

Thérapie cellulaire

4^{ème} année d'études médicales.

Unité Onco-Hématologie

Pr M.Saïdi

Mars 2025

Sommaire

□ Introduction

- Armes thérapeutiques en *oncologie hématologique*
- Définitions
 - Rappels / Cellules souches hématopoïétiques (CSH)
- Historique

□ Principes d'une greffe de CSH

□ Modalités

- Sources des CSH
- Types de greffes
 - Autogreffes de CSHp (Indications , complications et résultats)
 - Allogreffes de CSHp (Indications, complications et résultats)

□ Qu'en est-il en Algérie??

Armes thérapeutiques en oncologie hématologique.

- Les cancers hématologiques ou hémopathies malignes (HM) \approx 10-12% des cancers,
- Armes thérapeutiques =
 - Chimiothérapie classique : association de plusieurs molécules ,ex : CHOP (LNH), ABVD (L . Hodgkin), etc....
 - Radiothérapie : lymphome de Hodgkin localisé, LNH,
 - Thérapie ciblée :
 - Immunothérapie : utilisation d'Ac Monoclonal dirigé contre un antigène situé sur la membrane de la cellule cancéreuse
=
 - Inhibiteur d'enzymes,
 - La thérapie cellulaire: Utilisation de cellules souches hématopoïétiques : (2 types = autogreffe ou allogreffe)

Armes thérapeutiques en oncologie hématologique-2-

Trois armes thérapeutiques contre le Kc:

- Chirurgie : souvent éradicatrice
- Radiothérapie seule ou en association

Action locale: sur les
tissus avoisinants

- Chimiothérapie: traitement général

substances chimiques transportées
par le sang,

Action systémique ,
générale

La chimiothérapie

- Découverte durant la 2^{ème} guerre mondiale en 1945 : utilisation de gaz à base de moutarde azotée >> diminution du taux de GB.
- Première publication: utilisation de la moutarde azotée pour traiter le lymphome en 1946 aux USA.
- Mode d'action : sur la division cellulaire = **antimitotiques**
- Seule : monothérapie ou associées : polychimiothérapie
- **Protocoles lourds** >> permettent **une chance élevée de rémission voire guérison** mais au prix **de complications parfois intolérables** = toxicité hématologique, digestive, pulmonaire, neurologique, fécondité, etc... En raison de leur action sur tous les tissus à renouvellement rapide : hématopoïèse, muqueuse digestive, peau, etc...

La thérapie **ciblée** = médecine de précision

- Début des années 90,
- Cible un composant de la cellule tumorale,
- Médicament « **sélectif** » , agit sur la cellule cancéreuse et non sur les cellules saines,

Ce sont =

- **Les anticorps monoclonaux** : grandes molécules qui reconnaissent sur les cellules cancéreuses des antigènes spécifiques , Ex : **Rituximab** ou **anti CD 20**, pour les lymphomes B CD 20+, **le Daratumumab anti CD38** (myélome)
- **Les inhibiteurs d'enzyme** : petites molécules qui vont bloquer des protéines intracellulaires Ex : **imatinib** pour la LMC), **Ibrutinib** pour la LLC,
- **Les inhibiteurs de protéasome** : le protéasome , organe intracytoplasmique constitué d'un groupe d'enzymes dont le rôle est de détruire les protéines endommagées ou anormales. Ex : **Bortezomib** pour le myélome,
- **Les inhibiteurs de l'angiogénèse** = formation de nouveaux vaisseaux sanguins. Ex : les IMiDs : **Thalidomide** , **Lenalidomide** pour le myélome.

Rappels & Terminologie

Définitions:

Une greffe : utilisation d'un organe, tissu ou cellules pour réparer ou remplacer un organe ou tissu lésé.

- Transplantation « d'organe »: rein, cœur, poumon, etc...
- Greffes de tissus : cornée, pancréas, foie, peau,
- La greffe de cellules ou **thérapie cellulaire** :
de cellules souches hématopoïétiques, de kératocytes, de cellules de Langerhans, etc..



NB: les premières thérapies par des cellules sont les transfusions sanguines de GR, plaquettes, de PN,

Historique

❖ **1900** = découverte des groupes sanguins AB par Karl Landsteiner =>

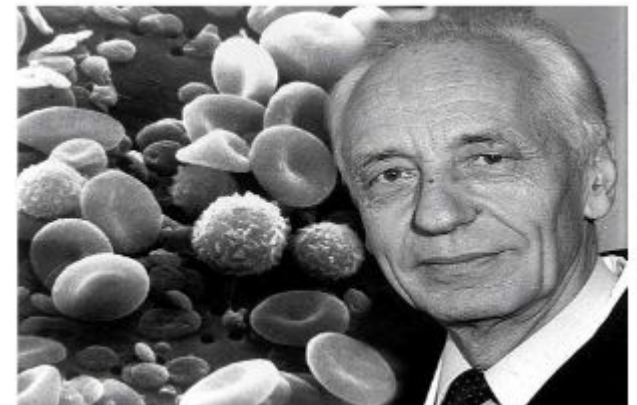
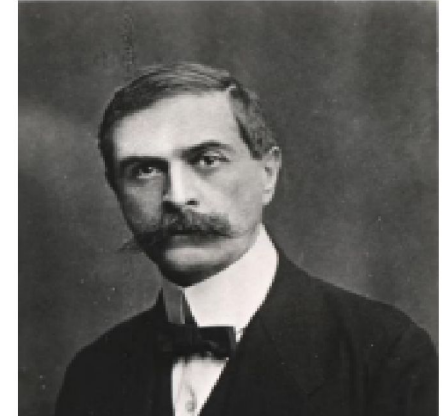
□ 1914 = transfusion sanguine au cours de la 1^{ère} guerre mondiale => salvatrice,

❖ **1950** : connaissance des groupes tissulaires HLA* par J.Dausset.

□ 1968 = Succès des 1^{ères} greffes de moelle osseuse.

*Human Leucocyte Antigen

prix Nobel de Physiologie ou Médecine en 1930.



J.Dausset, prix Nobel 1980.

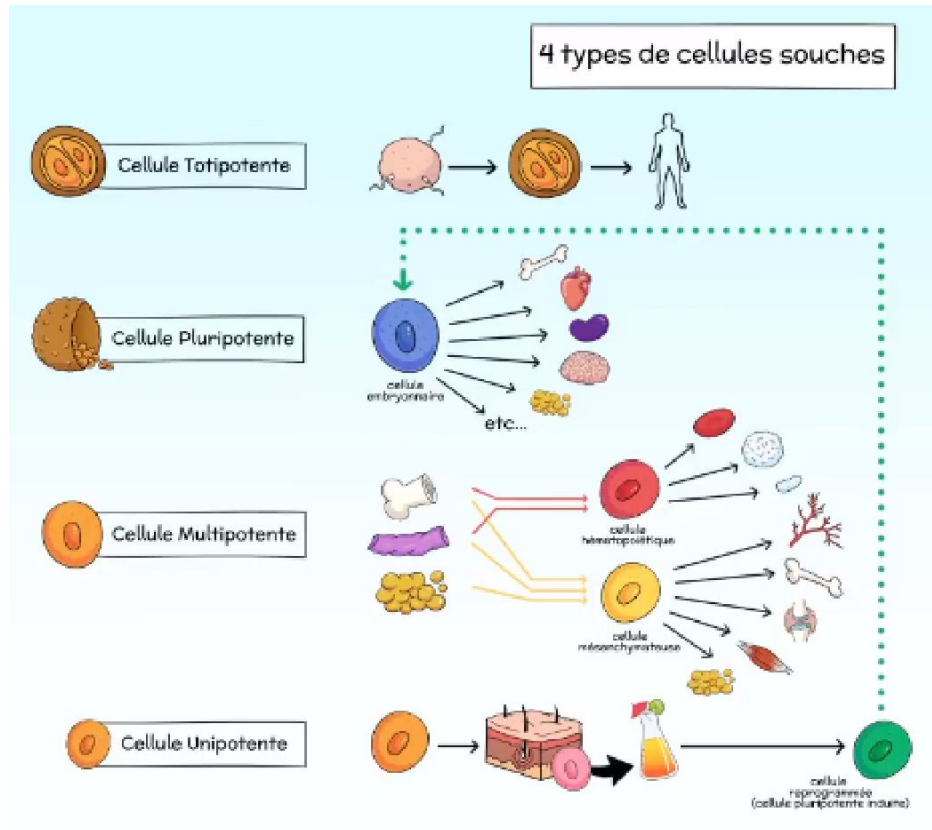
- **1940** : 1ères greffes de moelle chez 5 physiciens yougoslaves irradiés accidentellement, tous décédés par complications ,
- **1970** : 1ères allogreffes de moelle :
 - Thomas aux USA
 - Mathé en France
- **1980** : 1ères autogreffes en France ,
- **1990 à ce jour** : allogreffes si =>
 - Donneur HLA compatible, familial, fichier, placentaire, haplo
 - CSH : médullaires, périphériques, placenta,
 - Conditionnement : atténué permet de greffer des sujets plus âgés

Thérapie cellulaire en hématologie

(hors transfusion sanguine).

- Traitement de certaines maladies par simple injection IV de cellules souches hématopoïétiques(CSH) = poche ou greffon de CSH,
- Les CSH vont repeupler la moelle hématopoïétique, par le phénomène de « homing » ou domiciliation.
- Elles vont se développer et reconstituer le tissu lésé

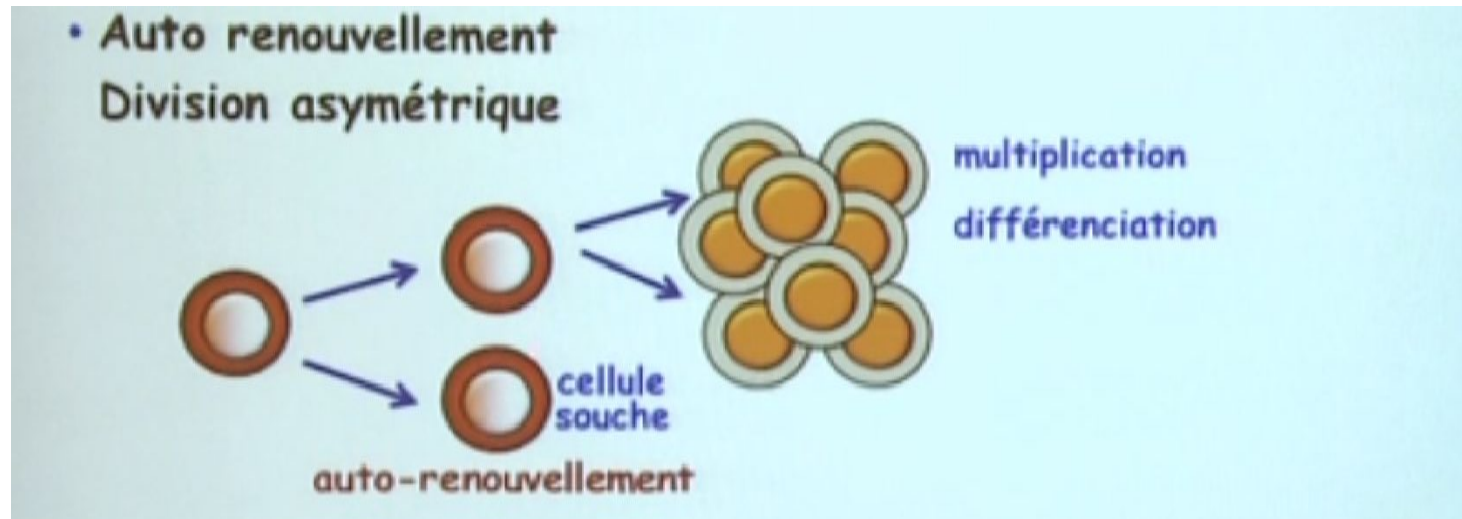
Au commencement....une cellule souche



J.Magalon et al. Revue Francophone des Laboratoires ,2018.

Notion de cellules souches

- Présentes dans tous les tissus
- Particularités :
 - Division asymétrique
 - Autorenouvellement
 - Différenciation
 - Congélation à -180°C des années.

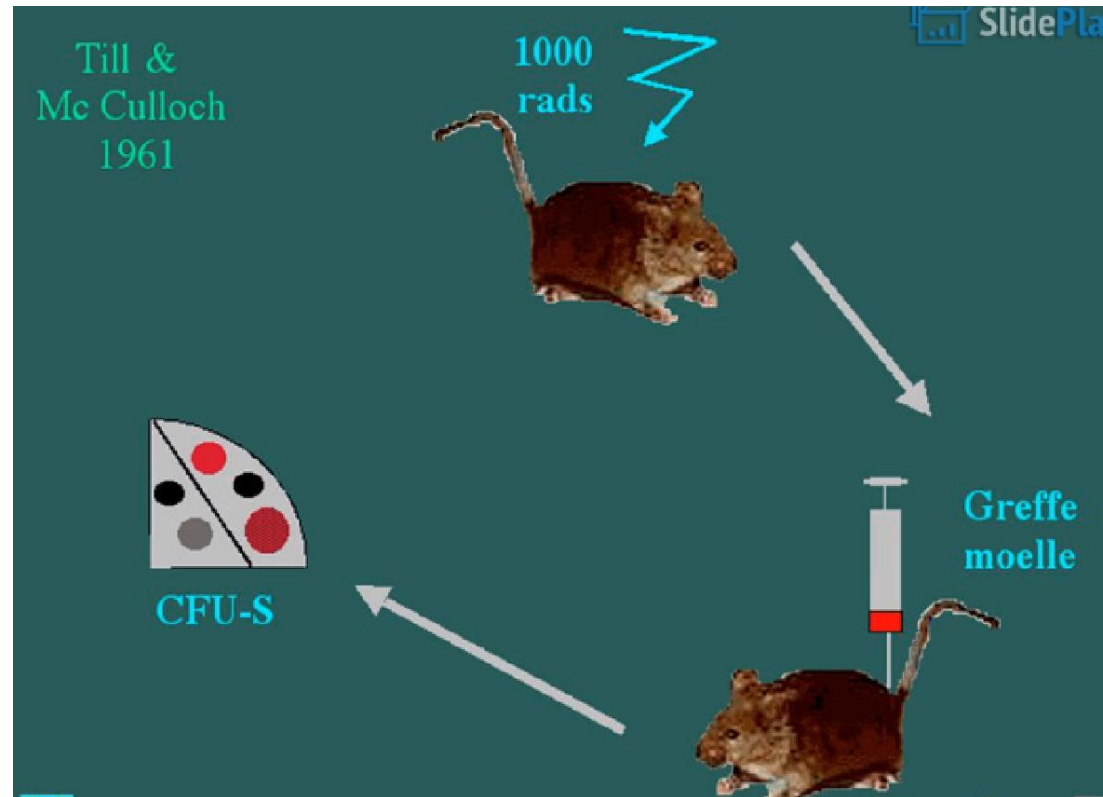


Les cellules souches hématopoïétiques

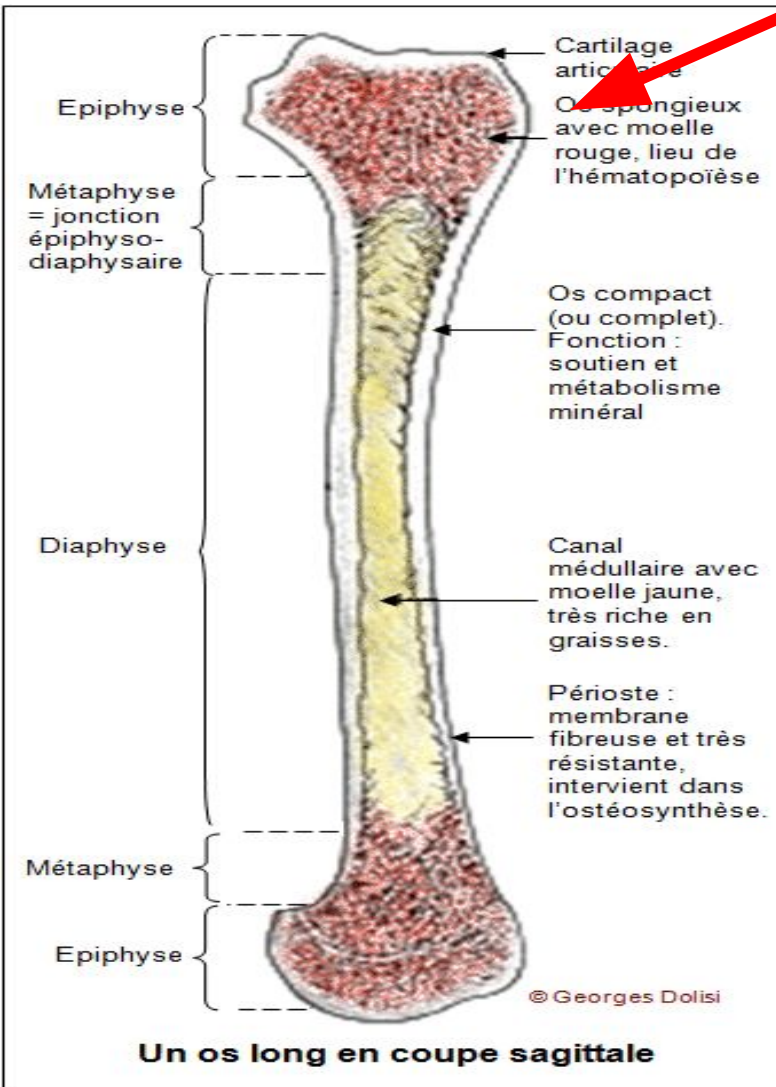
1. Preuves de leur existence:

- Expérience de Till et Mac Culloch 1961

-

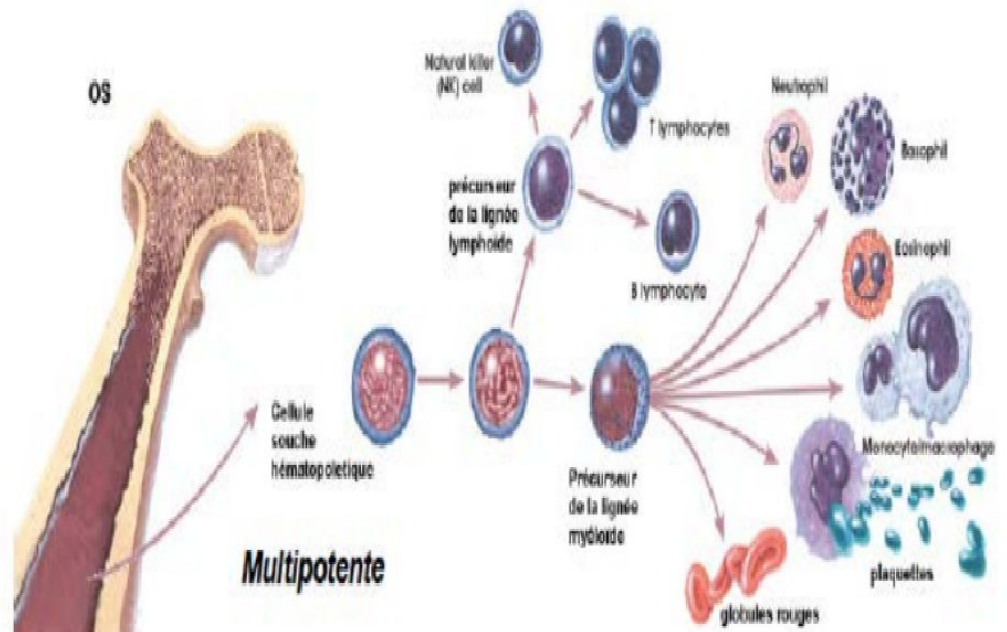


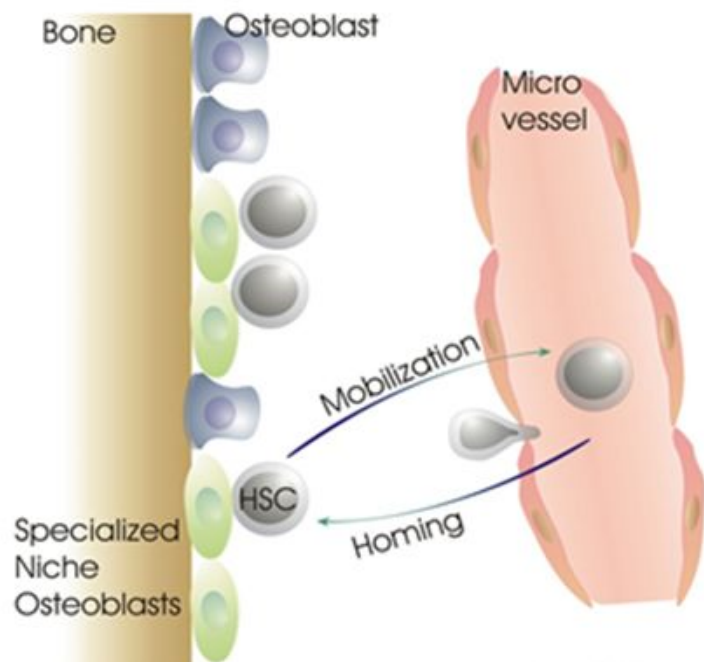
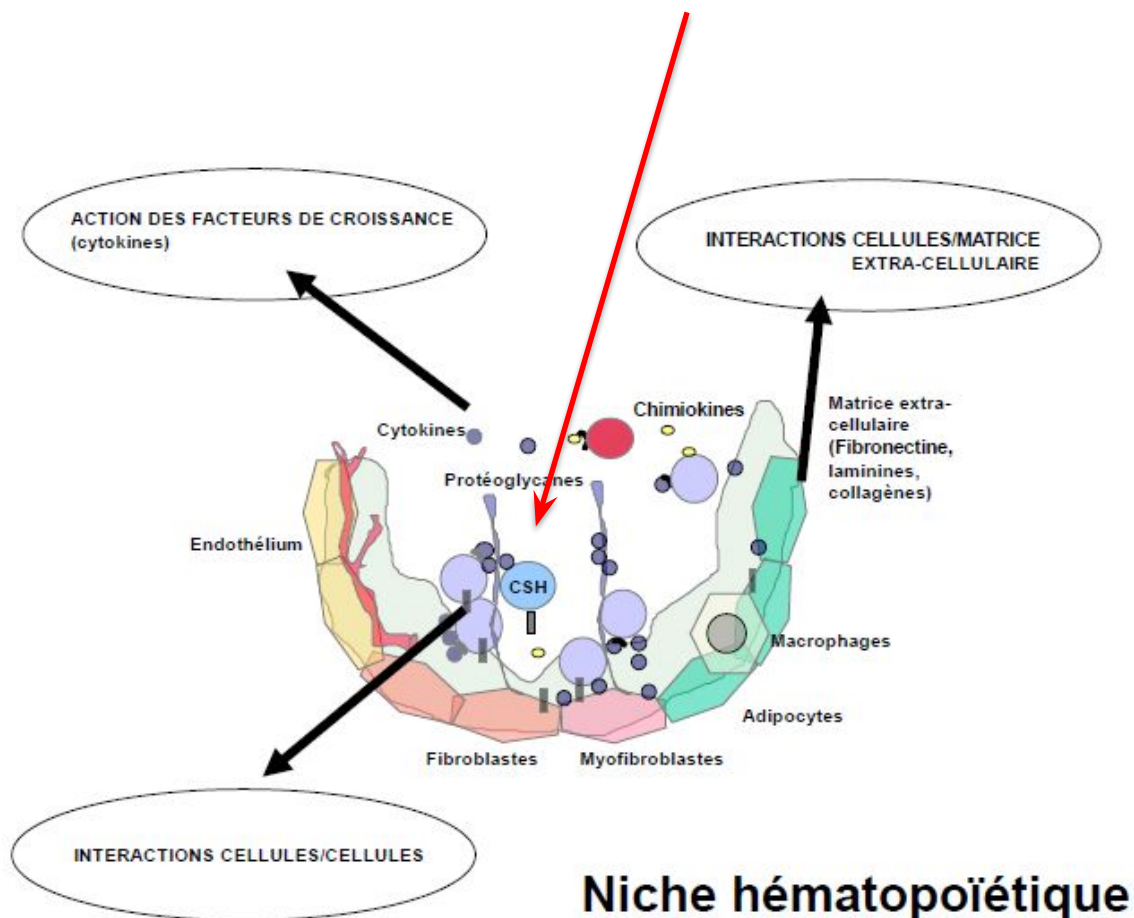
Hématopoïèse : production continue et régulée des cellules sanguines: GR, GB et plq.



Capacité des cellules souches hématopoïétiques:

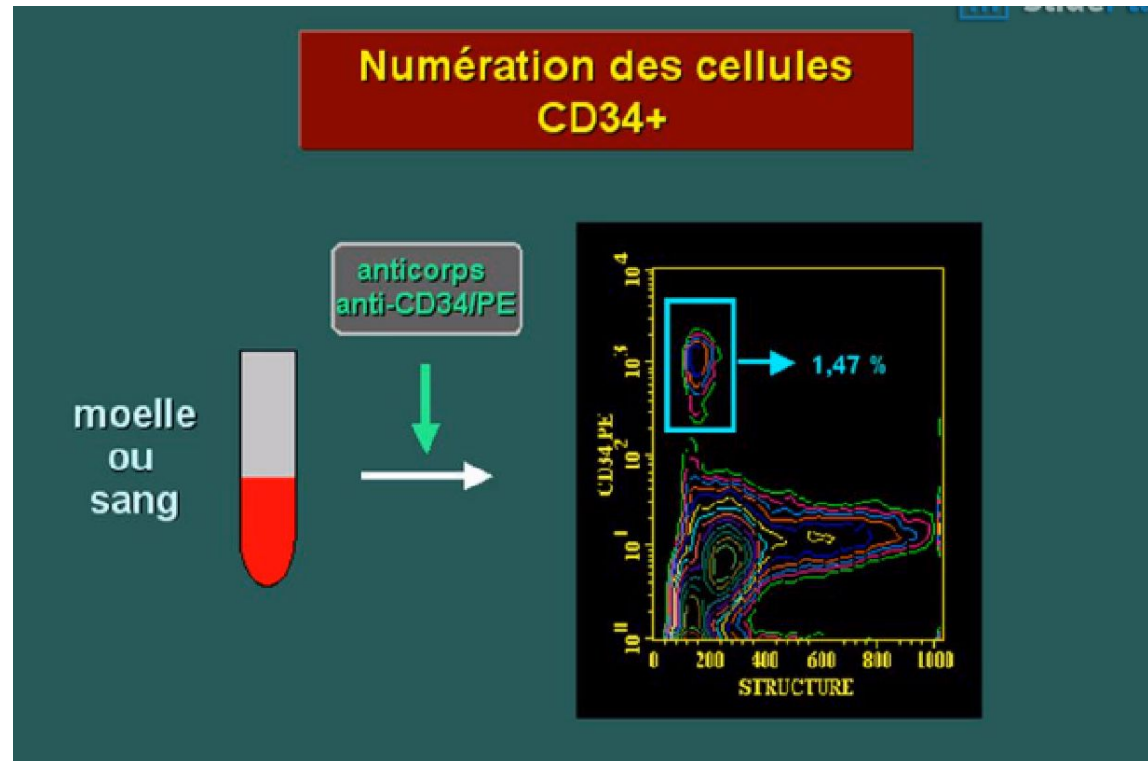
- Pluri-potentialité
- Auto-renouvellement
- Homing





Caractéristiques de la CSH

- Peu nombreuses
- Non reconnaissable sur le frottis médullaire,
- Mise en évidence par cytométrie de flux qui met en évidence un Ag membranaire spécifique de la CSH le **CD34**,
- Peut être congelée à -80°C (6mois)
Ou -180° (azote liquide)
Plus de 10 ans.



Principe d'une greffe de CSH

Est de remplacer un tissu hématopoïétique malade par injection IV de cellules souches normales pour:

- Restituer ce tissu lésé
- Et le reproduire de manière soutenue

Exemples : aplasie médullaire , leucémie aigue, etc...

Différents types de greffes de CSH

Deux types de greffes:

□ Autogreffe de CSH :

- ✓ Utilisation des CSH du patient :
Le donneur est le receveur

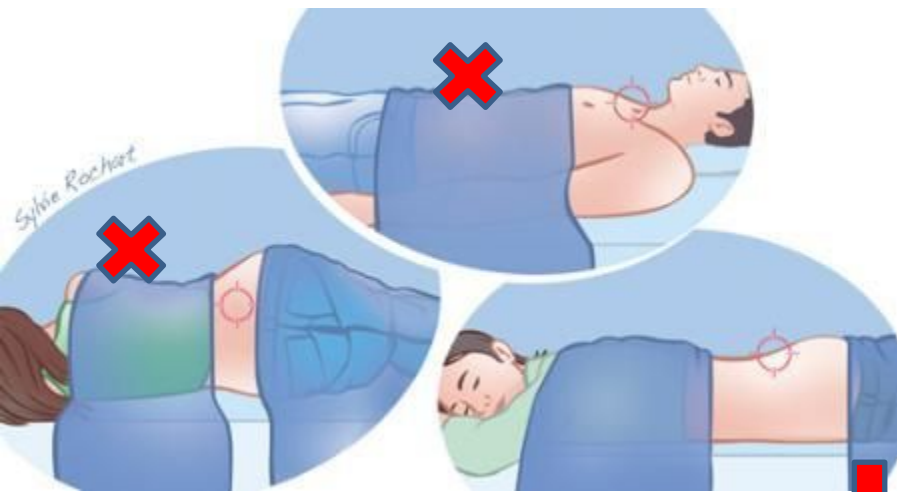
□ Allogreffe de CSH :

- ✓ Utilisation des CSH d'un donneur HLA compatible :
1^{ère} condition: La présence d'un donneur HLA compatible
 - Syngénique : jumeau monozygote
 - Géno-identique : frère ou sœur
 - Haplo-identique : un des 2 parents
 - A partir d'un fichier de donneurs volontaires de moelle: donneur phéno-identique.

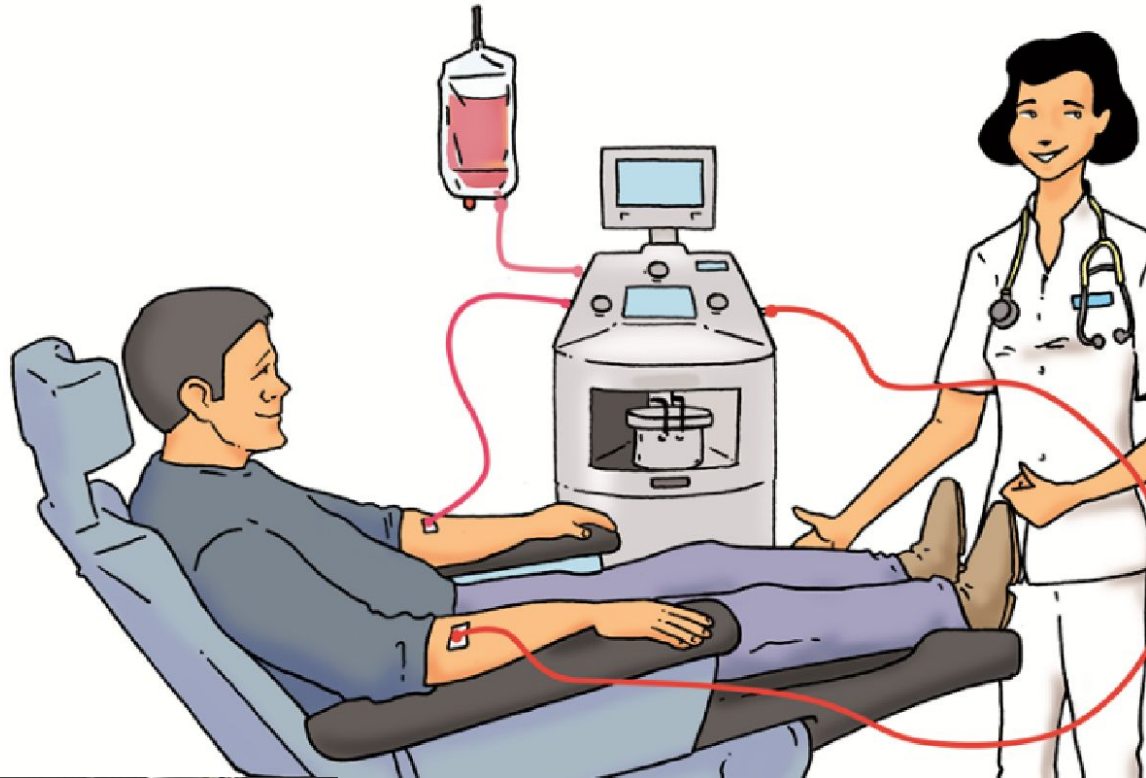
Différentes sources de CSH

- La moelle osseuse (1ères greffes):
 - Au bloc opératoire,
 - Donneur sous AG,
 - Ponctions de moelle itératives effectuées par l'hématologue.
- Le sang périphérique, CSHpériphériques:
 - Mobilisation des CSH médullaires vers le sang grâce à des injections de facteurs de croissances hématopoïétiques : GranuloCyte Stimulating Factor(GCSF),
 - Prélèvement par l'intermédiaire d'un appareil à cytophérèse (CEC)
- Le sang placentaire (greffes de sang de cordon):
 - Prélèvement du sang de cordon juste avant la délivrance,
 - Lymphocytes immatures naïfs, mieux tolérés,
 - Mais le receveur doit être un enfant
 - Moins utilisé actuellement.

Prélèvement de moelle au bloc opératoire



Prélèvement de CSHP par cytophérèse



Greffon de CSHP



Description des différentes étapes d'une autogreffe de CSH

⇒ Intensification thérapeutique suivie d'autogreffe de CSH de sauvetage:

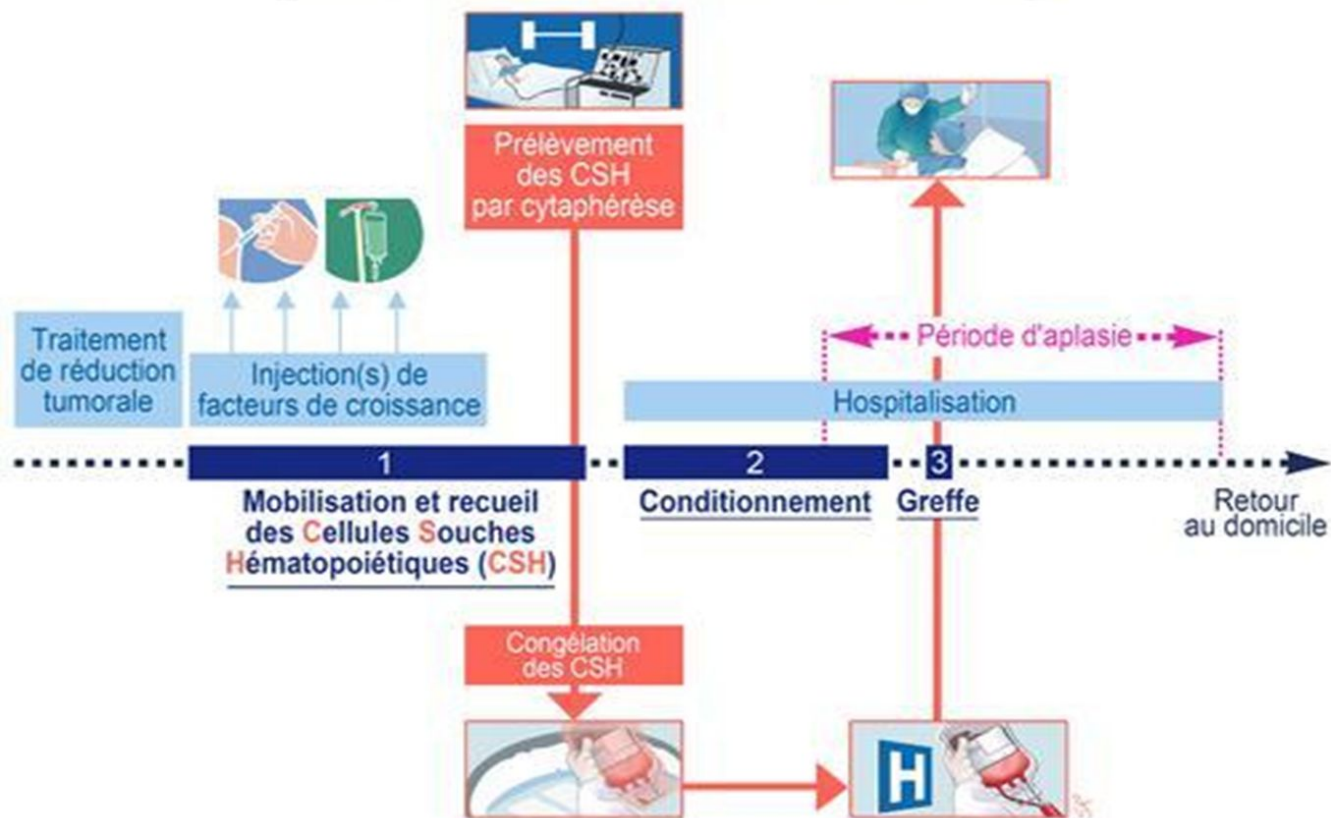
1. Prélèvement de CSHP chez le patient = donneur,
2. Chimiothérapie intensive (léthale) = appelée **conditionnement** pour détruire les reste des cellules anormales dans la moelle ou autre tissu lymphoïde,
3. Injection IV du greffon de CSHP prélevé pour repeupler la moelle par un tissu normal.

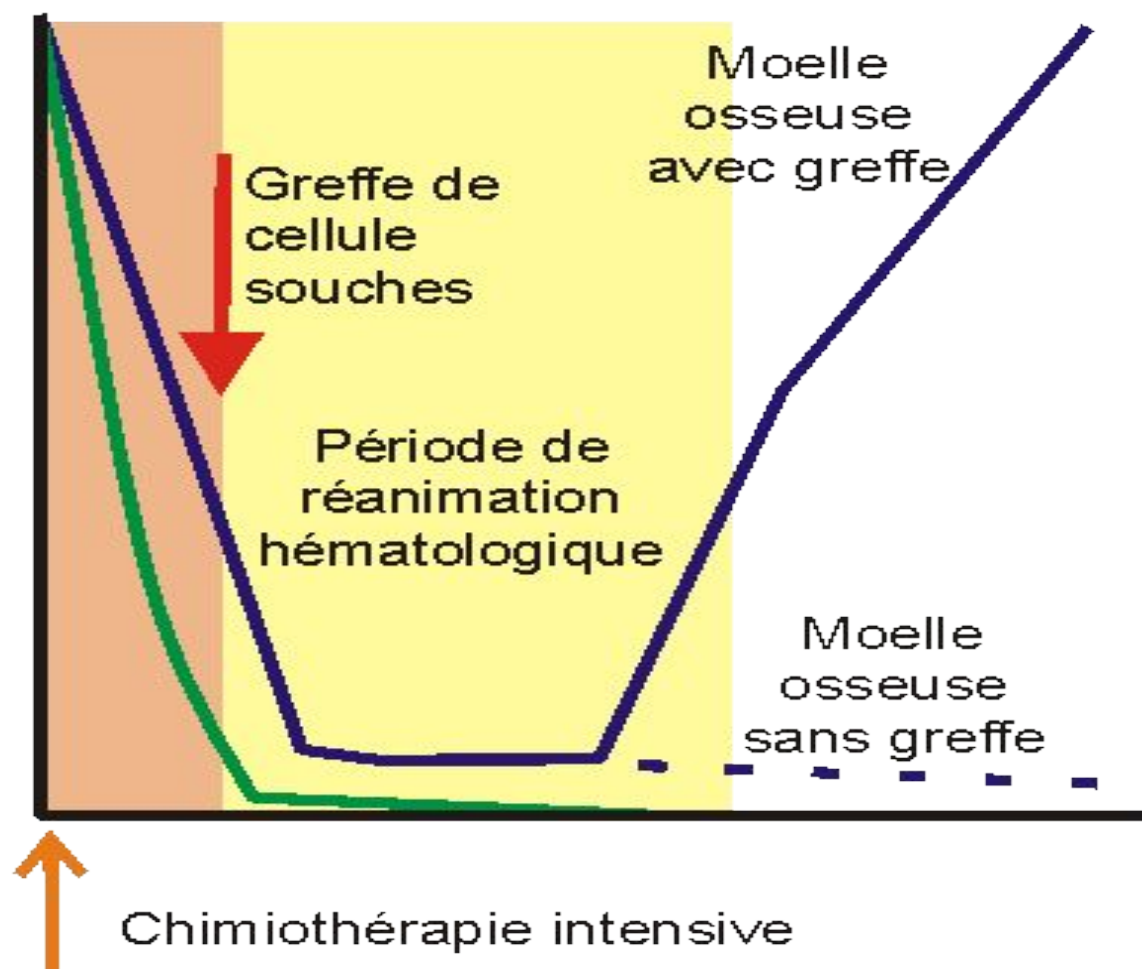
⇒ Procédure aisée

⇒ Mortalité liée à la procédure faible $\approx 1\%$

⇒ Rechute possible

Autogreffe de cellules souches périphériques





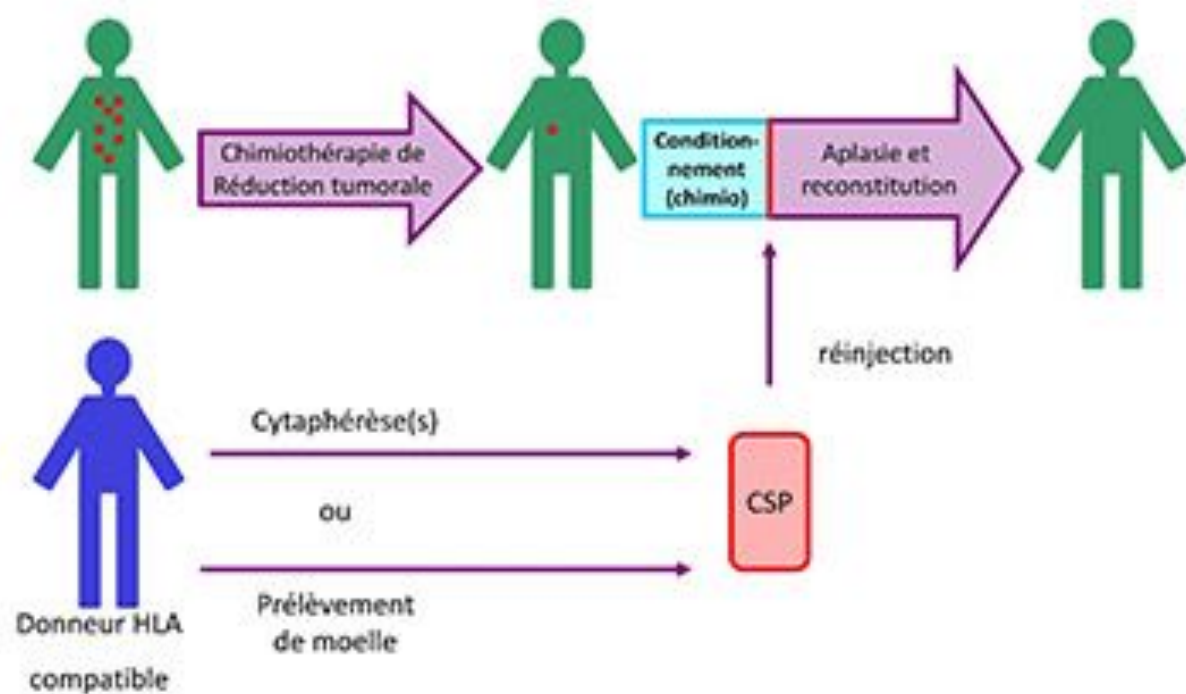
Indications de l'autogreffe:

- Le myélome multiple chez les sujets « jeunes » moins de 70 ans , en réponse après une induction,
- Lymphome du manteau et LNH T,
- Lymphomes en rechute (en 2^{ème} ligne) , chimiosensible,
- Certaines maladies auto-immunes : la SEP, la PR en éradiquant les cellules auto réactives par le conditionnement (Chimiothérapie).

Procédure de l'allogreffe

- Nécessité d'un donneur HLA compatible
 - Intra familial :
 - Fratrie : probabilité $\frac{1}{4}$ de chance de trouver un donneur géno-identique,
 - Parents : haplo-identique 50% de chance
 - Extra familial: 1 / 1 000 000
 - Fichier de donneurs international
- Prélèvement des CSHP du donneur

Allogreffe



Étape par étape.

1. **Conditionnement** par chimio seule ou associée à une radiothérapie corporelle, pour:
 - Eradiquer les cellules tumorales résiduelles,
 - Faire de l'espace aux CSH à greffer
 - Détruire le tissu immunitaire pour réduire le rejet de greffe,
 - Activité immunologique du greffon contre l'hémopathie: effet « greffon contre la tumeur ou contre la leucémie »
2. **Injection du greffon compatible à JO**
3. **Gestion de l'aplasie et de la toxicité du conditionnement ≈ 30 jours.**

Complications de l'allogreffe

1. Liée à la toxicité du conditionnement:

- Aplasie chimio-induite :
 - Risque infectieux précoce : viral, bactérien, fongique,
- Troubles digestifs:
 - Mucite
 - Diarrhée

2. Liée à l'immunosuppression:

- Infections
- Réaction du greffon contre l'hôte (GVH):
 - Aigue : 100 j après la greffe
 - Chronique : au-delà des 100 jours
 - Organes : peau, digestive, hépatique, poumon,...

Mais associée à un effet GVL (L: leucémie, lymphome) bénéfique.

Indications de l'allogreffe de CSH

☐ Hémopathies malignes:

- Leucémies aiguës
- Certains lymphomes

☐ Hémopathies non malignes:

- Aplasie médullaires acquises sévères
- Aplasie médullaire congénitale: Anémie de Fanconi
- Bêta thalassémie majeure

Limites de la procédure

- Procédure lourde, nécessite un service dédié avec traitement d'air,
- Un personnel formé,
- Mortalité liée à la procédure (TRM): 20 à 30%
- Bien poser l'indication en RCP,
- Pas d'autre alternative,
- Consentement malade et famille

Conclusion

- La greffe de cellules souches hématopoïétique est traitement souvent curatif (allogreffes),
- Nécessite un environnement adéquat et un budget spécifique,
- Le besoin de développer d'autres centres en Algérie est important pour les leucémies aiguës et les aplasies médullaires souvent mortelles sans cette procédure.