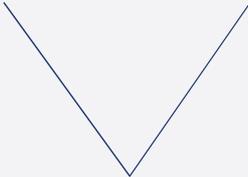


# THERAPIE CELLULAIRE AUTOLOGUE ET ALLOGENIQUE



**Dr Valérie Mialou,**

**Hémato-pédiatre, Responsable banque de tissus et cellules, EFS  
Lyon, [valerie.mialou@efs.sante.fr](mailto:valerie.mialou@efs.sante.fr)**

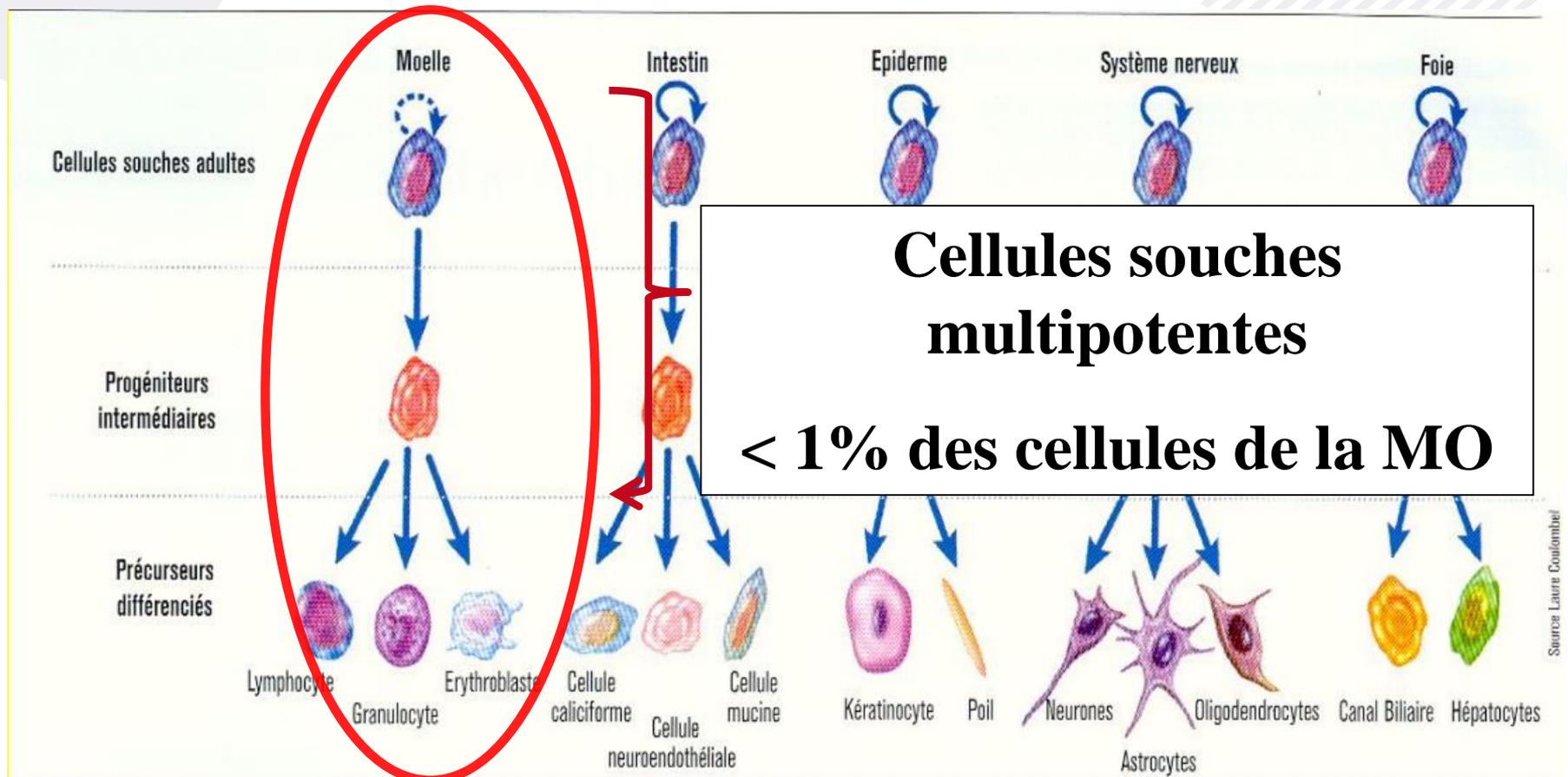


# 1. GENERALITES

# Les cellules souches Hématopoïétiques (CSHP)

## ➔ Définitions

- Les différents types de cellules souches multipotentes:



# Les cellules souches Hématopoïétiques (CSHP)

## ↳ Sources

- Moelle osseuse
- Sang de cordon
- Sang périphérique après stimulation (G-CSF)

Compatibilité basée uniquement sur le **système HLA** des Globules blancs (et non ABO/rhésus)

## Historique:

- ◆ 1eres autogreffes années 80 mais CD34 et aphérèse fin années 90
- ◆ 1eres allogreffes: années 80 (création des fichiers de donneurs)

## Les cellules souches Hématopoïétiques (CSHP)

↪ Recueil  
- Moelle



- ↪ Sous AG ou rachi
- ↪ Ponctions multiples dans l'os du bassin
- ↪ Volume maxi: 20ml/Kg donneur

# Les cellules souches Hématopoïétiques (CSHP)

➔ Recueil

- Sang de cordon



## Les cellules souches Hématopoïétiques (CSHP)

↪ Recueil

- Sang périphérique  
après stimulation



## Les cellules souches Hématopoïétiques (CSHP)

➔ Greffe / administration:



- ➔ Administrée par voie intraveineuse au receveur
- ➔ Les cellules retournent dans les os et les recolonisent (**homing**)

## Les cellules souches Hématopoïétiques (CSHP)

- ➔ Greffe / administration: Activité Française de greffe 2008-2017 (données registre FGM 2017)

Tableau CSH G1. Evolution du nombre de greffes de CSH

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Nombre de greffes autologues	2951	2675	3047	3003	2766	3034	3118	3125	3151	3322
Nombre de greffes allogéniques	1472	1539	1656	1772	1721	1872	1966	1964	1958	1902
<i>dont greffes non apparentées</i>	841	902	937	1023	1011	1090	1110	1043	1060	998
<b>Nombre total de greffes</b>	<b>4423</b>	<b>4214</b>	<b>4703</b>	<b>4775</b>	<b>4487</b>	<b>4906</b>	<b>5084</b>	<b>5089</b>	<b>5109</b>	<b>5224</b>

Centres greffeurs en France:  
**80 centres d'Autogreffes**  
**37 Centres d'allogreffes**

**+15% en 10 ans**

# Les cellules souches Hématopoïétiques (CSHP)

↪ Greffe / administration: Activité Française d'autogreffe 2008-2017

Tableau CSH G1. Evolution du nombre de greffes de CSH

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Nombre de greffes autologues	2951	2675	3047	3003	2766	3034	3118	3125	3151	3322
Nombre de greffes allogéniques	1472	1539	1656	1772	1721	1872	1966	1964	1958	1902
<i>dont greffes non apparentées</i>	841	902	937	1023	1011	1090	1110	1043	1060	998
<b>Nombre total de greffes</b>	<b>4423</b>	<b>4214</b>	<b>4703</b>	<b>4775</b>	<b>4487</b>	<b>4906</b>	<b>5084</b>	<b>5089</b>	<b>5109</b>	<b>5224</b>

**+10% en 10 ans**

## Les cellules souches Hématopoïétiques (CSHP)

↪ Greffe / administration: Activité Française d'allogreffes 2008-2017

Tableau CSH G1. Evolution du nombre de greffes de CSH

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Nombre de greffes autologues	2951	2675	3047	3003	2766	3034	3118	3125	3151	3322
Nombre de greffes allogéniques	1472	1539	1656	1772	1721	1872	1966	1964	1958	1992
<i>dont greffes non apparentées</i>	841	902	937	1023	1011	1090	1118	1045	1060	998
<b>Nombre total de greffes</b>	<b>4423</b>	<b>4214</b>	<b>4703</b>	<b>4775</b>	<b>4487</b>	<b>4906</b>	<b>5084</b>	<b>5089</b>	<b>5109</b>	<b>5224</b>

**+ 25% en 10 ans**



## 2. GREFFES DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES « STANDARDS »

**a. Autogreffes**

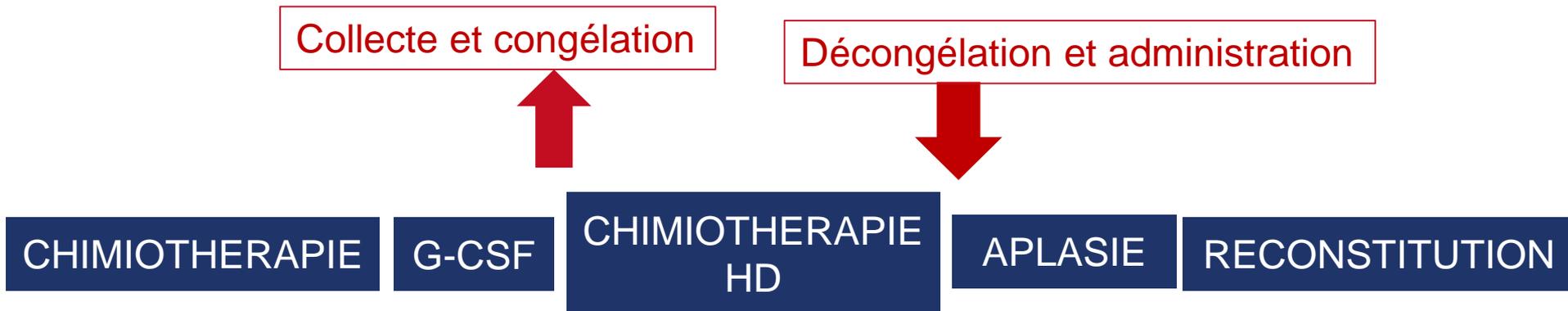
**b. Allogreffes généralités**

**c. Allogreffes EN PRATIQUE**

## a. Autogreffes

### ↳ Définition / principe

**Autogreffe:** réinjection des cellules hématopoïétiques du malade (chimiothérapie lourdes: le patient ne sort pas d'aplasie si pas de CSP réinjectées) => « effet dose » de la chimio

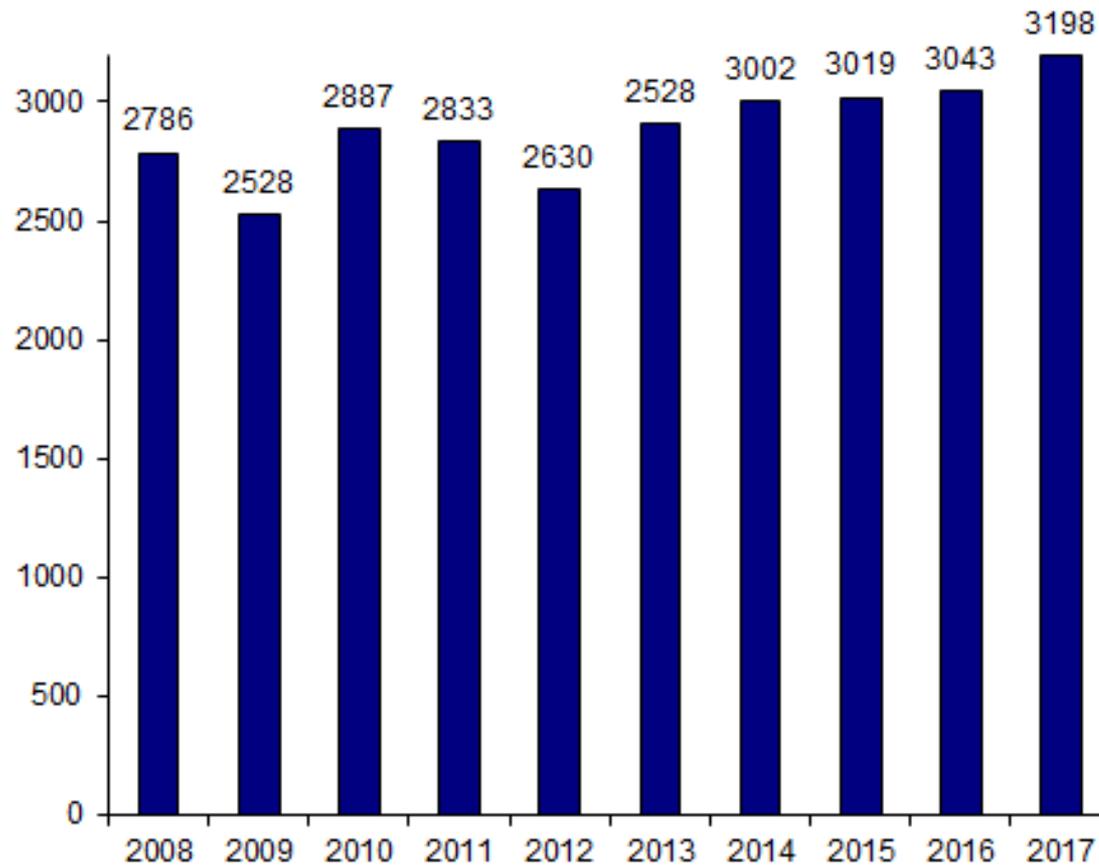


## Choix du donneur:

- Patient lui-même
- Qualification:
  - Vis-à-vis de sa maladie au moment du prélèvement (rémission)
  - Sérologies réglementaires (HIV, HBV, HCV, HTLV 1 et 2 et syphilis)

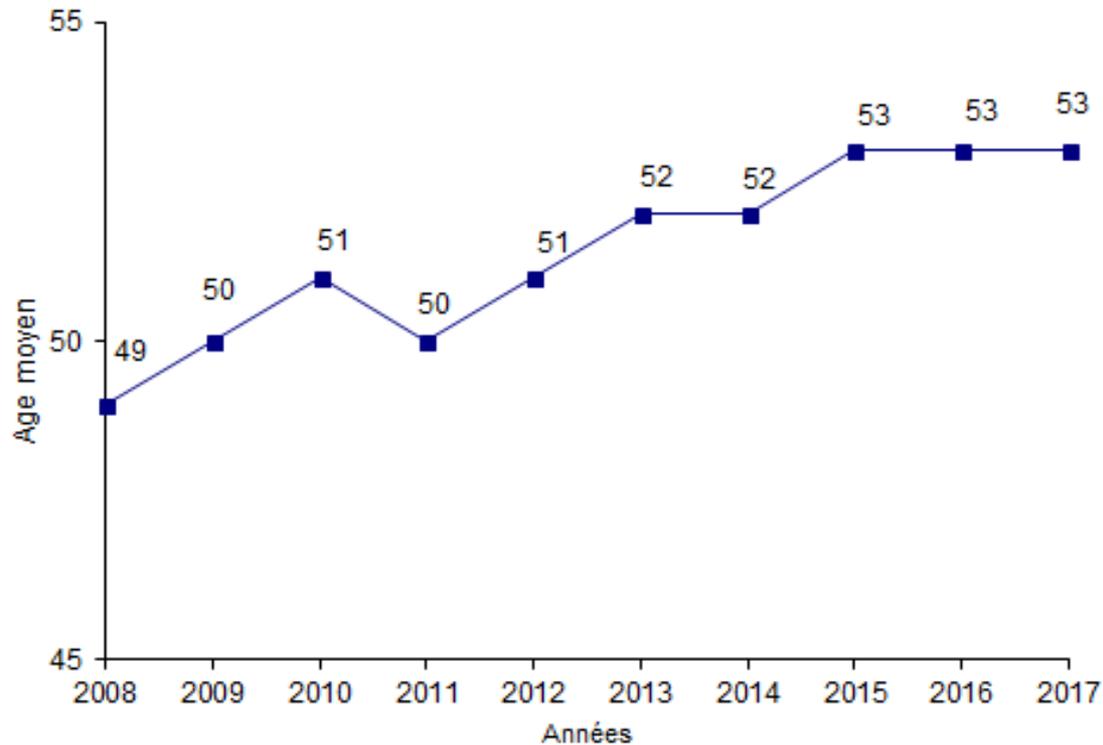
## a. Autogreffes

↪ Nombres (données FGM 2017):



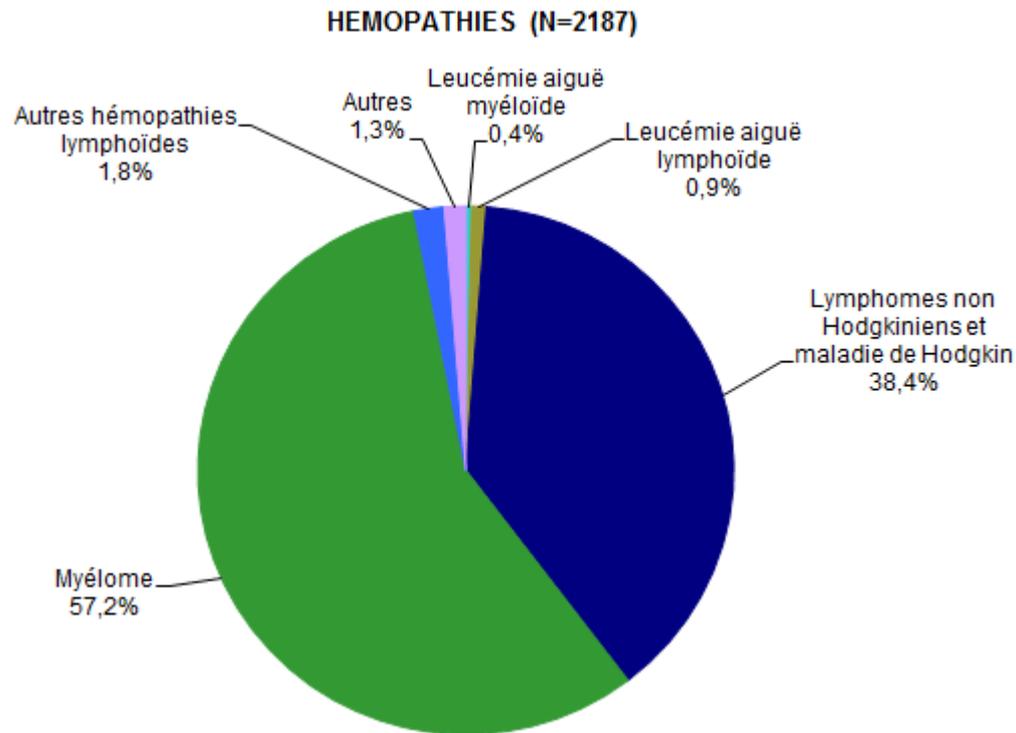
## a. Autogreffes

↪ Age des patients recevant une autogreffe (données FGM 2017):



## a. Autogreffes

↪ Indications (données FGM 2017):



**57%**  
**MYELOMES**

**40%**  
**LYMPHOMES**

## a. Autogreffes

↪ Rôle du service de thérapie cellulaire:

- Réception produits
  - Saisie informatique
  - Envoi des tubes QBD
- Quantification cellules CD34+ (cytométrie)
- Congélation (préparation cellules avec DMSO)
- Décongélation (lavage des cellules)

## a. Autogreffes

↪ Rôle du service de thérapie cellulaire:



# LES PRODUITS CELLULAIRES

## PREPARATION



# LES PRODUITS CELLULAIRES

## PREPARATION D'UNE CONGELATION (AUTOGREFFES)



# LES PRODUITS CELLULAIRES

## CONGELATION (AUTOGREFFES)



# LES PRODUITS CELLULAIRES

## CONGELATION (AUTOGREFFES): DESCENTE EN TEMPERATURE PROGRAMMEE



# LES PRODUITS CELLULAIRES

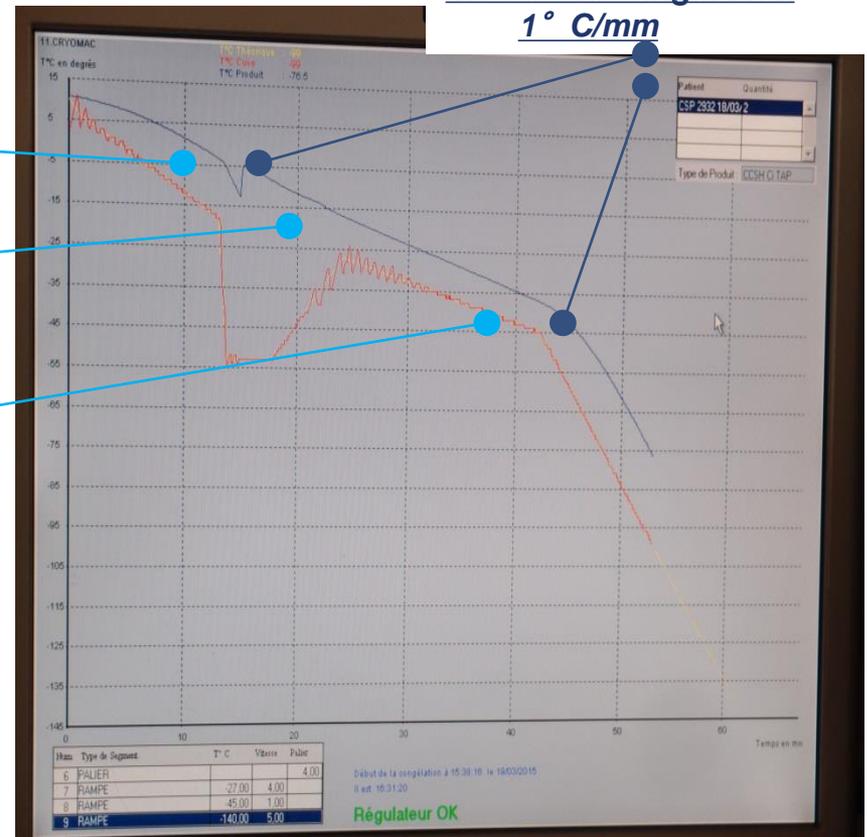
## CONGÉLATION DES CELLULES SOUCHES ET LYMPHOCYTES COURBES DE CONGÉLATION

Suspension cellulaire liquide

Phase congélation début de cristallisation

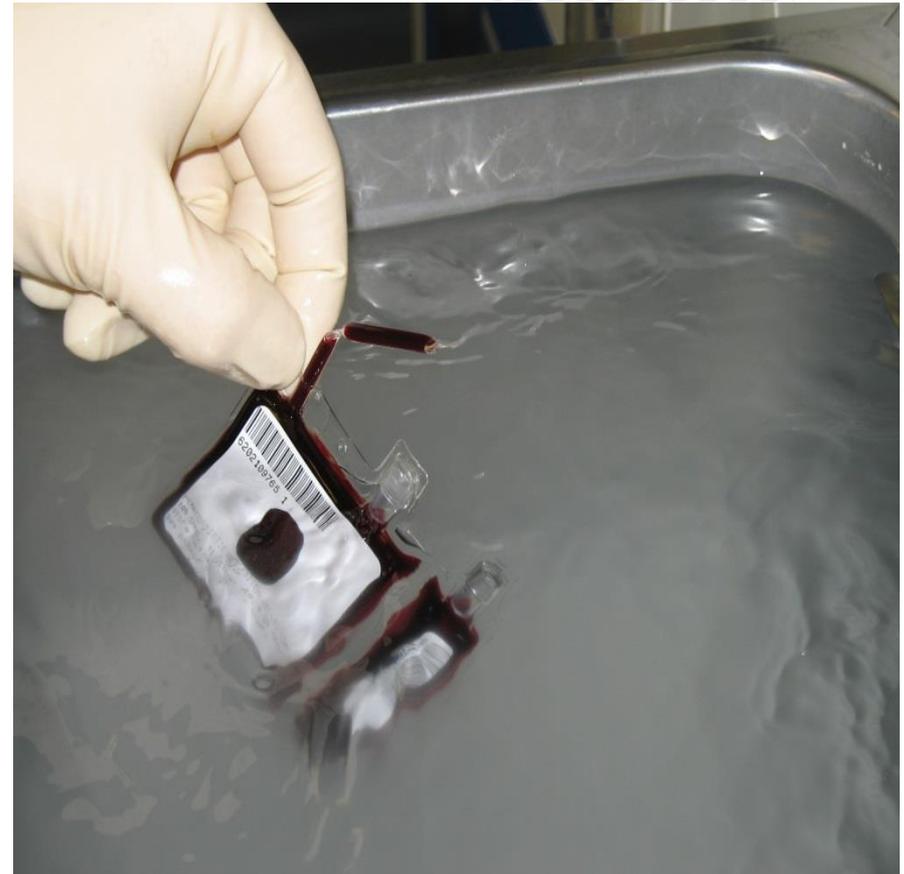
Phase de refroidissement

Vitesse de congélation  
**1° C/mm**



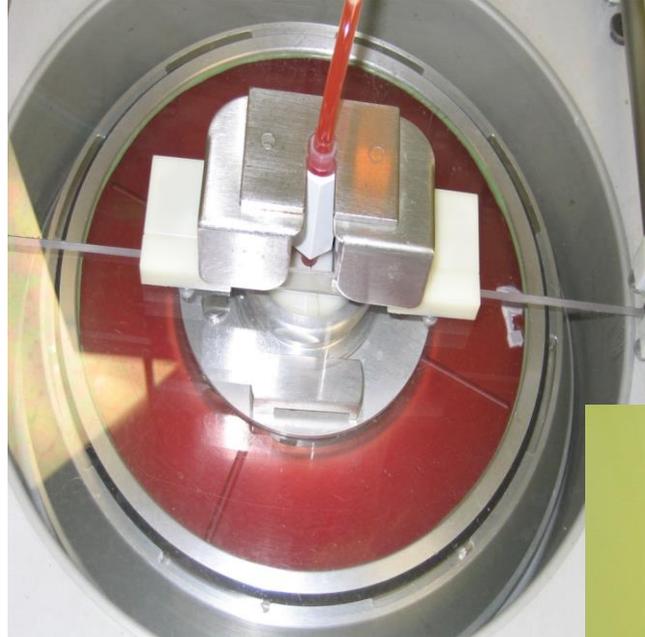
# LES PRODUITS CELLULAIRES

## GREFFES: DECONGELATION (AUTOGREFFES – ALLO USP)



# LES PRODUITS CELLULAIRES

## GREFFES: LAVAGE (DMSO): AUTOGREFFES – ALLO USP





## 2. GREFFES DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES « STANDARDS »

a. Autogreffes

b. Allogreffes généralités

c. Allogreffes EN PRATIQUE

## b. Allogreffes généralités

### ↳ Généralités / buts

- Apporter chez un malade
  - du tissu hématopoïétique sain / *Hémopathies*
  - du tissu immunocompétent / *Déficits immunitaires*
  - les cellules nécessaires pour la correction d'un métabolisme cellulaire déficient / *maladies métaboliques*
- Éradiquer la maladie résiduelle leucémique = effet Graft Versus Leukemia (GVL) ou effet allogénique

## b. Allogreffes généralités

### ↪ Définitions

- Greffe syngénique (*jumeaux vrais*)
- Greffe géno-identique (*fratrie HLA identique*)
- Greffe phénoïdétique (*donneur volontaire / cordon*)
  - Matchées: 10/10 DVMO      6/6 USP
  - Missmatchées: 9/10 DVMO      4 et 5/6 USP

### → Risques de complications croissants

- Greffe haploïdétique (*semi-identique = parents, fratrie ou enfants*)

## Conditionnements / prévention GVH

- Chimiothérapie +/- Irradiation
- MAC / RIC
- CSA / CY post greffe

## Types de greffon

MO

CSP

Cordon

allogreffe

## Manipulation du greffon

- « classiques »: dépla ou deserythrocytation
- T déplétion (« anciennes » haplo)
- « expansion in vitro » (cordons)

## Choix du donneur

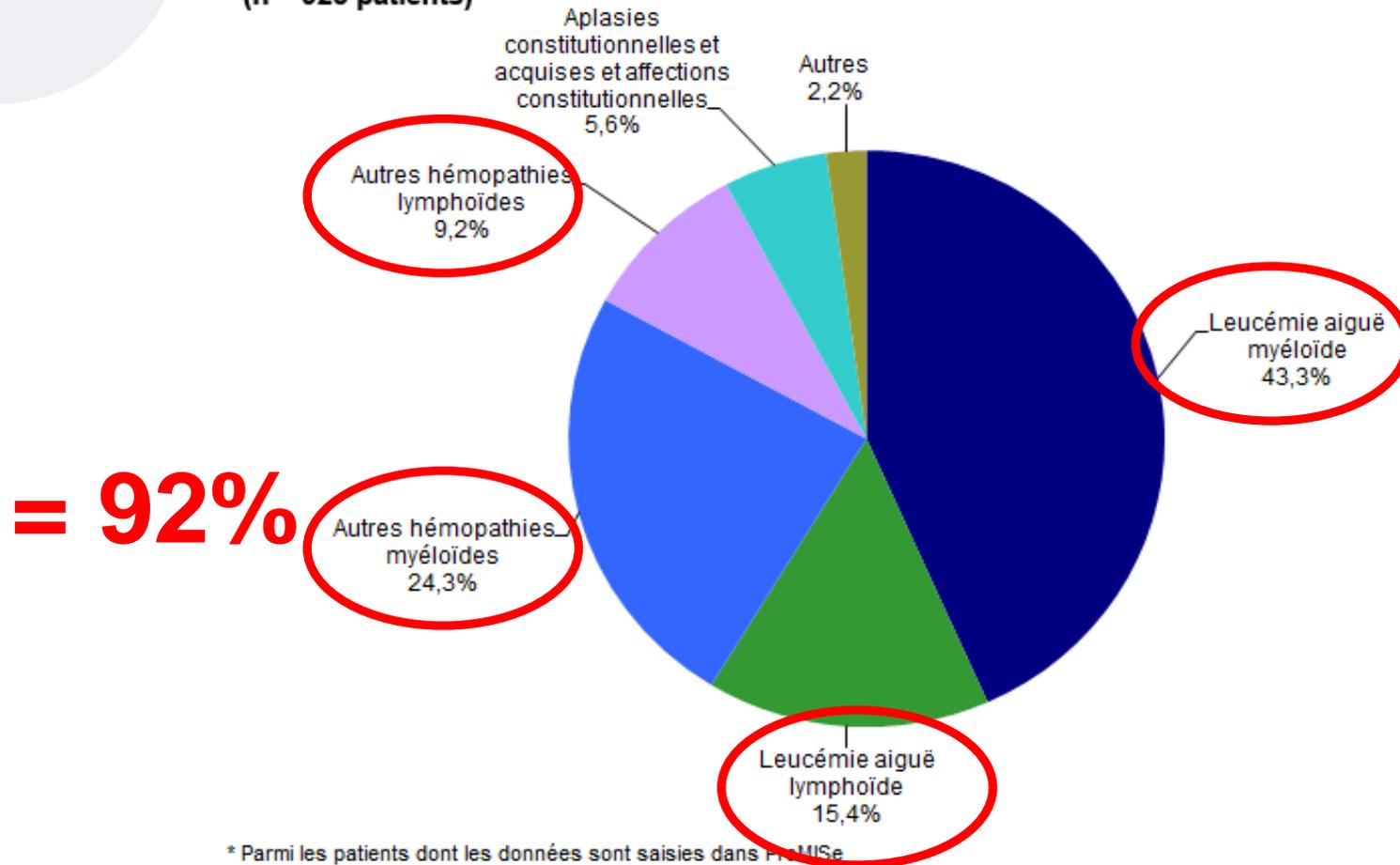
Intrafamilial

fichier

## b. Allogreffes généralités

↪ Indications (données FGM 2017):

Figure CSH G14. Répartition des indications en 2017 des allogreffes non apparentées (n = 923 patients)\*



## b. Allogreffes généralités

### ↪ Indications

#### ➤ Hémopathies Bénignes ( env. 10%):

- Aplasies médullaires idiopathiques (adultes et enfants)
- Maladies génétiques (pédiatries et jeunes adultes)
  - Déficits immunitaires sévères (DICS, WA, CD40L..)
  - hémoglobinopathies (thalassémies, Hb S/S)
  - Maladies métaboliques (Hurler, autres...)
  - Aplasies médullaires (Fanconi)

**Pédiatrie +++**

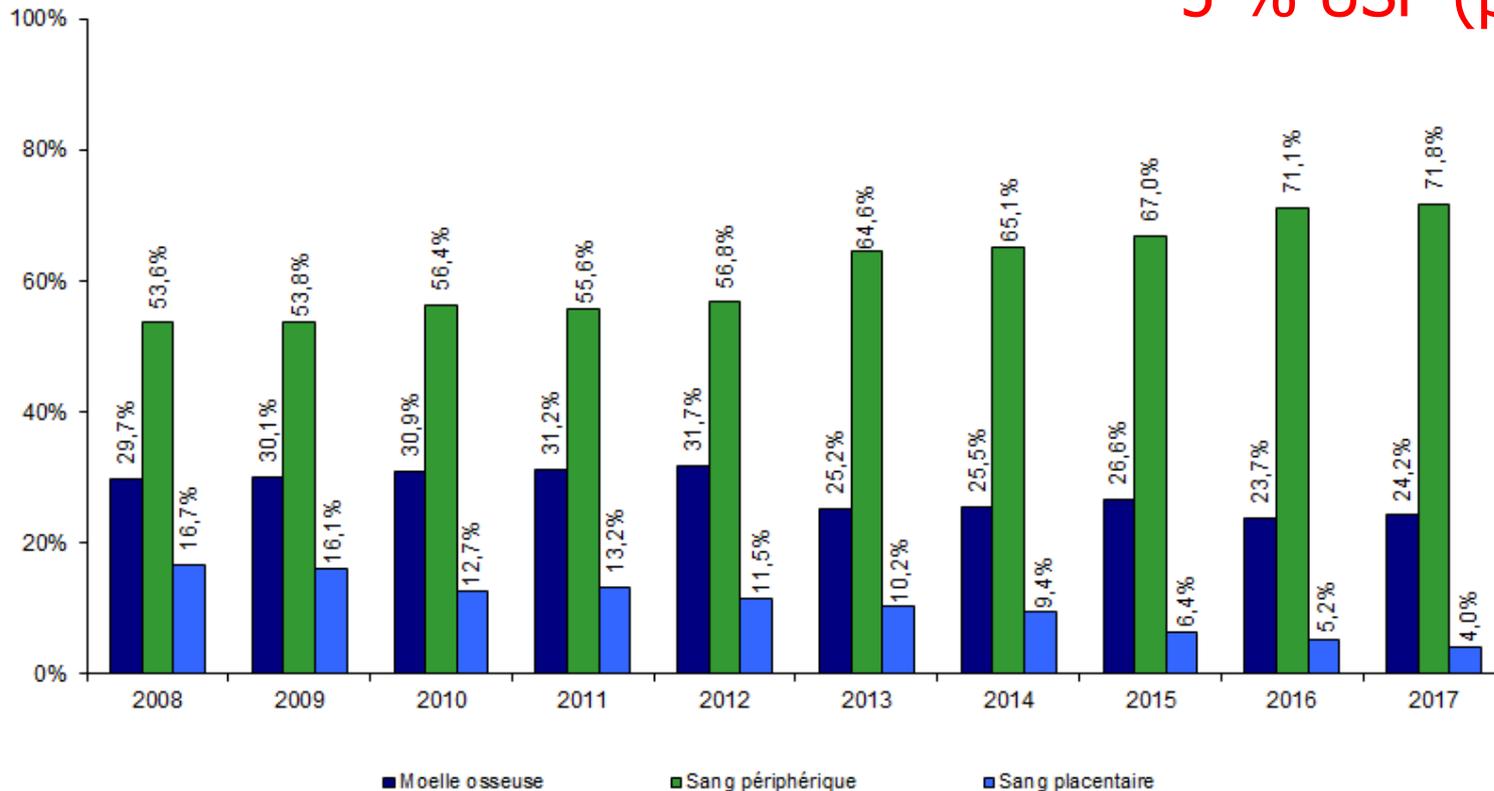
## b. Allogreffes généralités

### ↪ Evolution des greffes

#### ➤ Evolution des types de greffons:

25 % MO  
70 % CSP (adultes)  
5 % USP (pédiatrie)

Figure CSH G10. Evolution de la répartition des sources de greffon de CSH allogéniques



## b. Allogreffes généralités

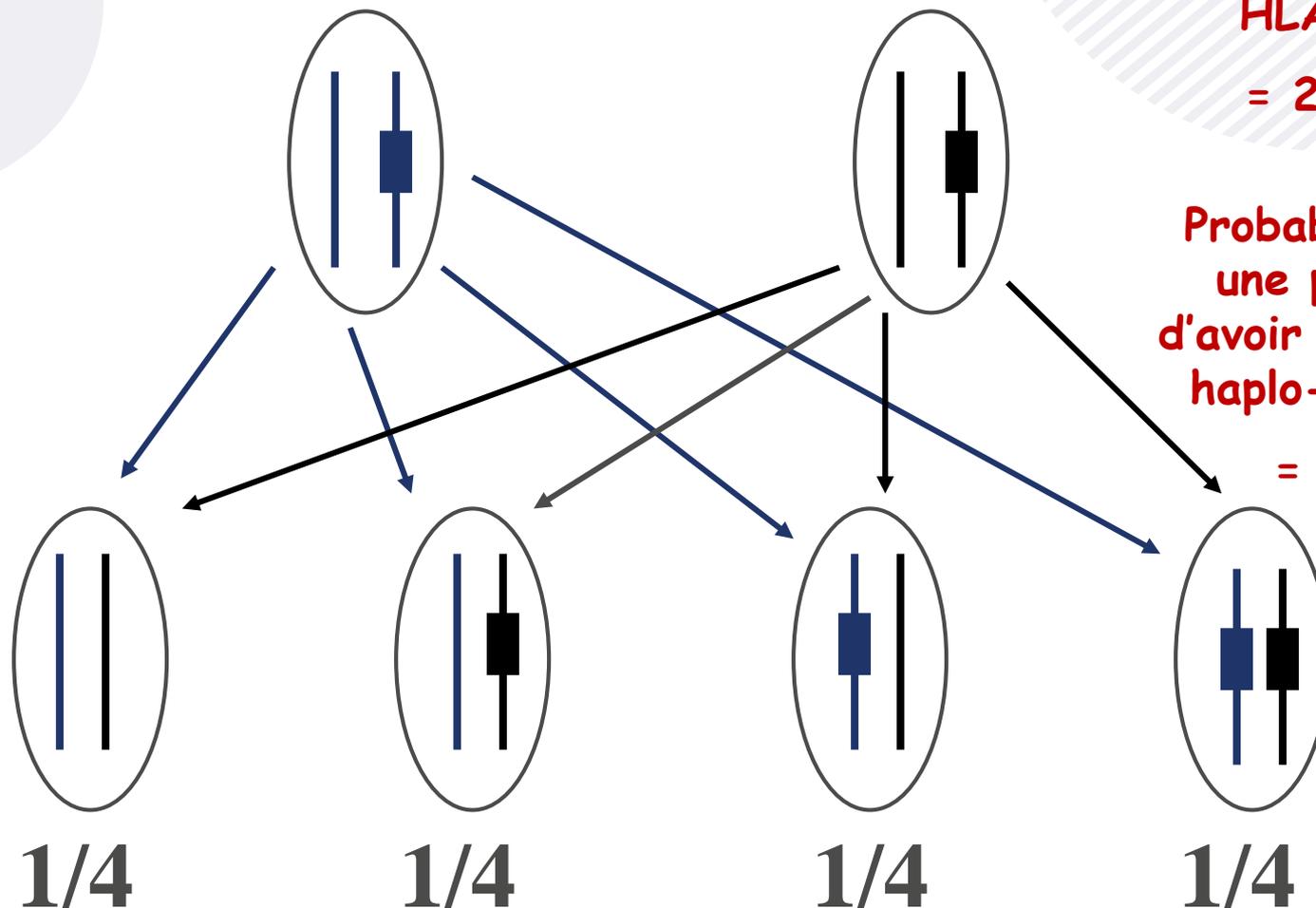
### ↪ Système HLA

- Découverte du système d'histocompatibilité (HLA) en 1958 par J. Dausset (prix Nobel 1980)
- Ensemble de gènes très polymorphe regroupés en 2 classes :
  - Classe I : gènes HLA A, B et C
  - Classe II : gènes DR, DQ, DP

Contrôle la réponse immunitaire par liaison spécifique aux lymphocytes T

## b. Allogreffes généralités

↪ Système HLA: Transmission AR des allèles



Probabilité pour 2  
enfants d'être  
HLA id  
= 25%

Probabilité pour  
une personne  
d'avoir un donneur  
haplo-identique  
= 100%

## **b. Allogreffes généralités**

### **↪ Fichier international des donneurs volontaires:**

- Env. 34 millions dans le monde aujourd'hui
- Seulement 1.5% des donneurs inscrits sont prélevés.
- Probabilité de trouver un donneur totalement id fichier: 1/40.000

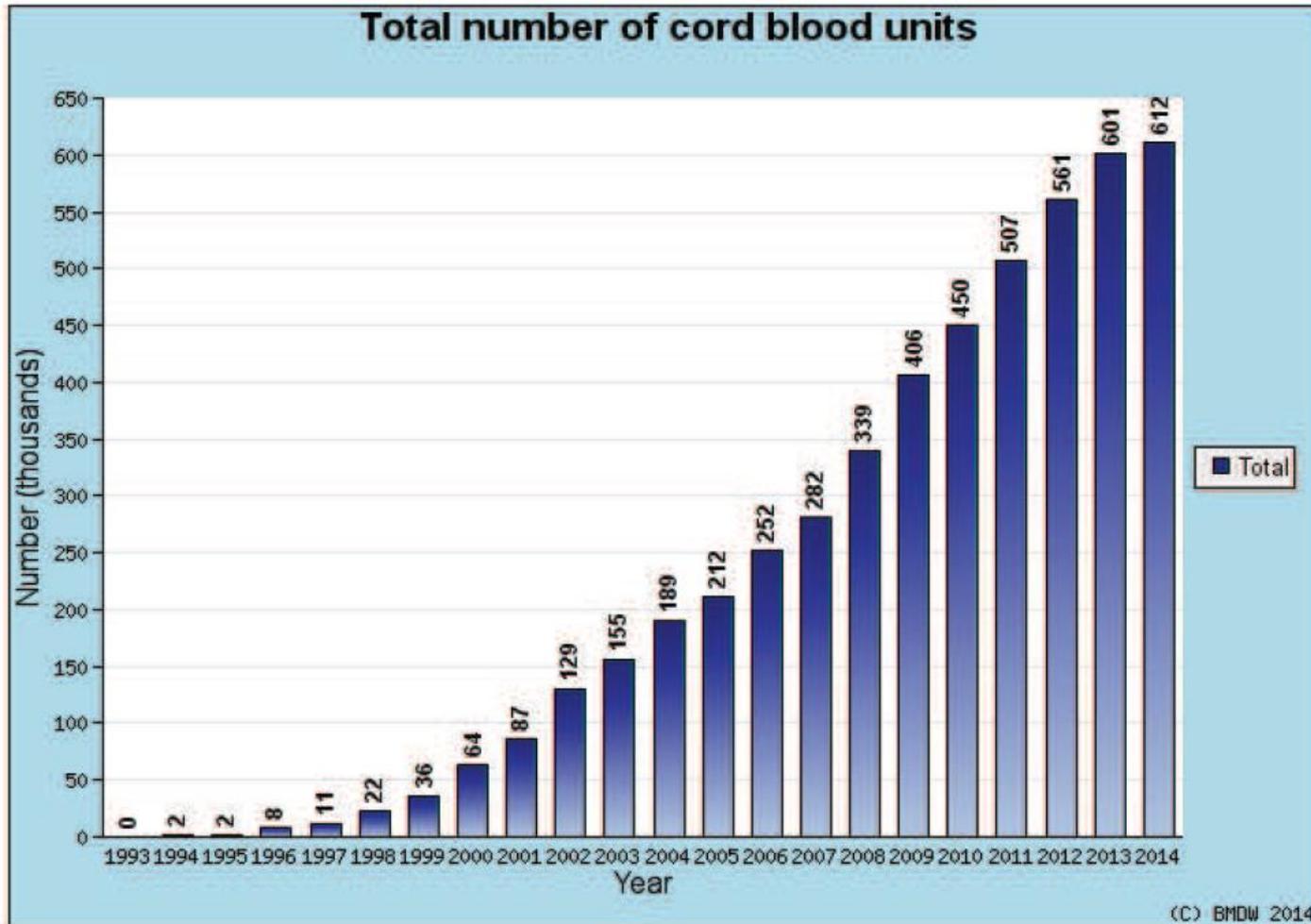
## b. Allogreffes généralités

➔ Fichier international des donneurs volontaires (données WMDA 2017):



## b. Allogreffes généralités

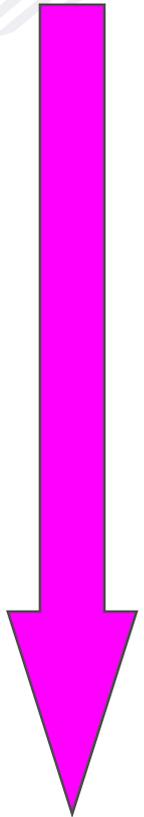
↪ Fichier international des USP:



## b. Allogreffes généralités

### ↪ Choix du donneur:

- ✓ Disparité HLA (10/10 donneur ou 6/6 pour USP)
- ✓ Statut viral du donneur / receveur (CMV)
- ✓ Sexe donneur (nb grossesses / H pour H)
- ✓ Age du donneur
- ✓ Poids donneur/receveur
  - = nbre CNT/kg/ receveur  $> 3 \cdot 10^8$
  - = nbre CD34/ kg/ receveur  $> 2 \cdot 10^6$
- ✓ Compatibilité ABO
- ✓ Coût du greffon



## **b. Allogreffes généralités**

### **↪ Manipulation d'un greffon :**

- Filtration de la moelle osseuse (lobules gras)
- Déplasmatisation: MO et CSP
- Désérythrocytation: MO (pour les CSP il est alors demandé un greffon pauvre en GR: tri dans l'appareil de cytophérèse)
- Tri cellulaire (ex sélection CD34+)
- Congélation: du surplus allo CSP / des lymphocytes (DLI)
- Décongélation (USP)

# Merci

➔ **Contact**

**Valérie Mialou**

◆ **e-mail : [valerie.mialou@efs.sante.fr](mailto:valerie.mialou@efs.sante.fr)**

◆ **Tél. : 04 72 68 46 20**



[efs.sante.fr](http://efs.sante.fr)