLOSE

Facteurs de risque:

Age

Pathologie: Aplasie médullaire idiop.

Source: CSP < Moelle osseuse
Cellules souches ombilicales ?
Déplétion cellules T

GvH

CMV

Infections virus respiratoires

Neutropénie prolongée

Lymphopénie persistante

Marr et al. Blood 2002

INFECTIONS FONGIQUES
CANDIDA

Prévention primaire par FLUCONAZOLE recommandé (AI) pour allogreffe:

Incidence:

AVANT	APRES
15-25 %	<5 %

Goodman et al. NEJM 1992

INFECTIONS FONGIQUE INVASIVE

Démarche diagnostique et
prise en charge:

Conférence de consensus, 13.5.2004
SFAR, SPILF, SRLF

INFECTIONS FONGIQUE ASPERGILLUS

Prévention primaire pour allogreffe?

ITRACONAZOLE (2,5 mg/kg) versus FLUCONAZOLE (400 mg/j):

304 patients, randomisé, prospectif:

Incidence IFI:	16 %	FLUCONAZOLE
	13 %	ITRACONAZOLE
Incidence Aspergillus:	12 %	FLUCONAZOLE
	5 %	ITRACONZOLE

ITRACONAZOLE: effets secondaires, intolérance

Marr et al. Blood 2004

INFECTIONS FONGIQUE ASPERGILLUS

Prévention primaire pour allogreffe?

VORICONAZOLE:

72 patients de J-2 à J100:

IFI prouvé:	2 pat.
IFI possible:	3 pat.
IFI probable:	0 pat.

Bonne tolérance, étude phase III versus FLUCONAZOLE en cours

Martin et al. ASH 2004

CYTOMEGALIEVIRUS (CMV)

Incidence, dépendant du statut sérologique du donneur et receveur:

Receveur	+	-
Donneur –	56 %	2 %
Donneur +	57 %	12 %

Nichols et al., J Infect Dis 2003

CMV

<u>Manifestations cliniques:</u>

Pneumopathie interstitielle

Survie de 34% à 3 mois malgré traitement par GANCICLOVIR et IMMUNOGLOBULINES:

Ljungman et al. (EBMT) CID 1992

gastro-intestinal
« mononucleosis like »
hépatite
moelle osseuse (neutropénie, thrombopénie)
rétinite (tardive)

CMV

PREVENTION:

Sélection du donneur:

Receveur CMV- Donneur CMV-

Transfusion: CMV-, deleucocyté,

Pas d’immunoglobulines préventif

Guidelines EBMT 2004

CMV

Si receveur CMV+:
De préférence donneur CMV+ (?):

EBMT megafile, Blood 2003:

7018 patients CMV+:
Si donneur non apparenté:
OS?, TRM? et EFS? si donneur CMV+

CMV diagnostic

Antigène pp65 (leucocytes!)

PCR: quantitatif, plasma

Hybrid capture assay

NASBA (nucleic acid sequence based amplification)

CMV diagnostic

Surveillance hebdomadaire

Pendant 100 jours

>100 jours si persistance immuno-suppression et/ou Gvh

Guidelines EBMT 2004

CMV prévention primaire

Acyclovir/Valacyclovir:

- réduction du taux de réactivation,
- pas de réduction du taux de la maladie CMV
- nécessite une stratégie préemptive

CMV prévention primaire

Ganciclovir:

Placebo v. Ganciclovir: *(Winston et al. Ann Intern Med 1993)*	Maladie CMV? Survie ?
Ganciclovir v. Valacyclovir: *(Winston et al. CID 2003)*	Maladie CMV? Survie ?
Ganciclovir: préventif v. préemptif: *(Boeckh et al. Blood 1996)*	Maladie CMV? Survie ?

Ganciclovir en préventif: sous-groupes à haut risque

(Guidelines EBMT 2004)

CMV stratégie préemptive

Début d’un traitement anti-CMV

si évidence d’une infection/réactivation en absence de signes cliniques.

Avantage: évite des traitements inutiles avec leurs effets secondaires et interactions médicamenteuses

CMV stratégie préemptive

Quel traitement de 1ère ligne?

Ganciclovir: myélotoxique , patients avec une moelle osseuse hypoplasique

Foscarnet: nephrotoxique, interaction avec ciclosporine, tacrolimus etc.

CMV stratégie préemptive

Durée du traitement:

>14 jours

Si détection CMV – :

traitement d’entretien?

Quelle durée?

Quel médicament en entretien?
(Valganciclovir?)

CMV stratégie préemptive

En 2ème ligne:

- Cidofovir
- Foscavir et Ganciclovir

Résistance:

- Différence résistance clinique et virologique

Maladie CMV

Pneumonie interstitielle:

- Mortalité > 50%:

Traitement établi (absence d'études):

- GANCLICOVIR et IMMUNOGLOBULINES POLYVALENTES

Autres manifestations CMV:

- Rétinite, colite etc.
- GANCICLOVIR sans IMMUNOGLOBULINES

Guidelines EBMT 2004

CMV

Déficit en lymphocytes T cytotoxiques:

Transfert des lymphocytes T du donneur spécifique pour le CMV:

Einsele et al., Blood 2002:

8 patients, GANCICLOVIR résistant:

génération des cellules T du donneur:

efficace, mais difficile et coûteux

HERPES SIMPLEX

Avant la prévention primaire:

réactivation chez 82% des patients

Recommandation actuelle pour patients HSV+:

ACICLOVIR

VALACICLOVIR

pour au moins 30 jours

CDC, 2000

VARIZELLA-ZOSTER-VIRUS

Prévention de la réactivation par ACICLOVIR pendant 6 mois:

Diminution de l’incidence de 15 % à 0 %

Si patient VZV-: vaccination de l’entourage

Risque: dissémination viscérale

Epstein-Barr Virus

Association réactivation EBV et PTLD (« post-transplant lymphoproliferatif disorder): incidence 120 cas/10000 patients/an:

Déficit en lymphocytes cytotoxiques T

Prolifération lymphocytes B (origine donneur) immortalisé par EBV:

Fièvre, adénopathies (généralisées), hépato-splénomégalie, atteinte abdominale diffuse

EBV, PTLD

Surveillance ADN-EBV quantitative pour patients à risque (Déplétion cellules T, SAL, OKT-3, immunodéficience primaire)

Traitement:

- Immunosuppression ?
- Transfert lymphocytes T cytotoxiques du donneur
- Anticorps monoclonaux (anti-CD20, anti-CD21, anti-CD24)

ADENOVIRUS

Greffe allogénique:

Chez 8,5 % détection d'un adénovirus
Manifestation gastro-intestinale
Taux de mortalité: 30 à 50 %!

(Bruno et al, Biol. Blood Marrow Transplant 2003)

Traitement:

CIDOFOVIR

(Ljungman, EBMT, Bone marrow transplantation, 2003)

COMMON RESPIRATORY VIRUSES

Fred Hutchinson, Seattle (Bowden et al. Am J Med. 1997):

Incidence de 5 à 10 % chez patients allogreffés

Impact clinique:

Virus	Progression (Pneumopathie)	Mortalité (30 j.) (Pneumopathie)
RSV	40 %	25-45 %
Parainfluenza	18-48 %	35-37 %
Influenza A/B	18 %	25-28 %

ASH 2004

HUMAN HERPES VIRUS 6

Réactivation dans 52 % des patients allogreffés:

- Mortalité ? (HR: 2,9)
- GvH III-IV ?
- Reconstitution plaquettaire ?
- SNC (confusion, insomnie, trouble de coordination)

Zerr et al, CID 2005

PAPOVAVIRUS

BK virus:

associé à la cystite hémorragique post-greffe
virus détectable par PCR dans les urines

Traitement: CIDOFOVIR?

PCP

Prévention *(CDC 2000):*

Trimethoprime-Sulfamethoxazole

pendant au moins 6 mois post-greffe

A continuer si persistance de l’immunosuppression et/ou GvH

MYCOBACTERIES

Malgré le déficit immunitaire T:

Incidence minime:

9 avec infections mycobactériennes documentées sur 1486 patients allogreffés

Roy V et al. Bone Marrow Transplant. 1997

Facteurs de croissance hématopoïétique

G-CSF:

diminution de la durée de neutropénie de 4 jours,

diminution du taux d’infection sévère

sortie de l’hôpital plus précoce

Facteurs de croissance hématopoïétique

G-CSF:

Mais pas d’augmentation de la survie

Ralentissement de la reconstitution plaquettaire

Coût

Facteurs de croissance hématopoïétique

Ringden et al, JCO 2004:

Allogreffe, moelle osseuse avec G-CSF:

?GvH aiguë

?GvH chronique

?TRM

?Survie globale

PERSPECTIVE

Allogreffe en externe?

Svahn et al, Blood 2003:

Home care during the pancytopenic phase after allogenic stem cell transplantation is advantageous compared with hospital care.

patients (n=36) traités à domicile versus patients hospitalisés en secteur protégé (n=44):

TRM?

Survie?