

Année 2022

N° : MS215/22

## *Mémoire de fin d'études*

*Diplôme National de Spécialité Médicale*

*En : PEDIATRIE*

*Intitulé*



# ALLOGREFFE HAPLOIDENTIQUE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOETIQUES A PROPOS DU 1ER CAS AU MAROC



*Présenté par :*

**Docteur fatima zohra EL ARGUBI**

*Sous la direction du :*

**Professeur Amal thimou**



# Sommaire



<b>Introduction</b> .....	1
<b>Observation</b> .....	5
A. Préparation à la greffe .....	12
1. Recherche de donneur compatible intrafamilial par typage HLA .....	12
B. Protocole de Conditionnement et prophylaxie GvH .....	19
C. Prélèvement de la moelle et richesse du greffon .....	19
D. L'évolution post-greffe .....	20
<b>Discussion</b> .....	24
A. Les SCID définition et classification .....	25
1. Définition .....	25
2. Epidémiologie .....	25
3. Critères de diagnostic et classification .....	25
a. Critères de diagnostic de l'ESID (European Society of Immunodeficiencies) .....	26
b. La classification des SCID.....	27
B. Les bases générales de l'allogreffe des cellules souches hématopoïétiques des SCID .....	30
1. Généralités .....	30
2. Facteurs pronostiques.....	33
a. L'âge et le statut infectieux .....	33
b. Le conditionnement .....	33

c. Le donneur .....	34
3. Modalités de la GCSH selon les recommandations de l'ESID/EBMT guidelines de 2017 .....	35
I. Genotypically identical donor (and phenotypically identical donor esp in SCID-X1/ADA SCID).....	35
II. matched unrelated donor (MUD) OR phenotypically identical family donor (BM or PBSCs) .....	36
III. UCB .....	36
IV.HLA- nonidentical (haplo) family donor .....	36
<b>Conclusion</b> .....	38
<b>Résumés</b> .....	40
<b>Références</b> .....	44



# Introduction



La greffe des cellules souches hématopoïétiques (CSH) haplo-identiques connaît un essor important ces dernières années du fait d'une amélioration des procédures permettant une diminution de la réaction du greffon contre l'hôte (GVH) et de la mortalité liée à la greffe (TRM).

Ces progrès ont en particulier été observés avec l'utilisation de CSH non T déplétées, associée à une déplétion T in vivo par administration de cyclophosphamide à forte dose en postgreffe (HD-Cy : Post Transplant High-Dose Cyclophosphamide).

Afin de rendre l'allogreffe accessible à des patients porteurs d'haplotypes rares, des équipes de greffe ont développé des programmes utilisant des donneurs familiaux haploidentiques, c'est-à-dire partageant avec le receveur un seul des deux haplotypes HLA. Le principal avantage est d'avoir un donneur familial rapidement disponible et mobilisable dans plus de 90 % des cas, donneur qui peut être ré-prélevé dans le but éventuel de réaliser une immunothérapie post-greffe. Les différences au niveau du système HLA entre les cellules médullaires du greffon et celles de l'hôte sont responsables d'une majoration du conflit immunologique tant dans le sens du rejet de greffe par le receveur (host versus graft [GvH]) que dans le sens de la réaction des cellules immunocompétentes greffées contre les tissus du receveur (graft versus host [GvH] ou maladie du greffon contre l'hôte). Ces conflits immunitaires ne permettent pas la réalisation de la greffe sans adaptation des techniques de greffe en termes de greffon, de conditionnement et de prophylaxie de la GvH. En particulier, il est nécessaire de maîtriser l'alloréactivité des cellules T. Cette maîtrise est possible en déplétant le greffon des cellules T, que ce soit par des techniques de sélection in vitro ou plus récemment in vivo. Cette déplétion T

permet la réalisation des greffes haploidentiques mais expose le receveur à deux problèmes majeurs qui sont celui d'un déficit immunitaire profond et prolongé potentiellement responsable de complications infectieuses graves et celui de la perte de l'effet alloréactif «graft versus leucémie » (GvL) exposant à un risque élevé de rechute, lorsque le patient pris en charge est greffé pour une pathologie maligne. Pour éviter ces écueils, un management particulier des prophylaxies anti-infectieuses est indispensable, de même qu'une attention particulière au contrôle de la maladie moléculaire résiduelle. Actuellement, en pédiatrie, la greffe haploidentique est considérée comme une greffe alternative par rapport aux greffes conventionnelles (qu'il s'agisse de greffes génoïdentine ou phénoïdentine, de moelle, de cellules souches périphériques ou de cellules de sang placentaire). Les modalités de réalisation de ces greffes évoluent régulièrement et une amélioration spectaculaire des résultats a pu être récemment rapportée. Des équipes pédiatriques présentent des résultats proches de ceux obtenus lors de greffes dites « standard ». Les raisons en sont : des nouvelles techniques de T déplétion, des conditionnements à toxicité réduite des soins de support adaptés.

Dans le contexte Marocain, seule les GCSH géno-identiques sont faisables. Il n'y a pas d'accès au réseau international des registres de donneurs, ni aux unités de don du sang du cordon. De plus, la déplétion des lymphocytes T ex vivo n'est pas disponible en raison du coût élevé et de la nécessité d'une infrastructure lourde pour la manipulation du greffon.

Les déficits immunitaires combinés sévères (SCID) sont un ensemble de troubles immunitaires, nécessitant en urgence, une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH). Au Maroc, ces déficits sont associés à une mortalité

très élevée de l'ordre de 84%, à défaut de l'accès aux greffes de CSH, et en raison de l'absence de donneurs HLA compatible dans la fratrie

Ainsi, dans le cadre de l'urgence de greffer un nourrisson suivi pour SCID nous avons adopté le protocole de GSCH haplo-identique avec PT-Cy.

**L'objectif de notre travail est de rapporter l'expérience du service d'hématologie et oncologie pédiatrique de Rabat, après la réussite de la 1ere greffe haplo-identique au Maroc, faite chez une enfant atteinte d'un déficit immunitaire sévère, la donneuse étant sa mère semi-compatible.**



# Observation



Il s'agit du nourrisson G.H , de sexe féminin, âgée de 22 mois, née le 24 septembre 2020, suivie au service d'hématologie et oncologie pédiatrique (SHOP) de Rabat, depuis l'âge de 01 an (le 12/08/2021) pour un déficit immunitaire congénitale type SCID (T-B+NK-) diagnostiqué à l'âge de 4 mois.

La patiente est vaccinée selon le programme national d'immunisation (PNI) jusqu'à l'âge de 9 mois.

Le nourrisson est issu de parents consanguins de 1<sup>er</sup> degré, 4eme d'une fratrie de 4.

Elle a comme antécédent familial un frère décédé à l'âge de 4 mois dans un tableau de pneumopathie et diarrhées à répétitions et un frère décédé par la même pathologie (SCID), à l'âge de 2ans après allogreffe de moelle osseuse à partir de la sœur HLA compatible.

-notre patiente présentait depuis l'âge de 3 mois des pneumopathies à répétition, Diarrhée et des vomissements chroniques depuis la naissance, un retard staturopondéral (-3DS) avec un retard des acquisitions psychomotrices.

. Une TDM thoracique réalisée a noté l'absence du thymus avec une bronchopneumopathie bilatérale et diffuse. Son bilan biologique était comme suit :

-Hémogramme : Hb : 11,1 g/dl, VGM : 67fl, TCMH : 20,4pg,

CCMH : 30,2g/100ml, GB : 5260/mm<sup>3</sup> PNN : 3270/mm<sup>3</sup> LYMP : **1250/mm<sup>3</sup>** (bas), PQ : 552.000/mm<sup>3</sup>

- Sérologie VIH : négative.

-Dosage des immunoglobulines : Ig A : 0,04 g/l    Ig M : 0,34g/l, Ig G : 0,69g/l

-Numération des sous populations lymphocytaires (SPL) :

Date	Valeur absolue en e/ $\mu$ l	Valeur absolue en e/ $\mu$ l
<b>Taux de lymphocytes total</b>	1380	1000
<b>CD3+</b>	40	0.0
<b>T4 : CD3+ CD4+</b>	04	0.0
<b>T8 : CD3+ CD8+</b>	07	0.0
<b>B : CD3+ CD19+</b>	1115	960
<b>NK : CD 16+,56+</b>	11	40
<b>HLA DR</b>	100%	100%

Typage des sous-Populations Lymphocytaires				
Patient		El Ghazali Houda		
Age		13 mois		
Numéro d'échantillon		1962021		
Date de prélèvement		02/12/2021		
Centre Hospitalier Demandeur		CHOP, CHU Rabat		
Code hospitalier		00772587		
Médecin demandeur		Lakhrissi		
Technique d'exploration		Cytométrie en flux		
Résultats				
Sous-populations lymphocytaires	Marqueurs	Taux en % des lymphocytes	Valeur absolue en $10^3/\mu$ L	Valeurs de référence*
<b>Lymphocytes</b>		100	<b>1.0</b>	3.6 – 8.9
<b>CD3</b>	CD3 <sup>+</sup>	0.1	<b>0.0</b>	2.1 – 6.2
<b>T4</b>	CD3 <sup>+</sup> et CD4 <sup>+</sup>	0.0	<b>0.0</b>	1.3 – 3.4
<b>T8</b>	CD3 <sup>+</sup> et CD8 <sup>+</sup>	0.0	<b>0.0</b>	0.62 – 2.0
<b>B</b>	CD3 <sup>+</sup> et CD19 <sup>+</sup>	96.0	0.96	0.72 – 2.6
<b>NK</b>	CD3 <sup>-</sup> et (CD16+CD56 <sup>+</sup> )	3.7	0.04	0,16 - 0,95

\* : valeurs de référence en fonction de l'âge d'après : Shearer *et al.* J Allergy Clin Immunol 2003;112:973-80.

**Figure 1 : sous typage lymphocytaire du receveur**

A la lumière de ces résultats et vu l'absence de des lymphocytes T et NK avec l'hypogamma-globulinémie ainsi que les antécédents familiaux le diagnostic retenu est un déficit immunitaire combiné sévère de phénotype T-B+NK-. Une étude génétique était réalisée objectivant une mutation à l'état homozygote au niveau du **gène Jak3** confirmant le diagnostic de SCID selon les critères de l'ESID (European society for primary immunodeficiency).

L'évolution à court terme de la patiente était bonne après traitement de l'épisode infectieux. Un bilan infectieux à distance n'a pas objectivé d'autres foyers infectieux ni signe de BCGite et la PCR CMV était négative.

La prise en charge a consistée en :

- l'isolement strict du nourrisson,
- une antibioprophylaxie à base de Triméthoprime-sulfaméthoxazole à 25mg/kg/j per os,
- une supplémentation en immunoglobulines polyvalentes à la dose de 0.5 g/kg/15 jours,
- une prophylaxie de BCGite (vu que le nourrisson a reçu le BCG au premier mois de la vie) à base de rifampicine à 20mg/kg/j et l'isoniazide à 15 mg/kg/j
- une réhabilitation alimentaire
- une surveillance étroite de son poids et de son état infectieux.

Depuis le nourrisson est à domicile en assez bon état général, prise de poids avec un poids de 7 kg, une poussée dentaire (deux incisives supérieures et inférieures), acquisition de la position assise et position debout avec appui et ne présentant aucune infection intercurrente ni signes de BCGite.

Ainsi, Houda était prévue pour greffe de moelle osseuse (GMO) dans le Service d'Hématologie et Oncologie Pédiatrique (SHOP) à l'hôpital d'Enfants de Rabat. Un typage HLA a été réalisé en vue d'une GMO et a révélé une compatibilité 7/10 avec la maman.

Houda était hospitalisée à plusieurs reprises en attente de la greffe de moelle osseuse :

- A l'âge de 8 mois : Houda était admise pour une détresse respiratoire sévère causée par une bronchopneumopathie bilatérale.

- A l'âge de 10 mois, elle était admise pour une pyélonéphrite à germe non identifié avec bonne évolution sous ceftriaxone à 50 mg/kg/j pendant 10 jours associée à un muguet buccal traité par fluconazole avec bonne évolution.

- A l'âge d'un an : Déshydratation tableau « B » sur diarrhée et vomissements dans un contexte d'apyrexie et AEG (asthénie, anorexie et amaigrissement chiffré à 2kg) et signes de dénutrition. Aucun germe n'était isolé. Le traitement était à base de ceftriaxone à 50 mg/kg/j pendant 14 jours et métronidazole 30mg /kg/j pendant 21 jours avec une bonne évolution. Une réhabilitation alimentaire était démarrée.

- Trois semaines après, le nourrisson présente des vomissements incoercibles, muguet buccal avec reprise de la diarrhée et une perte pondérale chiffrée à 250g. Une œsophagite mycosique était suspectée ; la FOGD réalisée a objectivé une œsophagite congestive. La patiente était mise sous fluconazole 6mg/kg/j par voie veineuse associé à la dompéridone per os et à l'inhibiteur de pompe à protons à 2 mg/kg/j avec fractionnement des repas. Une TDM cérébrale avec injection de produit de contraste était réalisée par crainte d'une

origine centrale ne révélant pas d'anomalie en dehors d'une discrète atrophie cortico-sous corticale sus et sous tensorielle. En plus une étude du liquide céphalo-rachidien était réalisée et n'a pas objectivé une anomalie. Un transit oesogastro-duodéal (TOGD) était réalisé montre un œsophage de diamètre normal sans sténose décelable avec absence de signes d'une hernie hiatale.

- Un mois après le nourrisson a présenté une aggravation des vomissements avec refus de téter et mauvais état général. Le bilan infectieux était négatif et par crainte d'une infection nosocomiale un traitement à base d'imipénème à 20mg/kg/j pendant 10 jours et amikacine à 15 mg/kg/j pendant 5 jours était conduit. L'évolution était marquée par arrêt des vomissements et reprise de l'alimentation avec un transit normal.

- A l'âge d'un an et deux mois, Houda a présenté une pyélonéphrite à *Escherichia Coli* traitée par 10 jours de ceftriaxone à 50 mg/kg/j par voie veineuse.

- Ensuite, la patiente était admise en unité d'allogreffe des cellules souches hématopoïétiques au SHOP de Rabat.

- A l'âge d'un an 3 mois, le nourrisson a présenté une diarrhée liquidienne avec perte pondérale d'1 kg. La coproculture et l'étude parasitologique des selles étaient négatives, la PCR multiplex des selles a permis la détection du norovirus et de l'*E. Coli* entéro-pathogène. La patiente était mise sous réhydratation, ceftriaxone à 50mg/kg/j et enrichissement des apports nutritionnels.

- A l'âge d'un an 4 mois, Houda a présenté une toux en rapport avec une pneumonie du lobe supérieur gauche et du fowler droit. La PCR multiplex sur prélèvement nasopharyngé et sur le LBA a isolé un rhinovirus. Un traitement symptomatique était instauré et un rapprochement des perfusions des immunoglobulines à 5 g/semaine a été préconisé.

- A l'âge d'un an et demi, elle a présenté une septicémie à *Klebsiella Oxytoca* le 19/02/2022 de sensibilité intermédiaire à l'imipénème, résistant au ceftazidime et sensible à la colimycine et amikacine : traitée par imipenème - colimycine et amikacine pendant 10 jours avec ablation de la chambre implantable.

## A. Préparation à la greffe :

### 1. Recherche de donneur compatible intrafamilial par typage HLA :

COMPTE RENDU	
Date de la demande : 15/06/2021 à 10:55	Demande N° : 150621-X9612
Nom et prénom : MARIAM EL GHAZALI	IPP :
Date de naissance :	Etablissement : CHU Casablanca
Sexe : U	Médecin Prescripteur :
Échantillon n° : 2106154217(H318) reçu le : 15/06/2021 à 10:55	
IMMUNOLOGIE - HISTOCOMPATIBILITÉ	
<b>Typage HLA classe I (RT-PCR)</b>	
<i>Technique utilisée : Polymerase Chain Reaction Real Time.</i>	
HLA-A*	30 ✓ 68
HLA-B*	35 42 ✓
HLA-C*	04 17 ✓
<b>Typage HLA Classe II (RT-PCR)</b>	
<i>Technique utilisée : Polymerase Chain Reaction Real Time.</i>	
HLA-DRB1*	07 13
HLA-DQB1*	02 06

Figure 2 : typage HLA du donneur (la mère)

**COMPTE RENDU**

Date de la demande : 15/06/2021 à 10:59      Demande N° : 150621-X9646

Nom et prénom : **HOUDA EL-  
GHAZALI**      IPP :

Date de naissance :      Etablissement : CHU Casablanca

Sexe : U      Médecin Prescripteur :

Echantillon n° : 2106154259(H320) reçu le : 15/06/2021 à 10:59

---

**IMMUNOLOGIE - HISTOCOMPATIBILITÉ**

**Typage HLA classe I (RT-PCR)**  
*Technique utilisée : Polymerase Chain Reaction Real Time.*

HLA-A*	31 ✓ 68
HLA-B*	35 50 ✓
HLA-C*	04 06 ✓

**Typage HLA Classe II (RT-PCR)**  
*Technique utilisée : Polymerase Chain Reaction Real Time.*

HLA-DRB1*	07 13
HLA-DQB1*	02 06

**Figure 3 : typage HLA du receveur :**

**COMPTE RENDU**

Date de la demande : 12/08/2021 à 11:37      Demande N° : 120821-E1402  
 Nom et prénom : **ELGHAZALI HOUDA**      IPP : 00772587      N° d'entrée :  
 Date de naissance : 24/09/2020      Etablissement : HOPITAL D'ENFANTS      Service : CENTRE D'HÉMATO-ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE  
 Sexe : F      Médecin Prescripteur : drief chaimae      Date d'analyse : 27/08/2021  
 Échantillon n° : 2108120708(H464) reçu le : 12/08/2021 à 11:38

---

**IMMUNOLOGIE - HISTOCOMPATIBILITÉ**

**Identification des anticorps anti HLA classe I**  
*Luminex-Single Antigène classe I (SA1)*

N° Serum : H464-21-1  
 Classe I : Négative

*Identification négative ; Absence de DSA contre les deux donneurs potentiels : ABDELATIF EL GHAZALI ( Père) et MARIAM EL GHAZALI ( Mère) .*

**Identification des anticorps anti HLA classe II**  
*Luminex-Single Antigène classe II (SA2)*

N° Serum : H464-21-1  
 Classe II : Négative

*Présence de DSA < 1000 : anticorps anti-DR7 à 695.54 de MFI, contre les deux donneurs potentiels : ABDELATIF EL GHAZALI (Père) et MARIAM EL GHAZALI ( Mère) .*

**COMPTE RENDU**

Date de la demande : 12/08/2021 à 11:37      Demande N° : 120821-E1402  
 Nom et prénom : **ELGHAZALI HOUDA**      IPP : 00772587      N° d'entrée :  
 Date de naissance : 24/09/2020      Etablissement : HOPITAL D'ENFANTS      Service : ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE  
 Sexe : F      Médecin Prescripteur : drief chaimae      Date d'analyse :  
 Échantillon n° : 2108120708(H464) reçu le : 12/08/2021 à 11:38

---

**IMMUNOLOGIE - HISTOCOMPATIBILITÉ**

**Recherche des anticorps anti HLA**  
*Technique utilisée : Luminex-Labscreen Mixte (LSM)*

N° Serum : H464-21+EDTA du 12/08/2021  
 Classe I : Positive  
 Classe II : Positive

**Figure 4 : identification des anticorps anti HLA chez le receveur**

Le choix du donneur a porté sur la maman car la patiente ne dispose pas de donneur géno-identique car la sœur présente des haplotypes différents selon les résultats du typage HLA. Puisque la greffe de moelle osseuse est le seul traitement curatif et qui est indiqué en urgence, le seul choix reste une greffe de moelle osseuse haplo-identique. La maman présentait des haplotypes mismatches 3/10 dans le sens GvH et 2/10 dans le sens rejet même groupe alors que le père présentait plus d'haplotypes en mismatches : 6/10 sens GvH et 5/10 dans le sens rejet. Le groupage sanguin du donneur était identique à celui du receveur B+ mais le statut CMV du donneur était positif alors que le receveur était CMV négatif.

**Le tableau suivant illustre le résultat du bilan pré-greffe (receveur)**

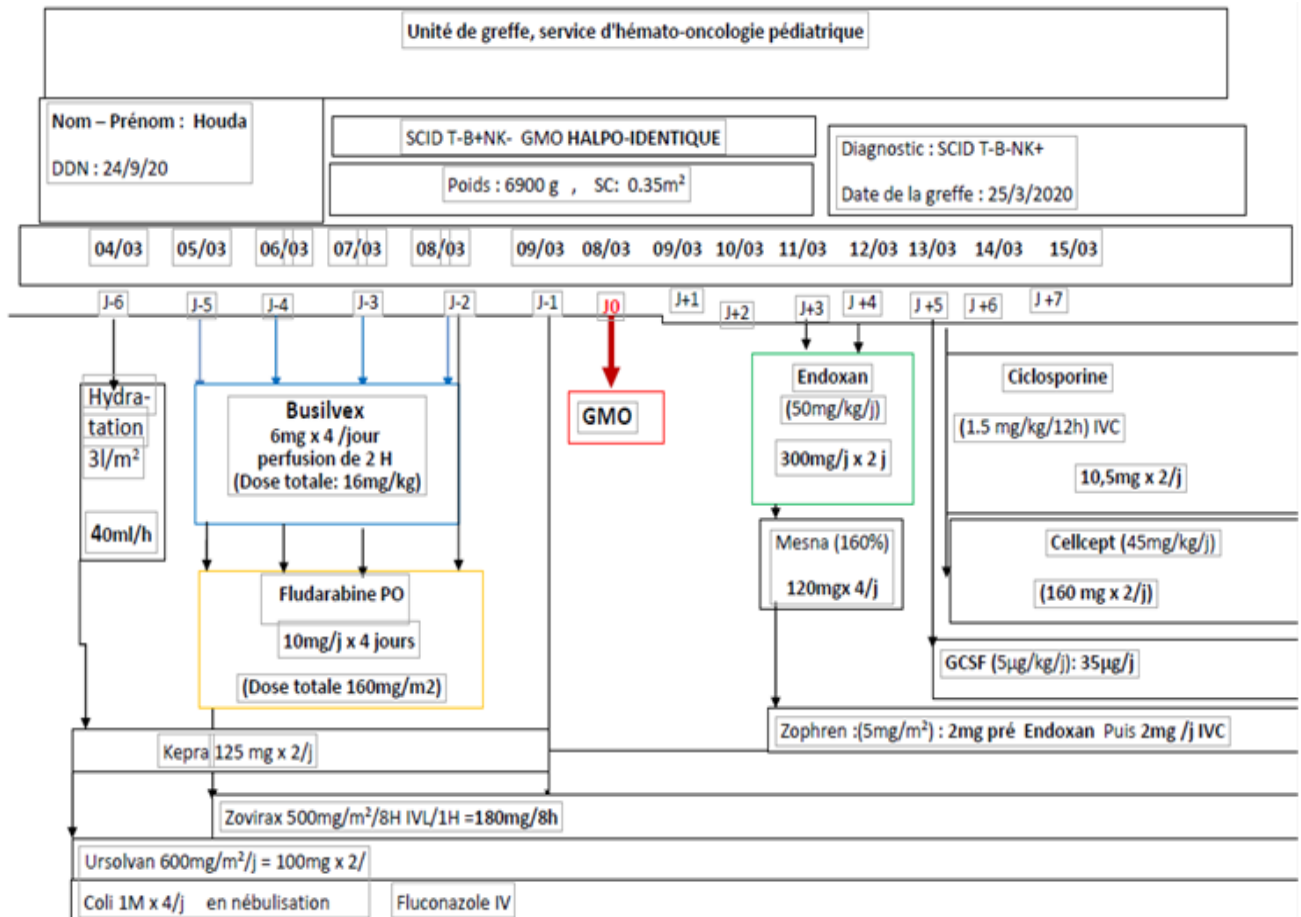
<b>NFS</b>	HB : 10.5 – Hématocrite : 33.6 – TCMH : 21.3 – CCMH : 31.3 – GB : 2890 PNN : 1220– lymphocytes : 1130 Monocytes : 490 – PNE : 00 PNB : 00 - PQ : 491000
<b>BHE</b>	Na+ : 136 – K+ : 5 – CL- : 106 Ca+ : 100 –gy : 0,84 – urée : 0,14 – créât : 3,8 – acide urique : 49 - phosphore : 100 ASAT : 60 – ALAT : 83 – PAL : 249 – GGT : 8 – ferritinémie : 27 – BT : 1.7 – BC : < 1 – BL : <0.7 – CRP : 6 – PT : 64 – LDH : 348
<b>VS</b>	14 mm
<b>Frottis sanguin</b>	PNN : 16% - lymph : 80% - monocytes : 4% Hypochromie, anisopoikilocytose, hématies en cibles
<b>Ecouvillonnage nasal</b>	Rhinovirus
<b>Ecouvillonnage rectale</b>	Absence de germe
<b>Ecouvillonnage buccale</b>	Candida famata
<b>PCR CMV</b>	Négative
<b>PCR EBV</b>	Négative
<b>Antigénémie aspergillaire</b>	Négative
<b>ECBU</b>	Aspect trouble, leucocytes : 200.000 – Culture : stérile
<b>Coproculture</b>	Selles pâteuses – absence de salmonelle et de shigelle
<b>FSH-LH</b>	FSH : 3,47mUI/ml LH : 0.05 MUI /ml
<b>Hormones thyroïdiennes</b>	TSH : 3,55 Mui/L - T 3 libre : 4,2 T4 libre : 1 ng/L
<b>Groupage ABO rhésus Phénotypage Test de Coombs et RAI</b>	B rhésus + Phénotype : C+c+D+E-e+K- Négatifs
<b>Radiographie du thorax</b>	Syndrome interstitiel apical
<b>ETT</b>	Normale
<b>TDM thoraco abdomino- pelvienne</b>	Normale

**Le tableau suivant illustre le bilan pré-greffe du donneur (la mère) :**

<b>Bilan</b>	<b>Résultats</b>
<b>NFS</b>	Hématies : 4.68 10 <sup>6</sup> /μL Hémoglobine : 14.5 g/dL Hématocrite : 40.0 % VGM : 85.5 fl IDR% : 12% TCMH : 31.0 pg CCMH : 36.3 g/dL Leucocytes : 4.51 10 <sup>3</sup> /μL Neutrophiles : 51.5% (soit 2.32 10 <sup>3</sup> /μL) Eosinophiles : 1.3% (soit 0.06 10 <sup>3</sup> /μL) Basophiles : 0.4% (soit 0.02 10 <sup>3</sup> /μL) Lymphocytes : 39.7 (soit 1.79 10 <sup>3</sup> /μL) Monocytes : 7.10% (soit 0.32 10 <sup>3</sup> /μL) IG% : 0% Erythroblastes% : 0.0/100 GB Plaquettes : 301 10 <sup>3</sup> /μL VMP : 11 fl % des réticulocytes : 2.13 % (soit 0.0997 10 <sup>6</sup> /μL)
<b>Groupage ABO rhésus</b> <b>RAI</b> <b>Test de Coombs</b>	B+ phénotype : C-c+D+E-e+K- Négative Négatif
<b>Bilan d'hémostase</b>	Temps de Quick Patient : 11.0 sec Taux de Prothrombine : 105% TCA Temps Témoin : 28.0 sec TCA Temps patient : 27.2 sec Fibrinogène : 2.78 g/L Conclusion : Bilan normal
<b>BHE</b>	Na : 137 mEq/l, K+ : 4.6 mEq/l, Cl- : 106 mEq/l, Phosphatase alcaline(PAL) : 67 UI/L, ASAT : 32 UI/l, ALAT : 14 UI/l Gamma glutamyl-transferase : 10 UI/L Lactate déshydrogenase (LDH) : 207 UI/L, albumine :

	42 g/l Glycémie : 0.73 g/l, ferritinémie : 16 ng/ml, Urée : 0.22 g/l, créatinine : 7.5 mg/l, $\beta$ HCG < 1 UI/l
<b>VS et CRP</b>	Négative
<b>SEROLOGIE DE L'Herpes Virus</b>	Négative
<b>SEROLOGIE BACTERIENNE Syphilitique</b>	Négative
<b>SEROLOGIE D'EPSTEIN BARR VIRUS</b>	Négative
<b>SEROLOGIE du Cytomégalovirus</b>	Négative
<b>SEROLOGIE des Hépatites Virales</b>	Négative
<b>SEROLOGIE RETROVIRALE</b>	Négative
<b>Sérologie de la toxoplasmose</b>	Négative
<b>IMMUNOSEROLOGIE PARASITAIRE ET FONGIQUE</b>	Négative
<b>Radiographie thoracique</b>	Normale
<b>ETT</b>	Normale

## B. Protocole de Conditionnement et prophylaxie GvH :



## C. Prélèvement de la moelle et richesse du greffon :

Le prélèvement de la moelle osseuse était effectué au bloc opératoire avec un but de 40 ml/kg de la patiente soit 300 ml au total. La richesse du greffon était de  $2,7 \cdot 10^8$  cellules nucléés/kg. La transfusion du greffon s'est déroulée le même jour via un cathéter veineux central triple lumière sans incidents avec administration du furosémide au milieu et à la fin de la transfusion de CSH.

La greffe des cellules souches hématopoïétiques a été faite le 08/03/2022.

## **D. L'évolution post-greffe :**

- J+1 : diarrhée fébrile avec un bilan microbiologique négatif traitée par ceftazidime, métronidazole et amikacine.

- J+4 : mucite traitée par triflucan, morphine et vancomycine.

- J+8 : hypertension artérielle traitée par nicardipine à la seringue auto-pulsée.

- J+10 : pancytopenie ; hémogramme : Hb : 11.7 g/l, GB : 20/mm<sup>3</sup>, PNN : 0, Plaquettes : 20.000/mm<sup>3</sup>, réapparition de la fièvre avec isolement d'un staphylocoque coagulase négative à l'hémoculture. Une antibiothérapie était démarrée à base de l'imipénème et la colimycine par VV.

- J+12 : Houda est devenue apyrétique, hépatomégalie avec cytolyse hépatique, biturbine normale et GGT à 121, une toxicité médicamenteuse est très probable.

- J+ 15 : prise de greffon, hémogramme Hb : 8.4 g/dl, GB : 900/mm<sup>3</sup>, PNN : 640/mm<sup>3</sup>, lymphocytes : 90/mm<sup>3</sup>, Plaquettes : 10.000/mm<sup>3</sup>.

- J+20 : sortie d'aplasie ; hémogramme Hb : 11g/dl, GB : 11560/mm<sup>3</sup>, PNN : 7690/mm<sup>3</sup>, lymphocytes : 510/mm<sup>3</sup>, Plaquettes : 110.000/mm<sup>3</sup>

Arrêt du G-CSF et arrêt de l'imipénème.

- J+26 : ablation du cathéter central et passage à la ciclosporine per os et l'aciclovir avec arrêt du fluconazole. Puis sortie à J+30 avec arrêt de la nicardipine.

## La reconstitution immunitaire :

La numération des sous populations lymphocytaires était réalisée à J+30 et à j+60 avec un chimérisme à J30 fait mais résultat toujours en cours.

Tableau 5 : les résultats des numérations des sous populations lymphocytaires à J+30 et à J+60.

Typage des sous-Populations Lymphocytaires				
Patient		Ghazali Houada		
Age	18 mois			
Numéro d'échantillon	1542022			
Date de prélèvement	13/04/2022			
Centre Hospitalier Demandeur	Pédiatrie, CHU , Casablanca			
Code hospitalier				
Médecin demandeur				
Technique d'exploration	Cytométrie en flux			
Résultats				
Sous-populations lymphocytaires	Marqueurs	Taux en % des lymphocytes	Valeur absolue en 10 <sup>3</sup> /µL	Valeurs de référence*
Lymphocytes		100	1,4	3,6 - 8,9
CD3	CD3 <sup>+</sup>	79,1	1,11	2,1 - 6,2
T4	CD3 <sup>+</sup> et CD4 <sup>+</sup>	21,6	0,30	1,3 - 3,4
T8	CD3 <sup>+</sup> et CD8 <sup>+</sup>	52,3	0,73	0,62 - 2,0
B	CD3 <sup>+</sup> et CD19 <sup>+</sup>	0,5	<b>0,01</b>	0,72 - 2,6
NK	CD3 <sup>-</sup> et (CD16+CD56 <sup>+</sup> )	20,0	0,28	0,16 - 0,95
* : valeurs de référence en fonction de l'âge d'après : Shearer <i>et al.</i> J Allergy Clin Immunol 2003;112:973-80.				
Rapport	Marqueurs	Valeur	Valeurs de référence	
T4/T8	CD4 <sup>+</sup> / CD8 <sup>+</sup>	0,4	>1	

**Figure 5 : sous typage lymphocytaire du receveur après le greffe**

Typage des sous-Populations Lymphocytaires				
Patient	Ghazali Houda			
Age	19 mois			
Numéro d'échantillon	1902022			
Date de prélèvement	04/05/2022			
Centre Hospitalier Demandeur	Pédiatrie, CHU, Casablanca			
Code hospitalier				
Médecin demandeur				
Technique d'exploration	Cytométrie en flux			
Résultats				
Sous-populations lymphocytaires	Marqueurs	Taux en % des lymphocytes	Valeur absolue en 10 <sup>3</sup> /μL	Valeurs de référence*
Lymphocytes		100	1.4	3.6 - 8.9
CD3	CD3 <sup>+</sup>	86.5	1.21	2.1 - 6.2
T4	CD3 <sup>+</sup> et CD4 <sup>+</sup>	19.8	0.28	1.3 - 3.4
T8	CD3 <sup>+</sup> et CD8 <sup>+</sup>	64.0	0.90	0.62 - 2.0
B	CD3 <sup>+</sup> et CD19 <sup>+</sup>	1.5	0.02	0.72 - 2.6
NK	CD3 <sup>-</sup> et (CD16+CD56 <sup>+</sup> )	11.5	0.16	0.16 - 0.95
* : valeurs de référence en fonction de l'âge d'après : Shearer <i>et al.</i> J Allergy Clin Immunol 2003;112:973-80.				
Rapport	Marqueurs	Valeur	Valeurs de référence	
T4/T8	CD4 <sup>+</sup> / CD8 <sup>+</sup>	0.3	>1	

Figure 6 : sous typage lymphocytaire du receveur après la greffe

COMPTE RENDU				
Date de la demande : 08/04/2022 à 11:21	Demande N° : 080422-E2391	N° d'entrée :		
Nom et prénom: ELGHAZALI HOUDA	IPP : 00772587	Service : CENTRE D'HEMATO-ONCOLOGIE PEDIATRIQUE		
Date de naissance : 24/09/2020	Etablissement : HOPITAL D'ENFANTS			
Sexe : F	Médecin Prescripteur : MOUSSAID Zainab			
échantillon n° : (251) 2204084729 reçu le : 08/04/2022				
BIOCHIMIE				
Immunoglobuline A	0.55	g/l	(0.21 - 2.82)	< 0.05 g/l (25/02/2022)
<i>(Immunoturbidimétrie sur Architect c16000)</i>				
0 - 3mois(0.01-0.34)				
3mois-1an(0.08-0.91)				
1an-12ans(0.21-2.91)				
>12ans (0.63-6.45)				
Immunoglobuline G	15.28	g/l	(5.52 - 16.31)	16.86 g/l (25/02/2022)
<i>(Immunoturbidimétrie sur Architect c16000)</i>				
0 - 1mois (3.31 -17.65 )				
1mois -1an (2.03 -9.48 )				
1an -2ans (4.75 -12.26 )				
2ans-adulte(5.40-18.22 )				
Immunoglobuline M	0.32	g/l	(0.47 - 2.49)	< 0.05 g/l (25/02/2022)
<i>(Immunoturbidimétrie sur Architect c16000)</i>				
0 -2mois: 0.06 - 0.21				
3 - 12 mois: 0.17 - 1.50				
1-12ans: 0.41-2.40				
Homme: 0.22 - 2.40				
Femme: 0.33 - 2.93				

Figure 7 : dosage pondéral des immunoglobulines du receveur après la greffe

Le dosage des Ig à J+ 30 : Ig A : 0.55g/l, Ig G : 15.28 g/l, Ig M : 0.32g/l ; la dernière perfusion des Ig remonte à 15 jours avant.

Le dosage Ig G résiduel à j+60 : 11.2 g/l

Le dernier contrôle remonte au 19/05/2022 : Houda va très bien, asymptomatique réactive en bon état général sans signe d'infection ou de GvH, avec une prise pondérale à 7800g et une poussée dentaire. Le monitoring des PCR CMV et EBV reste négatif.

Prévention de la GvH : MMF et ciclosporine A avec un taux de ciclosporinémie à 90.4ng/ml, la dose a été ajustée pour atteindre la fourchette prophylactique.

### **Plan de suivi :**

- Les hémogrammes sont prévus pour surveiller le taux des lymphocytes à 3 mois, 6 mois, 12 mois et 18 mois après la greffe.
- La numération des sous populations lymphocytaires (CD3+, CD4+, CD8+, CD19+ et CD56+) est prévue à 3, 6, 12 et 18 mois après la greffe.
- Les perfusions des Immunoglobulines vont être maintenues à la dose de 5g/ 3 semaines avec des dosages du taux de l'Ig G résiduel jusqu'à reconstitution de la fonction des lymphocytes B.
- La prophylaxie de la GvH à base du mycophénolate mofétil va être maintenue jusqu'à J+90 post greffe et la ciclosporine A jusqu'à J+180 post greffe.
- La revaccination va être entreprise dès 6 mois post greffe pour les vaccins inactivés et sous-unitaires puis les vaccins vivants ne vont être entrepris qu'après 2 ans post greffe et avec un test de prolifération aux mitogènes normal.



# Discussion



## **A. Les SCID définition et classification :**

### **1. Définition :**

Les SCID (Severe Combined Immunodeficiency) sont un groupe de troubles héréditaires responsables de dysfonctionnements graves du système immunitaire qui conduisent à l'absence ou au dysfonctionnement des cellules T et des B dérivées du thymus et de la moelle osseuse, affectant ainsi l'immunité adaptative cellulaire et humorale (Cirillo E, 2015). Plusieurs anomalies génétiques peuvent en être responsables.

### **2. Epidémiologie :**

L'incidence annuelle globale est estimée à environ 1/50 000 naissances vivantes. L'incidence et la prévalence du SCID varient selon les régions du monde et serait plus élevées dans les pays à fort taux de consanguinité. En Arabie saoudite, l'incidence rapportée est de 1/2 906 naissances vivantes (Almoussa H., 2018), ce qui est 20 fois plus élevé que l'incidence rapportée par les programmes américains de NBS avec une incidence de 1/58 000 naissances vivantes (Kwan A., 2014). Selon le registre Européen, les SCID représentent 3,06% (Gathmann B, 2009). Ce chiffre est très faible comparé à la série Marocaine avec 11% et aux données d'Arabie saoudite avec 33% des cas rapportés (Al Saud B, 2015).

### **3. Critères de diagnostic et classification :**

Le diagnostic de SCID peut être fait dans le cadre d'un programme de dépistage néonatal ou basé sur les antécédents familiaux informatifs. Autrement, les patients atteints de SCID sont diagnostiqués devant un tableau riche en infections récurrentes et potentiellement mortelles au cours de la première année

de vie. Les infections sont causées par un large éventail de virus, champignons, agents infectieux bactériens et opportunistes. Le diagnostic précoce constitue un facteur pronostique majeure ainsi le dépistage néonatal a été mis en œuvre dans plusieurs pays.

**a. Critères de diagnostic de l'ESID (European Society of Immunodeficiencies) :**

**❖ Diagnostic Définitif :**

Nourrisson de sexe féminin ou masculin âgé < 2 ans avec :

Présence de cellules T maternelles, ou

Lymphocytes T CD3+ < 20%, taux de lymphocytes total <3000/mm<sup>3</sup>

Associé à au moins un des critères suivants :

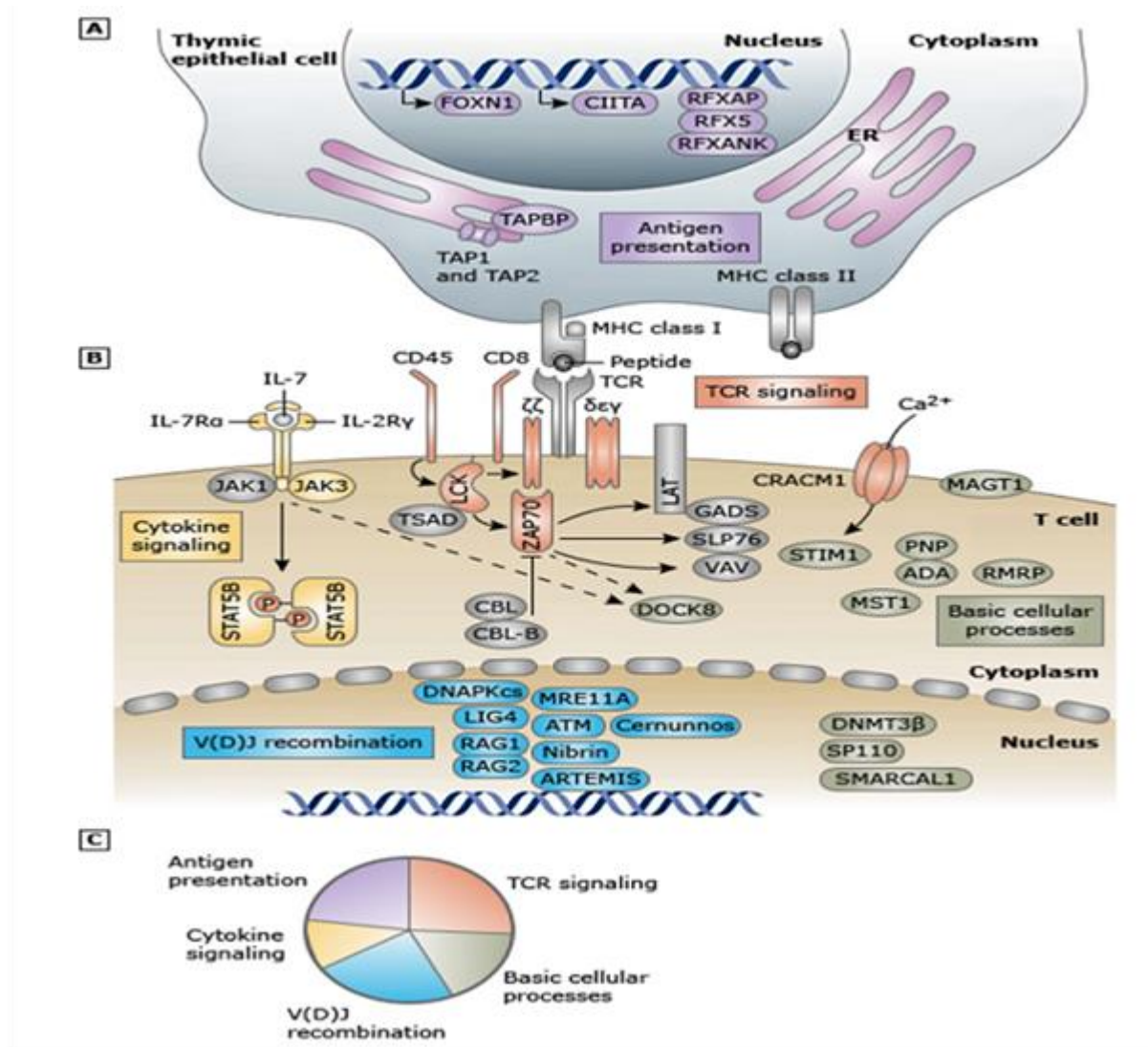
- 1) Mutation de la chaîne  $\gamma$  ( $\gamma c$ ) commune des cytokines
- 2) Mutation du JAK3
- 3) Mutation du RAG1 ou RAG2
- 4) Mutation du IL-7Ra
- 5) activité de l'enzyme ADA < 2% par rapport au contrôle ou mutation au niveau des deux allèles du gène ADA

**❖ Diagnostic Probable :**

Nourrisson de sexe féminin ou masculin âgé < 2 ans avec Lymphocytes T CD3+ < 20%, taux de lymphocytes total <3000/mm<sup>3</sup> associé à une réponse proliférative aux mitogènes < 10% par rapport au contrôle ; ou présence de cellules T maternelles dans la circulation.

## **b. La classification des SCID**

La classification se base sur l'anomalie génétique sous-jacente (schéma : bases génétique). En parallèle, la classification phénotypique se base sur le phénotype selon les résultats de la numération des sous-populations lymphocytaires (tableau : classification).



**Figure 1 : Les gènes responsables des déficits combinés sévères**

NK: natural killer; SCID: severe combined immunodeficiency; IL2RG: interleukin 2 receptor gamma; JAK3: Janus kinase 3; AR: autosomal recessive; IL2RA: interleukin 2 receptor alpha; IL-7R: interleukin 7 receptor; PTPRC: protein tyrosine phosphatase, receptor type C; CD3D: CD3d molecule; CD3E: CD3e molecule; CD247: CD247 molécule; CORO1A: coronin 1A; LAT: linker for activation of T cells; RAG1: recombination activating 1; RAG2: recombination activating 2; DCLRE1C: DNA cross-link repair 1C; PKcs: protein kinase catalytic subunit; PRKDC: protein kinase, DNAactivated, catalytic subunit; XLF: XRCC4-like factor; NHEJ1: nonhomologous end-joining factor 1; LIG4: DNA ligase 4; AK2: adenylate kinase 2; ADA: adenosine désaminase. (Tasher D, 2012)

I. Immunodeficiencies affecting cellular and humoral immunity.						
(a) Severe combined immunodeficiencies SCID, defined by CD3 T cell lymphopenia*.						
CD19 NL : SCID T- B+			CD19 ↓ : SCID T-B-			
SCID T-B+NK-		SCID T-B+NK+		SCID T-B-NK-	SCID T-B-NK+	
XL,  CD 132 def  <i>γc deficiency</i>  IL2RG	<i>IL7Rα</i> .  <i>IL7R</i>	Coronin-1A def* .  <i>CORO1A</i>  Detectable	ADA def . ADA  Chondrosteral dysplasia, deafness, may have pulmonary alveolar proteinosis, cognitive defects	Microcephaly ?		
	No $\gamma/\delta$ T cells: <i>CD3δ*</i> . <i>CD3D</i> <i>CD3ε*</i> . <i>CD3E</i> <i>CD3ζ**</i> . <i>CD3Z</i>	Severe infections; abnormal thymic epithelium; congenital alopecia, nail dystrophy, neural tube defect. Ig: decreased .Tc: Very low.	Reticular dysgenesis. AK2  Neutropenia, deafness. Some have anemia and thrombocytopenia.	Yes	No	
AR,  CD 132+  <i>JAK-3 def</i>  JAK3	NI $\gamma/\delta$ T cells : <i>CD45*</i> <i>PTPRC</i>		Activated Rac2 defect* .  <i>RAC2</i> , AD GOF  Recurrent bacterial and viral infections, lymphoproliferation; neutropenia	Radiation sensitivity - With facial dysmorphism:  <i>DNA ligase IV def</i> .  <i>LIG4</i>	Increased risk of graft rejection, possibly due to activated NK cells	
	<i>LAT def*</i> . <i>LAT</i> .  Typical SCID or CID with adenopathy, splenomegaly, autoimmunity. High Ig.		- Without facial dysmorphism:  <i>DNA PKcs def*</i> <i>PRKDC</i> Variable Ig levels	RAG 1/2 def (RAG1/ RAG2)  DCLRE1C def (ARTEMIS). + Radiation sensitivity		

Fig. 1 Immunodeficiencies affecting cellular and humoral immunity. a Severe combined immunodeficiencies defined by T cell lymphopenia. b Combined immunodeficiencies. \* T cell lymphopenia in SCID is defined by CD3+ T cells < 300/ $\mu$ L. AD autosomal dominant transmission, ADA adenosine deaminase, Adp adenopathies, Ag antigen, AR autosomal recessive transmission,  $\beta$ 2m  $\beta$ 2 microglobulin, Be B cells, CBC complete blood count, CD cluster of differentiation, CVID common

variable immunodeficiency, def deficiency, EBV Epstein-Barr virus, Eo eosinophilia, GOF gain-of-function mutation, HHV8 human herpes virus 8, HIGM hyper IgM syndrome, HPV human papillomavirus, HSM hepatosplenomegaly, Ig immunoglobulins, MHC major histocompatibility complex, NI normal, NK natural killer, SCID severe combined immunodeficiency, Tc T cells, TCR T cell receptor, Treg regulatory T cells, XL X-linked transmission

## Tableau 2 : Classification phénotypique des SCID

Cette classification était proposée par Bousfiha et al pour faciliter l'orientation des cliniciens et des biologistes vers les gènes mutés les plus probables selon le phénotype immunologique et quelques signes cliniques spécifiques. (Bousfiha AA. 2020).

## **B. Les bases générales de l'allogreffe des cellules souches hématopoïétiques des SCID :**

### **1. Généralités :**

Le SCID est une maladie létale avant les 2 premières années de vie et la guérison permanente nécessite la reconstitution immunitaire. Ainsi, la transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques (GCSH) constitue le traitement de choix et le traitement effectif et curatif.

Une fois le diagnostic fait, les patients doivent être pris en charge par des professionnels expérimentés et dans des centres dédiés (Lankester, 2021). Les infections en cours doivent être agressivement traitées ; la substitution en immunoglobulines et la prophylaxie du pneumocystis jiroveci doivent être démarrés d'emblée, tandis que l'état nutritionnel nécessitera une attention particulière. Les patients doivent être isolés lors de la préparation de la GCSH avec un dépistage infectieux régulier pour permettre un traitement rapide en cas d'infection. Les vaccins vivants sont strictement interdits. Si le patient a reçu le vaccin BCG avant le diagnostic, un traitement prophylactique de la BCGite à base de deux médicaments antimycobactériens est recommandé. Par contre, en cas de BCGite le traitement est basé sur quatre médicaments antimycobactériens (Bernatowska, 2007). Les produits sanguins doivent être irradiés avant la transfusion pour éviter la GVHD.

La GCSH en cas de SCID constitue une urgence, de la quelle découle un besoin urgent d'identifier un donneur compatible. La greffe géno-identique constitue le gold standard, de même que la greffe à partir d'un donneurs compatible apparenté (MRD) (Lankester, 2021). En l'absence de donneur familial compatible, le choix dépendra de la disponibilité d'un donneur

compatible (10/10) non apparenté. Si le délai de recrutement des donneurs n'est pas compatible avec l'état clinique du patient ou en l'absence de donneurs, la GCSH à partir d'un donneur familial haplo-identique ou d'un donneur non apparenté incompatible, le sang du cordon sera le choix préféré. Un diagnostic génétique rapide est fortement souhaité et peut être utile pour concevoir la meilleure approche en particulier dans les troubles radiosensibles. (EBMT 2021)

Bon nombre d'avancées récentes dans notre compréhension du diagnostic de SCID et des problèmes liés au traitement du SCID sont le résultat de groupes de travail collaboratifs coordonnés par le groupe de travail sur les erreurs innées (IEWP) de la Société européenne de greffe de moelle osseuse (EBMT), (IEWP/EBMT) et PIDTC (Primary Immune Deficiency Treatment Consortium – un groupe de 44 centres en Amérique du Nord créé en 2009 pour étudier le traitement curatif des PID).

Par ailleurs, Il existe des considérations spécifiques de la GCSH pour les différents sous-types des SCID qui sont décrites dans le tableau ci-dessous.

<p>T-B-NK- SCID-XL (IL2RG) JAK3</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Generally reconstitute T cell immunity from any type of donor without any conditioning required.</li> <li>• When using donors other than matched siblings, usually fail to regain B cell function, unless conditioning is provided.</li> <li>• Increased risk of late HPV infection, which is likely related to abnormal <math>\gamma c</math> / JAK3-dependent signaling in keratinocytes.(41).</li> <li>• Gene therapy (GT) is being evaluated in SCID-XL patients.</li> </ul>
<p>T-B-NK- ADA</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• When a MSD is not available, enzyme replacement therapy (ERT) is a potential option and should be pursued over a mismatched unrelated HSCT.(26)</li> <li>• The underlying defect in purine metabolism may lead to increased susceptibility to certain hemotherapeutic agents, which may explain why survival is lower in those patients getting conditioning.(26)</li> <li>• Matched related or unrelated donors may not require a conditioning regimen (12). For mismatched related or unrelated donors, most centers have used a conditioning regimen, as rejection is seen more commonly without conditioning in these transplants compared to IL2RG-deficiency patients, despite absence of NK cells.(52)</li> <li>• B cell function is often recovered after matched sibling donor transplant, even without conditioning, but is more variable in unconditioned unrelated donors or mismatched related donors.(12)</li> <li>• 50% of patients will have cognitive abnormalities following either transplantation or ERT (46, 53). This has not been linked to either the use of conditioning or the degree of myeloid engraftment.</li> <li>• For patients without a MSD, GT has a lower risk of immediate complications, but it is not widely available</li> </ul>
<p>T-B+NK+ IL7R<math>\alpha</math> CD45 CD3 subunits</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Conditioning is not required if a MSD donor is available.</li> <li>• Limited data exist on the role of conditioning for HLA-matched unrelated donors.</li> <li>• For haploidentical transplants, conditioning is not usually necessary, especially if using a maternal graft in the setting of transplacental maternal chimerism.</li> <li>• As there is no intrinsic B cell defect, B cell recovery in these patients is not dependent on conditioning and is expected in most cases providing T cell reconstitution is achieved.(14)</li> </ul>
<p>T-B-NK+ RAG1/2 Artemis DNA ligase IV Cernunnos-XLF DNA-PKcs</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RAG1/2 defects can present with a clinical spectrum dependent on the functionality of the mutations. Complete loss of function results in typical SCID, while hypomorphic mutations can produce a leaky SCID phenotype, with detectable non-maternal circulating T cells that, if autoreactive, result in Omenn Syndrome.</li> <li>• In patients with RAG1 or RAG2-SCID, there is no increased sensitivity to alkylating chemotherapy as seen in defects of DNA repair.(42)</li> <li>• For donors other than MSDs, there is an increased risk of rejection if no conditioning is used.(7, 13)</li> <li>• For donors other than MSD's, there is very poor B cell recovery if conditioning is not used.</li> <li>• Hypomorphic mutations typically require conditioning, regardless of donor type.</li> </ul> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> <li>• DNA repair defects are reviewed elsewhere.(27)</li> <li>• If maternal engraftment is present, a maternal donor is strongly preferred, since T-cell engraftment will generally occur without the need for alkylating chemotherapy.</li> <li>• High rate of regimen-related toxicity and late effects when DNA-damaging agents are used.(42, 54)</li> <li>• In order to avoid alkylating therapy, it is advisable to proceed with an unconditioned transplant, even with haploidentical or matched unrelated donors. If conditioning is used, attempts to minimize the number of alkylators and the dosing are recommended.</li> <li>• B cell recovery is rare if conditioning is not used.</li> <li>• Reduced intensity conditioning that includes fludarabine may be used if rejection occurs following unconditioned HSCT.(13)</li> </ul> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The number of patients with other radiation sensitive defects is too small for survival analysis.</li> <li>• Use of MAC is a risk factor for inferior survival (A Gennery, personal communication).</li> </ul>

**Tableau 3 : les considérations de la GCSH selon les sous types des SCID (Cowan MJ, 2008) :**

## **2. Facteurs pronostiques**

### **a. L'âge et le statut infectieux :**

En général, les patients SCID qui sont greffés plus tôt dans la vie ont des résultats supérieurs à ceux qui sont greffés plus tard (Buckley, 2011). Le PIDTC a récemment effectué une analyse rétrospective de la plus grande cohorte de patients SCID en Amérique du Nord publiée à ce jour (Pai SY, 2014). Dans cette étude, la probabilité d'avoir une infection active au moment de la greffe était significativement plus élevée (52 %) pour les patients transplantés à > 3,5 mois, par rapport à ceux transplantés à < 3,5 mois (22 %). Les nourrissons âgés avec une infection active avaient une survie à 5 ans significativement ( $p < 0,001$ ) inférieure (50 %) par rapport aux jeunes nourrissons avec/sans infection (94 %), aux nourrissons âgés sans infection (90 %) ou aux nourrissons dont l'infection est guérie au moment de la GCSH (82 %).

### **b. Le conditionnement :**

L'utilisation du conditionnement reste controversée. Il est clairement associé à une survie plus faible chez les patients infectés au moment de la GCSH (Pai SY, 2014), et la sécurité chez les patients non infectés n'est pas entièrement établie. Par contre, L'avantage de l'utilisation du conditionnement, en particulier chez les patients non infectés, est la possibilité accrue d'obtenir un chimérisme myéloïde du donneur (62 % contre 20 %,  $p = 0,007$ ) et de pouvoir arrêter la substitution chez les patients survivant au-delà de 2 ans après la GCSH (O.R. de 8,9 ; 84 % contre 41 %,  $p < 0,001$ ) (Pai SY, 2014). Dans l'ensemble, les taux les plus élevés de fonctionnement des lymphocytes B ont été systématiquement observés dans les études utilisant le conditionnement myéloablatif (MAC) (Haddad E, 2013). Bien qu'il ne soit pas absolument nécessaire à la

reconstitution des lymphocytes T, le chimérisme myéloïde est également connu pour prédire fortement la récupération de la fonction thymique, mesurée à la fois par les TREC et les lymphocytes T circulants CD45RA+, qui reflètent la thymopoïèse et la diversité des récepteurs des lymphocytes T (TCR) (Cavazzana-Calvo M, 2007 ; Sarzotti M, 2003).

### **c. Le donneur :**

Le donneur géno-identique est le donneur de choix pour tous les types de SCID. Dans l'analyse PIDTC de 2014, pour les patients recevant une greffe géno-identique, la survie à 5 ans dépassait de loin celle de tout autre type de donneur atteignant 97 % (Pai SY, 2014). Par ailleurs, les taux de survie sont généralement inférieurs avec les donneurs non apparentés par rapport aux géno-identiques. Cela est probablement dû à un retard dans la procédure de GCSH (d'environ 1 à 3 mois) et à la reconstitution immunitaire ultérieure, à une incidence accrue de GVHD et peut-être à une utilisation accrue du conditionnement basé sur la chimiothérapie (Wahlstrom JT, 2015). La comparaison des résultats de la GCSH à partir d'un donneur non apparenté et la GCSH haplo-identique, le statut infectieux au moment de la greffe est un déterminant important de la survie (Wahlstrom JT, 2015). Chez les nourrissons de tout âge sans infection active, la survie globale pour la GCSH non apparentée est équivalente à celle de la GCSH haplo-identique sans conditionnement (respectivement 93 % contre 91 %) (Pai SY, 2014). Cependant, en cas d'une infection active au moment de la greffe, la survie globale pour une GCSH non apparentée est inférieure par rapport à une GCSH haplo-identique sans conditionnement (53 % versus 65 %,  $p = 0,006$ ). Dans des situations pareilles, ou lorsque la probabilité de trouver un donneur non apparenté compatible est très faible (origine ethnique rare, etc.), les donneurs haplo-identiques sans conditionnement doivent être considérés comme un traitement initial.

### **3. Modalités de la GCSH selon les recommandations de l'ESID/EBMT guidelines de 2017 :**

Severe Combined Immunodeficiency (SCID) (arising from all molecular defects but for the purposes of conditioning regimens defined immunologically by profound T cell lymphopaenia OR by oligoclonal non-functional T cells as in Omenn's syndrome)

#### **I. Genotypically identical donor (and phenotypically identical donor esp in SCID-X1/ADA SCID)**

- conditioning : no
- T-cell depletion : no
- GvHD prophylaxis : no

(\*applies also for ADA-, Omenn S. and other "leaky" SCID, SCID with maternal GvHD)

NB consider conditioning in

- a) Omenn's syndrome with autoreactive T cells
- b) SCID with maternal GvHD
- c) In those with failure of primary engraftment

Consider 2nd transplant if there is failure of T cell recovery 1yr after initial transplant

## **II. matched unrelated donor (MUD) OR phenotypically identical family donor (BM or PBSCs) :**

- Protocol A, B or D
- PBSCs are preferred stem cell source for matched (10/10) MUD and MFD with protocol D
- Serotherapy
- Use CyA (+ MMF if using PBSCs as stem source due to increased T cell dose)

## **III. UCB**

- Protocol A, B or D
- Serotherapy
- Consider omitting serotherapy if well matched (6/6 or 5/6) donor and/or concern of viral infection
- CyA (+ MMF or steroids if increased concern of GvHD or if omitting serotherapy)

## **IV.HLA- nonidentical (haplo) family donor**

- Protocol A
- Use T depleted graft (CD34 + selection)
- CyA or none

(In case of primary GvHD from maternal-fetal transfusion or Omenn Syndrome, therapy / prophylaxis of GvHD is usually needed and should be continued for 3 months)

### **Alternative protocol for SCID with haplo donor (esp T-B+ SCID)**

(These transplants are most successful in T-B+ SCID and show the best results in patients under 3mths of age. In these transplants B cell engraftment is only seen in ~30% of cases and long term Ig replacement may be necessary)

- Conditioning : no
- T-cell depletion : yes (CD34+ selection)
- GvHD prophylaxis : no (unless CD3+ cell dose  $>5 \times 10^4$ kg)



# Conclusion



Les cellules souches sont porteuses de grands espoirs pour le futur ; on espère qu'elles permettront un jour le remplacement d'organes et/ou la récupération fonctionnelle.

La GCSH constitue le seul traitement curatif des SCID et constitue une urgence thérapeutique. La prise en charge des SCID est codifiée dès le diagnostic selon les recommandations du groupe de travail des PID de l'ESID/EBMT. Plusieurs facteurs pronostiques rentrent en jeu pour la réussite de ce type de pathologie.

La greffe haplo-identique PT-CY semble être une nouvelle alternative attrayante chez les patients SCID qui n'ont pas de donneur compatible. Cette technique semble être simple et largement applicable, et permet d'éviter le coût élevé d'autres procédures, y compris la recherche d'éventuels donneurs sur fichier, l'obtention du greffon et la déplétion T du greffon. Dans notre contexte, ce protocole devient le seul choix pour greffer des bébés SCID qui n'ont pas un donneur géno-identique et éventuellement d'autres types de PID. Ceci permet d'offrir un donneur immédiat pour tous les patients qui ont une indication à la GCSH.



# Résumés



## Résumé

**Titre :** La greffe haploidentique en cas de déficit immunitaire combiné sévère

**Auteur :** El Argubi fatima zohra

**Mots-clés :** Greffe haploidentique-cellules souches hématopoïétiques-cyclophosphamide à forte dose en postgreffe-déficit immunitaire combiné sévère

La greffe des cellules souches hématopoïétiques (CSH) haplo-identiques connaît un essor important ces dernières années du fait d'une amélioration des procédures permettant une diminution de la réaction du greffon contre l'hôte (GVH) et de la mortalité liée à la greffe (TRM).

Ces progrès ont en particulier été observés avec l'utilisation de CSH non T déplétées, associée à une déplétion T in vivo par administration de cyclophosphamide à forte dose en postgreffe (HD-Cy : Post Transplant High-Dose Cyclophosphamide).

La GCSH constitue le seul traitement curatif des SCID et constitue une urgence thérapeutique. La prise en charge des SCID est codifiée dès le diagnostic selon les recommandations du groupe de travail des PID de l'ESID/EBMT. Plusieurs facteurs pronostiques rentrent en jeu pour la réussite de ce type de pathologie.

La greffe haplo-identique PT-CY semble être une nouvelle alternative attrayante chez les patients SCID qui n'ont pas de donneur compatible. Cette technique semble être simple et largement applicable, et permet d'éviter le coût élevé d'autres procédures, y compris la recherche d'éventuels donneurs sur fichier, l'obtention du greffon et la déplétion T du greffon. Dans notre contexte, ce protocole devient le seul choix pour greffer des bébés SCID qui n'ont pas un donneur géno-identique et éventuellement d'autres types de PID. Ceci permet d'offrir un donneur immédiat pour tous les patients qui ont une indication à la GCSH.

Nous rapportons l'expérience du service d'hématologie et oncologie pédiatrique de Rabat, après la réussite de la 1ère greffe haplo-identique au Maroc, associée à une déplétion T in vivo par administration de cyclophosphamide à forte dose en postgreffe, faite chez une enfant atteinte d'un déficit immunitaire sévère, la donneuse étant sa mère semi-compatible.

# Abstract

**Title :** Haploidentical transplantation in cases of severe combined immunodeficiency

**Author:** El Argubi fatima zohra

**Key-words:** Haploidentical transplantation- hematopoietic stem cells- post transplant high dose cyclophosphamide-severe combined immunodeficiency

Haplo-identical hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) has experienced a significant increase in recent years due to improved procedures allowing a decrease in graft-versus-host disease (GVHD) and graft-related mortality (GRM).

This progress has been observed in particular with the use of non-T-depleted HSC, combined with in vivo T-depletion by post-transplant high-dose cyclophosphamide (HD-Cy).

HSCT is the only curative treatment for SCID and is a therapeutic emergency. The management of SCID is codified at diagnosis according to the recommendations of the ESID/EBMT working group on SCID. Several prognostic factors come into play for the success of this type of pathology.

Haplo-identical PT-CY transplantation appears to be an attractive new alternative for SCID patients who do not have a compatible donor. This technique appears to be simple and widely applicable, and avoids the high cost of other procedures, including roster search for potential donors, graft procurement, and graft T-depletion. In our setting, this protocol becomes the only choice for transplanting SCID babies who do not have a geno-identical donor and possibly other types of SID. This provides an immediate donor for all patients who have an indication for SCID.

We report the experience of the Department of Pediatric Hematology and Oncology in Rabat, after the successful completion of the 1st haplo-identical transplant in Morocco, associated with in vivo T-depletion by administration of high-dose cyclophosphamide post-transplant, performed in a child with severe immune deficiency, the donor being hemi semi-compatible mother.

## ملخص

**العنوان :** زرع أحادي التطابق\_ الخلايا الجذعية المكونة للدم\_ جرعة عالية من سيكلوفوسفاميد بعد الزرع\_ نقص المناعة المشترك الشديد

**من طرف :** العركوبي فاطمة الزهراء

**الكلمات الأساسية :** زرع احادي التطابق - الخلايا الجذعية المكونة للدم - جرعة عالية من سيكلوفوسفاميد بعد الزرع - نقص المناعة المشترك الشديد

شهدت زراعة الخلايا الجذعية المكونة للدم (HSC) Haploidentical hematopoietical نموًا كبيرًا في السنوات الأخيرة بسبب الإجراءات المحسنة التي أدت إلى انخفاض في مرض الكسب غير المشروع مقابل العائل (GVH) والوفيات المرتبطة بالزرع.(TRM)

وقد لوحظ هذا التقدم على وجه الخصوص مع استخدام HSCs غير المستنفد T ، المرتبط بنضوب T في الجسم الحي عن طريق إعطاء جرعة عالية من سيكلوفوسفاميد بعد الزرع (HD-Cy: Post Tansplant High-Dose Cyclophosphamide).

HSCT هو العلاج العلاجي الوحيد لـ SCID ويشكل حالة علاجية طارئة. يتم تقنين إدارة SCID بمجرد إجراء التشخيص وفقًا لتوصيات مجموعة عمل ESID / EBMT PID. تلعب العديد من العوامل الإنذارية دورًا في نجاح هذا النوع من علم الأمراض.

يبدو أن زرع Haploidentical PT-CY هو بديل جديد وجذاب لمرضى SCID الذين ليس لديهم متبرع مطابق. يبدو أن هذه التقنية بسيطة وقابلة للتطبيق على نطاق واسع ، وتتجنب التكلفة العالية للإجراءات الأخرى ، بما في ذلك تعقب المتبرعين المحتملين في الملف ، وشراء الكسب غير المشروع ، ونضوب T الكسب غير المشروع. في سياقنا ، يصبح هذا البروتوكول هو الخيار الوحيد لزرع أطفال SCID الذين ليس لديهم متبرع متطابق جينيًا وربما أنواعًا أخرى من PID. هذا يجعل من الممكن تقديم متبرع فوري لجميع المرضى الذين لديهم مؤشرات على HSCT.

نبلغ عن تجربة قسم أمراض الدم والأورام لدى الأطفال بالرباط ، بعد نجاح أول عملية زرع فرداني متماثل في المغرب ، مرتبطة بنضوب T في الجسم الحي عن طريق إعطاء جرعة عالية من سيكلوفوسفاميد في مرحلة ما بعد الزرع ، والتي أجريت لطفل يعاني من نقص مناعي حاد ، حيث يكون المتبرع أمه شبه متوافقة.



# Références



- [1] Ahmed S, K. J. (2019). Lower Graft-versus-Host Disease and Relapse Risk in Post-Transplant Cyclophosphamide-Based Haploidentical versus Matched Sibling Donor Reduced-Intensity Conditioning Transplant for Hodgkin Lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*.
- [2] Al Saud B, A.-M. H. (2015). Maladies d'immunodéficience primaire en Arabie saoudite : une expérience dans un hôpital de soins tertiaires sur une période de trois ans (2010–2013). . *J Clin Immunol*, 651–660.
- [3] Almousa H., A.-D. G. (2018). High Incidence of Severe Combined Immunodeficiency Disease in Saudi Arabia Detected Through Combined T Cell Receptor Excision Circle and Next Generation Sequencing of Newborn Dried Blood Spots. *Front Immunol.* , 9:782.
- [4] Balashov D, S. A. (2015). Single-center experience of unrelated and haploidentical stem cell transplantation with TCRab and CD19 depletion in children with primary immunodeficiency syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant.* , 1955-1962.
- [5] Benhsaien I., A. F. (2021). Clinical and Immunological Features of 96 Moroccan Children with SCID Phenotype : Two Decades' Experience. *J Clin Immunol*, 631-638.
- [6] Bernatowska, E. A.-K. (2007). Disseminated bacillus Calmette-Guérin infection and immunodeficiency. *Emerg Infect Dis.* , 799-801.

- [7] Bethge WA, H. M. (2006). Haploidentical allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults with reduced-intensity conditioning and CD3/CD19 depletion : fast engraftment and low toxicity. *Expo Hematol.* , 1746-1752.
- [8] Bousfiha AA., J. L. (2020). Human Inborn Errors of Immunity : 2019 Update of the IUIS phenotypical classification. *JClin Immunol*, 66-81.
- [9] Brodsky RA, L. L.-M. (2008). Reduced intensity HLA-haploidentical BMT with post transplantation cyclophosphamide in nonmalignant hematologic disease. *Bone Marrow Transplant.* , 523-527.
- [10] Buckley, R. (2011). Transplantation of hematopoietic stem cells in human severe combined immunodeficiency : longterm outcomes. *Immunologic research*, 25-43.
- [11] Cavazzana-Calvo M, C. F. (2007). Long-term T-cell reconstitution after hematopoietic stem-cell transplantation in primary T-cell-immunodeficient patients is associated with myeloid chimerism and possibly the primary disease phenotype. *Blood*, 4575-4581.
- [12] Chaleff S, O. M. (2007). A large-scale method for the selective depletion of ab T lymphocytes from PBSC for allogeneic transplantation. *Cytotherapy.* , 746-754.
- [13] Cirillo E, G. G. (2015). Severe combined immunodeficiency--an update. . *Ann N Y Acad Sci.* , 90-106.

- [14] Ciurea SO, M. V. (2012). Improved early outcomes using a T cell replete graft compared with T cell depleted haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. . Biol Blood Marrow Transplant, 18:35–44.
- [15] Cowan MJ, N. B.-C. (2008). Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Severe Combined Immunodeficiency Diseases. Biology of Blood and Marrow Transplantation, 73-80.
- [16] Dreger P, S. A. (2019). PTCy-based haploidentical vs matched related or unrelated donor reduced-intensity conditioning transplant for DLBCL. Blood Adv, 3:360-9.
- [17] Fernandes JF, N. S. (2020). Outcomes after Haploidentical Stem Cell Transplantation with PostTransplantation Cyclophosphamide in Patients with Primary immunodeficiency diseases. Biol Blood Marrow Transplant, 19:23-1929.
- [18] Gathmann B, G. B. (2009). The european internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies : results 2006–2008. . clin exp immunol. , 3–11.
- [19] Gennery AR, S. M. (2010). Transplantation of hematopoietic stem cells and long-term survival for primary immunodeficiencies in Europe : entering a new century, do we do better ? J Allergy Clin Immunol. , 602-610.

- [20] Haddad E, L. S. (2013). B-cell reconstitution for SCID : should a conditioning regimen be used in SCID treatment ? The Journal of allergy and clinical immunology. . 994-1000.
- [21] Kanakry CG, F. E. (2016). Modern approaches to HLA-haploidentical blood or marrow transplantation. Nat Rev Clin Oncol, 13:132.
- [22] Kanakry CG, O. P. (2014). Multi-institutionnel study of posttransplantation cyclophosphamide as single-agent graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic bone marrow transplantation using myeloablative nusulfan and fludarabine conditioning. J Clin Oncol. , 3497-3505.
- [23] Kwan A., A. R. (2014). Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. . JAMA, 729–38.
- [24] Lankester, A. A. (2021). EBMT/ESID inborn errors working party guidelines for hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity. Bone Marrow Transplant, 2052-2062.
- [25] Law AD, S. M. (2018). Reduced-Intensity Conditioning and Dual T Lymphocyte Suppression with Antithymocyte Globulin and Post-Transplant Cyclophosphamide as Graft-versus-Host Disease Prophylaxis in Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplants for Hematological Malignancies. Biol Blood Marrow Transplant, 24:2259-64.

- [26] Locatelli F, B. A. (2013). Negative depletion of  $\alpha\beta^+$  T cells and of CD19<sup>+</sup> B lymphocytes: a novel frontier to optimize the effect of innate immunity in HLA-mismatched hematopoietic stem cell transplantation. *Immunol Lett* , 21-23.
- [27] Lorentino F, L. M. (2017). The impact of HLA matching on outcomes of unmanipulated haploidentical HSCT is modulated by GVHD prophylaxis. *Blood Adv* , 1:669-80.
- [28] Ouederni M, M. F. (2016). Successful Haploidentical Stem Cell Transplantation with post transplant cyclophosphamide in a severe combined immune deficiency patient: a first report. *J Clin Immunol* , 437-440.
- [29] Pai SY, e. a. (2014). Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000-2009. . *N Engl J Med* , 371:434.
- [30] Passweg JR, B. H. (2015). Hematopoietic SCT in Europe 2013: recent trends in the use of alternative donors showing more haploidentical donors but fewer cord blood transplants. *Bone Marrow Transplant* , 50:476-82.
- [31] Passweg JR, B. H. (2020). The EBMT activity survey on hematopoietic-cell transplantation and cellular therapy 2018: CAR-T's come into focus. *Bone Marrow Transplant* , 55:1604-13.
- [32] Rastogi N, K. S. (2018). Reduced-toxicity alternate-donor stem cell transplantation with posttransplant cyclophosphamide for primary immunodeficiency disorders. *Pediatr Blood Cancer*.

- [33] Reisner Y, K. N. (1983). Transplantation for severe combined immunodeficiency with HLA-A, B, D, DR incompatible parental marrow cells fractionated by soybean agglutinin and sheep red blood cells. *Blood* , 341-348.
- [34] Ruggeri A, S. Y. (2017). Post-transplant cyclophosphamide versus anti-thymocyte globulin as graft- versus-host disease prophylaxis in haploidentical transplant. *Haematologica* , 102:401-10.
- [35] Sarzotti M, P. D. (2003). T cell repertoire development in humans with SCID after nonablative allogeneic marrow transplantation. *journal of immunology* , 2711-2718.
- [36] Shah RM, E. R. (2018). T-cell receptor ab+ and CD19+ cell-depleted haploidentical and mismatched hematopoietic stem cell transplantation in primary immune deficiency. *J Allergy Clin Immunol* , 1417-1426.
- [37] Tasher D, D. I. (2012 ). The genetic basis of severe combined immunodeficiency and its variants. . . *Appl Clin Genet.* , 67-80.
- [38] Touzot F, N. B.-C. (2015). CD45RA depletion in HLA-mismatched allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for primary combined immunodeficiency: a preliminary study. *J Allergy Clin Immunol.* , 1303–1309.
- [39] Wachsmuth LP, P. M. (2019). Post-transplantation cyclophosphamide prevents graft-versus-host disease by inducing alloreactive T cell dysfunction and suppression. *J Clin Invest* , 130:2357-73.

- [40] Wahlstrom JT, D. C. (2015). Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Severe Combined Immunodeficiency. *Curr Pediatr Rep.* , 1–10.
- [41] DELBOS, Florent et LE BOURGEOIS, Amandine. La greffe de cellules souches hématopoïétiques Haplo-identique. *Transfusion Clinique et Biologique*, 2019, vol. 26, no 3, p. S6.
- [42] NGUYEN, Stéphanie, CHALANDON, Yves, LEMARIE, Claude, et al. Greffe de cellules-souches hématopoïétiques haplo-identiques: recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). *Bulletin du Cancer*, 2016, vol. 103, no 11, p. S229-S242.
- [43] PAGLIARDINI, Thomas. Greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques utilisant un donneur haploidentique versus non apparenté chez des patients de moins de 60 ans atteints d'hémopathies malignes: une expérience monocentrique de 209 malades. 2018. Thèse de doctorat.
- [44] PAILLARD, C. et LUTZ, P. Haploidentical allogeneic stem cell transplantation in pediatric hematology-oncology patients. *REVUE D'ONCOLOGIE HEMATOLOGIE PEDIATRIQUE*, 2015, vol. 3, no 4, p. 206-214.

- [45] DUBOIS, Valérie, AMOKRANE, Kahina, BEGUIN, Yves, et al. Greffe de cellules souches hématopoïétiques haplo-identiques avec cyclophosphamide en post-greffe : comment choisir le meilleur donneur en 2019 ? Recommandations de la Société francophone de greffe de moëlle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). Bulletin du Cancer, 2020, vol. 107, no 1, p. S72-S84.
- [46] ELBRINSSI, Rachid. Greffe des cellules souches hématopoïétiques : Avancée actuelles. 2011. Thèse de doctorat.