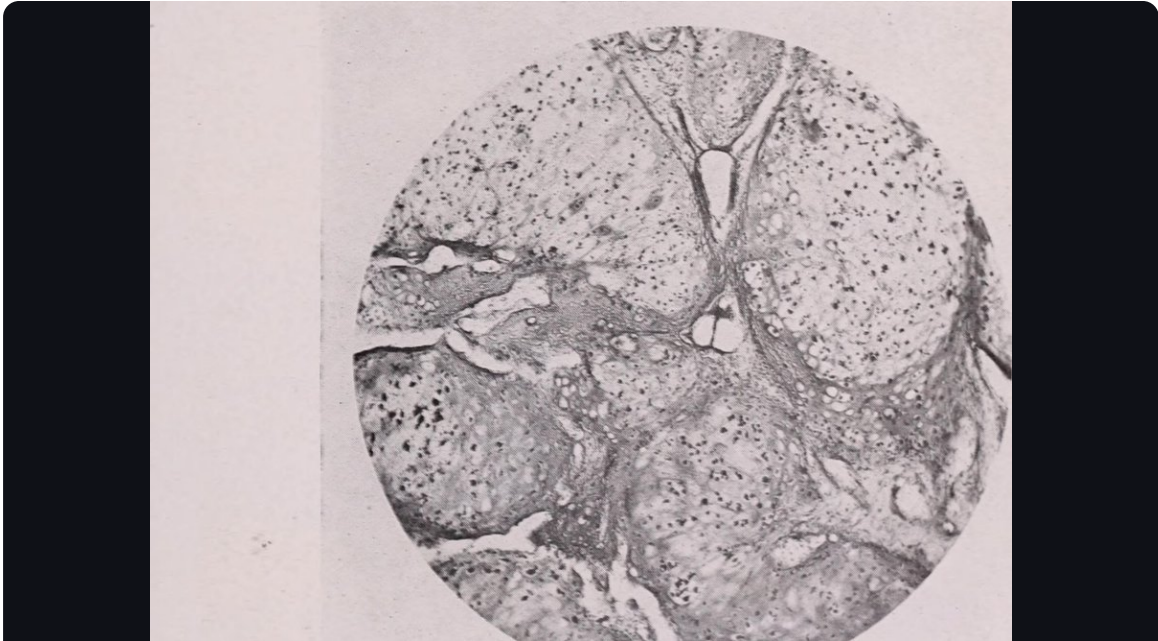


#001

Généralités — principe et types de greffe



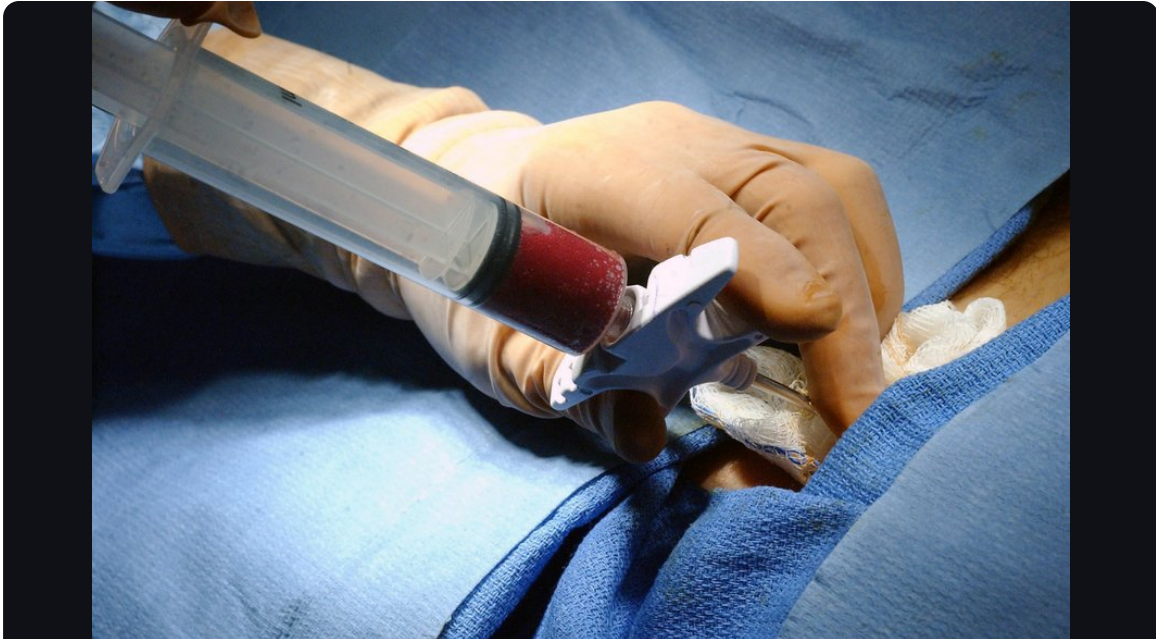
La greffe de cellules souches hématopoïétiques consiste à remplacer une hématopoïèse défaillante ou maligne par celle d'un donneur (allogreffe) ou par les cellules du patient lui-même (autogreffe).

Wikimedia Commons (CC)

- Autogreffe : réinjection des propres cellules souches du patient préalablement collectées, permettant d'intensifier la chimiothérapie sans toxicité médullaire prolongée — pas d'effet immunologique anti-tumoral.
- Allogreffe : cellules souches provenant d'un donneur sain, apportant à la fois une reconstitution hématopoïétique et un effet immunologique anti-leucémique (effet du greffon contre la leucémie, GVL).
- Choix entre autogreffe et allogreffe dépendant de la pathologie, du statut de la maladie, de l'âge, des comorbidités et de la disponibilité d'un donneur compatible — décision multidisciplinaire en RCP dédiée.

#002

Sources de cellules souches



Trois sources de cellules souches hématopoïétiques sont utilisables en greffe : la moelle osseuse prélevée chirurgicalement, le sang périphérique mobilisé par facteur de croissance, et le sang de cordon ombilical.

Wikimedia Commons (CC)

- Cellules souches périphériques (CSP) : source la plus utilisée actuellement, mobilisées par G-CSF puis recueillies par cytaphérèse — prise de greffe plus rapide mais risque de GVH chronique légèrement supérieur.
- Moelle osseuse : prélèvement chirurgical au bloc opératoire sous anesthésie générale (crêtes iliaques postérieures), source historique, encore préférée dans certaines indications pédiatriques ou pour limiter le risque de GVH chronique.
- Sang de cordon ombilical : source alternative pour les patients sans donneur compatible, tolérance immunologique plus large (moindre exigence de compatibilité HLA), mais reconstitution hématopoïétique plus lente.

#003

Typage HLA et sélection du donneur



La compatibilité du système HLA (antigènes des leucocytes humains) entre donneur et receveur est le déterminant majeur du succès de l'allogreffe, influençant directement le risque de rejet et de GVH.

Wikimedia Commons (CC)

- Typage haute résolution des loci HLA-A, B, C, DRB1 (et souvent DQB1) : compatibilité 10/10 recherchée en priorité pour un donneur familial ou non apparenté.
- Donneur familial HLA-identique (frère/sœur) : probabilité de 25 % par fratrie, résultats historiquement les meilleurs, référence de première intention si disponible.
- Donneur non apparenté compatible : recherché via les registres internationaux de donneurs volontaires en l'absence de donneur familial, avec des résultats désormais proches grâce au typage haute résolution.
- Greffe haplo-identique (donneur familial partiellement compatible, 5/10) : option en expansion rapide grâce aux protocoles de cyclophosphamide post-greffe, élargissant considérablement l'accès à la greffe.

#004

Indications de l'allogreffe



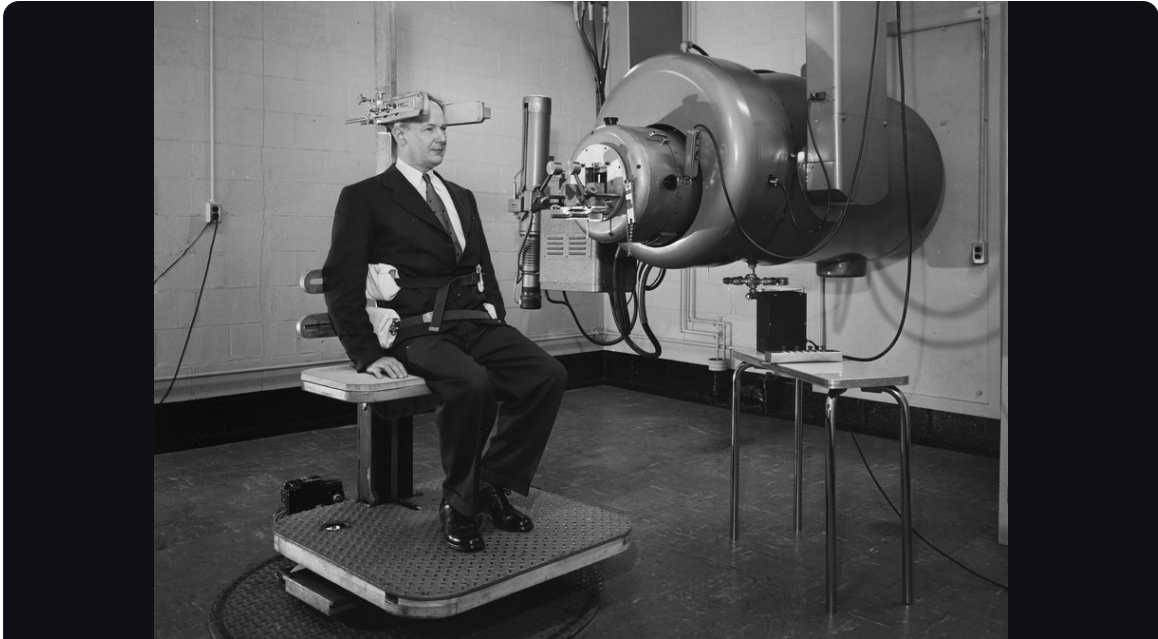
L'indication d'allogreffe résulte d'une balance individualisée entre le risque de rechute de la maladie sous-jacente et le risque de mortalité et de morbidité liées à la procédure elle-même.

Wikimedia Commons (CC)

- Leucémies aiguës à haut risque cytogénétique/moléculaire, en 1^{re} rémission complète ou au-delà — indication la plus fréquente de l'allogreffe en pratique courante.
- Syndromes myélodysplasiques de haut risque (IPSS-R/M), aplasie médullaire sévère du sujet jeune, hémoglobinopathies sévères (drépanocytose, thalassémie majeure) chez l'enfant avec donneur disponible.
- Lymphomes et myélome en rechute chimiosensible chez le sujet jeune, déficits immunitaires primitifs sévères et certaines maladies métaboliques constitutionnelles.
- Évaluation systématique du score de comorbidités (HCT-CI) et de l'âge physiologique avant toute décision, l'allogreffe restant une procédure à risque de morbi-mortalité non négligeable.

#005

Conditionnement myéloablatif versus atténué



Le conditionnement, associant chimiothérapie et parfois irradiation corporelle totale, prépare le receveur en détruisant la moelle malade et en immunosupprimant suffisamment pour permettre la prise du greffon.

Wikimedia Commons (CC)

- Conditionnement myéloablatif : destruction complète de la moelle du receveur (chimiothérapie forte dose $\pm$ irradiation corporelle totale), réservé au sujet jeune en bon état général, meilleur contrôle tumoral mais toxicité importante.
- Conditionnement à intensité réduite (RIC) : moins toxique, permet l'accès à la greffe pour les patients plus âgés ou fragiles, repose davantage sur l'effet immunologique du greffon contre la maladie (GVL) que sur la cytoréduction directe.
- Choix du conditionnement individualisé selon l'âge, les comorbidités, le statut de la maladie et le risque de rechute estimé, avec un continuum d'intensité entre myéloablatif strict et RIC.

#006

Phase d'aplasie et prise de greffe



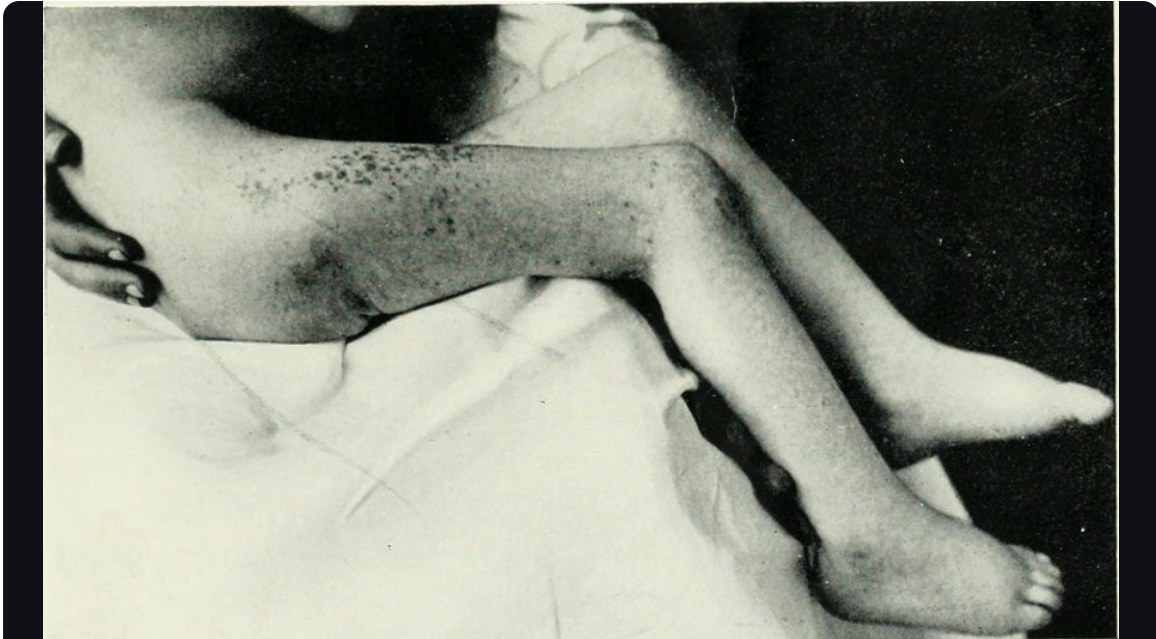
La période d'aplasie qui suit la réinjection du greffon, durant 2 à 4 semaines selon la source utilisée, expose à un risque infectieux et hémorragique majeur nécessitant un isolement protecteur strict.

Wikimedia Commons (CC)

- Phase d'aplasie profonde de J0 à J+15/20 environ : neutropénie, thrombopénie et anémie sévères nécessitant un isolement protecteur strict, un support transfusionnel et une surveillance infectieuse rapprochée.
- Prise de greffe (« engraftment ») définie par la remontée des polynucléaires neutrophiles $> 0,5$ G/L sur 3 jours consécutifs, généralement entre J+12 et J+20 selon la source de cellules souches.
- Chimérisme post-greffe (proportion de cellules du donneur versus du receveur) surveillé régulièrement par PCR ou STR, guidant l'adaptation de l'immunosuppression et la détection précoce d'un rejet ou d'une rechute.

#007

Maladie du greffon contre l'hôte aiguë



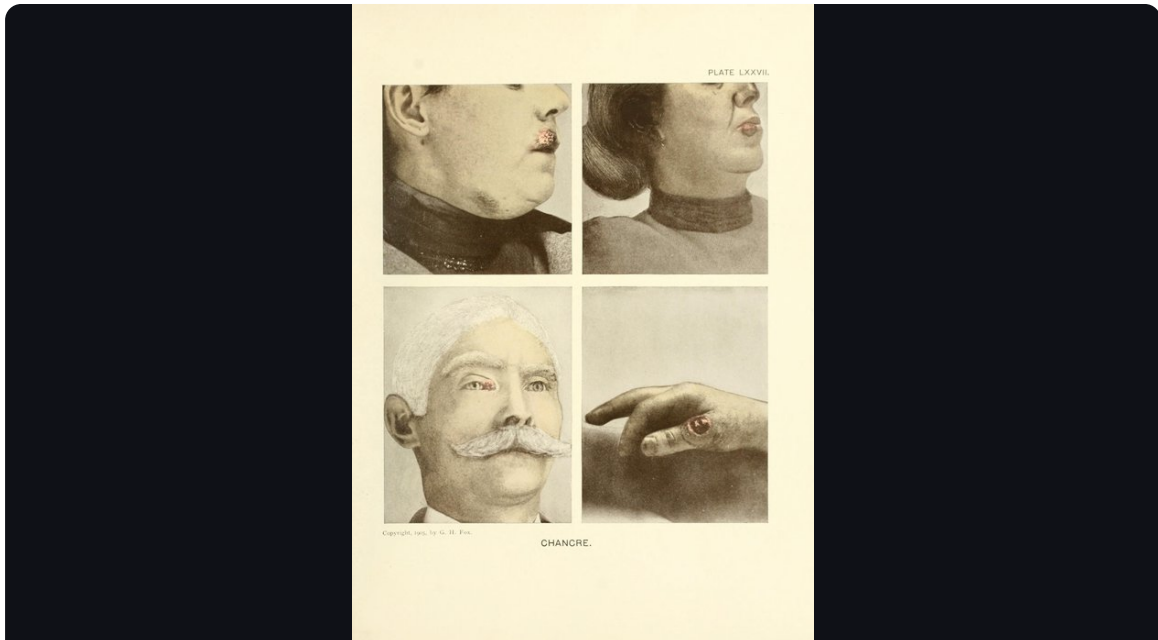
La GVH aiguë, survenant classiquement dans les 100 premiers jours, résulte de l'attaque des tissus du receveur par les lymphocytes T du donneur, touchant préférentiellement la peau, le tube digestif et le foie.

Wikimedia Commons (CC)

- Trois organes cibles principaux : peau (rash maculopapuleux, souvent premier signe), tube digestif (diarrhée sécrétoire, douleurs abdominales), foie (cholestase, cytolyse) — gradation de sévérité de chaque organe (stade 0 à 4).
- Prophylaxie systématique par immunosuppresseurs (ciclosporine ou tacrolimus $\pm$ méthotrexate ou mycophénolate) débutée avant la greffe et poursuivie plusieurs mois, adaptée au type de donneur et de conditionnement.
- Traitement de première ligne par corticothérapie systémique à forte dose devant toute GVH aiguë significative (grade ≥ 2), avec recherche systématique de diagnostics différentiels infectieux avant de conclure à la GVH.
- Ruxolitinib (inhibiteur de JAK1/2) validé en 2e ligne pour les formes corticorésistantes, avec des taux de réponse significativement supérieurs aux traitements historiques de rattrapage.

#008

Maladie du greffon contre l'hôte chronique



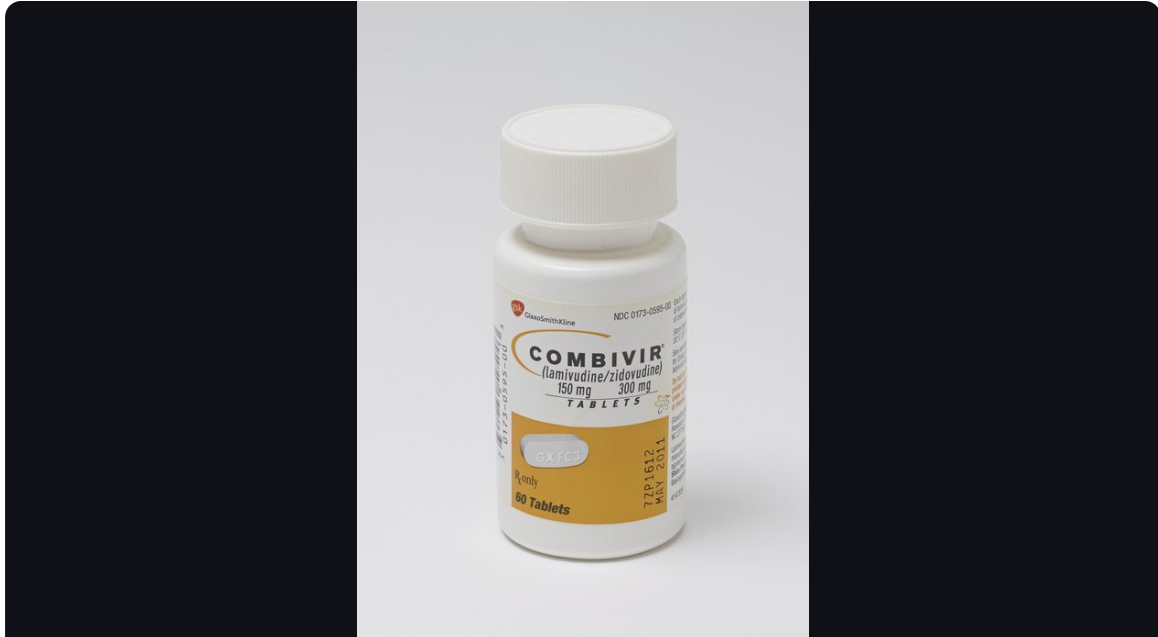
La GVH chronique, complication tardive touchant potentiellement tous les organes (peau sclérodermiforme, yeux secs, poumons, muqueuses), constitue la principale cause de morbidité au long cours après allogreffe.

Wikimedia Commons (CC)

- Survient classiquement après le 100e jour post-greffe, avec un spectre clinique très large : atteinte cutanée sclérodermiforme, syndrome sec oculaire et buccal, bronchiolite oblitérante pulmonaire, atteinte hépatique.
- Facteurs de risque principaux : GVH aiguë préalable, source de cellules souches périphériques (versus moelle), donneur non apparenté ou du sexe opposé, âge plus avancé du receveur.
- Impact fonctionnel majeur sur la qualité de vie (limitation articulaire, atteinte pulmonaire invalidante) justifiant une prise en charge multidisciplinaire dédiée (dermatologue, ophtalmologue, pneumologue).
- Traitement immunosuppresseur prolongé (corticoïdes, inhibiteurs de calcineurine, ruxolitinib, ibrutinib) adapté à la sévérité et aux organes atteints, avec sevrage très progressif sur plusieurs années.

#009

Complications infectieuses post-greffe



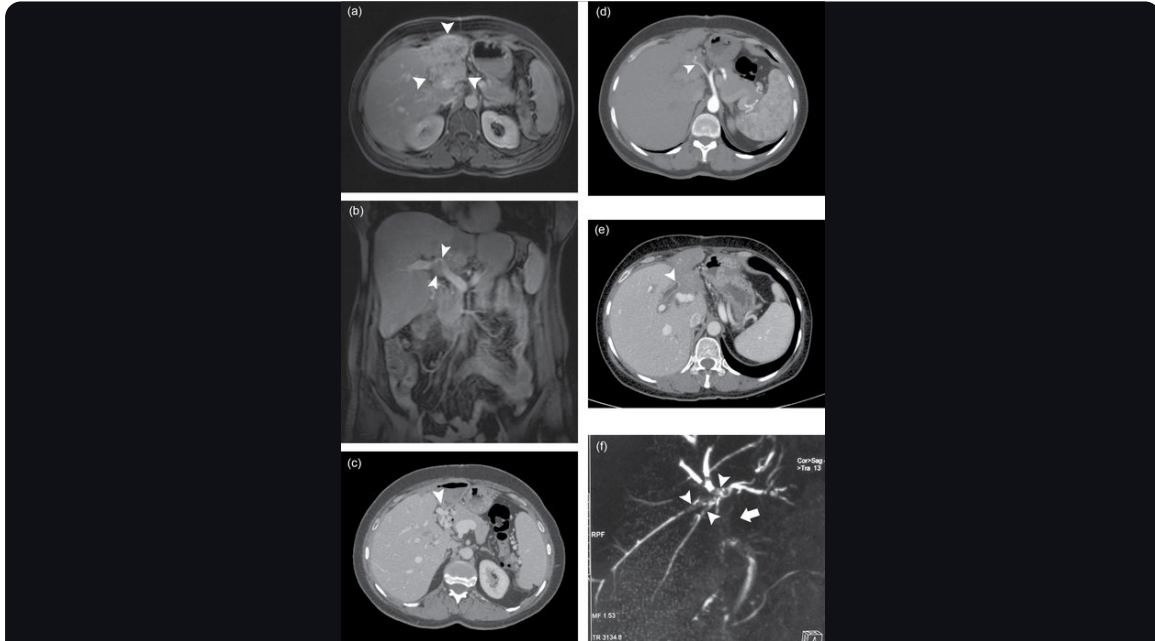
Le risque infectieux post-greffe évolue par périodes successives : bactéries et champignons pendant l'aplasie, réactivations virales (CMV) durant la phase d'immunodépression cellulaire, infections encapsulées à long terme.

Wikimedia Commons (CC)

- Phase précoce (J0-J30, aplasie) : risque bactérien (bacilles Gram négatif, cocci Gram positif) et fongique invasif (*Aspergillus*, *Candida*) — antibioprophylaxie et antifongique prophylactique systématiques selon protocole.
- Phase intermédiaire (J30-J100) : réactivation du cytomégalovirus (CMV) au premier plan, dépistage hebdomadaire par PCR systématique et traitement préemptif (valganciclovir) avant l'apparition d'une maladie à CMV symptomatique.
- Phase tardive (> J100) : risque persistant lié à la GVH chronique et à l'immunosuppression prolongée — infections à germes encapsulés (*pneumocoque*), justifiant une revaccination complète après la greffe.
- Calendrier de revaccination spécifique post-greffe (perte de la mémoire immunitaire antérieure), débuté généralement 6 à 12 mois après la greffe, en l'absence de GVH active et d'immunosuppression forte.

#010

Maladie veino-occlusive et autres complications précoces



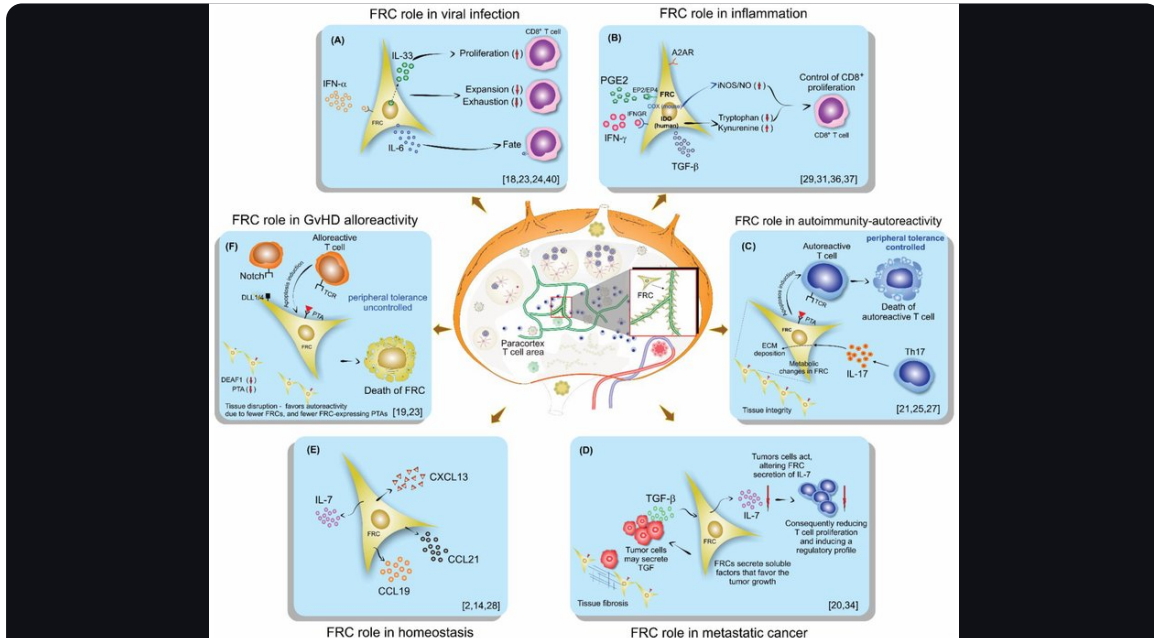
La maladie veino-occlusive hépatique (syndrome d'obstruction sinusoidale), complication précoce liée à la toxicité du conditionnement, se manifeste par une prise de poids, un ictère et une hépatomégalie douloureuse.

Wikimedia Commons (CC)

- Maladie veino-occlusive (syndrome d'obstruction sinusoidale) : survient typiquement dans les 3 premières semaines, triade prise de poids/ictère/hépatomégalie douloureuse, liée à la toxicité endothéliale du conditionnement.
- Défibrotide : traitement spécifique de la maladie veino-occlusive sévère, agissant par protection et réparation de l'endothélium sinusoidal hépatique.
- Microangiopathie thrombotique associée à la greffe (TA-TMA) : anémie hémolytique mécanique et thrombopénie sous inhibiteurs de calcineurine, à distinguer d'une rechute ou d'une GVH par la présence de schizocytes.
- Cystite hémorragique (toxicité du cyclophosphamide ou réactivation virale à BK virus) : hématurie parfois sévère nécessitant une hyperhydratation et un traitement symptomatique local.

#011

Effet du greffon contre la leucémie et immunothérapie post-greffe



L'effet du greffon contre la leucémie (GVL), médié par les lymphocytes T et NK du donneur reconnaissant les cellules tumorales résiduelles du receveur, constitue le fondement immunologique de l'efficacité anti-tumorale de l'allogreffe.

Wikimedia Commons (CC)

- Effet GVL intrinsèquement lié au risque de GVH (même mécanisme immunologique de reconnaissance de l'hôte par le greffon) — objectif thérapeutique : maximiser le premier tout en limitant le second.
- Perfusion de lymphocytes du donneur (DLI) : injection différée de lymphocytes T du donneur en cas de rechute post-greffe ou de chimérisme décroissant, exploitant l'effet GVL pour retraiter la maladie sans nouvelle greffe.
- Surveillance rapprochée de la maladie résiduelle (chimérisme, cytométrie, biologie moléculaire) après greffe, permettant une intervention précoce par DLI ou modulation de l'immunosuppression avant rechute franche.

#012

Suivi à long terme



Le suivi à long terme après allogreffe associe surveillance de la rechute, dépistage des complications tardives (GVH chronique, endocriniennes, cardiovasculaires) et second cancers.

Wikimedia Commons (CC)

- Consultations rapprochées la première année (risque maximal de GVH, d'infection et de rechute), puis espacées progressivement selon la stabilité clinique et l'arrêt de l'immunosuppression.
- Dépistage endocrinien systématique (thyroïde, fonction gonadique, densité osseuse) et cardiovasculaire au long cours, du fait de la toxicité cumulée du conditionnement et des traitements associés.
- Risque accru de seconds cancers (cutanés, buccaux, tumeurs solides) justifiant un dépistage prolongé au-delà de 5-10 ans, en particulier après irradiation corporelle totale.
- Accompagnement psychologique et social prolongé, la greffe ayant un impact majeur et durable sur la qualité de vie, l'image corporelle et la réinsertion socioprofessionnelle du patient.

