



UNIVERSITÉ  
DE LORRAINE



1

# Greffes de Cellules Souches Hématopoïétiques

DES PH  
Janvier 2023

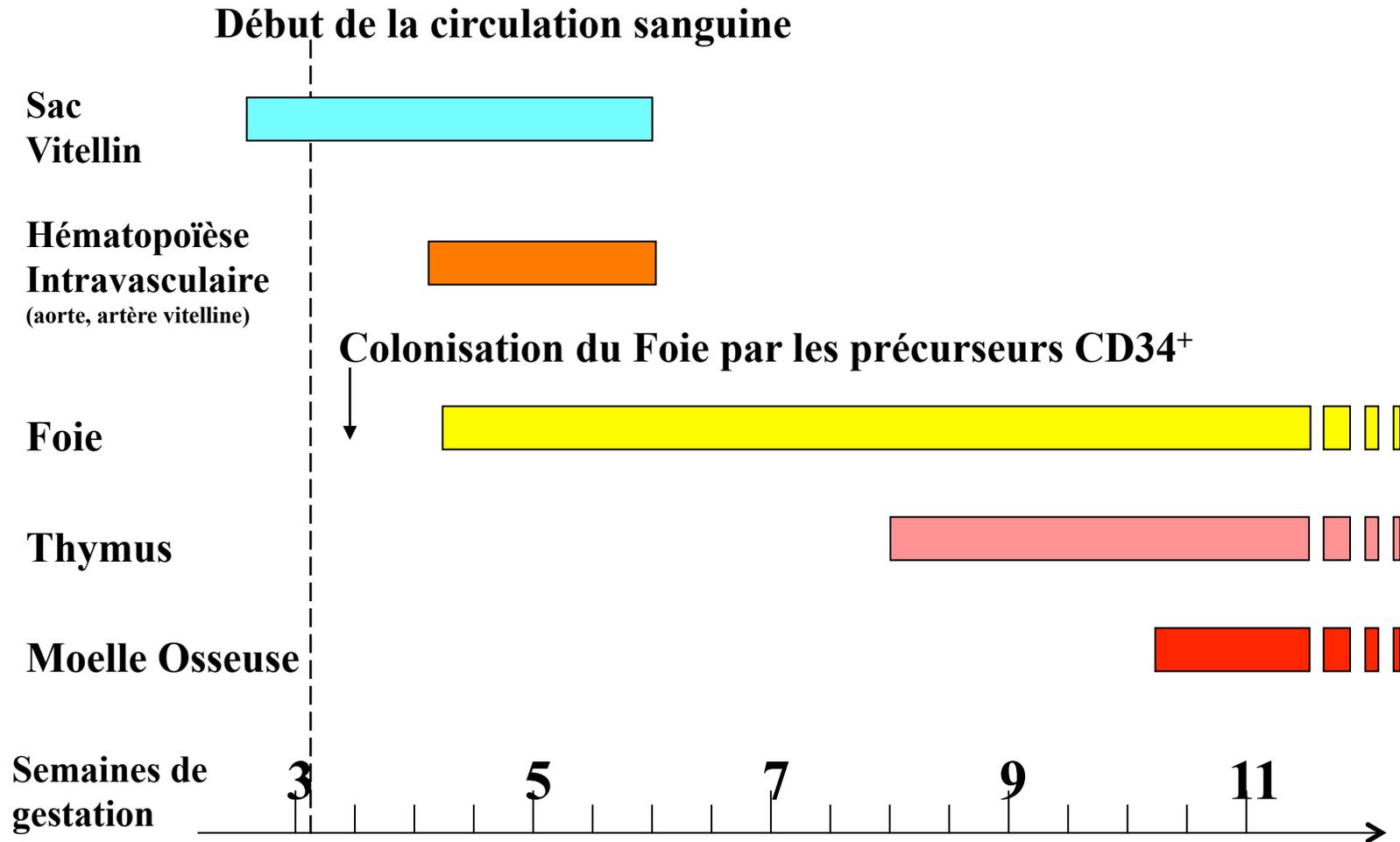
Dr Loïc REPPEL, MCU-PH  
UTCT – CHRU Nancy  
Faculté de Pharmacie



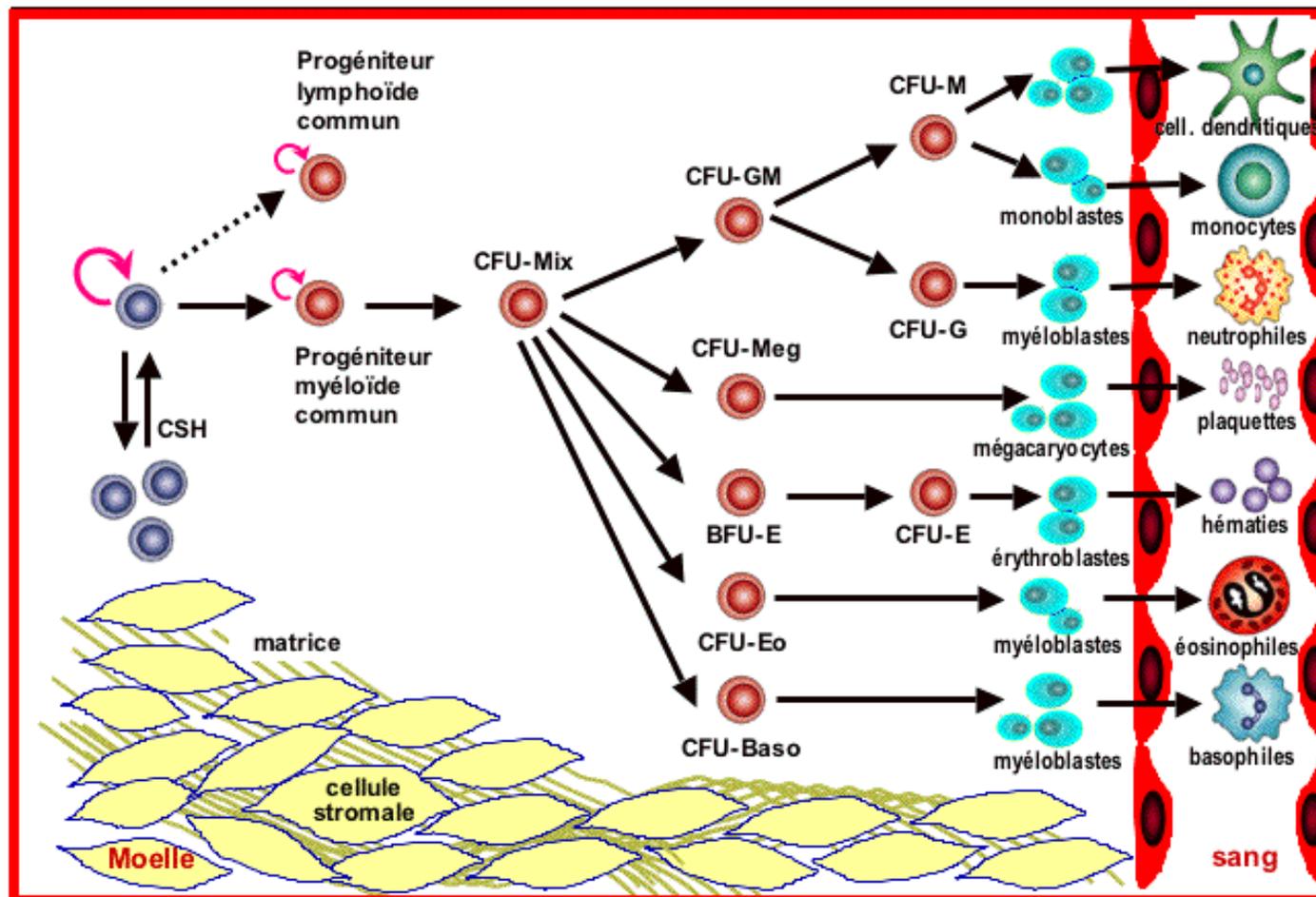
# Plan

- Hématopoïèse et Cellules Souches Hématopoïétiques
- L'autogreffe de Cellules Souches Hématopoïétiques
- L'allogreffe de Cellules Souches Hématopoïétiques

# Hématopoïèse



# Hématopoïèse



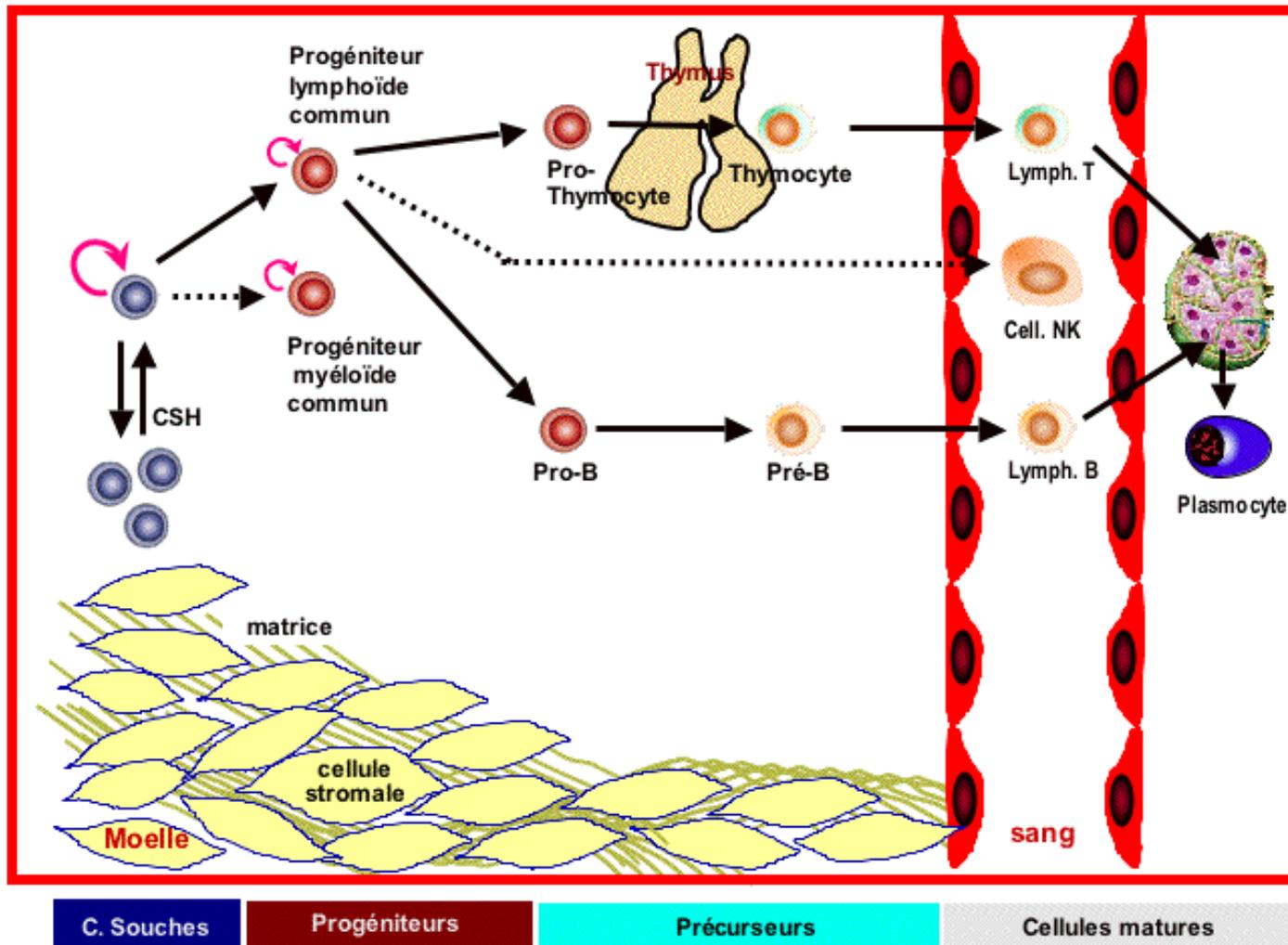
C. Souches

Progéniteurs

Précurseurs

Cellules matures

# Hématopoïèse



# Hématopoïèse

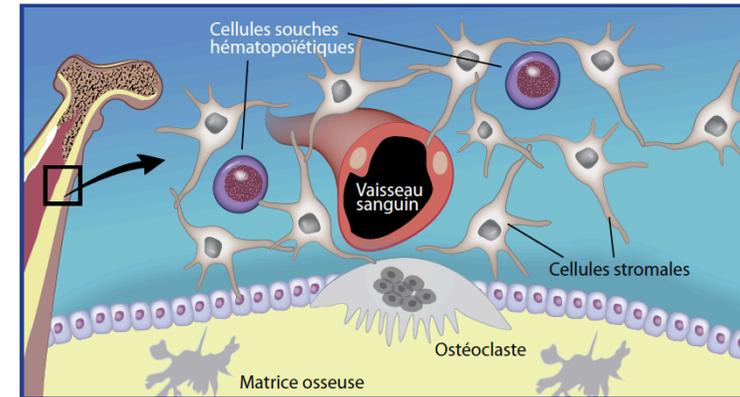
- Cellules matures fonctionnelles
  - Après maturation, migration vers sang circulant et tissus
  - Absence de potentiel prolifératif et durée de vie limitée
    - GR: 120 jours
    - Plaquettes: 7 jours
    - PNN: 24H
  - Equilibre homéostatique: production/seconde
    - 2 millions GR
    - 15 millions PLQ
    - 500000 GB
  - Augmentation possible à l'état pathologique (hémorragie/infection)

# Les Cellules Souches Hématopoïétiques

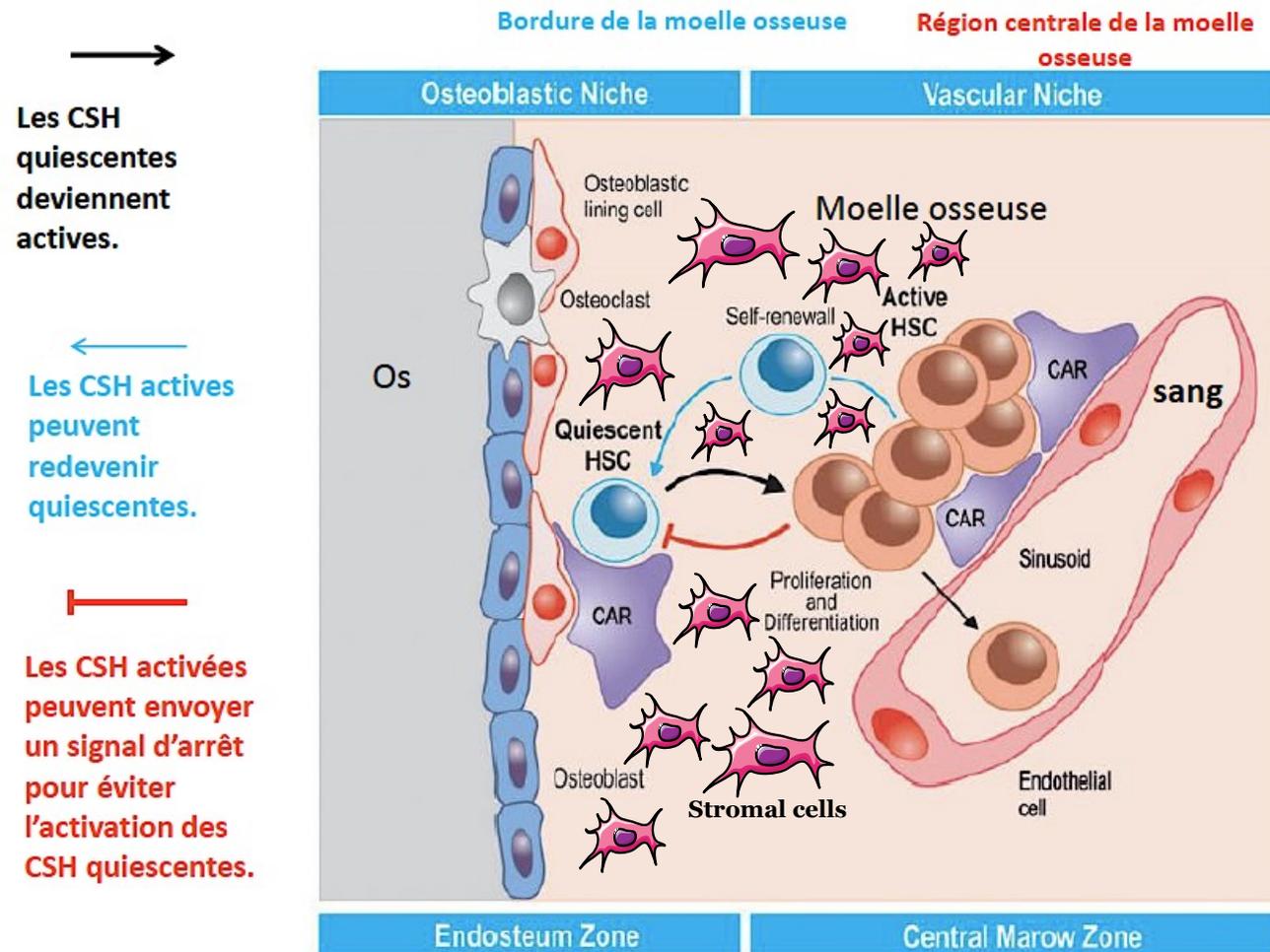
- Assure l'hématopoïèse: reconstitution lignées sanguines
- Capable d'auto-renouvellement et différenciation
- Non reconnaissable morphologiquement
- Identité phénotypique (CD34) et fonctionnelle
- Réside dans la moelle osseuse: la niche médullaire
- <0.05% dans le sang circulant

# La niche médullaire

- Microenvironnement spécialisé
- Constituée de cellules « supports »
  - Niche endostéale
  - Niche vasculaire
- Expriment des facteurs membranaires ou sécrétés (diffusibles)
- Permettent la survie et le renouvellement des CSH

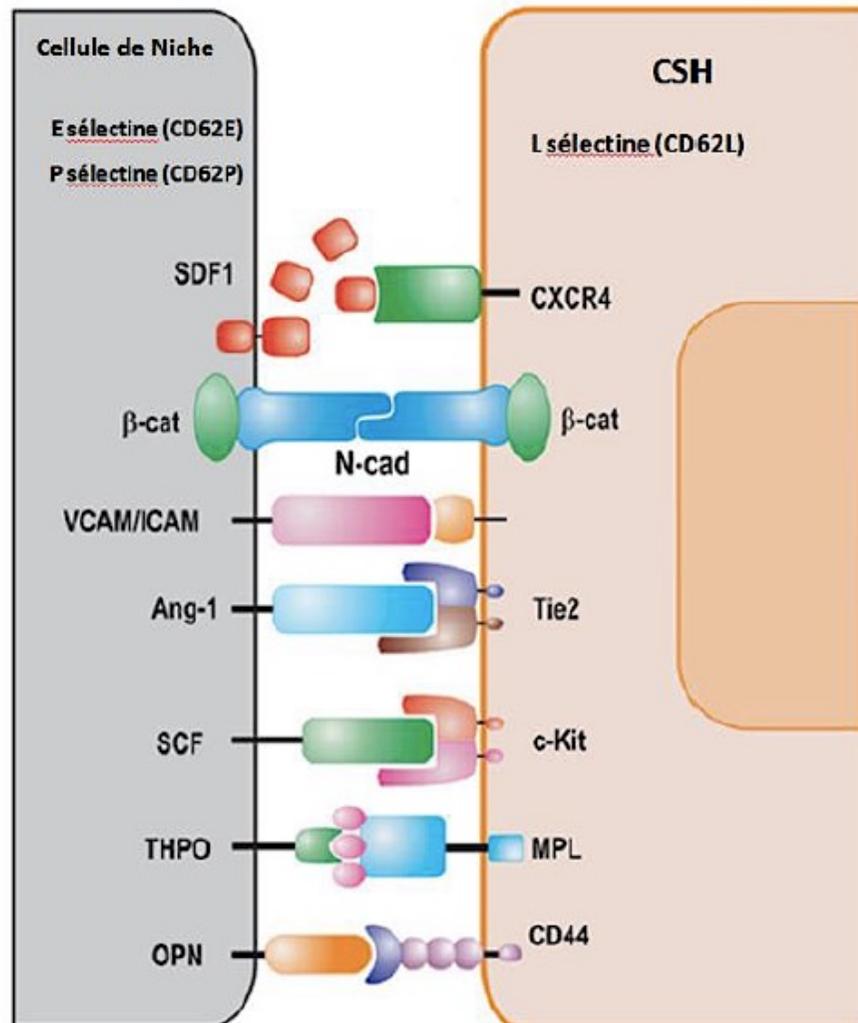


# La niche médullaire



D'après Suarez-Alvarez, 2012

# La niche médullaire



## Environnement médullaire non cellulaire

- Molécules d'adhésion cellulaire
  - Sélectines
  - Intégrines
  - Molécules CAM
- Autres molécules
  - Cytokines et chimiokines
  - Protéases
  - Facteurs de croissance vasculaires

# Sources de CSH pour la greffe

Caractéristiques	CSH de MO	CSH de CSP	CSH de Sang Pacentaire
Volume moyen de prélèvement	900 à 1500 ml	100 à 300 ml (2 à 3 masses sanguines traitées)	80 +/- 20 ml
Nombre de CNT	100 à 300 10e8	500 10e8	15 à 20 10e8
CD34 / kg	2 10e6	4 à 6 10e6	3 à 5 10e5
Sortie d'aplasie (AG)	21 jours	11 jours	
CD3+	10%	50%	20-25 % ↓ immaturité des cellules immunitaires
GVHD		chronique ↑↑	
Modalités de prélèvement	Anesthésie Générale	G-CSF	don volontaire à une Banque

CNT : cellules nucléées totales, CD3+ : Lymphocytes T, GVHD : Réaction du Greffon contre l'hôte



# L'autogreffe de CSH - Définition

- Procédure thérapeutique permettant d'assurer la reconstitution du tissu hématopoïétique après un traitement par radio/chimiothérapie dont la toxicité est létale sans le support de la greffe

# L'autogreffe – Principes et objectifs

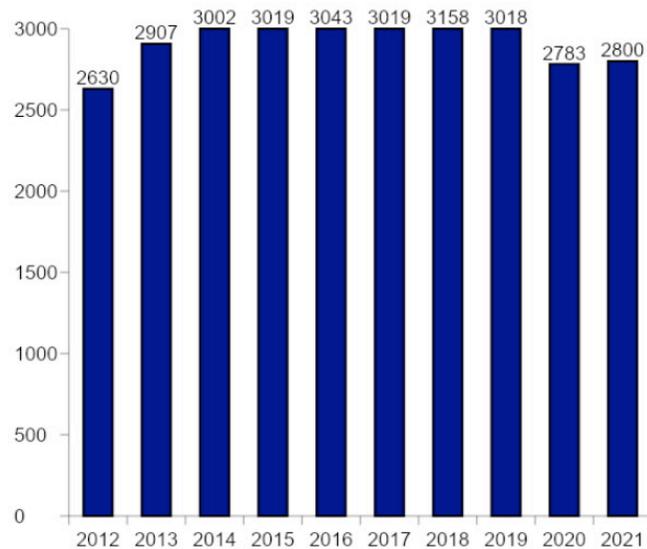
- Autogreffe de CSH = conditionnement + réinjection des CSH (+ gestion des effets secondaires)
- Injection de CSH autologues à un patient atteint d'une maladie néoplasique - hématologique ou non - après chimiothérapie intensive
- But : éradication de la maladie résiduelle post chimiothérapie initiale par le conditionnement
- Intérêt réinjection CSH : pallier les effets délétères du traitement intensif sur le tissu hématopoïétique

**GREFFON = SUPPORT DE TRAITEMENT**

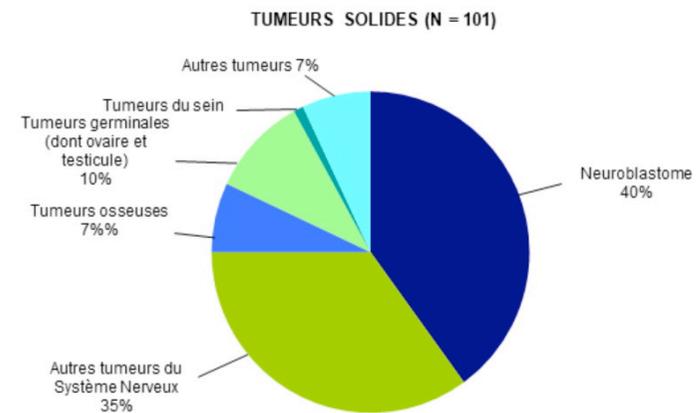
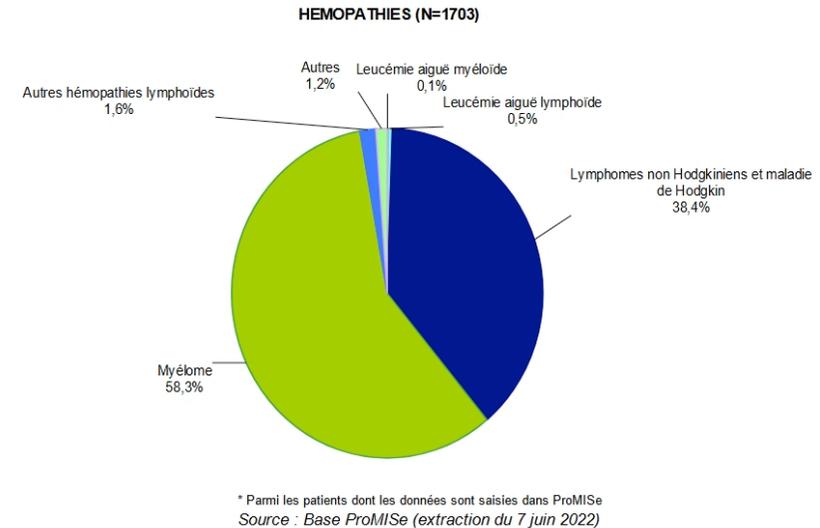
# L'autogreffe – Indications

- Hémopathies malignes +++
- Tumeurs solides sans métastases médullaires
  - Neuroblastomes, cancer du sein, tumeurs germinales, etc.
- Maladies auto-immunes
  - SEP, Sclérodermie, LES, MC
  - Alternative aux traitements IS

# L'autogreffe – Quelques chiffres

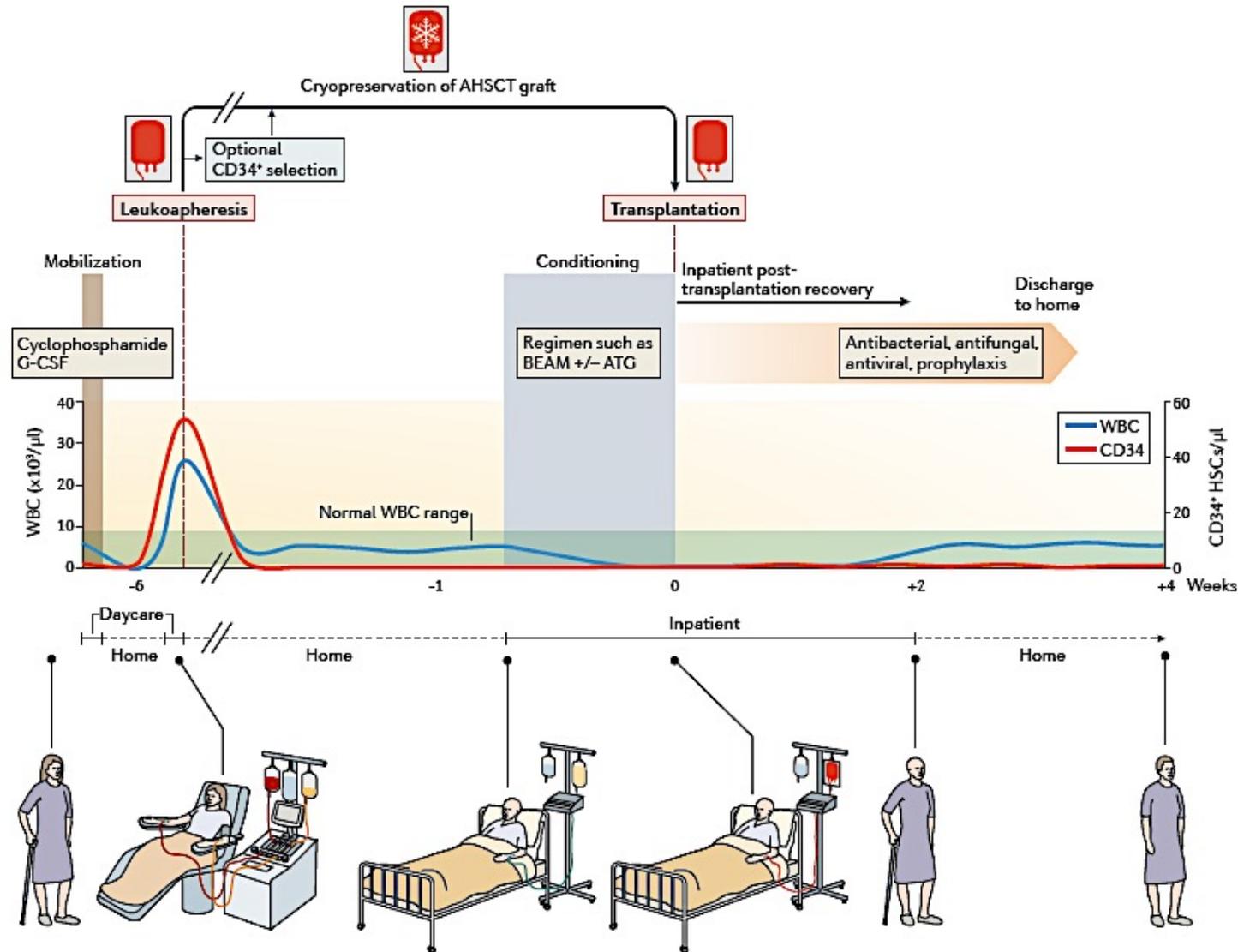


Source : déclarations d'activité des centres de greffe de CSH



\* Parmi les patients dont les données sont saisies dans ProMISe  
Source : Base ProMISe (extraction du 7 juin 2022)

# Stratégie globale



# Prélèvement CSH

- **Recueillir des CSH multipotentes**
  - Capables d'auto-renouvellement et de multipotence
  - Reconstitution hématopoïétique tardive mais stable
  - Intéressant toutes les lignées
- **Recueillir des progéniteurs plus matures (CS engagées)**
  - Moins d'auto-renouvellement mais différenciation ++
  - Reconstitution hématopoïétique précoce mais transitoire
  - Intérêt clinique : diminuer le risque infectieux et la consommation de produits sanguins

# Prélèvement CSH

## SOURCES DE CSH

**MOELLE OSSEUSE**



**CELLULES SOUCHES  
PERIPHERIQUES  
(CSP)**



99,9%

# Prélèvement de moelle osseuse

- Technique historique
- 0,1% des greffons autologues
- Au bloc opératoire sous AG
- Au niveau des crêtes iliaques postérieures
- Ponctions multiples de 20 mL/kg chez l'enfant et 800 à 1200 mL chez l'adulte
- Filtration: élimination particules osseuses et graisseuses
- Prélèvement correct :  $2 \text{ à } 3 \cdot 10^8$  cellules nucléées/kg de poids du receveur (numération en cours de prélèvement pour ajuster le volume à prélever)
- Enrichissement possible en CMN



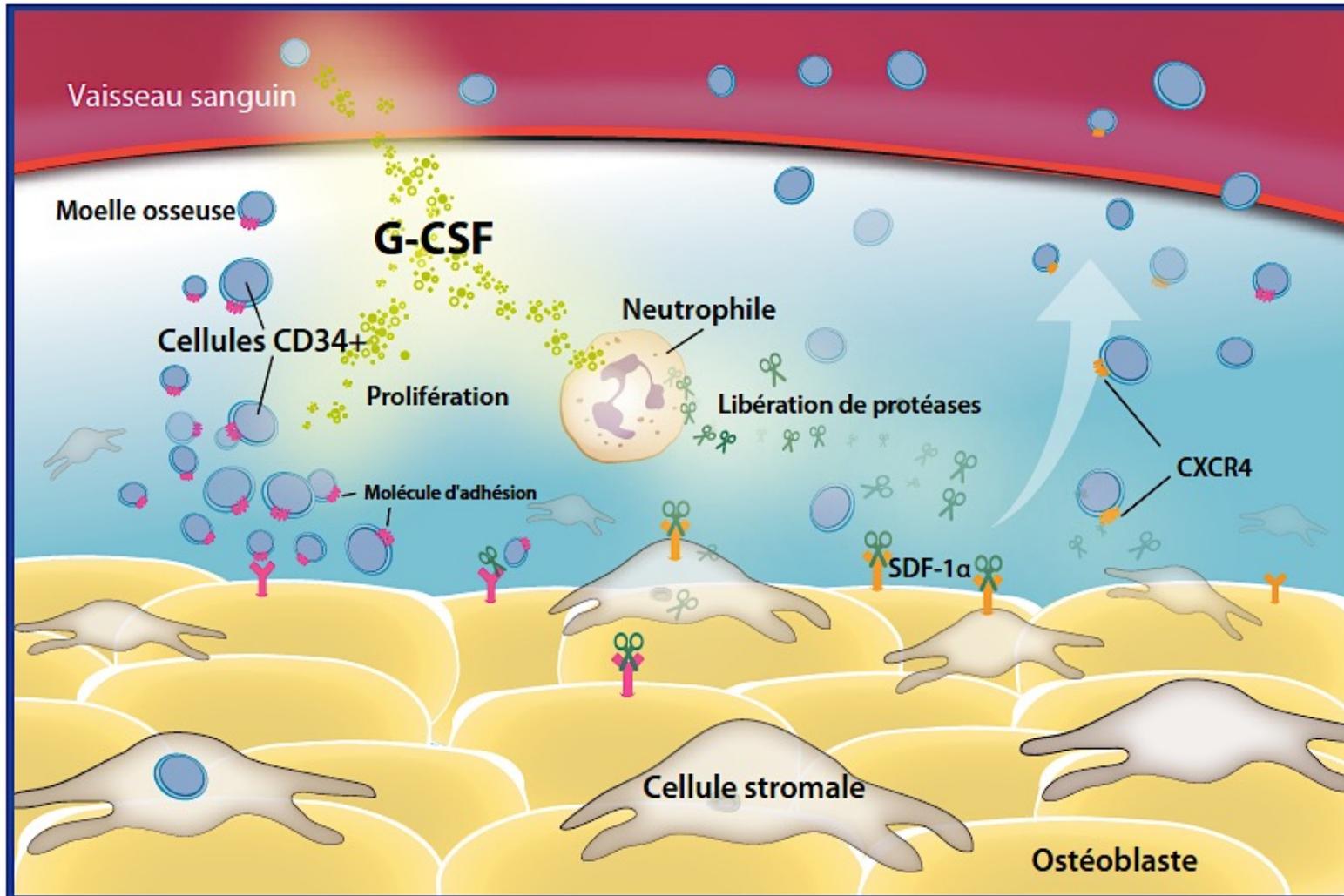
# Prélèvement de CSP

- <0.05% dans le sang circulant
- Nécessité d'une **mobilisation**
- Stratégie:
  - Facteur de croissance seul: G-CSF (Neupogen®, Granocyte®)
    - 10 µg/kg/j pendant 6 jours en sous-cutanée en 2 injections
  - Chimiothérapie + facteur de croissance : synergie d'action
    - 5 µg/kg/j, en sous-cutanée, débuté 24 h après la fin de la chimiothérapie
  - 1er recueil : J 4 puis J5 puis J6 éventuellement
  - Réalisés dans unités d'hémaphérèse thérapeutique
- En pratique
  - Surveillance sortie d'aplasie/dosage CD 34+ ( $>10 \cdot 10^6/l$ )
  - Prélèvement au niveau cathéter double voie
  - Passage du sang dans un kit de séparation par gradient de densité
  - Centrifugation et recueil des CMN
  - Reste de cellules réinjecté au patient
  - Traitement de 2 à 3 masses sanguines
  - Nombre moyen de recueils : 2 à 3
  - Seuil pour un greffon autologue correct : 3 à 5  $\cdot 10^6$  CD34/kg



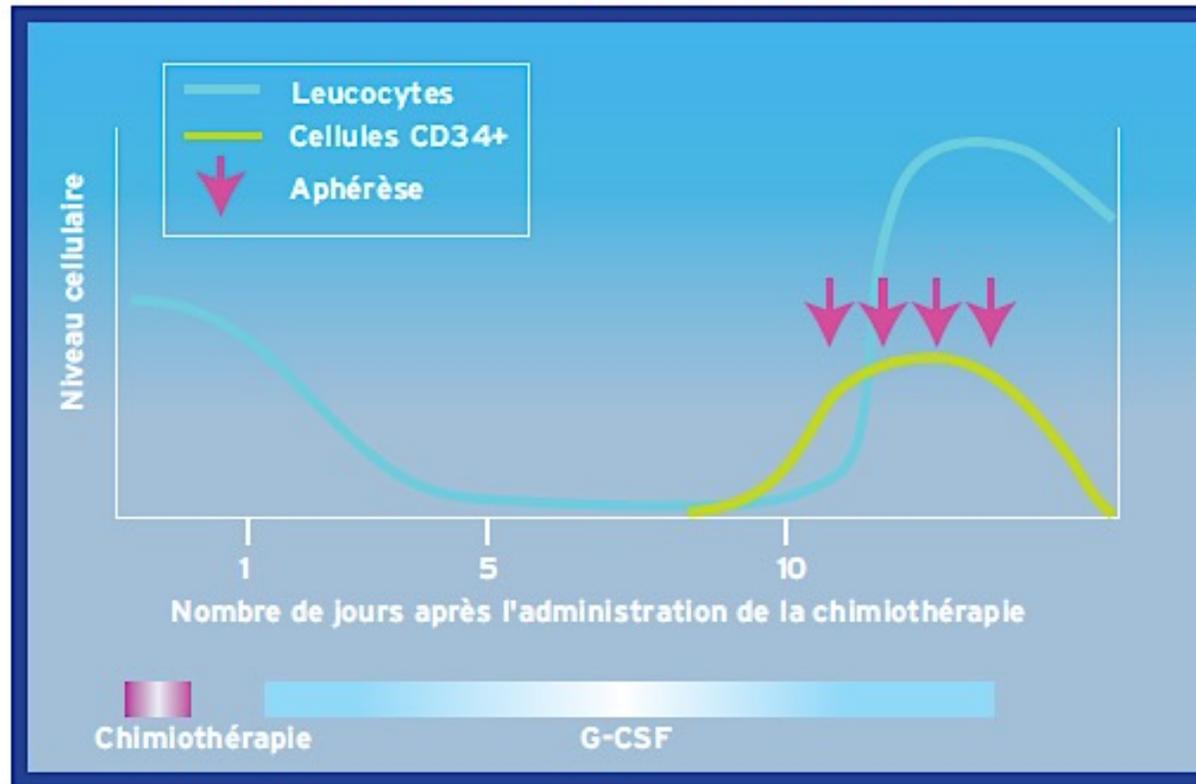
# Prélèvement de CSP

Figure 6. Mécanisme d'action du G-CSF<sup>43-46</sup>



# Prélèvement de CSP

Figure 7. Cinétique généralisée du leucocyte et de la cellule CD34+ Mobilisation dans le sang périphérique après une chimiothérapie et l'administration de cytokines

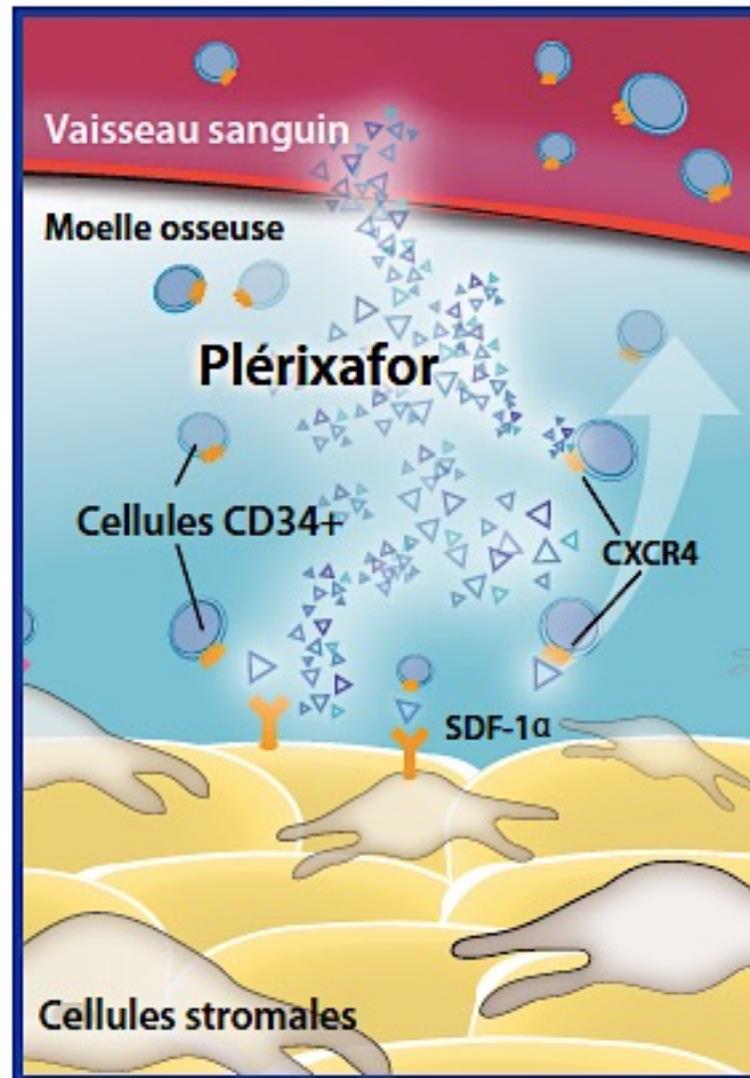


# Prélèvement de CSP

- **En cas d'échec de mobilisation**
- Risques de mauvaise réponse à la mobilisation
  - Importance cumulée des traitements antérieurs
  - Utilisation de certaines chimiothérapies (fludarabine...)
  - Pathologies (leucémies aiguës) et envahissement médullaire
  - Age du patient (> 50 ans)
- En cas d'échec ou de greffon insuffisant
  - Nouvel essai à la cure suivante
  - Antagoniste de CXCR4 (Plérixafor Mozobil®) associé au G-CSF
  - Prélèvement de MO

# Prélèvement de CSP

Figure 8. Mécanisme d'action du plérixafort<sup>57-61</sup>



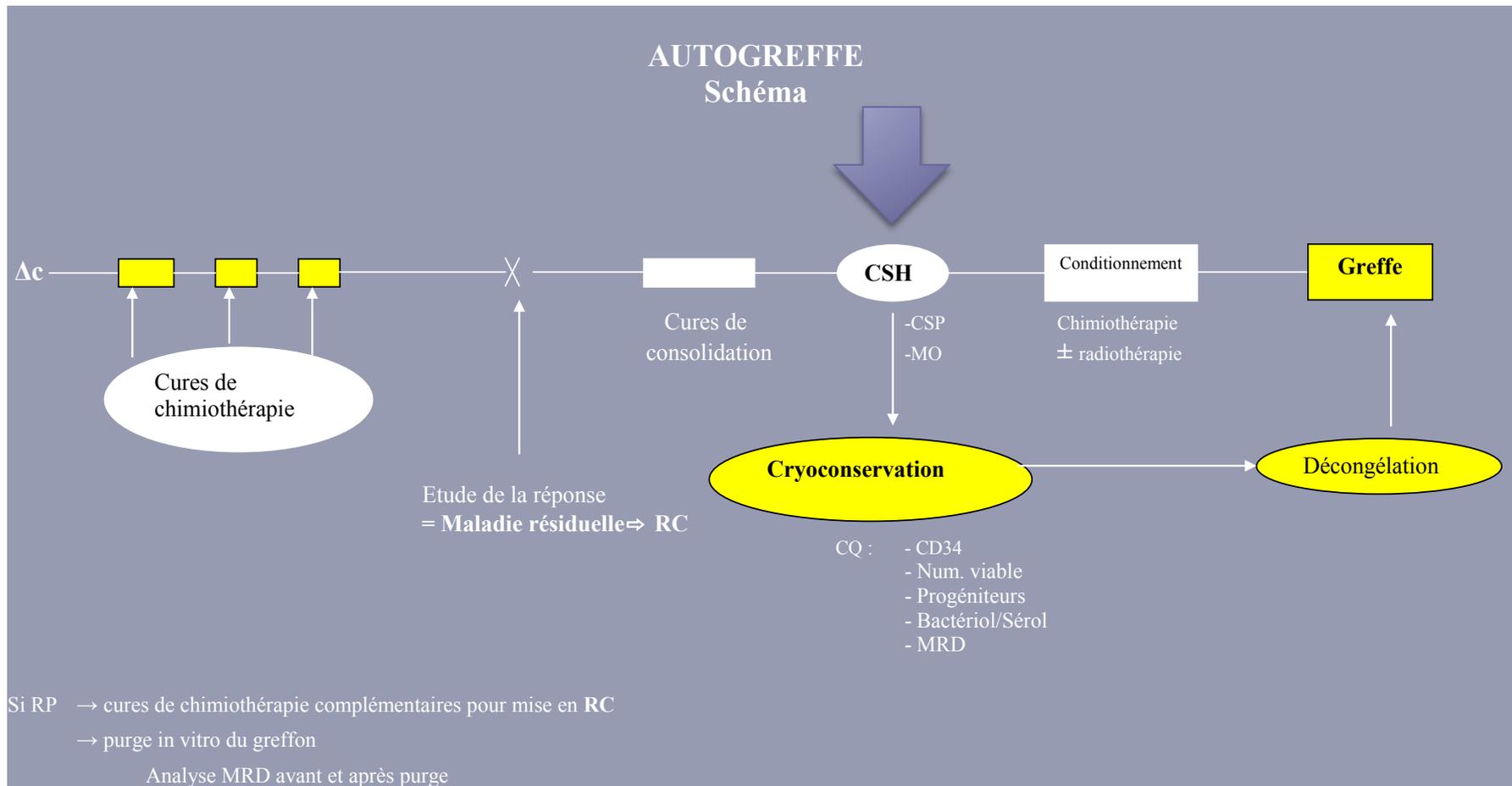
# Prélèvement de CSP

Méthode de collecte	Avantages	Inconvénients
Moelle osseuse	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Collecte unique</li> <li>• Mise en place spéciale de cathéter non requise</li> <li>• Utilisation des cytokines non requise</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pratiqué dans un établissement ayant une structure de soins intensifs en raison de l'anesthésie générale</li> <li>• Prise de greffe de neutrophiles et de plaquettes plus lente</li> <li>• Taux de morbidité et de mortalité plus élevés</li> <li>• Contamination du produit par les cellules tumorales potentiellement plus élevée</li> </ul>
Sang périphérique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anesthésie générale non requise et possibilité d'être effectuée en consultation externe</li> <li>• Prise de greffe de neutrophiles et de plaquettes plus rapide</li> <li>• Associé à des taux de morbidité et de mortalité inférieurs</li> <li>• Contamination du produit par les cellules tumorales potentiellement moins élevée</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La collecte peut durer plusieurs jours</li> <li>• Nécessite parfois la mise en place de cathéter à gros calibre et à double lumière pour la collecte</li> <li>• Les hémorragies, les embolies et les infections sont des complications possibles liées à l'insertion du cathéter veineux central</li> </ul>

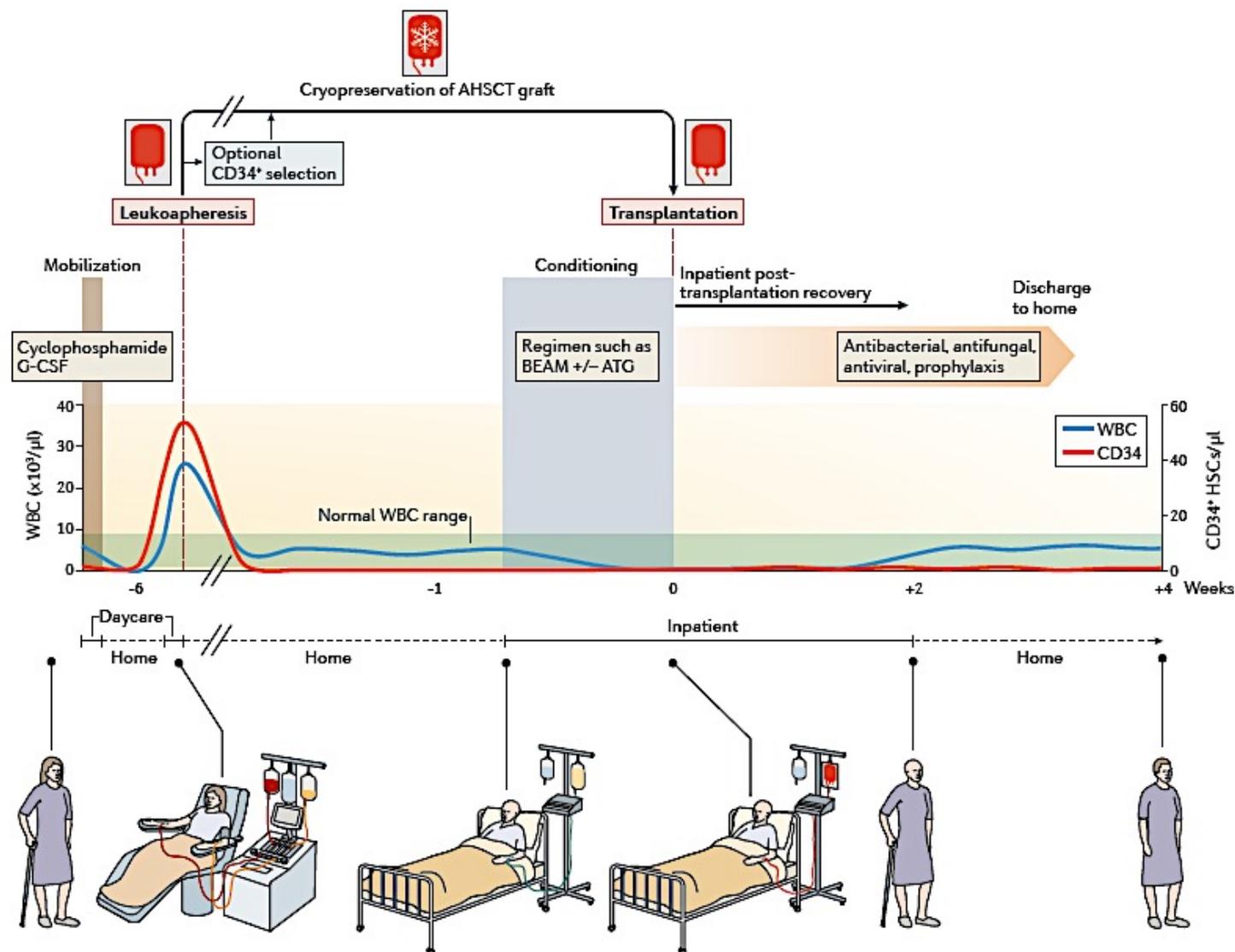
# Quand prélever les CSP?

- Si absence d'envahissement tumoral médullaire
  - prélèvement des CSH avant toute chimiothérapie
  - = greffon le plus riche possible
- Si envahissement tumoral médullaire
  - Contre-indication formelle de prélever des CSH en phase blastique
- Schéma de prélèvement
  - Mise en Rémission Complète (RC)
  - Cures de consolidation de chimiothérapie = Purge in vivo
  - Evaluation de la Maladie résiduelle
  - = cellules tumorales médullaires (limite de l'AG / ttt *ex vivo*)

# Quand prélever les CSP?



# Stratégie globale



## Les CQ réalisés sur les greffons hématopoïétiques

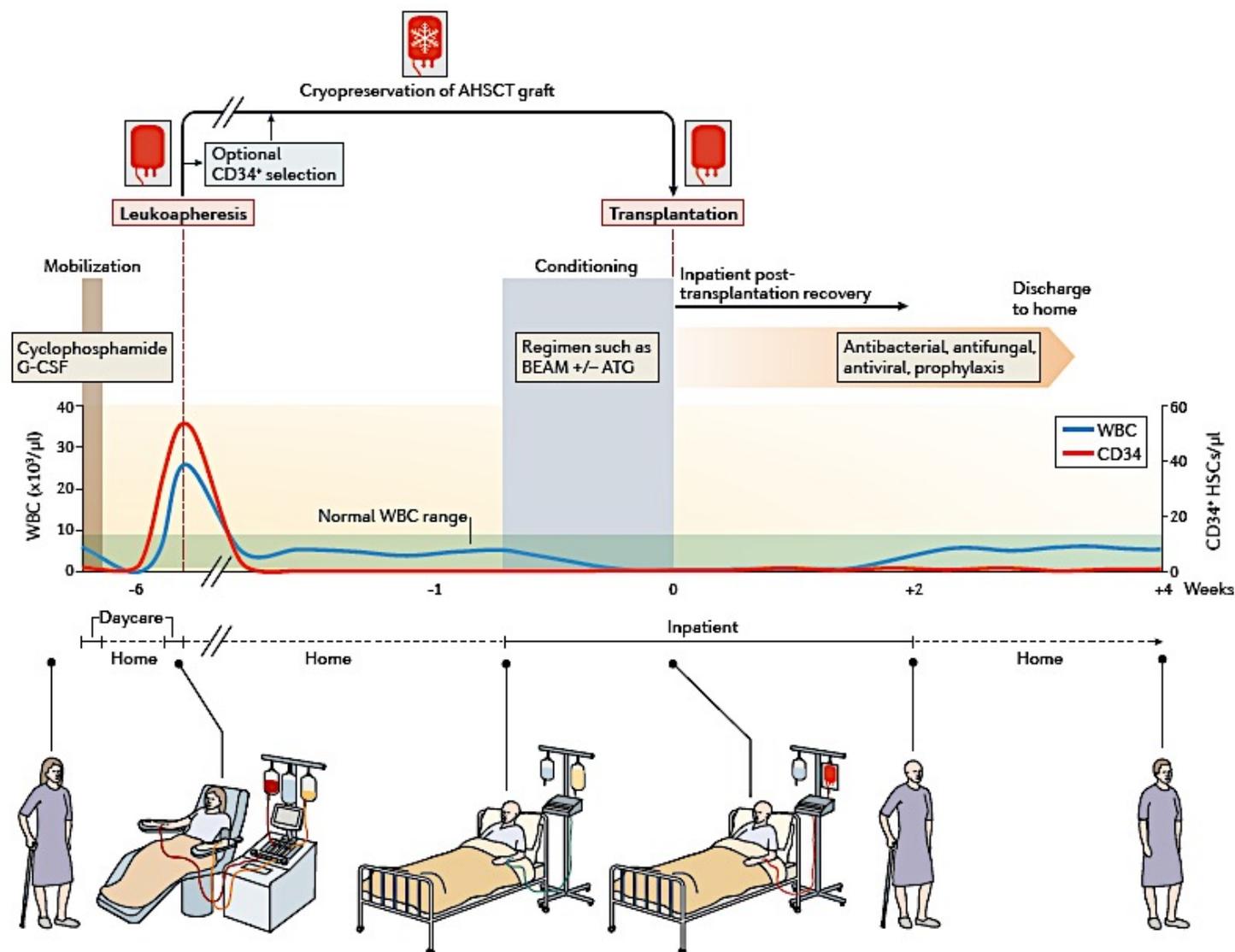
### Sécurité

- Marqueurs infectieux
- Contrôle microbiologique

### Efficacité

- Numérations cellulaires:
  - Cellules Nucléées Totales (CNT)
  - Cellules CD34/CD45+
- Titrage des progéniteurs hématopoïétiques

# Stratégie globale



# Conditionnement du patient

- Hospitalisation en secteur protégé
  - Chambres à air filtré
  - SAS – port de blouses et gants
- Prévention de la contamination microbienne endogène
  - Bains de bouche
  - Décontamination digestive
  - Prévention des infections herpétiques par l'utilisation d'Aciclovir
- Perfusion sur cathéter veineux central tunnelisé
- En cas de risque de maladie veino-occlusive
  - Utilisation de Busulfan dans le conditionnement
  - Prévention par héparinothérapie à dose préventive

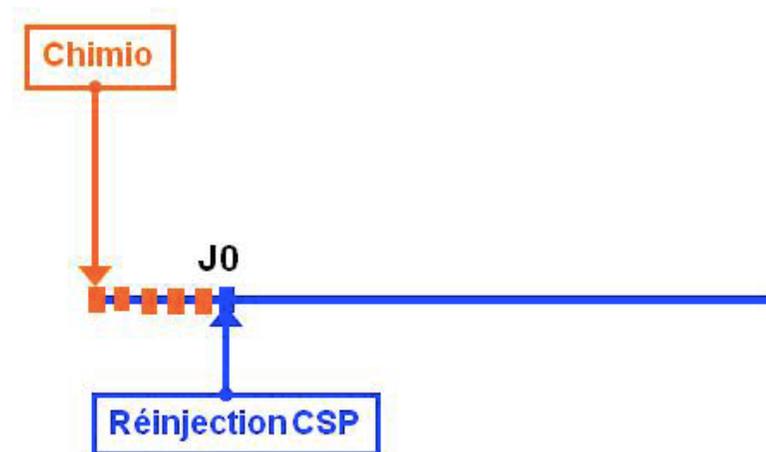


# Conditionnement du patient

- Traitement proprement dit
  - = intensification thérapeutique / chimiothérapie intensive
- Variable selon la pathologie
- Comporte toujours une ou plusieurs molécules de chimiothérapie +/- une irradiation corporelle totale ICT (TBI) de 2 à 12 Gy

# Déroulement du conditionnement

- Conditionnement de durée variable : début à J-8, J-5 ou J-2
- Autogreffe à J0 : réinjection en 30 à 45 min



# Réinjection et RH

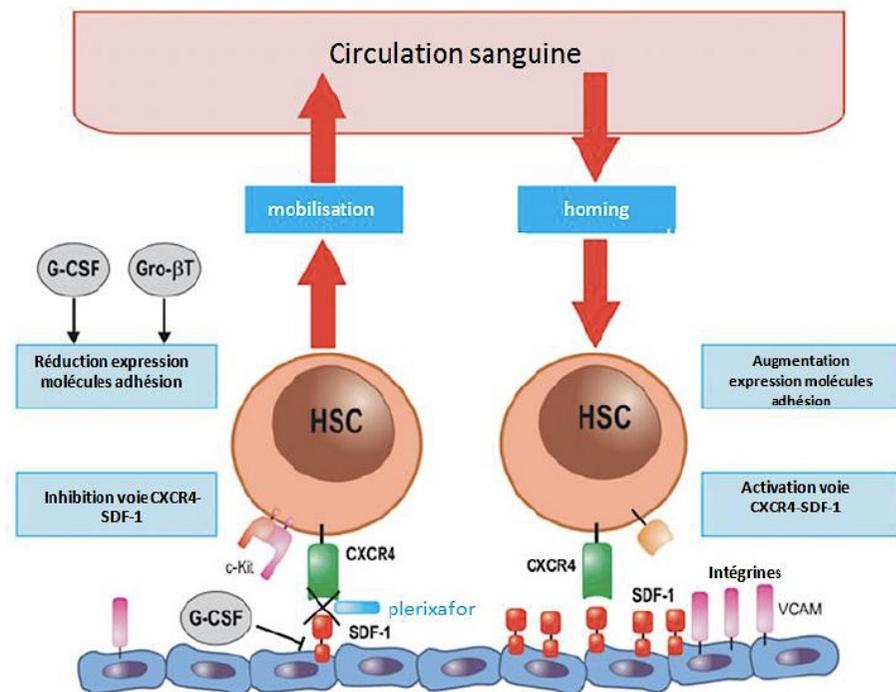
- Pré-médication
  - Anti-histaminique, anti-pyrétique
- Ligne IV équipée
- Surveillance ++

**Tableau 9. Complications associées à l'injection de cellules souches autologues<sup>1,2,16,82</sup>**

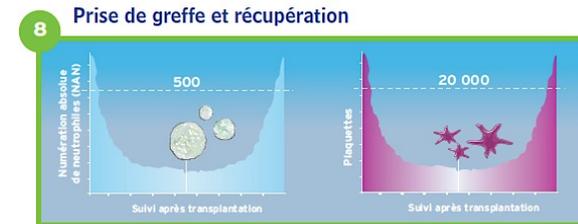
Effet indésirable	Signes et symptômes	Action corrective
Réaction contre le DMSO	<p><u>Fréquents</u> : nausées, vomissements, crampes abdominales, céphalée, arrière-goût d'ail</p> <p><u>Rares</u> : Hypotension, tachycardie, essoufflements, fièvre, complications neurologiques</p>	Traitement des symptômes
Oedème	Rétention hydrique, gonflement, prise de poids, hypertension artérielle	Diurétiques, restriction hydrique
Contamination du produit de cellules souches	Hypotension, tachycardie, essoufflements, fièvre, frissons, rigidités, hémoculture positive pour les pathogènes microbiens	Antibiotiques, soins intensifs

# Réinjection et RH

- Réinjection IV
- Recolonisation de la MO
- Phénomène de Homing
  - Rolling sur endothélium médullaire (sélectines)
  - Adhérence (intégrines)
  - Attraction par gradient de SDF-1 produit par le stroma
  - Transmigration vers le stroma médullaire



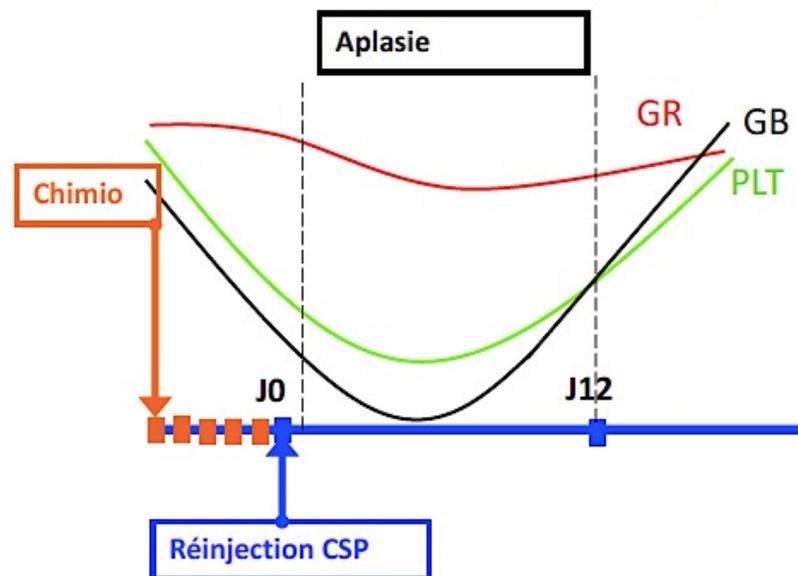
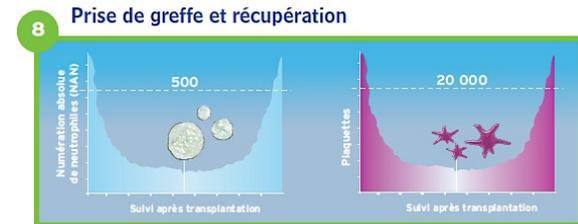
# Réinjection et RH



- Importance de la quantité de cellules CD34+ sur la vitesse de reconstitution de l'hématopoïèse
  - Spécification:  $\geq 2 \cdot 10^6$  CD34+/kg
- Récupération des PN neutrophiles ( $> 500/\text{mm}^3$ )
- Récupération des Plaquettes ( $> 20\ 000/\text{mm}^3$ )

# Réinjection et RH

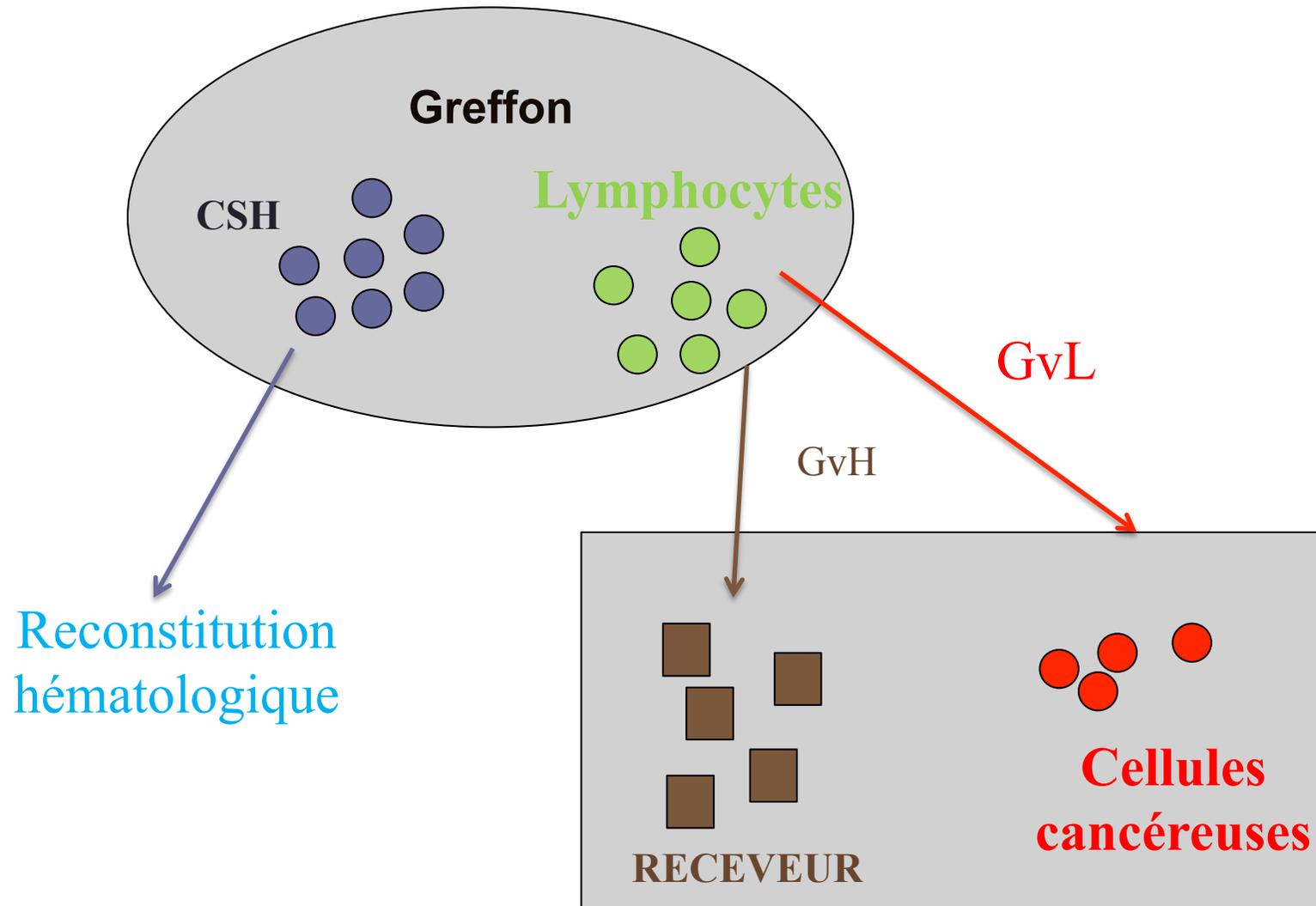
- Reconstitution hématopoïétique
  - PNN > 500/mm<sup>3</sup>
  - Plaquettes > 20 000/mm<sup>3</sup>
- 12 à 13 jours en moyenne



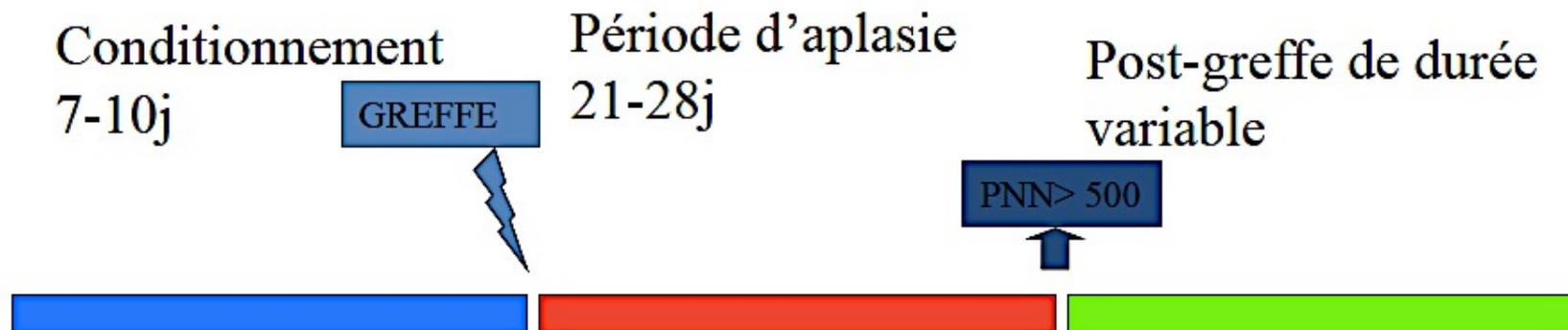
# L'allogreffe de CSH

- Définition ancienne de l'allogreffe
  - La greffe de CSH allogéniques permet de **remplacer** par des cellules hématopoïétiques normales (provenant d'un donneur sain) un tissu hématopoïétique déficient (DI) ou envahi par des cellules malignes (Hémopathies malignes)
- Aujourd'hui
  - **Immunothérapie** anti-tumorale
- Donneur ≠ Receveur
  - Apparentés
  - Non apparentés

# Définition



# Définition



## EII:

Nausées-  
vomissements

Fièvre/ allergies  
(SAL)

Convulsions

## EII: Toxicité ++

•Mucite

•Cystite hémorragique

•MVO

•Infections bactériennes  
et fongiques

## EII:

•GVH aigue et  
chronique

•Infections virales  
(CMV et EBV +++)

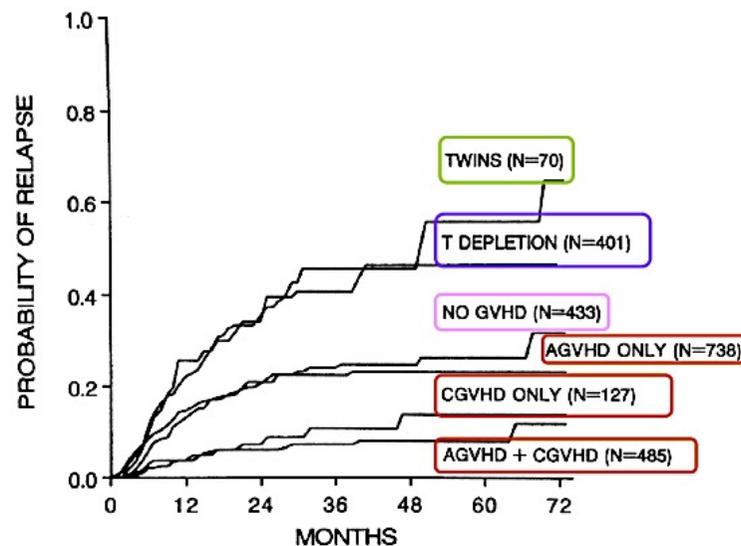
**Complications tardives ++**

**TRM: 20-30%**

# Définition

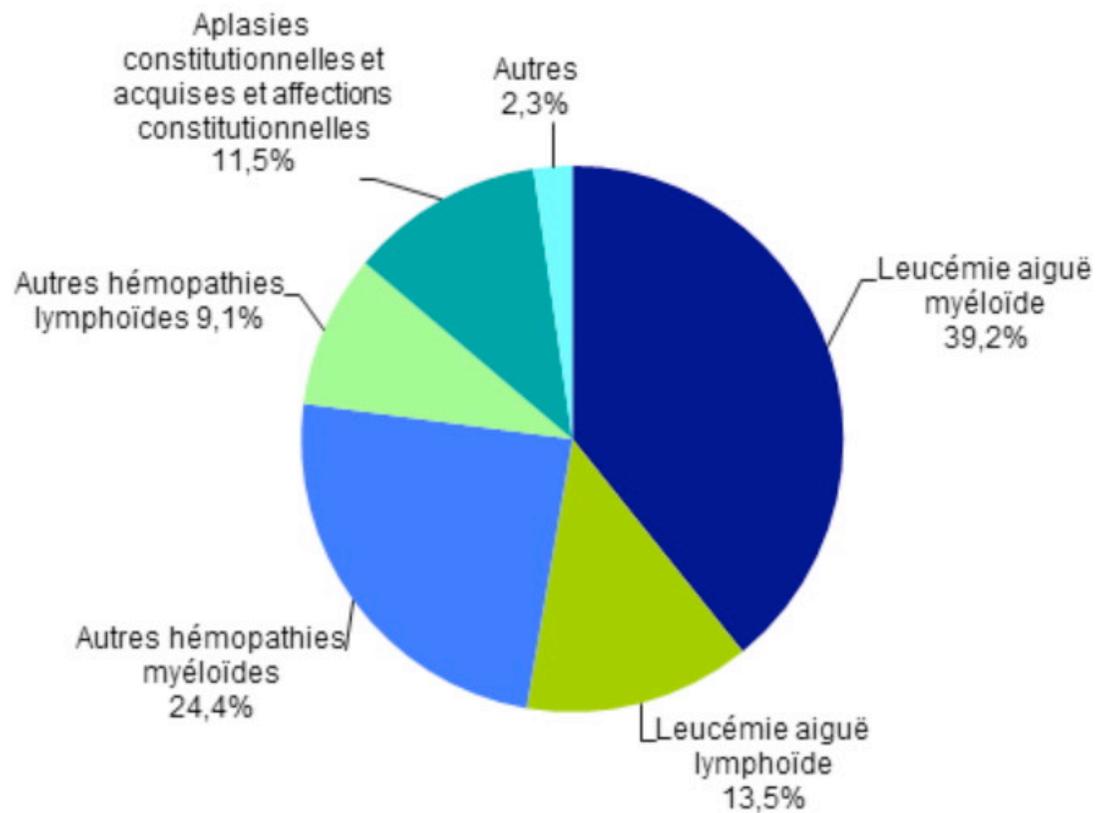
- **Immunothérapie**

- Risque de rechute réduit chez les patients ayant reçu des CSH allogéniques par rapport aux greffes de CSH syngéniques et autologues
- Risque de rechute diminué chez des patients ayant développés une GvH



- Effets bénéfiques des injections des lymphocytes du donneur (DLI) en cas de rechute (20 à 80% de réponse)

# Indications



\* Parmi les patients dont les données sont saisies dans ProMISe  
Source : Base ProMISe (extraction du 7 juin 2022)

# Source de CSH allogéniques

## SOURCES DE CSH

**MOELLE OSSEUSE**



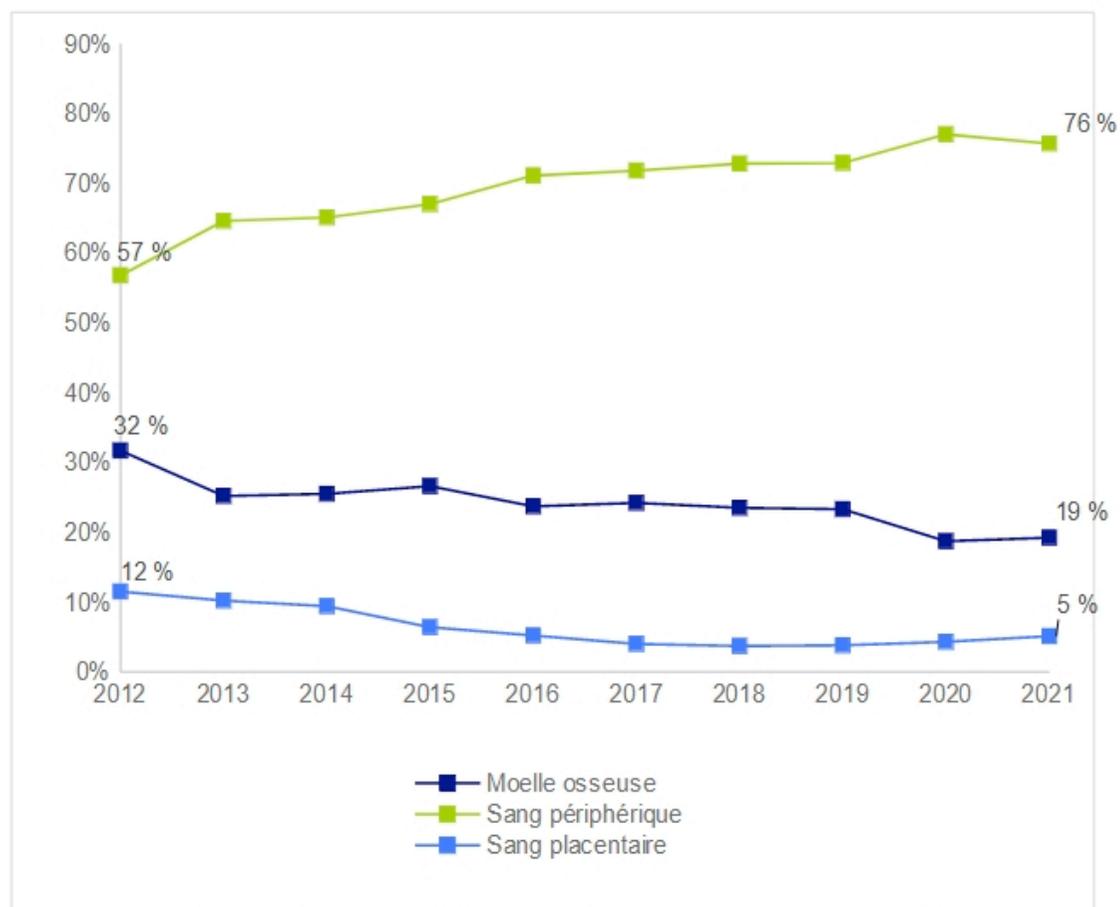
**CELLULES SOUCHES  
PERIPHERIQUES  
(CSP)**



**SANG  
PLACENTAIRE**



# Source de CSH allogéniques



Source : déclarations d'activité des centres de greffe de CSH

# Le Sang Placentaire

- = Sang de cordon/USP
- Contient des CSH
  - Première greffe de sang de cordon pour une anémie de Fanconi en 1989
- Utilisation **allogénique** exclusive
- Propriétés
  - CSH : nombre suffisant pour reconstituer les 3 lignées
  - Immaturité du système immunitaire
    - Réduction de l'incidence et de l'intensité de la GVHD.
  - Capacité de stimulation réduite (Ag HLA peu exprimés)
    - Diminution du risque de rejet
- Inconvénient
  - Quantité de cellules (CNT, CD34)

# Le Sang Placentaire



- Clampage du cordon
  - Au plus près de l'enfant avant de couper le cordon
  - Ponction de la veine ombilicale avant la délivrance du placenta (in utero)
  - (ponction ex utero possible aux USA)
- Volume minimum à collecter
  - 70ml : kit stérile
  - Anticoagulant : CPD
  - Volume médian : 80 +/- 20 ml
  - Durée : 10 minutes
- Acheminement à la Banque
  - Pour une congélation dans les 24 heures MAXI suivant le prélèvement



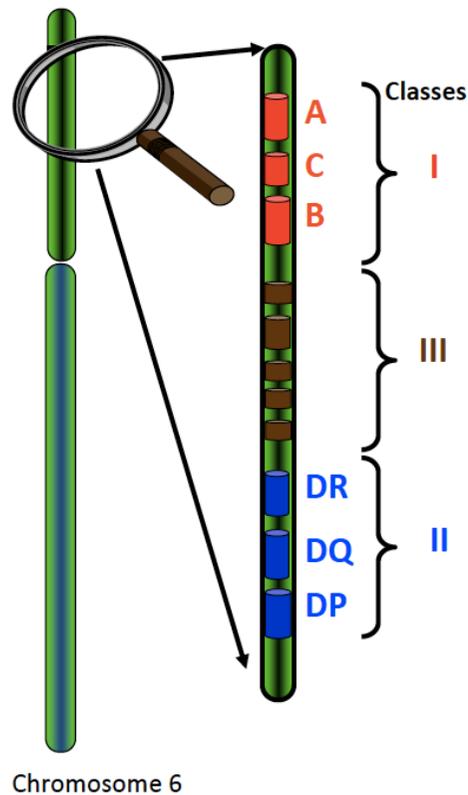
# Le Sang Placentaire

- Cordon ombilical clampé juste après la naissance puis ponction de la veine ombilicale
- Transfert dans une poche avec anticoagulant
- Cryopréservation sans purification préalable
- Banque de Sangs de Cordon ou cryoconservation comme don dirigé

# Le Sang Placentaire

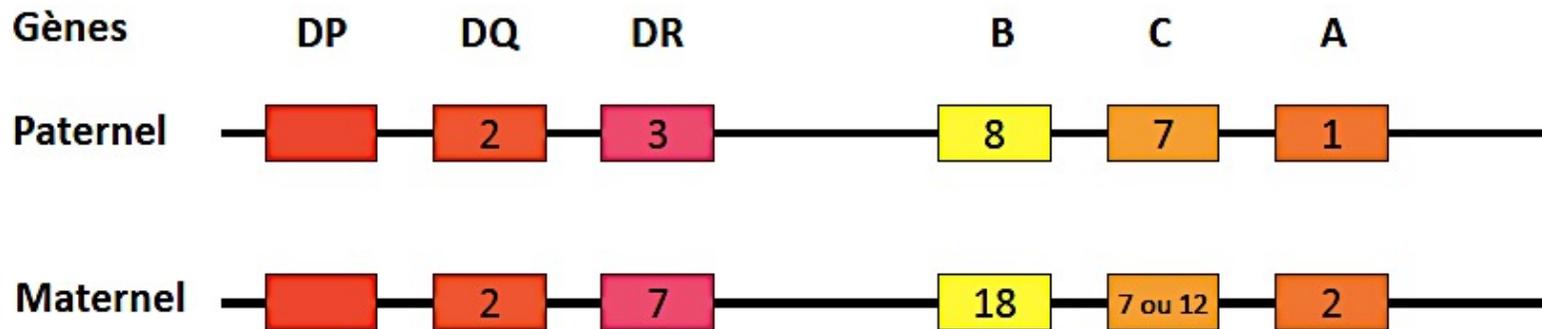
- Sang de cordon intra-familial
- Sang de cordon fichier
  - Non apparenté recensé sur un fichier de sang de cordons
  - Critères de sélection
    - Nbre de CNT :  $> 3 \cdot 10^7/\text{kg}$
    - HLA : identité 4/6
    - Groupes sanguins ABO identiques
    - CMV –
  - Doubles greffes de sangs placentaires

# Systeme HLA



- Systeme polygénique
- Notion d'haplotype: gènes portés sur un chromosome
- **Polymorphisme:** nombreux variants pour un gène (allèles) >11000

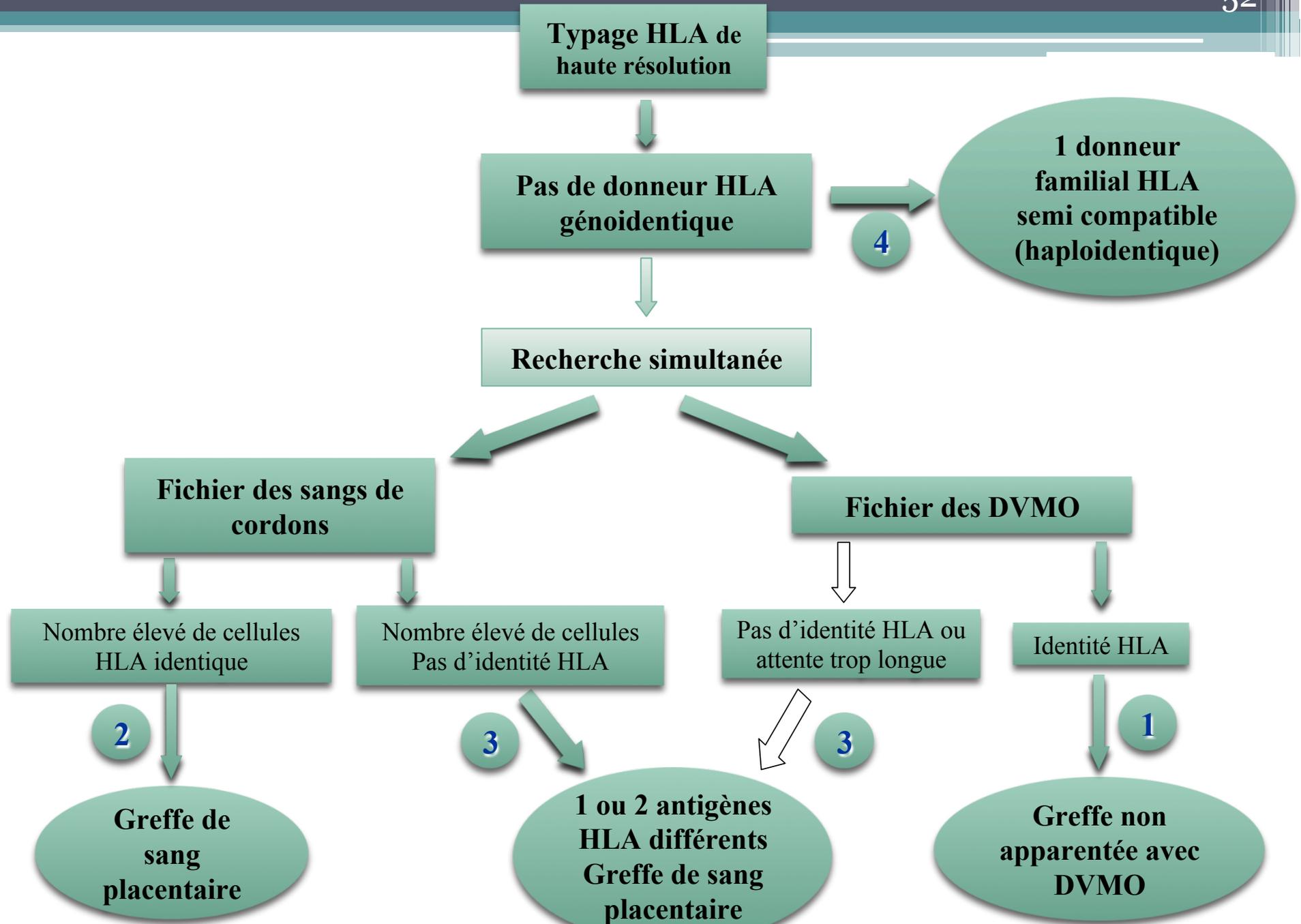
# Systeme HLA



- Transmission en bloc: 1 haplotype maternel et 1 haplotype paternel
- Conséquence: diversité intra familiale limitée
- HLA-DP: pas considéré en routine pour la sélection des donneurs: incompatibilité permissive
- Au total: 5 gènes x 2 = 10 gènes
- USP: compatibilité HLA moins stricte: HLA-A, -B et -DR: 3 gènes x 2 = 6 gènes

# Donneurs de CSH

- **Donneur Géno-identique**
  - Donneur intra-familial identique du point de vue des Ag HLA
  - 30 % des patients nécessitant une greffe de CSH.
- **Donneur Non Apparenté**
  - Donneur non apparenté recensé sur un fichier de DVMO ou Fichier de Sang de cordon
  - On recherche le donneur dont les Ag HLA sont les plus proches de ceux du malade. Critères de compatibilité différents pour MO ou CSP (10/10 ou 9/10) et le Sang de Cordon
  - Au mieux 75% de chance de trouver un donneur
- **Donneur Haplo-identique ou semi compatible**
  - Donneur intra-familial (père ou mère)
  - Priorité : différence HLA la plus faible possible

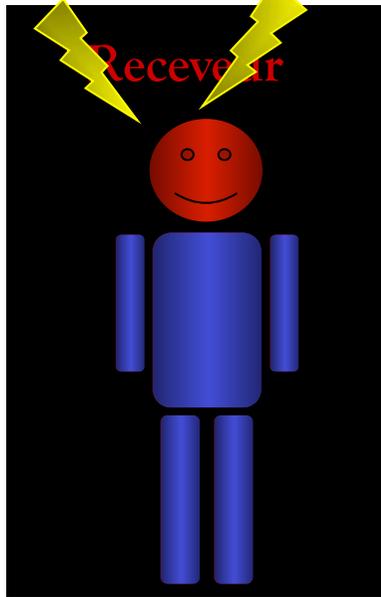


# Alloréactivité

- Evolution du concept de l'allogreffe de CSH
- Initialement :
  - Objectif : éliminer la moelle du Receveur afin d'éliminer la maladie.
  - = Conditionnements MYELOABLATIFS
  - CSH = support hématopoïétique sain
  - Complications :

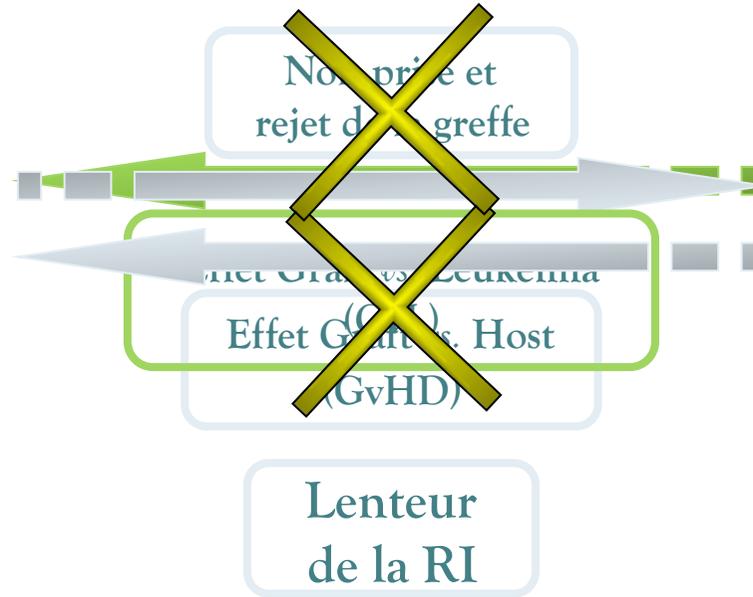
**Toxicité du conditionnement myéloablatif +++**

Traitement IS  
+/- déplétion T *in vivo*  
Conditionnement

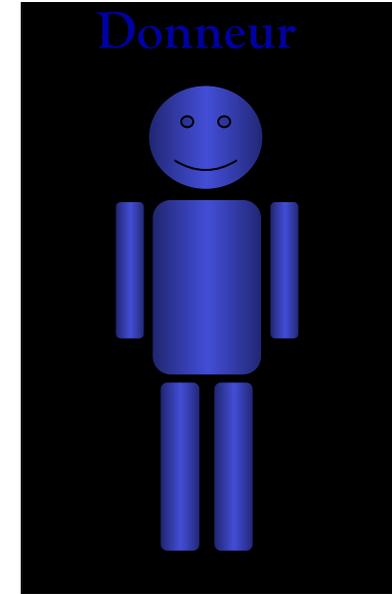


Reconstitution hématopoïétique à partir des cellules souches du greffon

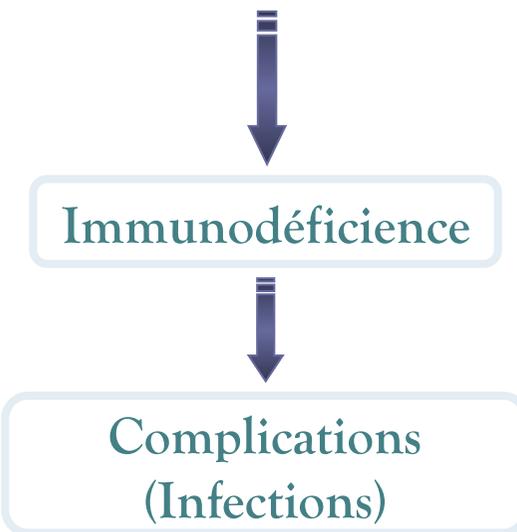
### Allogreffe de CSH



Déplétion T du greffon  
(*ex vivo*)



Compatibilité HLA



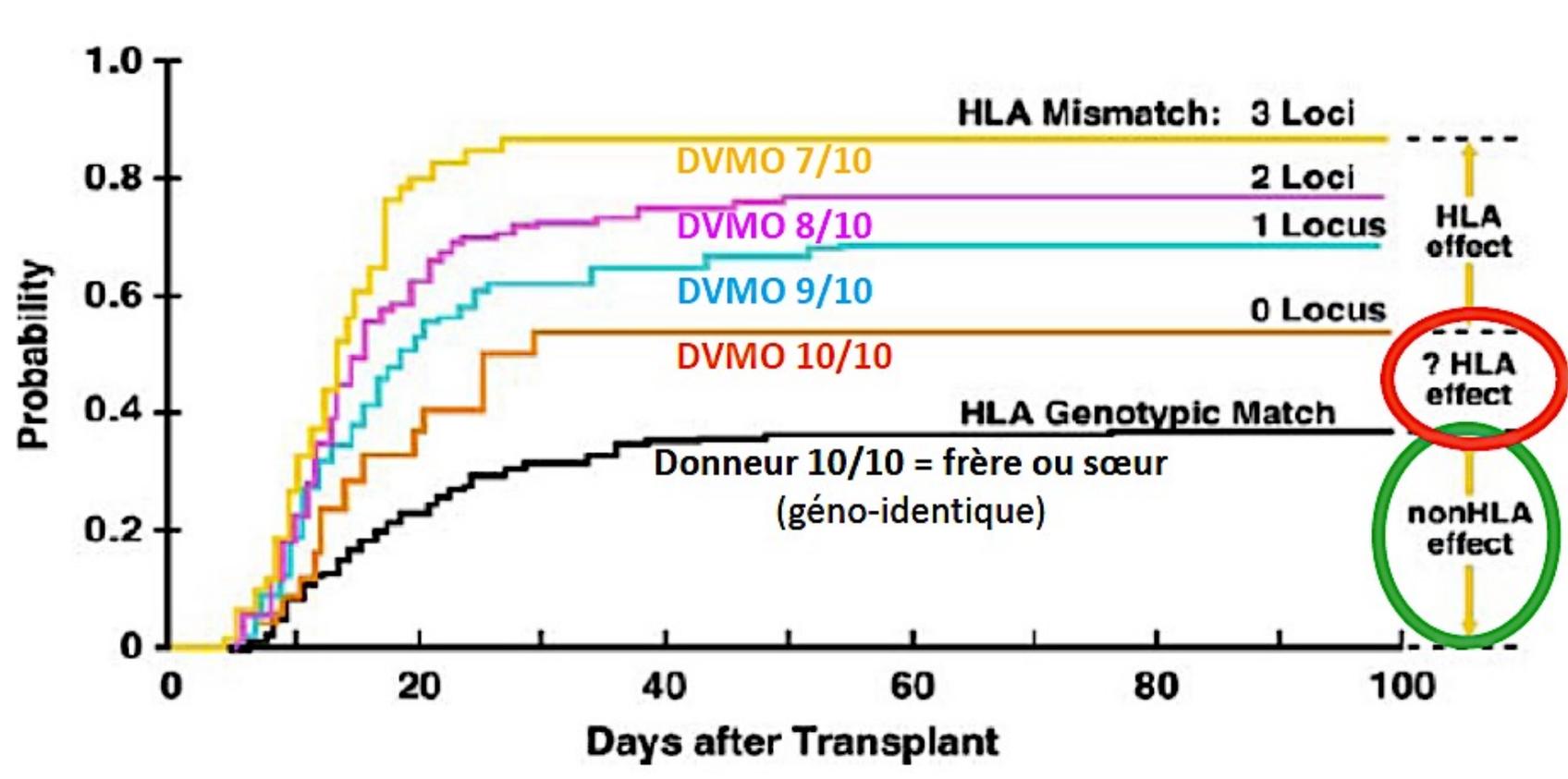
# Alloréactivité

- A partir de 1998 :
  - Objectifs : Favoriser l 'effet thérapeutique du greffon (effet GvL)
  - Et diminuer la toxicité du conditionnement.
  - = Conditionnements NON MYELOABLATIFS
  - Le conditionnement devient immuno-modulateur afin d 'instaurer une tolérance vis à vis du greffon

**Le Rejet, la GvH et l 'effet GvL relèvent des mécanismes d'alloréactivité**

# Alloréactivité

## Incidence GvH



# Alloréactivité: Receveur vers greffon = Le Rejet

- Définition: Les CSH injectées ne parviennent pas à s'établir de façon permanente chez le receveur
- Prévention : conditionnement du receveur avant allogreffe

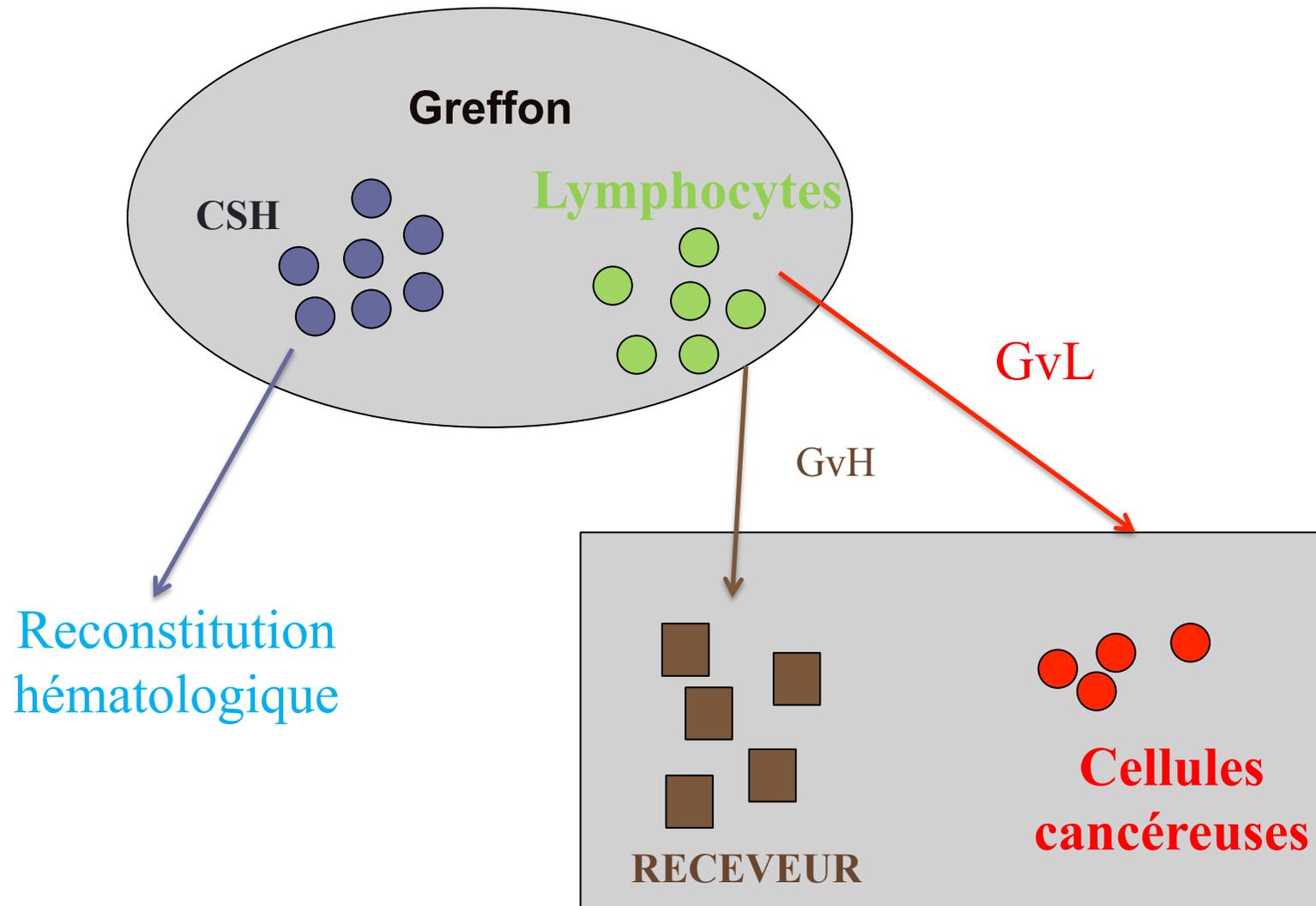
	CONDITIONNEMENTS MYELOABLATIFS (MA)	CONDITIONNEMENTS NON MYELOABLATIFS (NMA)
OBJECTIFS	Détruire cellules malignes résiduelles Immunosuppression R (Rejet) Créer un Espace libre	Induction d'une <b>TOLERANCE</b> <b>immunologique</b> du R vis-à-vis du Greffon Favoriser effet GvL Prophylaxie allégée de la GvH
STRATEGIES	ICT (TBI) Chimiothérapie Immunosuppresseurs (SAL, Campath..)	Fludarabine SAL ICT ou Busulfan faible dose
CRITERES DE CHOIX	Pathologie Age : <b>&lt; 50 ans</b> Traitement des cellules	Greffe à tout âge Moindre toxicité immédiate et à long terme
INCONVENIENTS	<b>TOXICITE :</b> <b>Destruction cellulaire</b> , Perte de cheveux, Risques pour Fertilité, Retard de croissance, risque de cancers secondaires....	Chimérisme post greffe pouvant être partiel

# Chimérisme



- Coexistence de deux populations de cellules
- Étudiée dès J30
- Idéalement : chimère 100% donneur

# Alloréactivité: Greffon vers le receveur = La GvH



# Alloréactivité: Greffon vers le receveur = La GvH

- Définition
  - La réaction des lymphocytes T immunocompétents du greffon contre les tissus du receveur (alloréactivité).
  - = réaction « miroir » du rejet
- GvH aiguë
  - survient dans les 3 premiers mois qui suivent l'allogreffe et atteint principalement la peau, le tube digestif et le foie
  - Classification de Glucksberg
  - Gradation de la GVH en fonction du nombre d'organes atteints et de la gravité d'atteinte de chaque organe

# Alloréactivité: Greffon vers le receveur = La GvH



Stade	Peau (90%) Erythème	Foie (<30%) Bilirubine	Intestin (30 à 50%) Diarrhée
1	< 25 % de la surface corporelle	34 - 50 $\mu\text{mol/l}$	> 500 ml/jour ou nausée, anorexie ou vomissement avec confirmation histologique
2	25 % à 50 % de la surface corporelle	50 - 100 $\mu\text{mol/l}$	> 1000 ml/jour
3	> 50 % de la surface corporelle	100 - 250 $\mu\text{mol/l}$	> 1500 ml/jour
4	Erythrodermie généralisée avec formation de bulles et desquamation	> 250 $\mu\text{mol/l}$	> 1500 ml/jour + douleurs abdominales +/- iléus +/- AEG

# Alloréactivité: Greffon vers le receveur = La GvH

- Définition
  - La réaction des lymphocytes T immunocompétents du greffon contre les tissus du receveur (alloréactivité).
  - = réaction « miroir » du rejet
- GvH aiguë
  - survient dans les 3 premiers mois qui suivent l'allogreffe et atteint principalement la peau, le tube digestif et le foie
  - Classification de Glucksberg
  - Gradation de la GVH en fonction du nombre d'organes atteints et de la gravité d'atteinte de chaque organe
  - Peut être persistance ou de survenue tardive > 100 jours
- GVH chronique
  - Pas de limite de temps et est multisystémique.
- Conditions de développement
  - Le greffon contient des cellules immunocompétentes
  - Le R exprime des antigènes tissulaires absents chez le D
  - Le R est incapable de déclencher une RI pour rejeter les cellules du D

# Alloréactivité: Greffon vers le receveur = L'effet GvL

- Définition
  - La réaction des lymphocytes T immunocompétents du greffon contre des antigènes portés par les cellules leucémiques ou tumorales (alloréactivité)
  - = réaction pas toujours dissociable de la GvH
- Découverte
  - Greffes syngéniques, T-déplétées, DLI
- Antigènes concernés :
  - Ag exprimés uniquement par les cellules leucémiques peptides issus de
    - protéines de fusion (ex : LMC)
    - protéines codées par des gènes mutés
    - protéines issues de gènes surexprimés
  - Ag mineurs d'Histocompatibilité
    - ces antigènes sont dérivés des protéines intra-cellulaires, c'est à dire des protéines du soi qui sont dégradées et présentées par les antigènes HLA de classe I et II.

# Alloréactivité: Greffon vers le receveur = L'effet GvL

- Ag mineurs d'histocompatibilité

<b>HA1</b>	<b>exp par tissus hématopoïétiques</b>
<b>HA2</b>	<b>exp par tissus hématopoïétiques</b>
<b>HA3</b>	<b>distribution étendue</b>
<b>HA4</b>	<b>distribution étendue</b>
<b>HA5</b>	<b>exp par tissus hématopoïétiques</b>
<b>H-Y</b>	<b>chez l'homme uniquement</b>

- HA1 et HA2 = très bons candidats
  - Particulièrement exprimés par les cellules leucémiques
  - Non exprimés sur les tissus

# Alloréactivité: Greffon vers le receveur = L'effet GvL

- Suivi de l'effet GvL
  - Maladie résiduelle
  - Chimérisme (sang et MO)
- Approches thérapeutiques non spécifiques
  - Arrêt du traitement IS chez les malades à haut risque de rechute et qui n'ont pas fait de GvH
  - Injection de lymphocytes du Donneur (DLI)

# Complications infectieuses

- Déficit immunitaire cellulaire et humorale
  - Reconstitution lymphocytaire T CD8, CD4 et B lente
  - Bactériennes
  - Virales
  - Fongiques et parasitaires
- 
- Prophylaxies anti-infectieuses
  - Vaccination post greffe à partir de J90

# Conclusion

- Effet bénéfique GvL
  - Allogreffe de CSH = Immunothérapie
  - Pas toujours dissociable de l'effet GvH
  - Sensibilité à l'effet GvL différente selon le type de leucémie (LMC >> LAM >> LAL)
- Immunodépression profonde
  - Causes : conditionnement, GvH, traitement de la GvH
  - Attente de la reconstitution immunitaire
  - Propice au développement d'infections, cause mortalité
- Deux problèmes majeurs
  - GvH
  - Infections liées au déficit immunitaire profond

# Conclusion

## Autogreffe de CSH

- Donneur et receveur : **même patient**
- Conditionnement :  
intensification thérapeutique
- **Aplasie profonde non prolongée**
- **Peu de complication infectieuse**
- Pas d'alloréactivité : **pas de GVH**

**Le greffon est un support  
de traitement**

## Allogreffe de CSH

- Donneur et receveur **différents**
- Donneur sain
- Conditionnement myélo-ablatif  
ou d'intensité réduite
- **Aplasie profonde et prolongée**
- **Complications infectieuses**
- Allo-réactivité: **maladie du  
greffon contre l'hôte (GVH)**

**Le greffon est le traitement**