



Assistance Publique
Hôpitaux de Marseille

Centre de Référence des Thalassémies



Greffes dans les β - thalassémies: Expérience Française & recommandations nationales

Corinne Pondarré, Lyon

SFH 21 mars 2012

CONTEXTE:

- Transformation du pronostic TM sous TTr conventionnel

- Régime transfusionnel &
- Chélation régulière

→ Amélioration de l'espérance de vie (> 40 ans)

- Persistance d'une morbidité importante, liée à la surcharge en fer (215 TM: Thuret, Haematologica 2010)

- Atteinte cardiaque (10%),
- Hypogonadisme (50%),
- Diabète, Hypothyroïdie

Résultats des greffes de CSH dans les thalassémies: *Expérience Française* (C. Galambrun)

Durée étude: 22 ans: 1985-2007

Suivi médian : 12 ans (2-24 ans)

108 pts

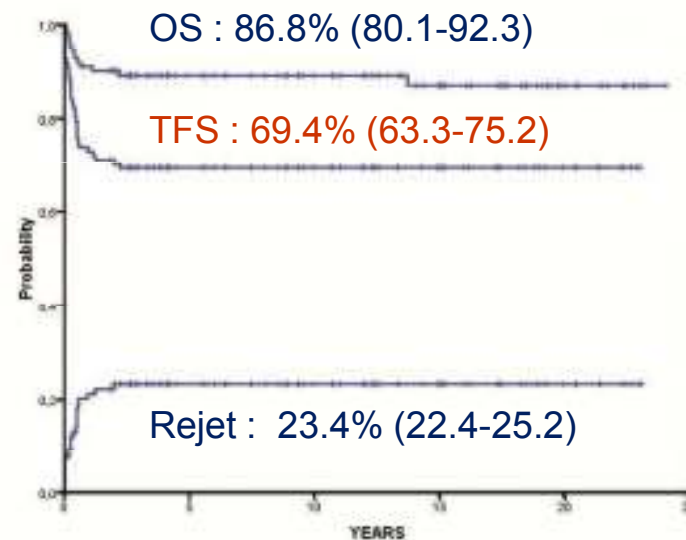
- 96 donneur fratrie HLA id
- 6 donneur HLA id familial
- 6 donneur non apparenté

Age médian receveur: 6 ans (0.7-32)

- 11 pts >18 ans
- 15 pts <2 ans

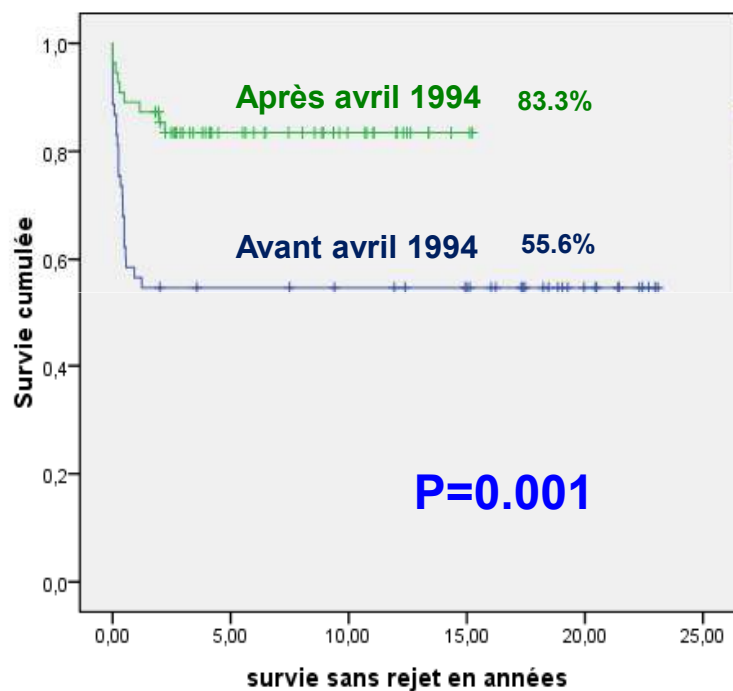
Conditionnement myéloablatif

TFS : 69.4% +/- 8.6%

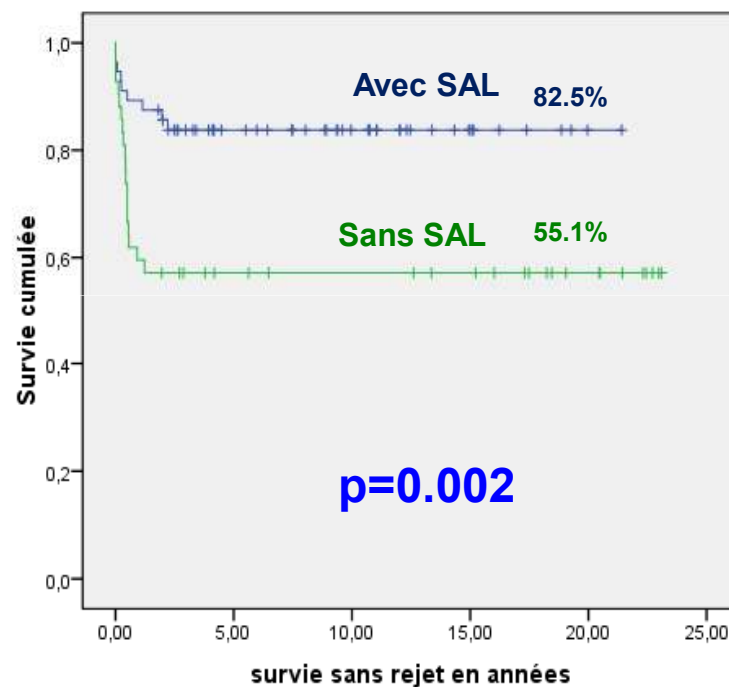


Survie sans Thalassémie : Analyse univariée

Impact de la date de la greffe et du SAL



Date de greffe > 1994



Adjonction de SAL

METHODE:

Groupe de travail

*Centre de Référence Maladie Rare Thalassémies: I.Thuret & C. Pondarré
C.Galambrun (greffe)
V.Mialou & N. Bleyzac (greffe)*

*Représentants de la SFGM-TC:
F. Bernaudin & JH.Dalle
& N.Dhedin (greffe jeunes adultes)*

*Relecteurs:
Y. Bertrand et G. Michel*

Présentation Conseil Scientifique de la SFGM
23 juin 2011, Paris

Rédaction d'un document (égide de la SFGM)

I/ Indications :

Greffes HLA identiques intrafamiliales

- β -thalassémie "majeure" = Régime transfusionnel systématique au long cours institué avant l'âge de 4 ans

- Sévérité de l'anémie (clinique et/ou biologique (Hb < 7-8g/dl))
- Sévérité des déformations osseuses
- Courte période d'observation initiale (récidive de l'anémie)
- Minimum de 8 séances transfusionnelles par an (> 100 ml de GR/kg/an)

- β -thalassémie "intermédiaire" avec un régime transfusionnel systématique au long cours, institué après l'âge de 4 ans

- Après échec des alternatives (Hydréa)

- β -thalassémie "intermédiaire" = transfusions occasionnelles:

- avec impasse transfusionnelle

Age à la greffe :

->2 ans

- Résultats moins bons (\uparrow des rejets) ≤ 2 ans exp Française, < 4 ans Exp Italienne
- Temps d'observation nécessaire permettant d'affirmer le caractère majeur
- Temps nécessaire pour permettre au régime transfusionnel de supprimer efficacement l'érythropoïèse
- Métabolisme de Busulfan aléatoire chez le nrs < 10 Kgs
- Pas de justification à attendre au delà de 2 ans:
 - Pour limiter les conséquences de la surcharge en fer
 - Fréquence retard statural et hypogonadisme Post Greffe fonction de l'âge à la greffe ($<$ ou > 7 ans)
 - Impact de l'âge sur la survie (analyse univariée, exp Française)

-Quid du patient adulte > 18 ans

- Augmentation de la mortalité (littérature : TRM = 25 à 30% et exp. Française)
- A discuter au cas par cas (atteinte d'organe, motivations, qualité de vie sous TTT conventionnel)

II/ Facteurs de risque (rejet, survie) :

La probabilité de survie sans Thalassémie (TFS) dépend de facteurs de risque identifiés par Pésaro (1990)

3 critères: chélation inadéquate; HM>2 cm ; fibrose portale évaluée en histologie

- | | |
|---|--------------------|
| ▶ Classe I : 0 facteur de risque | ▶ TFS : 94% |
| ▶ Classe II : présence de 1 à 2 f. de risque/3 | ▶ TFS : 77% |
| ▶ Classe III : présence des 3 facteurs | ▶ TFS : 53% |

Dans l'exp. Française:

- ▶ Seuls 42% des patients ont eu une PBH
- ▶ Qualité de la chélation svt non évaluée

Classe I ▶ TFS : 82%

Classe II ▶ TFS : 75%

Classe III ▶ TFS : 20%

Facteurs de risque : intégration des outils récents dans la classification des risques prégreffe

Chélation adéquate = chélation régulière, permettant d'éliminer une quantité de fer équivalente à la quantité de fer apportée par les transfusions (1 ml de GR purs = 1.08 mg fer)

-Mise en route de la chélation dans les 18 mois à partir de la première transfusion

-Dose adaptée de chélateur:

-Deferoxamine: perfusion continue 8-12h/j, 5j/7 (classification de Pesaro)

-Deferasirox:

-Apports transfusionnels de fer > 0.5 mg/kg/j \rightarrow dose Déférasirox > 30 mg/kg/j

-Apports transfusionnels de fer $0.25 - 0.5$ mg/kg/j \rightarrow dose Déférasirox entre 20 et 30 mg/kg/j

-Apports transfusionnels de fer < 0.25 mg/kg/j \rightarrow dose Déférasirox = 20 et 30 mg/kg/j

-Deferiprone: posologie minimale de 75mg/kg/j

-Contrôle « régulier » de la charge en fer = historique

-Ferritinémies moyennes annuelles < 1500 ng/ml

-Charge en fer hépatique (IRM) < 10 mg/g (180 μ mol/g)

-T2* cardiaque ≥ 20 msec

HEPATIQUE :

-Recherche d'une affection hépatique surajoutée (hépatites virales)

-IRM hépatique avec évaluation de la charge en fer (dépend de l'âge à la 1ere transfusion, et l'âge à la mise en route Ttt chélateur):

-systématique après 4 ans

-avant 4 ans, si chélation "inadéquate"

-Biopsie hépatique: pour évaluation histologique du foie, et la quantification de la fibrose

-systématique après 4 ans

-avant 4 ans, si chélation "inadéquate" ou affection hépatique (virale) surajoutée

CARDIAQUE

- Echographie cardiaque avec ECG et évaluation PAP: **systematique avant greffe**
- IRM cardiaque** avec évaluation de la charge en fer:
 - systematique avant greffe après l'age de 4-5 ans**

RENAL

- Bilan biologique rénal (exploration fonction glomérulaire et tubulaire par tests biochimiques simples sanguins et urinaires ++++)
- EFRénales** : **systematique si chélation par Exjade**
 - à adapter à l'âge de l'enfant (vidanges vésicales sur mesure)

- Arrêt des chélateurs oraux (toxicité médullaire Défériprone; rénale Déférasirox)
 - 15j-1mois avant début du conditionnement**

Savoir proposer une intensification de la chélation et report de greffe si:

-Si charge en fer importante

- Ferritine $\geq 1000-1500$ ng/ml
- Charge en fer hépatique (IRM) ≥ 10 mg/g (180 μ mol/g)
- Charge en fer cardiaque (T2*) < 20 msec

-Modalités de la chélation dépendent de la surcharge en fer et du délai avant greffe

Greffe contre indiquée (jusqu'à amélioration) en cas de surcharge majeure

-Critères de surcharge majeure

- Ferritine ≥ 2500 ng/ml
- Charge en fer hépatique (IRM) ≥ 20 mg/g (350 μ mol/g)
- Charge en fer cardiaque (T2*) < 10 msec

IV/ Adaptation du traitement avant la greffe : Objectif = freiner l'érythropoïèse et favoriser la prise de greffe

- **INTENSIFIER LE REGIME TRANSFUSIONNEL** pendant les 3-6 mois prégreffe:

- Hb prétransfusionnelle $\geq 10\text{g/dl}$ (*Cazzola 1995*)
- Hydréa (10 à 30mg/kg/j) si hématoïèse extramédullaire (HSM, déformations osseuses)

- Splénectomie:

- Indiquée uniquement si SM volumineuse persistante malgré un régime transfusionnel maintenant Hb préT $\geq 10\text{g/dl}$
- Privilégier la splénectomie partielle pour limiter les risques infectieux

- Cas particulier des patients classe 3: stratégies de suppression maximale de l'érythropoïèse thalassémique

- Association Azathioprine et Hydréa
- Régime d'hypertransfusion
- Chélation renforcée par Deferoxamine en IVC
- Soutien par GCSF et Epo?

V: Conditionnement prégreffe **MO ou cordon** (classes 1 et 2)

► Conditionnement recommandé = Le plus utilisé et validé: Busulfan/endoxan

Busulfex: 16mg/kg DT sur 4 jours

- Posologie = celles de l'AMM selon les tranches d'âge

- *Suivi des concentrations plasmatiques recommandé* : Grande variabilité interindividuelle de la PK du Busulfex chez le thalassémique:

Endoxan: 200 mg/kg DT en 4 jours

SAL: (Thymoglobulines, Genzyme)

- *Indiqué de façon systématique, pour réduire les risques de rejet (exp. Française, Américaine, Anglaise, Grecque)*

- *Dose recommandée* : 20 mg/kg (dose totale) en 4 jours

► Conditionnement alternatif = Bu/Thiotépa/Fludarabine (sans SAL)

Busulfex: 16mg/kg DT sur 4 jours (id)

Thiotépa: 10 mg/kg DT en 2 doses (1j)

Fludarabine: 160 mg/kg DT sur 4 j

V: Conditionnement prégreffe : Cas particulier des classes 3

► Conditionnement RENFORCE basé sur l'exp. Italienne (protocole 26 "évolutif"):

Busulfex: 16mg/kg DT sur 4 jours

Endoxan: 160 mg/kg DT en 4 jours

Fludarabine: 150 mg/M² DT en 5j

SAL: 7.5 à 10 mg/kg (dose totale) en 4 jours

VII: Source de CSH

► Greffon médullaire

-Aucune étude ne montre l'impact, en situation génoïdientique, du nbr de cellules injectées, sur la prise de greffe

-Mais: diminution du risque de rejet/non prise par greffon riche dans situations particulières (condt. réduit, HLA partiellement compatibles, sang placentaire)

-Recommandations: : greffon riche en CSH : $\geq 4 \times 10^8$ CNT/kg de receveur

► Greffon sang placentaire

-Réduction risque de GVH

-Risque plus élevé de rejet/non prise

-Risque plus élevé de chimérisme mixte

-Recommandations: : greffon riche en CSH : $\geq 3 \times 10^7$ CNT/kg de receveur

► Greffon sang placentaire et boost de moelle osseuse

-Si greffon placentaire $< 3 \times 10^7$ CNT/kg de receveur

X : Autres

- Prévention de la GVH= Pas de Methotrexate greffes de cordon
- Elements de sélection du donneur= phénotype Hb, G6PD, statut CMV, EBV
- Réduction de la charge martiale post greffe (saignées, chélateur)
- Prévention MVO
- Pharmacocinétique du Busulfan
- Préservation fertilité

Document "argumentaire et recommandations"

Correspondances en Onco-Hématologie

Vol VII-n°1-janv-fev-mars 2012

Présenter dossier en RCP thalassémies (s'inscrire auprès de Isabelle Thuret,

Centre de référence des Thalassémies,

Isabelle.thuret@aphm.fr