

Allogreffe de cellules souches
hématopoïétiques (CSH) chez 23 patients
atteints de leucémie myéloïde chronique (LMC)
en phase avancée ou résistants / intolérants
aux inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK)

S.Zerkout, M.Benakli, F.Mehdid, M.Baazizi
N.Rahmoune, R.Belhadj, D.Ait ouali, H.Bouarab
R.Ahmed Nacer, RM.Hamladji

Service Hématologie - Greffe de moelle osseuse
Centre Pierre et Marie Curie. Alger

INTRODUCTION

- L'utilisation des ITKs a largement remplacé les stratégies thérapeutiques basées sur l'allogreffe de CSH dans la LMC .
- L'allogreffe de CSH reste le seul moyen curateur , actuellement d'indication limitée (phases avancées , intolérance et résistance aux ITKs) , selon les recommandations ELN 2013 .
- Les résultats de la greffe peuvent être optimisés par l'utilisation rationnelle des ITK avant la greffe , le régime de conditionnement , le monitoring BCR-ABL , l'utilisation d'ITK postgreffe et la gestion des rechutes .

MATERIEL ET METHODES I

- Période : Mars 2008-Novembre 2014 (80 mois).
- 23 pts atteints de LMC en phase avancée ou résistants / intolérants aux ITKs .
- 23 allogreffes géno- identiques .
- Evaluation : 31 Décembre 2015 .
 - suivi médian : 41mois
 - recul minimum : 13 mois
 - recul maximum : 93 mois

MATERIEL ET METHODES II

Caractéristiques des 23 patients

Age médian (ans)	29 (11 – 50)
< 18	02 (08,7 %)
>= 18	21 (91,3 %)
Sex – ratio (H / F)	1,8 (15 – 08)
Délai Dg – greffe (mois)	25 (05 – 60)
<u>Statut de la maladie</u>	
▪ chronique	06 pts 04 résistants aux ITK 02 intolérants aux ITK
▪ accélérée	02 pts
▪ acutisée	15 pts dont 03 d’emblée
<u>Score EBMT</u>	
02	04
03	09
04	08
05	02
<u>Traitement reçu avant la greffe</u>	
Imatinib	10
Imatinib puis Dasatinib	05
Hydrea (avant acutisation)	06
Induction (acutisation d’emblée)	02

MATERIEL ET METHODES III

Procédure de la greffe

<u>Conditionnement</u>	Patients (N :23)
✓ TUTSHKA Busilvex 12.8 mg/Kg Endoxan 120 mg/Kg	16
✓ BAM 12 Busilvex 12.8 mg/Kg Aracytine 12 g/m ² Melphalan 140 mg/ m ²	02
✓ TUTSHKA-VP16 Busilvex 12.8 mg/Kg Endoxan 120 mg/Kg Etoposide 30 mg/Kg	02
✓ FLU-BU Fludarabine 200 mg/ m ² Busilvex 12.8 mg/Kg	02
✓ SANTOS Busilvex (en fonction du poids de l'enfant) Endoxan 200mg/Kg	01
<u>Prophylaxie GVHD</u>	21
❖ Ciclo + MTX	
❖ Ciclo + MMF	02 (FLU-BU)

MATERIEL ET METHODES IV

Caractéristiques des donneurs

Caractéristiques	Nombre : 23
Age médian (ans)	28 (7 – 52)
Sex – ratio (H / F)	2,2
Greffon : CSP	100 %
CD34 (10^6 /Kg)	10,31 (2,9 – 24)

RESULTATS V

Statut sérologique des couples receveur/donneur (R/D)

	R+/D+	R+/D-	R-/D+	R-/D-
CMV	19	01	02	01
TOXO	09	06	02	06
HCV	-	-	-	23
HBV	-	02	-	21

RESULTATS I

APLASIE ET SUPPORT TRANSFUSIONNEL

(N : 23 pts)

APLASIE

Durée moyenne

12 jours (02 – 23)

PNN \geq 500 / mm³

J15 (8 – 23)

PLQ \geq 20 000 / mm³

J 15 (9 – 22)

SUPPORT TRANSFUSIONNEL

• Nombre de pts :

 Culot globulaire

13 (56,5 %)

 CUP

21 (91 %)

• Nombre moyen d'unité par pt :

 Culot globulaire

1,5 (0 – 6)

 CUP

2,91 (0 – 18)

RESULTATS II

Complications principales

Patients / Complications	Pts évaluables	Complications	%
Infections	23	03	13
<u>GVHD aigue</u>	23	08	35
grade I – II		03	13
grade III – IV		05	22
<u>GVHD chronique</u>	17	05	29
limitée		02	12
extensive		03	18
Réactivation CMV Délai moyen J52 (40–60)	23	04	17
Cystite hémorragique Délai moyen J63 (40–90)	23	03	13
MVO	23	0	0
<u>Rechute</u> Délai moyen 5,4 mois (1–11)	23	05 (03 sous ITK post greffe)	22

RESULTATS III

Devenir des patients

	Nombre de patients	%
<u>Vivants</u>	13	57
Rémission Moléculaire	11	48
Rechute	02	09
<u>Décédés</u>	10	43
❖ TRM	07	30
GVHA sévère	04	17
Infection	02	09
Autre (occlusion intestinale)	01	04
❖ Rechute	03	13

Médiane de suivi de 13 pts vivants : 41 mois (13 - 93)

RESULTATS IV

Devenir des patients vivants selon le statut de la maladie

Statut avant la greffe	Nombre	ITK post greffe	RMM	Rechute	Vivant (%)
Phase chronique	06	02	03 (13%) 2 sous ITK	01 (04%)	04 (17%)
Phase accélérée	02	01	01 (04%) sous ITK	0	01 (04%)
Phase acutisée	15	09	07 (31%) 5 sous ITK	01 (04%) sous ITK	08 (36%)
Total	23	12	11 (48%) 8 sous ITK	02 (09%)	13 (57%)

RMM = rémission moléculaire majeure : $\leq 0,1\%$

RESULTATS V

COURBES DE SURVIE

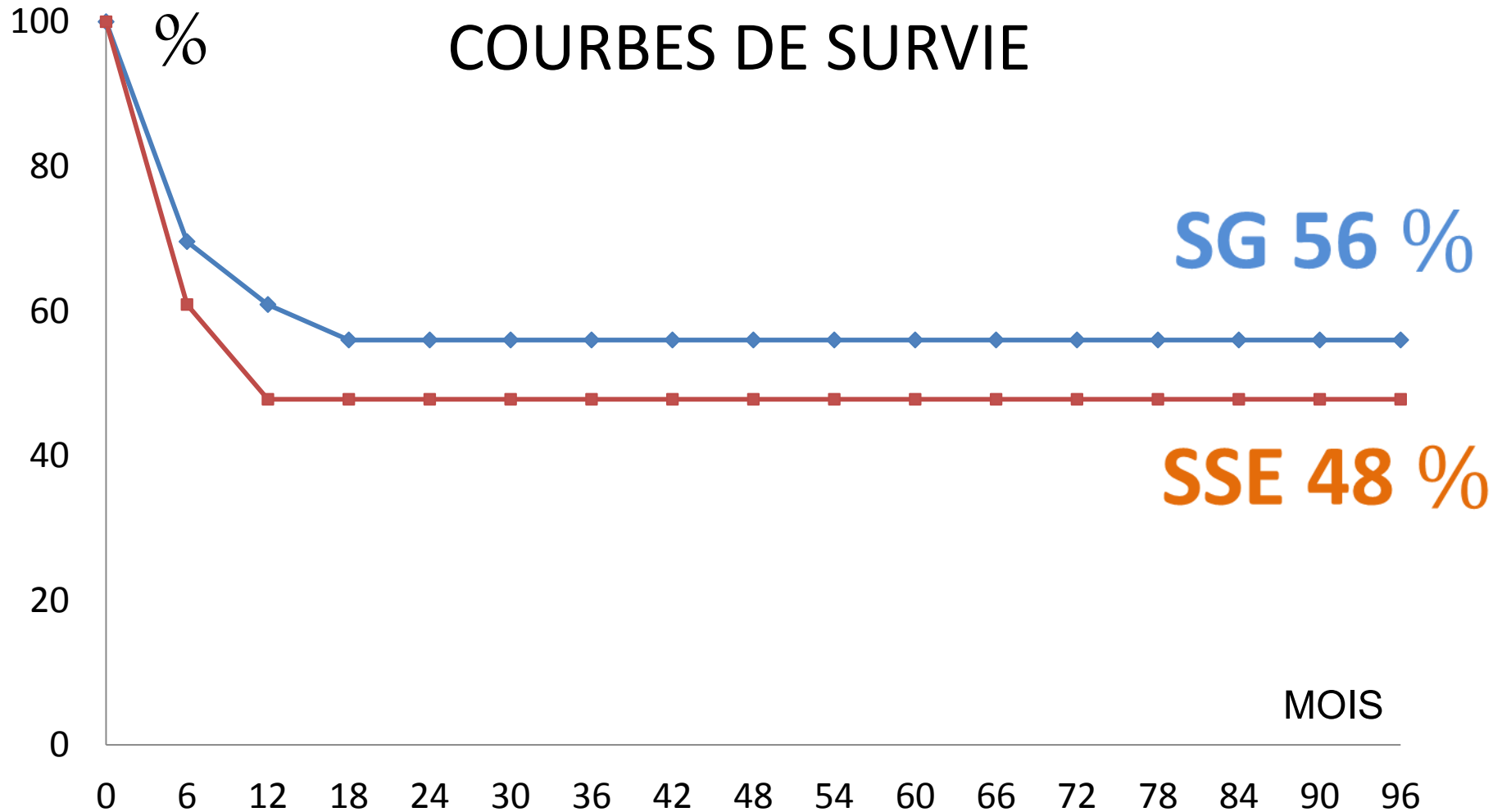


Figure : les survies globale et sans évènement sont respectivement de 56% et 48% avec un suivi médian de 41mois (31– 93 mois)

CONCLUSION

- La prise en charge de la LMC est mieux maîtrisée grâce aux ITK .
- L'allogreffe trouve sa place dans certaines situations (intolérance ou résistance aux ITKs et en cas de phases avancées de la maladie) .
- Le taux de mortalité est lié surtout à la procédure (TRM à 30%) .
- L'utilisation des ITKs en post- greffe permet de maintenir la rémission moléculaire .
- Des études prospectives sont nécessaires pour explorer la meilleure dose d'ITK , la durée du traitement et la co-administration avec des injections de lymphocytes du donneur (DLI) .