

	DOCUMENT INFORMATIF : NOTE D'INFORMATION : LA GREFFE ALLOGENIQUE DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES		7120-DI-OPC- PRG-066
	Processus : Prise en charge du patient – Planification - Programmation Rubrique de classement Intranet : onglet Pôles/Direct°, Pôle de Cancérologie	Page 1 / 9	Version n°1 Mise à jour le 15/11/2006

INTRODUCTION

La greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques est un traitement à visée curatrice de votre maladie mais elle entraîne des risques et des contraintes qu'il est nécessaire de vous expliquer. L'équipe médicale qui vous propose cette stratégie thérapeutique a mesuré d'un côté le bénéfice que vous pouvez en tirer et de l'autre les risques que vous pouvez courir. Elle a décidé de manière collégiale que ce choix est le meilleur pour vous. Mais, après avoir lu cette fiche d'information et après en avoir discuté avec vos médecins et vos proches, vous pouvez renoncer à cette option thérapeutique. L'équipe médicale qui vous l'a proposé utilisera alors une autre stratégie thérapeutique.

1. LA MOELLE OSSEUSE

La moelle osseuse est le lieu où sont fabriquées les cellules du sang : globules rouges, globules blancs et plaquettes. C'est un liquide contenu dans tous les os du corps. Il ne faut pas la confondre avec la moelle épinière qui est la réunion de tous les nerfs qui descendent du cerveau à travers la colonne vertébrale pour commander aux muscles.

La moelle osseuse contient les progéniteurs (parents) des cellules du sang. L'ensemble de ces cellules dérive de cellules mères qu'on appelle les cellules souches hématopoïétiques (CSH). Ces cellules sont capables de fabriquer toutes les lignées (familles) de globules. L'ensemble du processus de la fabrication s'appelle l'hématopoïèse. L'hématopoïèse est un phénomène physiologique indispensable car les globules du sang ont une durée de vie limitée, il faut donc en permanence que la moelle osseuse compense la mort des éléments du sang par une production équivalente. Pour éviter l'épuisement de la moelle osseuse, les CSH sont capables d'auto renouvellement.

Les globules rouges

Ils contiennent l'hémoglobine qui est responsable de la couleur du sang. Le rôle de l'hémoglobine est de transporter l'oxygène dans tous les tissus de l'organisme qui en ont besoin. Le manque de globules rouges s'appelle l'anémie. Il entraîne une pâleur et une fatigue. Dans les formes les plus graves, il entraîne des manifestations liées au manque d'oxygène au niveau de certains tissus clés comme le cœur et le cerveau.

Les globules blancs

Il en existe plusieurs types, les polynucléaires, les lymphocytes et les monocytes. Leurs fonctions sont multiples et différentes d'un type de cellules à l'autre. Cependant, globalement, les globules blancs sont chargés de la défense de l'organisme contre les agressions, en particulier contre les infections (bactériennes, virales, ou fongiques). Les lymphocytes sont des cellules de fonctionnement complexe. Une variété de lymphocytes appelée lymphocytes T est « éduquée » pour reconnaître et détruire les cellules qui n'appartiennent pas à l'organisme dans lequel elle est développée. Les lymphocytes T peuvent ainsi jouer un rôle dans la défense anti tumorale mais aussi dans les phénomènes de compatibilité complexe qui permettent les greffes.

Le manque de globules blancs (ou leucopénie) entraîne principalement un risque infectieux. Le manque de polynucléaires (neutropénie) entraîne principalement un risque d'infection bactérienne ou fongique. Le manque de lymphocytes (lymphopénie) entraîne surtout un risque d'infection virale.

Les plaquettes

Les plaquettes ont pour principale fonction d'empêcher les saignements. Elles jouent un rôle essentiel dans la formation du caillot qui se forme après une blessure. Le manque de plaquettes entraîne un risque d'hémorragie.

II. LES PRINCIPES GENERAUX DE LA GREFFE DE CSH

Le principe général de la greffe de CSH est de remplacer l'hématopoïèse provenant de la moelle du patient par l'hématopoïèse provenant d'un donneur sain. Il existe plusieurs moyens pour obtenir ce résultat.

II.1. Le traitement de préparation à la greffe allogénique de CSH

Deux grands types de traitement de préparation (ou traitement de conditionnement) peuvent être proposés.

Le conditionnement standard ou myéloablatif

Le but de ce traitement de conditionnement est de détruire toutes les cellules de la moelle osseuse y compris les CSH parce qu'elles sont susceptibles d'être concernées par la maladie que l'on souhaite traiter. Ce traitement détruit également le système immunitaire du patient et facilite donc la prise du greffon : les lymphocytes T du patient pourraient reconnaître les CSH du donneur comme étrangères et les rejeter, leur destruction par le traitement de conditionnement évite cette complication.

Ce traitement de conditionnement repose sur une chimiothérapie intensive faite pendant plusieurs jours consécutifs avant la greffe proprement dite. Il peut aussi associer une chimiothérapie et une irradiation du corps entier. Les risques liés à ce traitement font qu'il n'est généralement pas proposé après 55 ans.

Le conditionnement atténué ou d'intensité réduite (mini allogreffe)

Le principe de ce type de traitement de conditionnement n'est plus de détruire totalement la moelle osseuse du patient mais d'inhiber son système immunitaire pour permettre la prise du greffon. Il repose sur des chimiothérapies immunosuppressives mais administrées à doses moins fortes que dans les traitements de conditionnement myéloablatif. Ce type de traitement est mieux supporté par le patient et peut donc être administré au-delà de 55 ans et jusqu'à l'âge de 65 ans. Par rapport au conditionnement myéloablatif il comporte cependant plus de risques d'échec de la greffe et plus de risques de rechute puisque la totalité des cellules de la moelle malade n'a pas été détruite.

II.2. Le Greffon

Il existe plusieurs types de greffon permettant la greffe de CSH. Le choix du greffon revient à l'équipe médicale. Il repose sur deux principes :

- apporter suffisamment de CSH pour permettre la prise de greffe (le nombre de CSH à apporter dépend en partie du poids du patient),
- il doit respecter au maximum la compatibilité entre donneur et receveur. Les greffes d'organes sont soumises au risque de rejet de l'organe du donneur par les lymphocytes T du receveur. Dans le cas de la greffe de CSH le problème est encore plus difficile parce que les CSH du donneur contiennent des lymphocytes T qui peuvent reconnaître les cellules et les tissus de l'organisme receveur comme différents de ceux de l'organisme donneur. Cette réaction qui est l'inverse du rejet s'appelle la réaction du greffon contre l'hôte et est souvent appelée GVH (pour les initiales des mots anglais Graft Versus Host). Les lymphocytes T sont capables de reconnaître des motifs situés à la surface des cellules

étrangères (ou antigènes). Ces antigènes appartiennent à des systèmes de compatibilité. Le plus important pour la greffe est le système HLA (pour Human Leukocyte Antigen), le système HLA est un système complexe qui constitue en quelque sorte une carte d'identité de l'être humain. En raison de sa complexité et du très grand nombre de combinaisons possibles, la chance statistique de trouver un donneur identique dans ce système en dehors de la famille est très faible. Mais le système HLA est transmis génétiquement et en fonction des lois de la génétique, le frère ou la sœur d'un patient a une chance sur quatre d'être identique. Sauf exception, les parents d'un patient ne peuvent pas lui être identiques (on ne ressemble que pour moitié à chacun de ses parents).

Donneur familial HLA identique

La recherche d'un donneur de CSH commence toujours par « le » typage HLA du patient et se poursuit par le typage HLA de ses frères et/ou sœurs. Actuellement ce typage très précis porte sur 5 motifs ou antigènes provenant du père et 5 motifs ou antigènes provenant de la mère. Un frère ou une sœur est identique au patient (génénoïdique) lorsqu'on retrouve les 10 mêmes motifs ou antigènes chez lui et chez le patient. Le typage se fait par une simple prise de sang. Si un seul des motifs ou antigènes est différent, le risque de rejet (par le rejet des CSH du greffon par les lymphocytes du donneur) ou de GVH (rejet du receveur par les lymphocytes du greffon) est plus élevé.

Pour les patients qui n'ont pas de fratrie ou qui dans leur fratrie n'ont pas de donneur HLA identique, il existe plusieurs autres possibilités :

Donneur HLA identique non familial

En France et dans beaucoup d'autres pays qui font des greffes de CSH, une banque de donneurs volontaires a été mise en place. Ainsi, des millions de donneurs potentiels sont enregistrés sur des fichiers nationaux. La coopération internationale a permis la connexion de ces fichiers et a ainsi augmenté la chance statistique de trouver un donneur HLA identique non familial (phénoïdique) pour un patient qui n'aurait pas de donneur familial HLA identique. Le typage précis des 10 motifs antigéniques nécessaires pour établir la compatibilité n'a pas été réalisé sur tous les donneurs potentiels. Ceci explique qu'avant d'affirmer qu'un patient a quelque part dans le monde un donneur HLA identique, il faut souvent plusieurs semaines pour réaliser par étapes successives l'ensemble des typages nécessaires. Cette période de recherche d'un donneur est source d'angoisse. On ne peut prédire sa durée ni même être sûr de trouver un donneur identique.

Donneur familial non HLA identique

En cas d'absolue nécessité on peut utiliser les CSH d'un donneur familial malgré une ou plusieurs différences dans le système HLA. Ces greffes sont généralement plus difficiles en raison d'un risque accru de rejet ou de GVH.

Les greffes de sang de cordon

Le sang du cordon fœtal est très riche en CSH. De plus, le tissu hématopoïétique contient des lymphocytes qui n'ont pas été « éduqués » et le risque de GVH est donc en théorie diminué. Cependant le nombre de CSH contenu dans un cordon est souvent insuffisant pour permettre une greffe chez un adulte. Les greffes de sang de cordon sont donc surtout utilisées chez les enfants ou chez les adultes de petit poids. Chez un adulte de poids plus élevé, il faut utiliser deux cordons. Il existe également au niveau international plusieurs banques de sang de cordon. Mais pour l'instant le nombre de cordons disponibles est encore limité ce qui explique qu'il est très difficile de trouver des cordons HLA identique. Cependant, en raison de l'immaturité des lymphocytes T du cordon fœtal il est possible de faire des greffes de sang de cordon malgré l'absence d'identité HLA.

III. COMMENT PRELEVE-T-ON LES CSH D'UN DONNEUR VOLONTAIRE ?

Il existe deux moyens pour prélever les CSH d'un donneur volontaire, soit dans la moelle osseuse, soit directement dans la circulation sanguine.

III.1- Les greffes de moelle osseuse

Il s'agit de prélever par ponction dans l'os du bassin une quantité suffisante de CSH pour permettre la prise de greffe. Généralement la quantité prélevée correspond à 100 ml pour 10 kg de poids du receveur. Ce prélèvement nécessite de multiples points de ponction et doit donc être réalisé sous anesthésie générale, dans un bloc opératoire pour permettre des conditions d'asepsie optimales. Ce type de prélèvement ne fait courir aucun risque au donneur en dehors de quelques douleurs au niveau du bassin dans les jours qui suivent (liées à des hématomes). Il entraîne cependant des servitudes, nécessité d'une anesthésie générale donc d'un bilan pré anesthésique, d'une courte hospitalisation. La moelle osseuse est mêlée de sang, et quand la quantité prélevée est importante le donneur peut être temporairement anémique. On peut donc être amené à lui prélever au préalable une poche de sang que l'on ré administrera pendant le prélèvement pour éviter cet inconvénient.

III.2- Les greffes de Cellules du Sang Périphérique (CSP)

Il est possible de stimuler la production de CSH par la moelle osseuse et leur sortie de la moelle osseuse dans le sang périphérique par l'utilisation d'un facteur de stimulation de la moelle osseuse appelé G-CSF. Le donneur reçoit généralement une injection sous-cutanée de G-CSF 5 jours de suite et au 5^{ème} jour, les CSP sont collectées directement par voie veineuse à l'aide d'une machine séparatrice qui sélectionne les cellules que l'on veut injecter au receveur et ré administre au donneur le reste du sang (procédé appelé apherèse ou cytaferèse). L'avantage de cette technique pour le donneur est qu'il n'y a pas besoin de réaliser une anesthésie générale. La procédure de cytaferèse dure 2 à 4 heures. Le traitement par G-CSF peut parfois entraîner des douleurs osseuses calmées facilement par un traitement antalgique. En cas de prélèvement insuffisant, on peut être amené à refaire la même procédure de cytaferèse le lendemain.

IV- COMMENT SE FAIT LE CHOIX DU TYPE DE GREFFE ALLOGENIQUE DE CSH ?

La décision est toujours prise de manière collégiale par l'ensemble de l'équipe médicale qui vous a pris(e) en charge au cours d'une réunion de concertation hebdomadaire.

IV.1- Le premier temps de la décision est le choix de la greffe allogénique par rapport à d'autres options thérapeutiques

Il existe des maladies de la moelle osseuse pour lesquelles, pour l'instant, il n'y a pas d'autre option thérapeutique. Dans ces cas, compte tenu des difficultés et des risques de la greffe allogénique de CSH, la question essentielle est celle de la date de la greffe. Il existe d'autres maladies de la moelle osseuse dans lesquelles il y a d'autres possibilités thérapeutiques. La greffe allogénique de CSH n'est alors proposée que lorsqu'elle apporte significativement plus de chance de guérison que les autres stratégies.

IV.2- Le choix du traitement de préparation (ou traitement de conditionnement)

Il repose principalement sur l'évaluation des risques du traitement standard ou myéloablatif. Ces risques sont plus élevés chez les patients plus âgés (au-delà de 50-55 ans) et chez ceux qui ont déjà subi des traitements par chimiothérapie intensive. Chaque fois que cela est possible, le traitement de conditionnement standard est préféré, notamment chez les patients de moins de 50 ans car il diminue le risque de rejet et surtout le risque de rechute de la maladie après greffe. Le traitement à conditionnement atténué a surtout permis d'offrir une possibilité de greffe à des patients qui jusqu'à présent ne pouvaient pas en bénéficier, notamment les patients âgés de plus de 55 ans.

IV.3- Le choix du donneur

Chaque fois que cela est possible, l'équipe médicale choisit un donneur HLA identique familial (frère ou sœur). Si dans la famille il y a plusieurs donneurs possibles, c'est l'équipe médicale qui choisit en fonction de critères scientifiques.

Si le patient n'a pas de donneur familial HLA identique, l'équipe médicale interroge les fichiers nationaux de donneurs volontaires à la recherche d'un donneur HLA identique (10 antigènes sur 10 : greffe phénoïdétique). Il est parfois possible de retenir un donneur non totalement identique (9 antigènes sur 10). Si aucun donneur volontaire n'est trouvé, l'équipe médicale peut interroger les banques internationales de sang de cordon. Ce n'est que lorsque aucune de ces solutions n'a été trouvée et au cas où la gravité de la maladie le justifie qu'on peut prendre la décision d'une greffe à partir d'un donneur familial non HLA identique.

IV.4- Le choix de la source de CSH

Après un conditionnement myéloablatif ou standard, il n'y a pas de différence entre la moelle osseuse et le sang périphérique en terme d'efficacité. En cas de conditionnement d'intensité atténuée, on utilise toujours les CSP.

V. LE DEROULEMENT DE LA GREFFE ALLOGENIQUE DE CSH.

V.1- Dans le service d'Hématologie du CHU de Nantes, les greffes allogéniques de CSH sont réalisées dans le secteur stérile. Cette précaution est indispensable pour une greffe à conditionnement standard ou myéloablatif. En effet ce traitement de préparation détruit la moelle osseuse du patient et avant l'installation de la moelle du donneur s'écoule une période de deux à trois semaines pendant laquelle le patient ne produit plus de cellules du sang. Cet état s'appelle l'aplasie médullaire. L'absence de production de globules rouges peut être compensée par des transfusions. De même l'absence de production de plaquettes est compensée par des transfusions pour éviter le risque hémorragique. L'absence de production des globules blancs fait courir un risque infectieux qui peut être combattu par des traitements antibiotiques, antiviraux, ou antifongiques. L'hospitalisation en secteur stérile permet de réduire le risque de complications infectieuses. On y associe une décontamination du tube digestif par des antibiotiques donnés par voie orale et la stérilisation de l'eau et des aliments. Tous les détails concernant le secteur stérile vous seront donnés avant votre admission par l'équipe soignante.

Si vous devez recevoir un traitement de conditionnement d'intensité atténuée, l'aplasie est moins profonde et le risque infectieux moins important. Le traitement en secteur stérile est cependant préféré pour limiter ce risque au maximum et pour faire bénéficier le patient de l'expérience de l'équipe soignante en matière de greffe allogénique.

V.2- Le traitement de préparation

Le traitement de conditionnement standard ou myéloablatif repose sur une chimiothérapie intensive associée ou non à une irradiation du corps entier. La chimiothérapie intensive peut entraîner des effets secondaires comme des nausées et vomissements, une atteinte de la muqueuse du tube digestif qui peut être responsable de douleurs buccales (mucite), de douleurs abdominales ou de troubles du transit. Elle entraîne la perte transitoire des cheveux (alopécie) si celle-ci n'est pas survenue après les précédents traitements.

L'irradiation du corps entier est réalisée dans le service de radiothérapie du Centre de Lutte Contre le Cancer René Gauducheau. Elle est généralement faite sur trois jours consécutifs. Avec le schéma d'irradiation généralement administré, 2 séances par jour trois jours de suite, la tolérance

immédiate est le plus souvent très bonne. On note parfois une rétention d'eau avec prise de poids, des douleurs thoraciques ou abdominales.

V.3- La réalisation de la greffe

Il s'agit d'un geste très simple, le greffon est contenu dans une poche plastique et est administré par voie veineuse par l'intermédiaire d'un cathéter de perfusion qui vous aura été au préalable posé. L'administration intraveineuse est le plus souvent très bien tolérée. On note quelques fois des réactions de type de frisson et fièvre.

V.4- La période d'aplasie

Pendant cette période en secteur stérile, vous recevrez des transfusions de globules rouges (culots globulaires) et des transfusions de plaquettes. Malgré la prévention des infections, vous risquez de faire de la fièvre en rapport avec une infection qu'il ne sera pas toujours possible de documenter. Pour cette raison vous recevrez un traitement antibiotique par voie intraveineuse. Parfois la persistance ou la réapparition de la fièvre obligera les médecins à rechercher une infection profonde en faisant une échographie abdominale, un scanner thorax et de l'abdomen ou même une recherche d'infection broncho-pulmonaire par une fibroscopie (à l'aide d'un tube souple poussé à travers la trachée et les bronches pour les visualiser). Le traitement antibiotique pourra être changé ou associé à un traitement antifongique. Pendant cette période, les médecins pourront être amenés à interrompre l'alimentation orale et à la remplacer par une administration d'une alimentation par voie intraveineuse permettant l'apport calorique et vitaminique nécessaire.

V.5- La sortie du service

L'équipe médicale vous autorisera à quitter le secteur stérile lorsque la prise du greffon aura été constatée (sortie d'aplasie et récupération d'une production de globules rouges, globules blancs et plaquettes), lorsque les éventuelles complications survenues pendant la phase d'aplasie auront été maîtrisées et après reprise d'une alimentation orale normale. Il peut arriver que l'équipe médicale permette la sortie avant l'installation complète du greffon et que vous ayez donc besoin dans les jours ou semaines qui suivent votre sortie de quelques transfusions de culots globulaires et/ou de plaquettes.

Dans tous les cas, une surveillance très régulière sera mise en place, avec plusieurs objectifs :

- Vérifier l'installation d'une hématopoïèse normale à partir des CSH greffées
- Vérifier la tolérance du traitement immunosuppresseur destinée à éviter la GVH
- Dépister d'éventuelles complications dont les trois plus fréquentes sont l'apparition d'une GVH, une complication infectieuse, ou la rechute de la maladie pour laquelle vous avez reçu une greffe allogénique de CSH.

La fréquence et la durée de ces contrôles après la sortie du secteur stérile sont variables. Ils sont réalisés dans le cadre de l'hôpital de jour. Cependant, si une complication survient, vous pouvez être de nouveau hospitalisé dans le secteur stérile ou dans le secteur d'hospitalisation traditionnelle.

VI. LES RISQUES DE LA GREFFE.

Il est difficile de faire une liste de tous les risques de la greffe car certains d'entre eux sont exceptionnels. Il est important de bien comprendre que la greffe allogénique de CSH est une procédure difficile qui entraîne pour le patient des inconvénients et des risques dont certains peuvent être très graves. C'est la raison pour laquelle comme indiqué au début de ce document, la décision de greffe allogénique de CSH ne peut être prise que dans le cadre d'une réflexion collégiale et après une

évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque. Les risques peuvent être séparés en trois périodes : la période d'aplasie, les risques de la greffe elle-même, les risques à long terme.

VI.1- La période d'aplasie

C'est la période pendant laquelle le traitement de conditionnement détruit de manière plus ou moins complète votre moelle osseuse et pendant laquelle la production de globules du sang est soit complètement supprimée (traitement standard ou myéloablatif) soit diminuée (traitement de conditionnement d'intensité réduite). Les risques d'effets secondaires pendant cette période sont beaucoup plus importants après un traitement standard myéloablatif qu'après un traitement de conditionnement d'intensité réduite.

Nausées, vomissements et troubles digestifs

De nombreuses chimiothérapies peuvent entraîner des nausées, vomissements et troubles digestifs. L'équipe médicale cherchera à les éviter ou à en réduire l'intensité en utilisant des médicaments adaptés.

Mucites

Les conditionnements myéloablatifs peuvent entraîner une atteinte des muqueuses du tube digestif qui au niveau buccal peuvent entraîner des ulcérations. Ces ulcérations peuvent être douloureuses et peuvent même empêcher l'alimentation orale, solide, voire liquide. Cette mucite peut durer une dizaine de jours. Pendant cette période l'équipe médicale peut être amenée à vous administrer des antalgiques et au besoin de la Morphine pour calmer les douleurs et à prescrire, une alimentation par voie intraveineuse de substitution.

Le risque de maladie veino-occlusive du foie

Les conditionnements myéloablatifs et notamment l'irradiation du corps entier peuvent altérer certaines cellules des veines du foie, ce qui peut entraîner un trouble de la circulation sanguine à ce niveau. Cette complication s'appelle maladie veino-occlusive (MVO ou VOD selon les initiales des mots anglais). Elle peut entraîner des douleurs au niveau du foie, un ictère et une prise de poids avec parfois présence de liquide dans l'abdomen. Cette complication est favorisée par les chimiothérapies antérieures ou par des altérations antérieures du bilan hépatique. Il existe un traitement efficace de cette complication.

Le risque de cystite hémorragique

L'un des médicaments utilisés dans les conditionnements myéloablatifs (Cyclophosphamide) peut entraîner une atteinte de la paroi de la vessie, ce qui peut entraîner des douleurs et l'émission d'urines sanglantes voire de caillots. Cette complication rare peut nécessiter la pose d'une sonde urinaire et des lavages de la vessie. Elle rentre spontanément dans l'ordre en quelques jours ou au maximum quelques semaines.

Les risques infectieux

Ils sont limités au maximum par l'hospitalisation en secteur stérile, l'utilisation d'eau et d'alimentation stérile. Les médecins peuvent aussi utiliser des traitements prophylactiques antiviraux ou antifongiques. Si une complication infectieuse survient, les médecins disposent maintenant de traitements antibactériens, antiviraux et antifongiques très efficaces.

VI.2- Les risques de la greffe

Le rejet

On appelle rejet la réaction immunitaire du receveur contre les CSH de son donneur qui empêche la prise de greffe. Cet événement est tout à fait exceptionnel après un conditionnement myéloablatif standard et peut très rarement subvenir après un traitement de conditionnement d'intensité réduite après une greffe de sang de cordon ou une greffe non HLA identique. Le rejet nécessite généralement une seconde administration de CSH après un nouveau traitement de préparation d'intensité réduite.

La réaction du greffon contre l'hôte (GVH ou Graft Versus Host)

Il s'agit de l'activation des lymphocytes T du donneur contre les cellules du receveur qu'elles reconnaissent comme étrangères à leur organisme d'origine. Cette activation doit d'abord être considérée comme bénéfique. C'est en effet elle qui permet de détruire les cellules tumorales résiduelles dans le cas d'une maladie hématologique maligne (leucémie, lymphome ou myélome). Cette réaction bénéfique est appelée GVL (pour les initiales des termes anglais Graft Versus Leukemia). C'est elle qui explique une partie de l'efficacité tumorale de la greffe allogénique et sa supériorité par rapport à la greffe autologue ou auto/anti-greffe (greffe à partir des CSH du patient lui-même).

Cependant, il n'y a pas pour l'instant de possibilité de séparer cette réaction bénéfique ou GVL de la réaction dangereuse des lymphocytes T du donneur contre le receveur ou réaction du greffon contre l'hôte (GVH).

La GVH se manifeste de deux manières différentes :

- **GVH aiguë** : elle peut survenir dès la prise de greffe (une quinzaine de jours après l'injection de CSH et dans les trois mois qui suivent la greffe. Elle entraîne l'attaque à des degrés divers des trois tissus suivants : peau, tube digestif et foie. Lorsqu'elle survient elle peut être d'intensité modérée, facilement bloquée par l'administration de corticoïdes. Plus rarement elle peut être grave et mettre en jeu le pronostic vital. Cette complication peut survenir même après destruction du système immunitaire du receveur par un conditionnement myéloablatif standard et même après utilisation de CSH d'un donneur HLA identique. Sa gravité potentielle justifie l'utilisation d'un traitement immunodépresseur prophylactique destiné à bloquer ou à diminuer la réaction des lymphocytes T du donneur. Le médicament le plus utilisé est la Cyclosporine donnée dès le début de la greffe par voie intraveineuse puis après la sortie de l'hôpital par voie orale. On peut y associer le Méthotrexate à la phase initiale de la greffe ou le Mycophénolate Mofetyl.
- **La GVH chronique** peut survenir à partir du 4^{ème} mois avec ou sans GVH aiguë préalable. Elle correspond à la stimulation chronique des lymphocytes T du donneur contre différents organes du receveur. Elle peut revêtir des formes très variées et atteindre à des degrés divers : la peau, les muqueuses digestives, les glandes lacrymales (sécheresse oculaire), les articulations (raideurs), les muscles (douleurs ou faiblesse musculaire), le tube digestif (diarrhées, mauvaise absorption des aliments), le foie (hépatite chronique), le poumon.

Ces complications dont l'intensité est très variable nécessitent de poursuivre un traitement immunodépresseur (Cyclosporine et corticoïdes). Le traitement immunosuppresseur prolongé peut également entraîner des complications infectieuses même plusieurs mois après la greffe. Par ailleurs, certaines formes de GVH chronique peuvent être invalidantes et entraîner une altération de la qualité de vie.

Malgré les inconvénients et les risques liés à la GVH chronique, sa survenue est considérée comme un facteur important dans l'éradication de la maladie initiale (GVL).

La rechute

Dans le cadre d'une maladie hématologique maligne, la greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques n'est pas une garantie absolue de guérison. En fonction du stade évolutif de la maladie et des facteurs pronostiques initiaux, le risque de rechute est plus ou moins important, même s'il est diminué par l'activation des lymphocytes T du donneur contre le receveur. La rechute se manifeste par les mêmes signes que ceux qui ont permis la découverte de la maladie ou par des manifestations nouvelles ce qui justifie une surveillance régulière. Il est parfois possible de dépister une rechute débutante par la réapparition dans le sang ou la moelle osseuse de cellules de type receveur ou de cellules ayant les marqueurs de la maladie hématologique initiale. Lorsque la rechute est diagnostiquée à un stade très débutant elle peut être traitée par injection de lymphocytes du donneur destinés à amplifier une réaction immunologique contre les cellules tumorales qui appartiennent au receveur. Dans les autres cas elle nécessite la reprise d'un traitement.

VI.3- Les risques à long terme

Les risques de séquelles à long terme sont surtout liés à l'existence d'une réaction chronique du greffon contre l'hôte (GVH chronique) ou au retentissement du traitement de conditionnement, principalement en cas de conditionnement standard myéloablatif.

L'irradiation du corps entier peut entraîner plusieurs années après la greffe une cataracte (opacification du cristallin) qui peut justifier un traitement chirurgical actuellement très efficace.

La chimiothérapie à hautes doses et l'irradiation corporelle totale entraînent généralement une stérilité chez l'homme comme chez la femme. L'irradiation corporelle totale entraîne une ménopause artificielle qui peut justifier la prescription d'un traitement hormonal substitutif.

VII. LE RETOUR A LA VIE NORMALE

En l'absence de GVH, et après traitement efficace de cette complication, le traitement immunosuppresseur est progressivement diminué puis interrompu. Pendant la durée de ce traitement, un traitement antibiotique, et parfois un traitement antiviral ou un traitement antifongique vous sera administré pour éviter l'apparition ou la récurrence d'une infection bactérienne virale ou fongique fréquente lorsque le système immunitaire est affaibli (infection opportuniste). Le retour à une vie familiale, professionnelle et sociale normale est plus ou moins rapide en fonction de complications qui sont au décours de la greffe en particulier de l'existence ou non d'une GVH. Dans certains cas, ces complications et leur traitement peuvent entraîner une perte de poids et une fonte des masses musculaires qui nécessiteront une réalimentation et une rééducation par kinésithérapie. Après arrêt du traitement immunosuppresseur il faudra refaire un programme de vaccination.

Dans tous les cas, une greffe allogénique de CSH justifie une surveillance médicale prolongée par votre médecin traitant et par l'équipe qui a réalisé la greffe. Des bilans réguliers seront réalisés dans l'hôpital de jour du service d'hématologie au début assez rapproché, puis tous les 6 mois ou tous les ans.

Il est très important qu'en cas de problème médical après votre sortie de l'hôpital vous préveniez immédiatement l'équipe de greffe du lundi au vendredi de 9h00 à 18h00 vous devez appeler les médecins de l'hôpital de jour des greffés (Hôtel-Dieu 8^{ème} étage Aile Sud : 02.40.08.32.65), du lundi au vendredi à partir de 18h00 jusqu'à 9h00 du matin et les week-end et jours fériés vous devrez appeler le service d'hospitalisation et demander le médecin d'astreinte.