

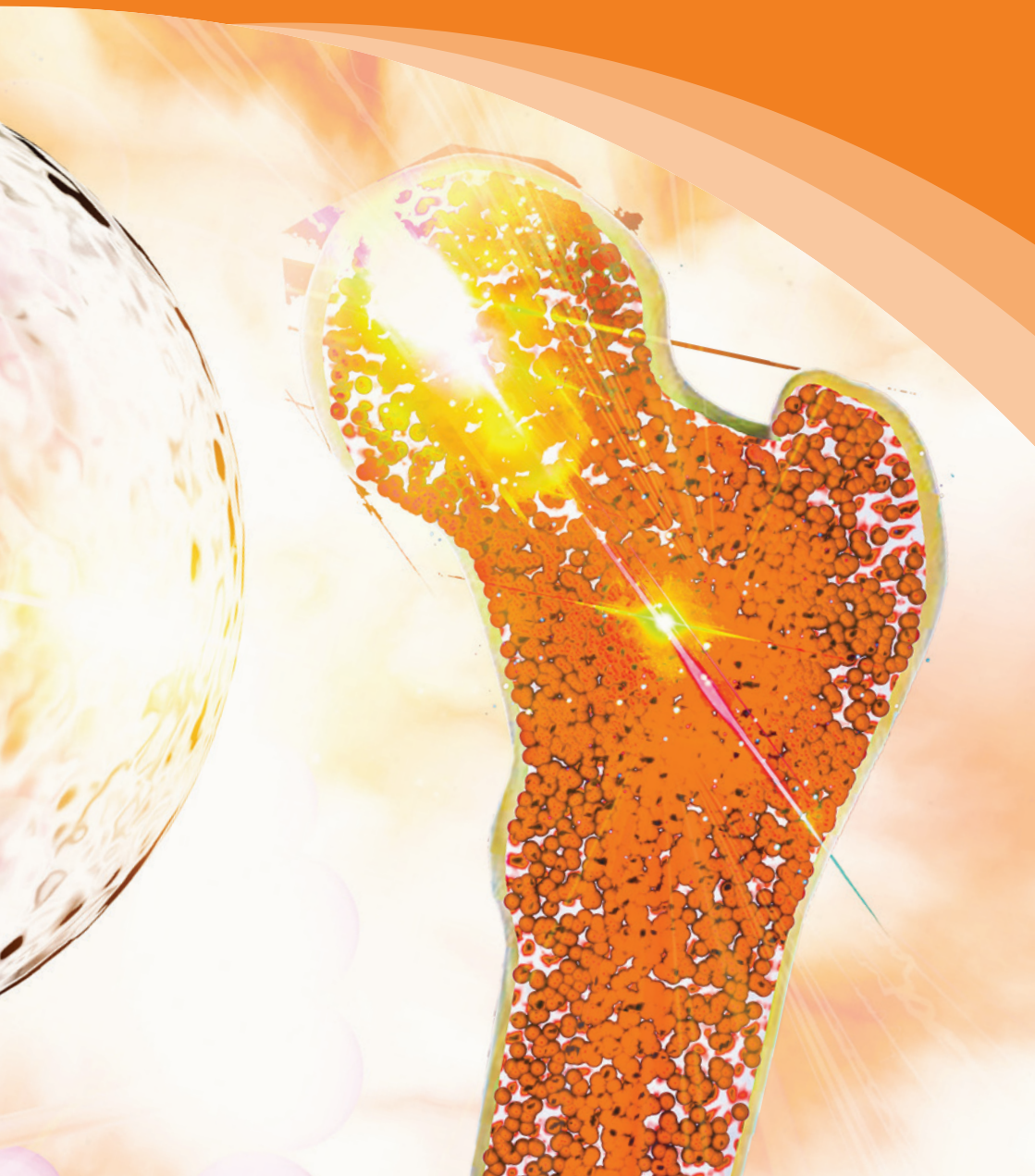


IPOPI

INTERNATIONAL
PATIENT ORGANISATION
FOR PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES

DÉFICITS IMMUNITAIRES PRIMITIFS

LA GREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES



ABBREVIATIONS

DIC	Déficit immunitaire combiné
GVHD	Maladie du greffon contre l'hôte
GCSH	Greffe de cellules souches hématopoïétiques
IPOPI	Association internationale de patients atteints de DIP
DIP	Déficit immunitaire primitif
DICS	Déficit immunitaire combiné sévère
GMO	Greffe de moëlle osseuse
CSH	Cellule souche hématopoïétique

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (1^{ère} édition)

© International Patient Organisation for Primary Immunodeficiencies (IPOPI), 2018

Publié par IPOPI: www.ipopi.org

INTRODUCTION

Ce livret explique comment la greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) intervient dans le traitement de certaines personnes atteintes de déficits immunitaires primitifs.

Les déficits immunitaires primitifs (DIP) sont des maladies rares qui surviennent lorsque certains composants du système immunitaire sont absents ou défectueux. Le système immunitaire est un système complexe qui protège notre corps contre les infections, les dérèglements immunitaires (auto-immunité, allergies) et les tumeurs malignes. Lorsqu'il ne fonctionne pas normalement, le corps est sensible aux infections récurrentes, à l'auto-immunité ou aux tumeurs malignes, qui peuvent menacer le pronostic vital.

La greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) peut, pour certains patients, corriger le dysfonctionnement sous-jacent du système immunitaire. Cependant, il existe un certain nombre de risques associés à cette procédure et tous les patients ne seront pas des candidats appropriés pour ce type de traitement intensif.

Les sections suivantes décrivent plus en détail les patients candidats à ce type de traitement, les risques associés à la procédure et les effets à long terme auxquels les patients pourraient être exposés.



QU'EST-CE QUE LA GREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES?

LA GCSH : LES GRANDES LIGNES

La GCSH, également connue sous le nom de greffe de moelle osseuse (GMO), est un traitement potentiel pour certains DIP, bien qu'elle ne soit réalisable que dans des unités spécialisées qui n'existent pas dans tous les pays.

Le processus consiste à injecter des cellules souches hématopoïétiques (CSH) d'un donneur le plus compatible possible. Ces CSH peuvent être prélevées dans la moelle osseuse (le tissu spongieux mou trouvé au centre des os) ou le sang de cordon d'un bébé à la naissance ou dans le sang d'un donneur sain compatible à un patient dont les cellules du système immunitaire sont absentes ou ne fonctionnent pas normalement. Les CSH sont responsables de la fabrication des trois principaux types de cellules sanguines (globules rouges, globules blancs et plaquettes), y compris les cellules du système immunitaire. En prélevant les CSH d'un donneur sain et en les transplantant chez un patient atteint de DIP, on s'attend à ce que les CSH saines du donneur s'installent dans la moelle osseuse du receveur et commencent à générer des cellules immunitaires saines capables, notamment, de lutter contre les infections.

Le processus peut prendre de 3 à 4 mois ou plus durant lesquels la personne recevant la greffe devra rester à l'hôpital et notamment, pendant une partie de ce temps, dans une chambre d'isolement. Ceci, afin de la protéger du risque d'infection et pour permettre que les cellules transplantées fassent leur effet. Un traitement préparateur de la GCSH (dit « régime de conditionnement », consistant généralement en une chimiothérapie, parfois combinée avec une immunothérapie, mais rarement avec une radiothérapie) précède l'injection des CSH d'environ 2 semaines.

De plus amples informations sur la GCSH peuvent être obtenues auprès d'organisations telles que le Anthony Nolan Bone Marrow Trust (<https://www.anthonynolan.org/>) au Royaume-Uni, le Bone Marrow Trust (<http://bonemarrow.org/>) aux États-Unis. et la World Marrow Donor Association, basée aux Pays-Bas, mais de portée mondiale.

LES DIP CANDIDATS À LA GCSH

Parmi les DIP qui peuvent être traités par GCSH, on comptera les déficits immunitaires combinés sévères (DICS), les déficits immunitaires combinés (DIC), le déficit en HLA classe II, les dysrégulations immunitaires et une gamme d'autres DIP bien définis tels que le syndrome de Wiskott-Aldrich et la granulomatose septique chronique.

Pour les affections précoces telles que le DICS, il est crucial d'effectuer la transplantation dans les premiers mois de la vie, avant que des infections majeures ne surviennent. Le diagnostic précoce des DIP est donc vital. Pour les enfants plus âgés ou les adultes, les meilleurs résultats sont obtenus chez les patients qui présentent des dommages limités aux organes tels que le foie, le cœur et les poumons dues aux infections associées aux DIP ou à d'autres phénomènes telles que la dysrégulation immunitaire.

LE DON DE MOELLE : QUI PEUT DONNER ?

La personne qui donne sa moelle osseuse (le donneur) devra être la plus compatible possible avec la personne qui la recevra (le receveur). Cette compatibilité tissulaire signifie que le patrimoine génétique du donneur devra être aussi proche que possible de celui du receveur, et ce afin de réduire le risque que le corps du receveur rejette la moelle osseuse du donneur et la détruise avant qu'elle ne puisse s'installer ou que les CSH du donneur n'attaquent les organes du receveur - une situation appelée maladie du greffon contre l'hôte (« GVHD », en anglais). En l'absence d'un donneur compatible, un donneur partiellement compatible pourra éventuellement être considéré (au cas où le donneur est un parent semi-compatible, on parlera de donneur haplo-identique).

C'est entre frères et sœurs issus des mêmes parents que le patrimoine génétique se ressemblera le plus et que la probabilité de compatibilité sera la plus élevée, bien que l'on puisse également souvent trouver d'autres donneurs apparentés ou non apparentés à compatibilité acceptable. La greffe de moelle osseuse intrafamiliale (entre frères et sœurs) est utilisée avec succès depuis 1968.

QUELS SONT LES RISQUES ASSOCIÉS À LA GCSH?

Les principaux risques associés à la GCSH sont l'infection, la GVHD, le rejet ou l'échec de la greffe, et le décès (le risque de décès est plus élevé au cours des 6-8 premières semaines suivant la GCSH).

Pour qu'une personne puisse recevoir les CSH du donneur, il faudra d'abord détruire la moelle osseuse malade du receveur pour pouvoir la remplacer par la moelle osseuse saine. C'est ce que l'on appelle la période de conditionnement. Celui-ci est obtenu à l'aide de puissants médicaments de chimiothérapie, après quoi le patient n'a plus aucune protection contre les infections jusqu'à ce que les cellules du donneur commencent à générer de nouvelles cellules immunitaires saines. Ce processus peut prendre entre 2-4 mois, jusqu'à un maximum de 6 mois pendant lesquels la personne reste exposée à des infections potentiellement graves et peut avoir besoin de prendre des antibiotiques et des immunoglobulines préventives.

La GVHD peut causer des problèmes, essentiellement, au niveau de la peau, du foie et des intestins. Pour cette raison, des médicaments pour moduler l'activation du nouveau système immunitaire du patient (issu du donneur) seront souvent administrés en attendant que les nouvelles cellules immunitaires se développent et mûrissent. Il est parfois administré des médicaments en prévention de ce phénomène (GVHD).

L'échec de la greffe se produit lorsque les CSH ne se greffent pas ou lorsque le système immunitaire résiduel du patient rejette et détruit les nouvelles cellules.

Compte-tenu des conséquences potentiellement graves, les risques et les avantages de la GCSH doivent être pris en compte sur une base individuelle et discutés avec le médecin spécialiste (y compris les dangers potentiels de la GCSH chez les personnes avec peu ou pas de cellules immunitaires, comme les patients atteints de DIP).

L'IMPORTANCE D'UN RÉSEAU DE SOUTIEN

La GCSH est une intervention intensive et prolongée qui nécessite des séjours prolongés à l'hôpital. Pour cette raison, il est important pour les patients d'avoir un réseau de famille et d'amis qui peuvent les soutenir, ainsi que les uns les autres, durant ce traitement intensif. Un tel réseau peut être particulièrement important pour les patients qui doivent voyager en dehors de leur pays d'origine pour recevoir un traitement car ils sont susceptibles d'être absents pendant des semaines, voire des mois.

LA GCSH EST-ELLE UN TRAITEMENT CURATIF POUR LES DIP ?

LE GCSH PEUT-ELLE GUERIR LES DIP ?

Les résultats pour les patients atteints de DIP qui reçoivent une GCSH d'un frère ou d'une sœur ou d'un donneur non apparenté sont très bons. Cependant, comme pour toute procédure complexe, il y a toujours le risque que la procédure échoue et une deuxième procédure peut être nécessaire. Les raisons pour lesquelles la GCSH peut échouer dépendent de nombreux facteurs et la possibilité d'une deuxième procédure dépendra du statut du patient et des raisons de l'échec initial.

Même après une procédure GCSH réussie, il est possible que les patients dont le nombre de lymphocytes B est faible doivent toujours avoir besoin d'un traitement préventif des infections (par antibiotiques et/ou une substitution par immunoglobulines).

LES EFFETS INDÉSIRABLES POSSIBLES

Les effets indésirables de la GCSH sont principalement liés à la survenue de GVHD qui peut entraîner des éruptions cutanées, la chute des cheveux, une

sécheresse oculaire, des conjonctivites, des ulcères buccaux, des lésions pulmonaires et hépatiques, de l'arthrite et des nausées / vomissements chroniques. Les complications potentielles à long terme incluent l'hypofertilité, les problèmes endocriniens et les tumeurs malignes secondaires.

LES EFFORTS DEPLOYÉS POUR FACILITER L'ACCÈS À LA GCSH

Les campagnes de dépistage néonatal du DCIS et l'amélioration du diagnostic des DIP dans la petite enfance ont permis d'identifier plus de patients pour la GCSH. De nouveaux régimes de conditionnement ont amélioré l'efficacité du stade initial d'élimination de la moelle osseuse dysfonctionnelle. Des soins de soutien nouveaux et améliorés continuent d'atténuer les effets indésirables de la procédure afin que davantage de patients puissent accéder à la GCSH comme potentiel traitement curatif.

Les décideurs politiques nationaux et régionaux devraient prendre des mesures pour favoriser la création et l'amélioration des registres des donneurs de CSH, afin de faciliter davantage l'accès des patients au traitement.

AUTRES TRAITEMENTS CURATIFS

La thérapie génique, bien qu'elle ne soit pas actuellement disponible partout, présente un potentiel en tant que traitement curatif alternatif pour certains patients atteints de DIP, surtout lorsqu'il n'y a pas de donneurs compatibles. Le tout premier produit de thérapie génique sous licence est disponible depuis 2016 dans l'Union européenne pour le traitement du DCIS par déficit en adénosine désaminase (ADA).

Les programmes de recherche européens SCIDNet (<https://scidnet.eu/>) et Recomb (<http://www.recomb.eu/>) développent activement la thérapie génique pour le traitement du DCIS et nous espérons que cette approche sera disponible pour les patients au cours des prochaines années.

LA GREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES POUR LES DIP

- La GCSH offre un traitement curatif potentiel pour les patients atteints de DIP autrement mortels.
- La GCSH est une procédure invasive qui ne convient pas à tous les patients.
- Les donneurs compatibles ou partiellement compatibles augmentent considérablement la probabilité de succès de la GCSH.
- Un diagnostic précoce des DIP avant que des dommages importants ne soient causés par les infections et une évaluation rigoureuse du patient pour établir si la GCSH est indiquée, sont essentiels afin d'obtenir de meilleurs résultats.

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

Ce livret est une production de l'association internationale de patients atteints de DIP (IPOPI). D'autres livrets de la même collection sont disponibles. Pour plus d'information et pour trouver les coordonnées des associations nationales membres d'IPOPI dans de nombreux pays, rendez-vous sur www.ipopi.org.



La publication de ce livret est rendue possible grâce à une subvention à des fins d'éducation de Shire