

**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-**

ANNEE : 2011

THESE N° : 68

**GREFFE DES CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES :
AVANCÉE ACTUELLES**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Rachid ELBRINSSI

Né le 17 Septembre 1979 à Taza

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE

MOTS CLES: Cellules souches hématopoïétiques – Greffe – Donneur – Receveur
– Complications.

MEMBRES DE JURY

Mr. A. BELMEKKI

Professeur Agrégé d'Hématologie

Mr. A. MASRAR

Professeur d'Hématologie

Mr. S. MRANI

Professeur de virologie

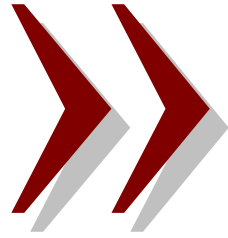
Mme. N. MESSAOUDI

Professeur Agrégé d'Hématologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES



سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إنك أنت العليم
الحكيم

﴿

سورة البقرة: الآية: 31

اللهم انا نسألك علما نافعا وقلبا خاشعا وشفاء



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

- 1962 – 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ**
- 1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

- Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb

Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed

Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam
Pr. MESBAHI Redouane

Neurochirurgie
Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed
7. Pr. HAMANI Ahmed*
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih
9. Pr. SBIHI Ahmed
Pr. TAOBANE Hamid*

Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Anesthésie – Réanimation
Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

11. Pr. ABROUQ Ali*
12. Pr. BENOMAR M'hammed
13. Pr. BENSOUA Mohamed
14. Pr. BENOSMAN Abdellatif
15. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie-Cardio-Vasculaire
Anatomie
Chirurgie Thoracique
Physiologie

Novembre 1983

16. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
17. Pr. BALAFREJ Amina
18. Pr. BELLAKHDAR Fouad
19. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
20. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

21. Pr. BOUCETTA Mohamed*
22. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil
23. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
24. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
25. Pr. NAJI M'Barek *
26. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

27. Pr. BENJELLOUN Halima
28. Pr. BENSALID Younes
29. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
30. Pr. IHRAI Hssain *
31. Pr. IRAQI Ghali
- Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

33. Pr. AJANA Ali
34. Pr. AMMAR Fanid
35. Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE
36. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq
37. Pr. EL HAITEM Naïma
38. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
39. Pr. EL YAACOUBI Moradh
40. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
41. Pr. LACHKAR Hassan
42. Pr. OHAYON Victor*
- Pr. YAHYAOUUI Mohamed

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

44. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
45. Pr. DAFIRI Rachida
46. Pr. FAIK Mohamed
47. Pr. HERMAS Mohamed
- Pr. TOLOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

49. Pr. ADNAOUI Mohamed
50. Pr. AOUNI Mohamed
51. Pr. BENAMEUR Mohamed*
52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
53. Pr. CHAD Bouziane
54. Pr. CHKOFF Rachid
55. Pr. FARCHADO Fouzia ép.BENABDELLAH
56. Pr. HACHIM Mohammed*
57. Pr. HACHIMI Mohamed

Médecine Interne
Médecine Interne
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Pédiatrique
Médecine-Interne
Urologie

58. Pr. KHARBACH Aïcha
 59. Pr. MANSOURI Fatima
 60. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
 61. Pr. SEDRATI Omar*
 62. Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
 Anatomie-Pathologique
 Neurologie
 Dermatologie
 Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

63. Pr. AL HAMANY Zaitounia
 64. Pr. ATMANI Mohamed*
 65. Pr. AZZOUZI Abderrahim
 66. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM
 67. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
 68. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
 69. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif
 70. Pr. BENSOU DA Yahia
 71. Pr. BERRAHO Amina
 72. Pr. BEZZAD Rachid
 73. Pr. CHABRAOUI Layachi
 74. Pr. CHANA El Houssaine*
 75. Pr. CHERRAH Yahia
 76. Pr. CHOKAIRI Omar
 77. Pr. FAJRI Ahmed*
 78. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
 79. Pr. KHATTAB Mohamed
 80. Pr. NEJMI Maati
 81. Pr. OUAALINE Mohammed*
 82. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH
 83. Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Chirurgie Générale
 Pharmacie galénique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Biochimie et Chimie
 Ophtalmologie
 Pharmacologie
 Histologie Embryologie
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
 Pharmacologie
 Chimie thérapeutique

Décembre 1992

84. Pr. AHALLAT Mohamed
 85. Pr. BENOUDA Amina
 86. Pr. BENSOU DA Adil
 87. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
 88. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
 89. Pr. CHRAIBI Chafiq
 90. Pr. DAOUDI Rajae
 91. Pr. DEHAYNI Mohamed*
 92. Pr. EL HADDOURY Mohamed
 93. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
 94. Pr. FELLAT Rokaya
 95. Pr. GHAFIR Driss*
 96. Pr. JIDDANE Mohamed
 97. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
 98. Pr. TAGHY Ahmed
 99. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Gastro-Entérologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie Réanimation
 Neurochirurgie
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Anatomie
 Gynécologie Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie

Mars 1994

100. Pr. AGNAOU Lahcen
 101. Pr. AL BAROUDI Saad
 102. Pr. BENCHERIFA Fatiha

Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Ophtalmologie

103. Pr. BENJAAFAR Nouredine	Radiothérapie
104. Pr. BENJELLOUN Samir	Chirurgie Générale
105. Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
106. Pr. CAOUI Malika	Biophysique
107. Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
108. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT	Gynécologie Obstétrique
109. Pr. EL AOUAD Rajae	Immunologie
110. Pr. EL BARDOUNI Ahmed	Traumato-Orthopédie
111. Pr. EL HASSANI My Rachid	Radiologie
112. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur	Médecine Interne
113. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*	Chirurgie Cardio- Vasculaire
114. Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale
115. Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
116. Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
117. Pr. HADRI Larbi*	Médecine Interne
118. Pr. HASSAM Badredine	Dermatologie
119. Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
120. Pr. JELTHI Ahmed	Anatomie Pathologique
121. Pr. MAHFOUD Mustapha	Traumatologie – Orthopédie
122. Pr. MOUDENE Ahmed*	Traumatologie- Orthopédie
123. Pr. OULBACHA Said	Chirurgie Générale
124. Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie –Obstétrique
125. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR	Dermatologie
126. Pr. SLAOUI Anas	Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

127. Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie
128. Pr. ABDELHAK M'barek	Chirurgie – Pédiatrique
129. Pr. BELAIDI Halima	Neurologie
130. Pr. BRAHMI Rida Slimane	Gynécologie Obstétrique
131. Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
132. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie – Obstétrique
133. Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
134. Pr. CHAMI Ilham	Radiologie
135. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophtalmologie
136. Pr. EL ABBADI Najia	Neurochirurgie
137. Pr. HANINE Ahmed*	Radiologie
138. Pr. JALIL Abdelouahed	Chirurgie Générale
139. Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
140. Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie

Mars 1995

141. Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
142. Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
143. Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
144. Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
145. Pr. BEDDOUCHE Amoqrane*	Urologie
146. Pr. BENZAOUZ Mustapha	Gastro-Entérologie
147. Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
148. Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
149. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*	Anesthésie Réanimation

- | | |
|-------------------------------------|--|
| 150. Pr. EL MESNAOUI Abbas | Chirurgie Générale |
| 151. Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 152. Pr. FERHATI Driss | Gynécologie Obstétrique |
| 153. Pr. HASSOUNI Fadil | Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène |
| 154. Pr. HDA Abdelhamid* | Cardiologie |
| 155. Pr. IBEN ATTYA ANDALOSSI Ahmed | Urologie |
| 156. Pr. IBRAHIMY Wafaa | Ophthalmologie |
| 157. Pr. MANSOURI Aziz | Radiothérapie |
| 158. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia | Ophthalmologie |
| 159. Pr. RZIN Abdelkader* | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale |
| 160. Pr. SEFIANI Abdelaziz | Génétique |
| 161. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali | Réanimation Médicale |

Décembre 1996

- | | |
|--|------------------------------------|
| 162. Pr. AMIL Touriya* | Radiologie |
| 163. Pr. BELKACEM Rachid | Chirurgie Pédiatrie |
| 164. Pr. BELMAHI Amin | Chirurgie réparatrice et plastique |
| 165. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim | Ophthalmologie |
| 166. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan | Chirurgie Générale |
| 167. Pr. EL MELLOUKI Ouafae* | Parasitologie |
| 168. Pr. GAOUZI Ahmed | Pédiatrie |
| 169. Pr. MAHFOUDI M'barek* | Radiologie |
| 170. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid | Chirurgie Générale |
| 171. Pr. MOHAMMADI Mohamed | Médecine Interne |
| 172. Pr. MOULINE Soumaya | Pneumo-phtisiologie |
| 173. Pr. OUADGHIRI Mohamed | Traumatologie-Orthopédie |
| 174. Pr. OUZEDDOUN Naima | Néphrologie |
| 175. Pr. ZBIR EL Mehdi* | Cardiologie |

Novembre 1997

- | | |
|--------------------------------|-------------------------|
| 176. Pr. ALAMI Mohamed Hassan | Gynécologie-Obstétrique |
| 177. Pr. BEN AMAR Abdeselem | Chirurgie Générale |
| 178. Pr. BEN SLIMANE Lounis | Urologie |
| 179. Pr. BIROUK Nazha | Neurologie |
| 180. Pr. BOULAICH Mohamed | O.R.L. |
| 181. Pr. CHAOUIR Souad* | Radiologie |
| 182. Pr. DERRAZ Said | Neurochirurgie |
| 183. Pr. ERREIMI Naima | Pédiatrie |
| 184. Pr. FELLAT Nadia | Cardiologie |
| 185. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra | Radiologie |
| 186. Pr. HAIMEUR Charki* | Anesthésie Réanimation |
| 187. Pr. KANOUNI NAWAL | Physiologie |
| 188. Pr. KOUTANI Abdellatif | Urologie |
| 189. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid | Chirurgie Générale |
| 190. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ | Pédiatrie |
| 191. Pr. NAZI M'barek* | Cardiologie |
| 192. Pr. OUAHABI Hamid* | Neurologie |
| 193. Pr. SAFI Lahcen* | Anesthésie Réanimation |
| 194. Pr. TAOUFIQ Jallal | Psychiatrie |
| 195. Pr. YOUSFI MALKI Mounia | Gynécologie Obstétrique |

Novembre 1998

196. Pr. AFIFI RAJAA
197. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
198. Pr. ALOUANE Mohammed*
199. Pr. BENOMAR ALI
200. Pr. BOUGTAB Abdesslam
201. Pr. ER RIHANI Hassan
202. Pr. EZZAITOUNI Fatima
203. Pr. KABBAJ Najat
204. Pr. LAZRAK Khalid (M)

Novembre 1998

205. Pr. BENKIRANE Majid*
206. Pr. KHATOURI ALI*
207. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Janvier 2000

208. Pr. ABID Ahmed*
209. Pr. AIT OUMAR Hassan
210. Pr. BENCHERIF My Zahid
211. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
212. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
213. Pr. CHAOUI Zineb
214. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
215. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
216. Pr. EL FTOUH Mustapha
217. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
218. Pr. EL OTMANYAzzedine
219. Pr. GHANNAM Rachid
220. Pr. HAMMANI Lahcen
221. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
222. Pr. ISMAILI Hassane*
223. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
224. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
225. Pr. TACHINANTE Rajae
226. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

227. Pr. AIDI Saadia
228. Pr. AIT OURHROUI Mohamed
229. Pr. AJANA Fatima Zohra
230. Pr. BENAMR Said
231. Pr. BENCHEKROUN Nabih
232. Pr. CHERTI Mohammed
233. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
234. Pr. EL HASSANI Amine
235. Pr. EL IDGHIRI Hassan
236. Pr. EL KHADER Khalid
237. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
238. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
239. Pr. HSSAIDA Rachid*

Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-Laryngologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation

240. Pr. LACHKAR Azzouz
 241. Pr. LAHLOU Abdou
 242. Pr. MAFTAH Mohamed*
 243. Pr. MAHASSINI Najat
 244. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 245. Pr. NASSIH Mohamed*
 246. Pr. ROUMI Abdelhadi

Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
 Neurologie

Décembre 2001

247. Pr. ABABOU Adil
 248. Pr. AOUAD Aicha
 249. Pr. BALKHI Hicham*
 250. Pr. BELMEKKI Mohammed
 251. Pr. BENABDELJLIL Maria
 252. Pr. BENAMAR Loubna
 253. Pr. BENAMOR Jouda
 254. Pr. BENELBARHDADI Imane
 255. Pr. BENNANI Rajae
 256. Pr. BENOUACHANE Thami
 257. Pr. BENYOUSSEF Khalil
 258. Pr. BERRADA Rachid
 259. Pr. BEZZA Ahmed*
 260. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 261. Pr. BOUHOUCHE Rachida
 262. Pr. BOUMDIN El Hassane*
 263. Pr. CHAT Latifa
 264. Pr. CHELLAOUI Mounia
 265. Pr. DAALI Mustapha*
 266. Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 267. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
 268. Pr. EL HIJRI Ahmed
 269. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 270. Pr. EL MADHI Tarik
 271. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 272. Pr. EL OUNANI Mohamed
 273. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
 274. Pr. ETTAIR Said
 275. Pr. GAZZAZ Miloudi*
 276. Pr. GOURINDA Hassan
 277. Pr. HRORA Abdelmalek
 278. Pr. KABBAJ Saad
 279. Pr. KABIRI EL Hassane*
 280. Pr. LAMRANI Moulay Omar
 281. Pr. LEKEHAL Brahim
 282. Pr. MAHASSIN Fattouma*
 283. Pr. MEDARHRI Jalil
 284. Pr. MIKDAME Mohammed*
 285. Pr. MOHSINE Raouf
 286. Pr. NABIL Samira
 287. Pr. NOUINI Yassine
 288. Pr. OUALIM Zouhir*
 289. Pr. SABBAAH Farid
 290. Pr. SEFIANI Yasser
 291. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie
 Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

292. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Décembre 2002

293. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
294. Pr. AMEUR Ahmed *
295. Pr. AMRI Rachida
296. Pr. AOURARH Aziz*
297. Pr. BAMOU Youssef *
298. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
299. Pr. BENBOUAZZA Karima
300. Pr. BENZEKRI Laila
301. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
302. Pr. BERNOUSSI Zakiya
303. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
304. Pr. CHOHO Abdelkrim *
305. Pr. CHKIRATE Bouchra
306. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
307. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
308. Pr. EL BARNOUSSI Leila
309. Pr. EL HAOURI Mohamed *
310. Pr. EL MANSARI Omar*
311. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
312. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
313. Pr. HADDOUR Leila
314. Pr. HAJJI Zakia
315. Pr. IKEN Ali
316. Pr. ISMAEL Farid
317. Pr. JAAFAR Abdeloïhab*
318. Pr. KRIOULE Yamina
319. Pr. LAGHMARI Mina
320. Pr. MABROUK Hfid*
321. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
322. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
323. Pr. MOUSTAINE My Rachid
324. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
325. Pr. OUIJILAL Abdelilah
326. Pr. RACHID Khalid *
327. Pr. RAISS Mohamed
328. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
329. Pr. RHOU Hakima
330. Pr. SIAH Samir *
331. Pr. THIMOU Amal
332. Pr. ZENTAR Aziz*
333. Pr. ZRARA Ibtisam*

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

334. Pr. ABDELLAH El Hassan
335. Pr. AMRANI Mariam
336. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
337. Pr. BENKIRANE Ahmed*

Urologie

- Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Rhumatologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Gynécologie Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

- Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie

338. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 339. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 340. Pr. BOULAADAS Malik
 341. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 342. Pr. CHAGAR Belkacem*
 343. Pr. CHERRADI Nadia
 344. Pr. EL FENNI Jamal*
 345. Pr. EL HANCHI ZAKI
 346. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 347. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 348. Pr. HACHI Hafid
 349. Pr. JABOUIRIK Fatima
 350. Pr. KARMANE Abdelouahed
 351. Pr. KHABOUZE Samira
 352. Pr. KHARMAZ Mohamed
 353. Pr. LEZREK Mohammed*
 354. Pr. MOUGHIL Said
 355. Pr. NAOUMI Asmae*
 356. Pr. SAADI Nozha
 357. Pr. SASSENOU ISMAIL*
 358. Pr. TARIB Abdelilah*
 359. Pr. TIJAMI Fouad
 360. Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

361. Pr. ABBASSI Abdellah
 362. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 363. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
 364. Pr. ALLALI Fadoua
 365. Pr. AMAR Yamama
 366. Pr. AMAZOUZI Abdellah
 367. Pr. AZIZ Nouredine*
 368. Pr. BAHIRI Rachid
 369. Pr. BARKAT Amina
 370. Pr. BENHALIMA Hanane
 371. Pr. BENHARBIT Mohamed
 372. Pr. BENYASS Aatif
 373. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 374. Pr. BOUKLATA Salwa
 375. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
 376. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 377. Pr. EL HAMZAOUI Sakina
 378. Pr. HAJJI Leila
 379. Pr. HESSISSEN Leila
 380. Pr. JIDAL Mohamed*
 381. Pr. KARIM Abdelouahed
 382. Pr. KENDOUCI Mohamed*
 383. Pr. LAAROUCI Mohamed
 384. Pr. LYAGOUBI Mohammed
 385. Pr. NIAMANE Radouane*

Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Gastro-Entérologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Rhumatologie
 Néphrologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie

386. Pr. RAGALA Abdelhak
 387. Pr. SBIHI Souad
 388. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
 389. Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 424. Pr. AFIFI Yasser
 425. Pr. AKJOUJ Said*
 426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
 427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 428. Pr. BENCHEIKH Razika
 429. Pr. BIYI Abdelhamid*
 430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 432. Pr. CHEIKHAOUI Younes
 433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 434. Pr. DOGHMI Nawal
 435. Pr. ESSAMRI Wafaa
 436. Pr. FELLAT Ibtiassam
 437. Pr. FAROUDY Mamoun
 438. Pr. GHADOUANE Mohammed*
 439. Pr. HARMOUCHE Hicham
 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 442. Pr. JROUNDI Laila
 443. Pr. KARMOUNI Tariq
 444. Pr. KILI Amina
 445. Pr. KISRA Hassan
 446. Pr. KISRA Mounir
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saida*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 462. Pr. BAITE Abdelouahed *
 463. Pr. TOUATI Zakia
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra *

Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
 Dermatologie
 Radiologie
 Dermatologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Anatomie pathologique
 Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie

465. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 466. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad*
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 473. Pr. GHARIB Noureddine
 474. Pr. TABERKANET Mustafa *
 475. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Monsef *
 478. Pr. MRABET Mustapha *
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine *
 480. Pr. SEFFAR Myriame
 481. Pr. LOUZI Lhoussain *
 482. Pr. MRANI Saad *
 483. Pr. GANA Rachid
 484. Pr. ICHOU Mohamed *
 485. Pr. TACHFOUTI Samira
 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 487. Pr. MELLAL Zakaria
 488. Pr. AMMAR Haddou *
 489. Pr. AOUIFI Sarra
 490. Pr. TLIGUI Houssain
 491. Pr. MOUTAJ Redouane *
 492. Pr. ACHACHI Leila
 493. Pr. MARC Karima
 494. Pr. BENZIANE Hamid *
 495. Pr. CHERKAOUI Naoual *
 496. Pr. EL OMARI Fatima
 497. Pr. MAHI Mohamed *
 498. Pr. RADOUANE Bouchaib*
 499. Pr. KEBDANI Tayeb
 500. Pr. SIFAT Hassan *
 501. Pr. HADADI Khalid *
 502. Pr. ABIDI Khalid
 503. Pr. MADANI Naoufel
 504. Pr. TANANE Mansour *
 505. Pr. AMHAJJI Larbi *

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes
 Pr. AZENDOUR Hicham *
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen

Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie plastique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Dermatologie
 Hématologie biologique
 Médecine interne
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Virologie
 Neuro chirurgie
 Oncologie médicale
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 ORL
 Parasitologie
 Parasitologie
 Parasitologie
 Pneumo phtisiologie
 Pneumo phtisiologie
 Pharmacie clinique
 Pharmacie galénique
 Psychiatrie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Réanimation médicale
 Réanimation médicale
 Traumatologie orthopédie
 Traumatologie orthopédie

Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie
 Cardiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire

Pr. AMAHZOUNE Brahim*	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. DOGHMI Kamal *	Hématologie clinique
Pr. ABOUZAHIR Ali *	Médecine interne
Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
Pr. EL OUENNASS Mostapha	Microbiologie
Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie
Pr. L'kassimi Hachemi*	Microbiologie
Pr. AKHADDAR Ali *	Neuro-chirurgie
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie
Pr. BASSOU Driss *	Radiologie
Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *	Traumatologie orthopédique
Pr. KADI Said *	Traumatologie orthopédique
Octobre 2010	
Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
Pr. CHERRADI Ghizlan	Cardiologie
Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
Pr. KANOUNI Lamya	Radiothérapie
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie
Pr. BOUSSIF Mohamed*	Médecine aérologique
Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie générale
Pr. RAISSOUNI Zakaria*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUAITY Brahim*	ORL

Pr. LEZREK Mounir
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. LAMALMI Najat
Pr. ZOUAIDIA Fouad
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. CHADLI Mariama*

Ophthalmologie
Hématologie
Anatomie pathologique
Anatomie pathologique
Physiologie
Biochimie chimie
Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima
3. Pr. ALAOUI KATIM
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
5. Pr. ANSAR M'hammed
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed
9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
10. Pr. DAKKA Taoufiq
11. Pr. DRAOUI Mustapha
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen
13. Pr. ETTAIB Abdelkader
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine
17. Pr. KABBAJ Ouafae
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine
19. Pr. REDHA Ahlam
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
21. Pr. TOUATI Driss
22. Pr. ZAHIDI Ahmed
23. Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Applications Pharmaceutiques
Génétique Humaine
Microbiologie
Biochimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Chimie Organique

Biochimie
Biologie
Biochimie
Chimie Organique
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

* *Enseignants Militaires*

REMERCIEMENTS

A notre maître et président de thèse

Monsieur le professeur Abdelkader BELMEKKI

Professeur d'hématologie

Vous avez bien voulu nous faire honneur en acceptant de présider le Jury de cette thèse. Vos qualités humaines et professionnelles sont pour nous un exemple à suivre. Soyez assuré de notre vive reconnaissance et de notre profond respect.

A notre maître et rapporteur de thèse

Monsieur le professeur Azlarab MASRAR

Professeur d'hématologie

Vous avez bien voulu nous confier ce travail riche d'intérêt et nous guider à chaque étape de sa réalisation. Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos obligations professionnelles. Vos encouragements inlassables, votre amabilité, votre gentillesse méritent toute admiration. Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde gratitude tout en vous témoignant notre respect

A notre maître et juge de thèse

Mme le professeur Nezha MESSAOUDI

Professeur d'hématologie

Vous avez accepté en toute simplicité de juger ce travail et c'est pour nous un grand honneur de vous voir siéger parmi notre jury de thèse. Nous tenons à vous remercier et à vous exprimer notre respect.

A notre maître et juge de thèse

Monsieur le professeur Saad MRANI

Professeur de virologie

***Vous avez accepté avec grande amabilité de juger
cette thèse. Cet honneur nous touche infiniment et nous
tenons à vous exprimer nos sincères remerciements et
notre profond respect***

DEDICACES

A ma très chère mère

Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi

Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte

Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ces enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.

Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur

A la mémoire de mon père

Nous prions tous pour vous et que votre âme repose en paix...

A mon très cher frère abdelali

Tu es pour moi l'homme idéal, l'exemple que j'admire, pour toutes les peines et les sacrifices.

Ce travail ne saurait exprimer mon amour filial, mon respect et ma profonde reconnaissance.

Aucune expression, ni aucune dédicace ne pourrait exprimer ce que tu représentes dans ma vie, mais j'espère que trouveras ici dans ce modeste travail le fruit de tant de sacrifices.

Que Dieu te protège et t'accorde santé, longue vie et bonheur.

A mon adorable Najwa Charabi

Aucun mot ne saurait exprimer mes sentiments les plus profonds envers toi.

Je t'assure que sans ton aide, tes conseils et tes encouragements ce travail n'aurait vu le jour.

Que ce travail soit le témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et Fidel. Gros bisous à ma chérie.

A mon cher frère Nourddine et son épouse : Aya

A mon frère Ahmed et son épouse : Hakim, Azzedine et Jawad et à Mon frère Mohamed

Les mots ne saurait exprimer l'entendu de l'affection que j'ai pour vous et ma gratitude.

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

Je vous souhaite une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité

A ma sœur Malika

Aucune dédicace ne pourrait traduire ma gratitude et ma profonde reconnaissance.

Je vous dédie ce travail comme témoignage de mon respect et mon amour

A ma petite gros aya

Ta présence dans la famille est le secret de notre bonheur

Je te souhaite une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité

Je vous dédie ce travail comme témoignage de mon respect et mon amour

A mes tante rallia et Fatima

Vous présences dans la famille sont le secret de notre bonheur ...

Que dieu vous procure et joie pour le restant de vous vie ...

**A tous les membres de grande famille
ELBRINSSI et la grande famille
ELMAHJOUBI petits et grands**

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.

A mes ami(e)s :

**O.rabichi, I.hrirou, Y. nif, A.jouti,
A.Elbadraoui, Fouad, Y.dwassi, jaafar...**

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères sur qui je peux compter ;

En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments nous avez passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleins de santé et de bonheur

**A toute personne qui a contribué de près
ou de loin à la réalisation de ce travail**

**A tous ceux à qui je pense et que j'ai omis
de citer**

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
HISTORIQUE	3
PARTIE I : CELLULES SOUHES HEMATOPOIETIQUE DE LEUR ISOLEMENT A LA GREEFFE	8
Chapitre I: Cellules souches hematopietique et leur moyens d'etudes :	9
I. Les cellules souches hématopoïétiques	9
1. Hématopoïèse	9
2. Sources des HSC	14
a. La moelle osseuse	14
b. Le sang périphérique	15
c. Le sang placentaire	16
II. Moyens d'étude des cellules souches hématopoïétiques.....	18
1. Identification expérimentale des HSC	18
2. Expansion en vivo des HSC, culture à long terme.....	23
3. Expansion des SRC	25
4. La greffe de cellules souches Hématopoïétiques :	27
Chapitre II: Procèdes de transplantation de cellules souche hematopietique -----	31
I. Types de greffon	31
1. Greffe autologue.....	31
2. Greffe syngénique	31
3. Greffe allo génique.....	32
II. Aspects immunologiques de la transplantation	33
1. Le complexe majeur d'histocompatibilité.....	33
2. Les antigènes prétendus mineurs d'histocompatibilité	36
3. La réactivité allogénique dirigée contre le receveur	37
4. L'effet antileucémique du greffon.....	38

III. Donneur	41
1. Choix du donneur	41
a. Donneur familial	41
b. Donneur de registre	41
2. Méthodes de prélèvement	42
a. Cellules souches hématopoïétiques d'origine médullaire.....	42
b. Cellules souches hématopoïétiques d'origine sanguine	43
c. Cellules souches hématopoïétiques de sang de cordon	44
IV. Processus de la greffe	44
1. Conditionnement pré-greffe	44
2. Prétraitement et administration du greffon	46
3. Phase neutropénique.....	46
4. Phase de prise de greffe.....	46
5. Phase post-greffe	47
V. Indications et Contre indication de transplantation de cellules souches hématopoïétiques	48
1. Indication :	48
2. Contre indication	52
a. Contre-indications absolues :.....	52
b. Contre-indications relatives :.....	52
VI. Critères de pronostic	53
VII. Avantages et inconvénients des différentes méthodes de transplantation.....	56
PARTIE 2: COMPLICATIONS DE LA GREFFE DE CELLULES SOUCHES	
HEMATOPOÏÉTIQUES	59
I. Complication hépatique	60
1. La maladie veino-occlusive du foie ou syndrome d'obstruction sinusoidale	60
a. Les mécanismes de constitution	60
b. L'incidence	60
c. Les médicaments impliqués.....	61

d. Les symptômes	61
e. Les données radiologiques.....	62
f. La biopsie hépatique	62
g. L'évolution	63
h. Le traitement prophylactique.....	64
i. Le traitement symptomatique	65
j. Le traitement spécifique	65
2. Toxicité hépatique iatrogène	66
3. Infections bactériennes	66
4. Infections virales	67
a. Herpes simplex virus (HSV).....	67
b. Virus du zona et de la varicelle (VZV)	68
c. Cytomégalovirus (CMV)	68
d. Virus d'herpes humaine HHV6 ou HHV8	68
e. Adénovirus.....	69
f. Virus de l'hépatite B	69
g. Virus de l'hépatite C.....	70
5. Les infections fongiques	70
6. La maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) hépatique	71
a. La GVHD aiguë hépatique	71
b. La GVHD hépatique chronique.....	72
c. Prolifération lymphoïde liée à l'EBV	73
d. La récurrence tumorale.....	74
7. Causes rares.....	75
a. L'hyperplasie nodulaire régénérative (HNR)	75
b. Le syndrome de coma-hyperammoniémie idiopathique.....	75
8. La surcharge martiale	76
II. Complication pulmonaire.....	76

1. Physiopathologie des pneumopathies après allogreffe de cellules souches hémato-poïétiques.....	77
a. Mécanismes intra pulmonaires spécifiques à l'allogreffe et aux procédures	77
b. Pneumopathies observées après allogreffe liées à une infection généralisée.....	80
c. Pneumopathies liées à une exposition environnementale.....	80
2. Fréquence, morbidité et mortalité des pneumopathies après allogreffe.....	80
3. Prise en charge et investigations diagnostiques	82
a. Pneumopathies Infectieuses	84
b. Pneumopathies bactériennes.....	86
c. Pneumopathies fongiques	88
d. Pneumopathies virales	91
e. Pneumopathies parasitaires.....	93
4. Complications non infectieuses.....	94
a. L'œdème pulmonaire.....	94
b. L'hémorragie alvéolaire	94
c. Protéïnose alvéolaire.....	95
d. Syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte	95
e. Maladie veino-occlusive pulmonaire.....	97
f. pulmonaire dit de prise de greffe	97
g. Pneumopathie interstitielle idiopathique	97
h. Bronchiolite oblitérant.....	99
III. Autres Complications	100
1. Problèmes de fertilité	100
2. Problèmes de croissance	100
3. Cancers secondaires	101
4. Problèmes neurologiques et psychologiques	101
5. Qualité de vie après la greffe	101
CONCLUSION :	102

RESUME :	103
BIBIOGRAPHIE	106

LISTE DES ABREVIATIONS

- 1 **BMDW** :Bone Marrow Donors Worldwide
- 2 **BOOP** : bronchiolite oblitérant avec pneumonie organisée
- 3 **CHU** : centre hospitalier universitaire
- 4 **CMH** : complexe majeur d'histocompatibilité
- 5 **CMV** : cytomégalovirus
- 6 **CTL** : lymphocytes cytotoxiques spécifiques
- 7 **CSH** : cellules souches hématopoïétiques
- 8 **CSEh** : cellules souches embryonnaire hématopoïétiques
- 9 **DLI** : donateur lymphocytes infusion
- 10 **DKK** : Dickkopf
- 11 **EBV** : virus Epstein-Barr
- 12 **G-CSF**: Colony-Granulocyte-Stimulating-Factor.
- 13 **GvHD**: Graft versus Host Disease
- 14 **GVL** : greffon versus leucémie
- 15 **GVT** : greffon versus tumeur
- 16 **HHV-6** :L'human herpes virus 6
- 17 **HLA** :human leukocyte antigen
- 18 **HNR** : hyperplasie nodulaire régénérative
- 19 **HSC** : hematopoietic stem cells
- 20 **HSV**: Herpes simplex virus
- 21 **Ig** : immunoglobulines
- 22 **LBA** : lavage broncho-alvéolaire
- 23 **LTC-IC** :long term culture initiating cell

- 24 **mg** : Milligramme
- 25 **ml** : Millilitre
- 26 **µm**: micromètre
- 27 **MTX** : méthotrexate
- 28 **MVO** : maladie veino-occlusive
- 29 **NMDP** :National Marrow Donor Program
- 30 **NMDR**: National Bone Marrow Donor Registry
- 31 **NK** :natural killer
- 32 **NOD** :non obese diabetic
- 33 **OMS** : L'Organisation mondiale de la santé
- 34 **SCF** :stem cell factor
- 35 **PCR** : polymérase Chain réaction
- 36 **1^{re}** : première
- 37 **SCID** :severe combined immune deficiency,
- 38 **SOS** : syndrome d'obstruction sinusoidale
- 39 **SRC** :SCID-repopulating cells
- 40 **TMP-SMX** : triméthoprim-sulfaméthoxazole
- 41 **TPO** :thrombopoietin
- 42 **VZV** : virus de la varicelle et du zona

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Les cellules souches (5)

Figure 2 : Schéma représentant l'hématopoïèse (6)

Figure 3 : Modèle du développement des cellules B humaines

Figure 4 : Identification des progéniteurs primitifs par culture à long terme (16).

Figure 5 : : Identification des SRC(19).

Figure 6 : Les différentes stratégies envisageables pour une thérapie fondée sur l'utilisation des cellules souches(37).

Figure 7 : Exanthème palmaire. Photo d'une GvHD aiguë évoluant en GvHD chronique(110)

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Indications d'une transplantation de cellules souches hématopoïétiques (154)

Tableau 2 : Facteurs influençant le résultat d'une transplantation de cellules souches(157)

Tableau 3 : avantage et inconvénient méthodes de transplantation(158)

INTRODUCTION

Les cellules souches sont définies selon deux caractéristiques fonctionnelles principales:

- la capacité de pouvoir suivre un processus **d'auto renouvellement (1,2)** au cours duquel les cellules souches donnent naissance à des cellules filles identiques à la cellule génératrice.
- la capacité de **se différencier** en de multiples types cellulaires **(3,4)**

La transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCSH) est aujourd'hui un traitement reconnu pour les patients atteints de maladies sévères, constitutionnelles ou acquises du système hématopoïétique, elle fait partie du paysage médical quotidien où elle est souvent intégrée dès le début dans un plan thérapeutique.

Les cellules souches autologues ou allogéniques provenant de la moelle osseuse, du sang périphérique ou du sang du cordon ombilical sont utilisées dans de nombreuses maladies. Les procédés de la TCSH sont fonctions des types de dons de leurs disponibilités, du degré d'urgence de la maladie et des dangers liés à cette transplantation.

Malgré les grands progrès réalisés, la TCSH est toujours liée à de lourdes contraintes imposant une prise en charge en réseau est nécessaire.

L'objectif de notre travail est de souligner les principales méthodes mises en œuvre dans les applications de la TCSH en insistant sur les différentes complications de cette thérapeutique.

HISTORIQUE

Les premiers cas d'êtres humains traités par irradiation ou chimiothérapie et ensuite par injection de moelle osseuse ont été rapportés par Thomas et al :**(39)**. Un seul des patients a eu une prise de greffe transitoire constituant une réelle greffe de moelle osseuse. Ces essais ont permis d'apprendre que d'importantes quantités de moelle osseuse peuvent être administrées par voie intraveineuse (IV) et, correctement tolérées et que les greffes sont toutefois très difficiles chez l'homme.

Les seules réussites parmi les greffes réalisées par Thomas et al : Sont observées entre jumeaux monozygotes : deux patients atteints de leucémie réfractaires reçoivent une irradiation corporelle total suivie de l'injection de moelle osseuse. Leur reconstitution hématologique montre l'efficacité de la procédure, mais une rechute leucémique, observée trois mois plus tard chez ces deux patients, montre que l'irradiation seule est insuffisante pour éradiquer la leucémie. Robins et al. **(40)** publient le succès d'une greffe chez un patient atteint d'aplasie médullaire sévère, également réalisée à partir d'un jumeau. Ces essais montrent clairement que les êtres humains peuvent être protégés d'une irradiation létale par l'administration intraveineuse de cellules médullaires.

En 1959, Mathé et al. **(41)** rapportent des cas de greffes de moelle osseuse non antigène leucocyte humaine (HLA) identique, réalisées chez cinq médecins irradiés lors d'un accident nucléaire à Belgrade (Serbie). Une étude rétrospective de ces cas suggère un bénéfice clinique de la procédure, lié à une prise temporaire du greffon, avant la reconstitution de la propre moelle de ces patients.

La première greffe de moelle osseuse allo génique réussie avec une survie à long terme, est réalisée par Mathé, chez un patient avec une leucémie. Après la greffe, le patient développe une maladie du greffon contre l'hôte(GVH)

chronique, demeure en rémission mais décède malheureusement 20 mois plus tard, probablement des suites d'une encéphalite zostérienne.

Au total, les greffes réalisées à partir de 1957, chez des patients atteints d'hémopathie maligne souvent à un stade avancé, indiquent une prise de greffe mais une évolution presque toujours défavorable du fait d'une rechute précoce, d'une maladie aiguë du greffon contre l'hôte ou de ses conséquences fatales. Bortin(42) rapporte un bilan de 203 greffes réalisées entre 1958 et 1968 : 125 patients ont eu un rejet de greffe, 49 ont développé une GVH sévère, 11 ont eu une prise de greffe durable et seulement 3 patients étaient survivants à la date de la publication. En raison de ce bilan décevant, la plupart des équipes ont abandonné les greffes de moelle osseuse jusqu'à la fin des années 1960. Il sera montré rétrospectivement que ces échecs étaient dus à la méconnaissance des systèmes d'histocompatibilité tissulaire et à un conditionnement pré greffe insuffisant

En 1969, l'équipe de Seattle commence à réaliser des greffes de moelle osseuse dans les aplasies médullaires, ainsi que dans des leucémies à des stades avancés et concernant des formes réfractaires aux autres thérapeutiques.

La première revue, qui concernait 37 aplasies médullaires et 75 leucémies, a été publiée par Thomas et al. Il est montré un taux de guérison de 20 % dans ces leucémies. Ensuite cette équipe(43) rapporte le devenir de 100 patients greffés pour leucémie, avec une durée de suivi plus importante. D'autres séries sont publiées dans les aplasies médullaires. Dans les leucémies, il apparaît que les patients qui sont en bon état général au moment de la greffe ont une meilleure survie que ceux traités à des stades tardifs, qui rechutent fréquemment.

À la fin des années 1970, les résultats encourageants permettent d'envisager la réalisation des greffes dans les leucémies aiguës mésoblastiques en 1re rémission complète et dans les leucémies myéloïdes chroniques(44).

La survie à long terme est de l'ordre de 50 % dans ces indications.

Seulement 30 % des patients relevant d'une greffe de moelle osseuse ont un donneur HLA-identique ; et jusque dans les années 1970 les autres ne pouvaient pas bénéficier de la procédure.

La première greffe réalisée à partir d'un donneur non apparenté, sur un plan familial, au receveur, est réalisée en 1973 à New York chez un enfant de 5 ans atteint d'un déficit immunitaire combiné sévère, et cela à partir d'un donneur danois (45)

Après ce succès, la communauté médicale commence à mettre en place des registres de donneurs volontaires dont les antigènes HLA ont été identifiés.

En 1979, la première greffe non HLA-identique dans une leucémie est réalisée à Seattle chez une jeune patiente.

En 1986, est créé le registre américain de donneurs non apparentés (NMDR).

Le registre française est crée en 1987 à l'initiative de jean dousset at. jean bernard.les greffes non apparentée connaissent alors un développement considérable (46).

Dans les années 1990, les techniques sérologiques ont été remplacées par des techniques de biologie moléculaire qui permettent de caractériser les gènes du système HLA d'un donneur potentiel. En cas de greffe non apparentée, l'utilisation d'un donneur étroitement compatible, identifié par ces méthodes,

permet d'accroître les chances de succès et de réduire le risque de GVH (47). Pour un nombre de patients de plus en plus important n'ayant pas de donneur familial compatible, un donneur de registre histocompatible peut ainsi être trouvé. Il est à noter que chez les jeunes patients, la survie à 5 ans est au moins aussi élevée dans certaines indications, dans les greffes non apparentées que dans les greffes géno-identiques.

Dans ce type de greffe, les techniques de recherche du donneur et l'intensification du traitement préventif de la GVH(48) ont permis une diminution importante de la fréquence de GVH et une amélioration considérable du pronostic à long terme par rapport aux années 1980 et 1990(49).

Dans les années 1980, les indications de la transplantation de moelle osseuse s'étendent à diverses hémopathies malignes telles que les syndromes myélodysplasiques, et non malignes : thalassémies Drépanocytoses, (50) anémies de Fanconi (51) ainsi qu'aux déficits immunitaires congénitaux et certaines maladies métaboliques dont les mucopolysaccharidoses(52).

PARTIE I :
CELLULES SOUHES
HEMATOPOIETIQUE
DE LEUR ISOLEMENT
A LA GREEFFE

Chapitre I:CELLULES SOUCHES **HEMATOPOIETIQUE ET LEUR MOYENS** **D'ETUDES :**

I. Les cellules souches hématopoïétiques

1. Hématopoïèse

L'hématopoïèse est la fonction par laquelle l'organisme produit et renouvelle les éléments figurés du sang, c'est-à-dire les hématies, les polynucléaires, les monocytes, les lymphocytes et les plaquettes. Toutes les cellules du sang dérivent d'un type cellulaire appelé cellule souche hématopoïétique (HSC). Chez l'Homme, l'hématopoïèse commence dans le sac vitellin de l'embryon au cours des premières semaines du développement(5) (**figure 1**)

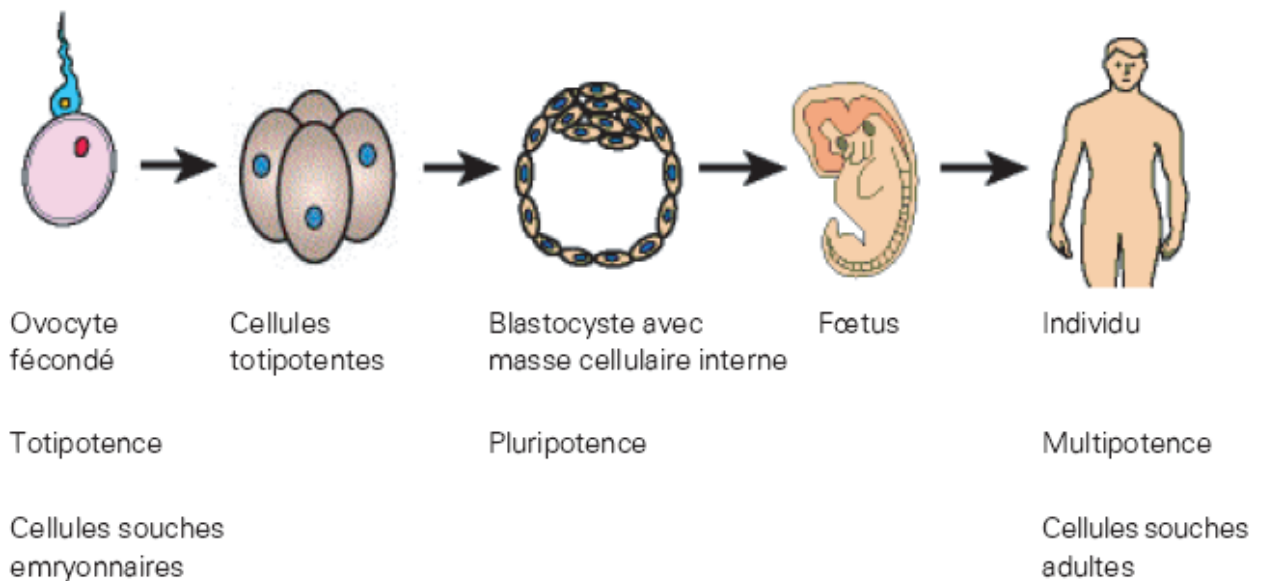


Figure1 : Les cellules souches (5)

Là, les cellules souches du sac vitellin se différencient en cellules érythroïdes primitives qui contiennent de l'hémoglobine embryonnaire. Au troisième mois de la grossesse, les HSC migrent du sac vitellin vers le foie fœtal, puis vers la rate; ces deux organes ont des rôles majeurs dans l'hématopoïèse du troisième au septième mois de la gestation. Par la suite, la différenciation des HSC a lieu dans la moelle osseuse qui devient le site majeur de l'hématopoïèse(5). Les HSC sont très peu nombreuses; elles ne représentent qu'un très faible pourcentage des cellules médullaires (de 0,01 à 0,05 %). L'étude des HSC est difficile, en raison de leur rareté, mais aussi parce qu'elles sont difficiles à cultiver in vitro. Il en résulte que l'on dispose de peu d'informations sur la façon dont leur prolifération et leur différenciation sont régulées. En raison de leur capacité à s'auto renouveler, les HSC sont maintenues à des niveaux stables tout au long de la vie adulte. Cependant, lorsqu'il y a une demande accrue de cellules sanguines, les HSC montrent une énorme capacité de prolifération.

Sous l'influence de facteurs stimulants, une **cellule souche** va s'engager dans la différenciation d'une lignée cellulaire. Elle devient alors un **pro géniteur**. Après plusieurs divisions, les progéniteurs acquièrent les caractéristiques fonctionnelles d'une seule lignée. On aboutit alors aux **précurseurs**, cellules identifiables morphologiquement sur un prélèvement de moelle osseuse. Ces précurseurs perdent leur capacité de prolifération et arrivent à maturité. Cette maturation aboutit aux **cellules terminales** fonctionnelles qui passent dans le sang. L'hématopoïèse comporte donc 4 compartiments: les cellules souches multipotentes, les progéniteurs, les précurseurs et les cellules matures. (**Figure 2**).

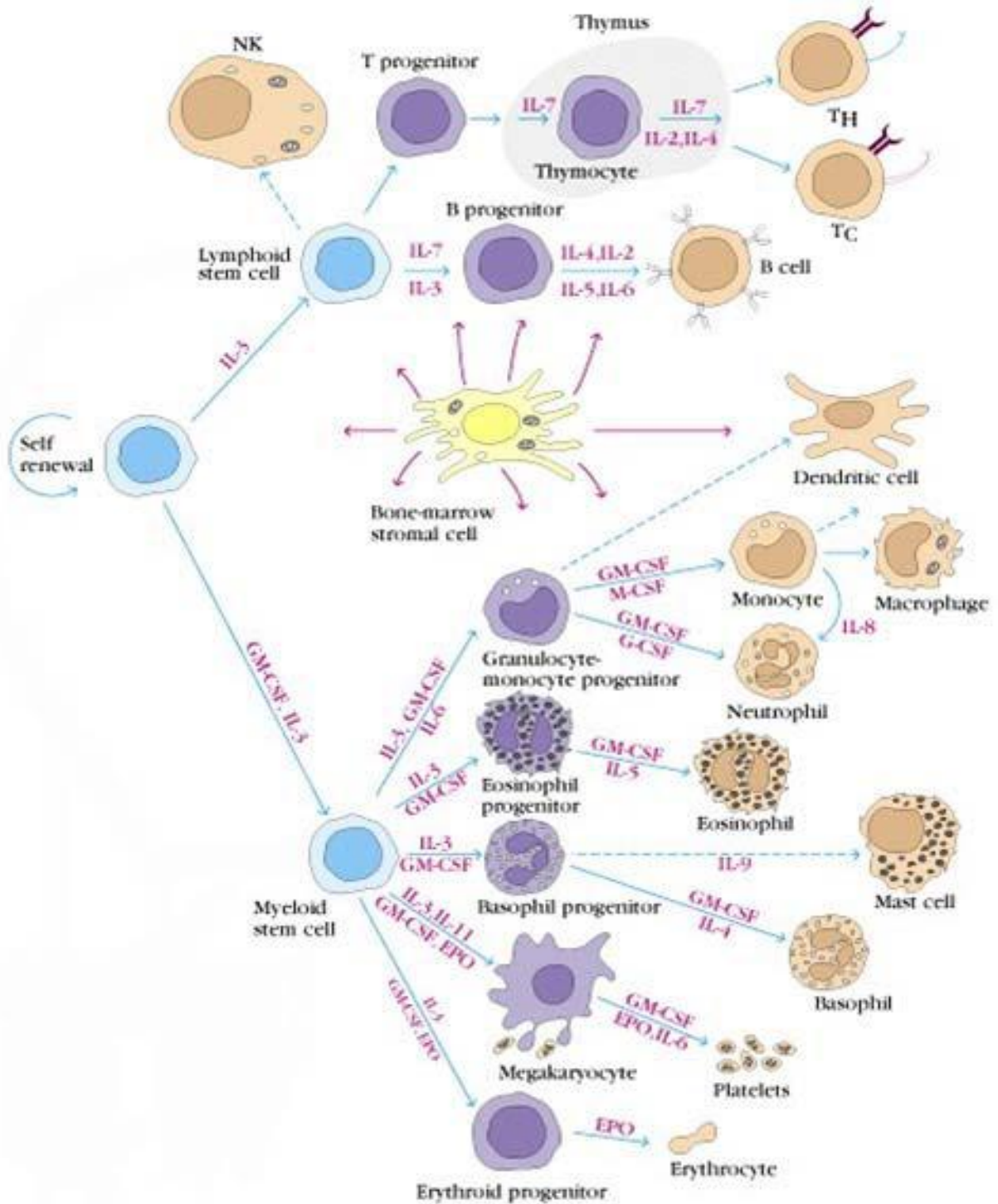


Figure 2: Schéma représentant l'hématopoïèse (6)

L'hématopoïèse débute par la génération de deux types de progéniteurs multipotentes, l'un à l'origine de la myélopoïèse et le second à l'origine de la lymphopoïèse.

Au cours de la maturation des cellules B dans la moelle osseuse, certains segments géniques sont brassés au hasard par un système génétique dynamique capable de créer plus de 10^{10} combinaisons. Ce processus est soigneusement régulé: la maturation d'une cellule B progénitrice progresse selon une séquence ordonnée de réarrangements (recombinaisons) des gènes des immunoglobulines (Ig). A la fin de ce processus, une cellule B mature immunocompétente possédera une seule séquence fonctionnelle de la région variable de la chaîne lourde, ainsi qu'une seule séquence fonctionnelle de la région variable de la chaîne légère, de telle façon que chaque cellule B soit antigéniquement engagée contre un épitope spécifique. Les changements, bien définis dans le programme développemental des cellules B humaines, incluent (**Figure 3**) l'expression de CD19, la régulation de l'expression de RAG-1 et TdT, l'expression cytoplasmique de la chaîne lourde μ , l'expression à la surface des chaînes lourdes μ avec VpreB et $\lambda 5$ pour former le pré-récepteur des cellules B et, finalement, l'expression à la surface des chaînes lourdes μ avec les chaînes légères κ et λ pour former le récepteur des cellules B (7)

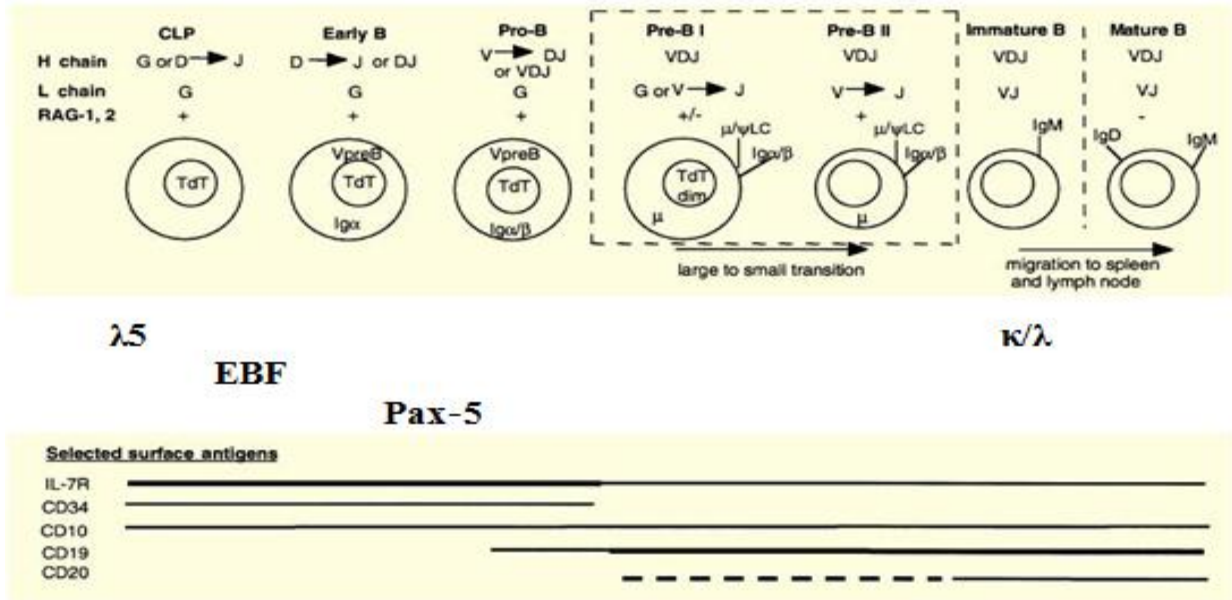


Figure 3: Modèle du développement des cellules B humaines(7).

La maturation d'une cellule B progénitrice progresse selon une séquence ordonnée de réarrangements (recombinaisons) des gènes des Ig. Le stade de réarrangement des Ig et l'expression de RAG-1, RAG-2, λ5, EBF, Pax-5, TdT, pre-BCR et BCR sont montrés. L'expression des antigènes de surface est illustrée en dessous. Les lignes pointillées indiquent une faible expression, les lignes en gras indiquent une forte expression(7).

Plusieurs études ont tenté de différencier les HSC en cellules B. Tout d'abord, après Coculture de cellules CD34+ de sang de cordon ombilical sur une couche de cellules stromales murines MS-5 sans ajouter de cytokines, une équipe a montré une différenciation des cellules jusqu'au stade de cellules pro-B. Ces cellules exprimaient Pax-5, λ et la chaîne lourde μ. Un an plus tard, un autre groupe montrait la différenciation de ces cellules en cellules B plus matures pouvant sécréter des Ig en utilisant un système de Coculture en 2

étapes: Coculture avec une lignée de cellules stromales murines S17 puis transfert sur des fibroblastes exprimant le CD40 ligand en présence d'IL10 et d'IL-4 (8).

Récemment, une troisième équipe a utilisé des cellules souches mésenchymateuses dans leur Coculture. Après 4 semaines et en présence de cytokines, les cellules

CD34+ se différenciaient en cellules B immatures exprimant l'IgM à leur surface.

2. Sources des HSC

Trois sources de HSC existent chez l'Homme: la moelle osseuse, le sang périphérique et le sang de cordon ombilical

a. La moelle osseuse

C'est la source historique de CSH, utilisée dans le cadre des allogreffes et des autogreffes.

La moelle est prélevée sous anesthésie générale au niveau des crêtes iliaques et éventuellement du sternum. Le volume de moelle prélevée varie avec le poids du receveur; en moyenne 600mL à 1 L (au maximum 20mL/Kg de poids du donneur) permettant de recueillir de l'ordre de 2 à 3 x 10⁸ cellules nucléées par kg de poids de receveur(les pro géniteurs hématopoïétiques se trouvent dans les cellules nucléées de la moelle).

Il n'y a pas de risque particulier à cette intervention en dehors du risque habituel lié à l'anesthésie.

Dans le cadre des greffes allo géniques, on propose au donneur, pour améliorer son confort, une autotransfusion; deux semaines environ avant le don de moelle, on réalise un prélèvement de sang sur le donneur (300 à 400ml comme un don de sang habituel); la poche est ensuite conservée et transfusée à ce même donneur au décours immédiat du prélèvement de moelle afin de compenser la déperdition sanguine liée à ce prélèvement(9).

b. Le sang périphérique

Le sang périphérique adulte renferme physiologiquement un très petit nombre de CSH non utilisables en pratique. Toutefois l'on peut maintenant mobiliser ces CSH grâce aux facteurs de croissance hématopoïétiques. Seul est utilisé maintenant le facteur de stimulation Colonie granulocytaire (G-CSF). Les CSH, comptabilisées alors en énumérant les cellules CD34+, sont ensuite recueillies par cytophérèse (1 à 3) (10).

Cette source de CSH est surtout utilisée en matière d'autogreffe; les cellules sont mobilisées soit au décours d'un cycle de chimiothérapie suivi de l'administration d'un facteur de croissance en général à la dose de 5 microgrammes/Kg par jour pendant 7 à 12 jours, soit après administration du seul facteur de croissance (10 microgrammes/Kg pendant 4 à 5 jours).

De façon plus récente, les CSH périphériques sont également utilisées dans le cadre des allogreffes, les CSH étant mobilisées, bien sûr, par le facteur de croissance seul.

L'intérêt à prélever des CSH périphériques est lié au fait que l'on évite une anesthésie générale (11) (ce qui ne signifie pas que l'administration de G-CSF doive être considérée comme anodine) et que l'on peut recueillir un plus grand nombre de progéniteurs hématopoïétiques.

c. Le sang placentaire

Le sang placentaire qui reflue du cordon ombilical après l'accouchement contient un nombre significatif de cellules souches. Celles-ci peuvent être récoltées sans aucun dommage pour la mère ni pour l'enfant et congelées en vue d'une greffe ultérieure.

En raison du faible nombre de cellules souches par greffon, ce type de transplantation est pratiqué principalement chez des enfants **(12)**.

Chez les adultes, la période d'aplasie médullaire qui suit une greffe de sang de cordon est beaucoup plus longue qu'après une greffe de cellules souche médullaires, ce qui expose davantage les patients à des complications infectieuses ou hémorragiques. Cette source de cellules souches comporte plusieurs avantages et inconvénients.

Avantage:

- Il a été observé qu'à degré de compatibilité égal, l'incidence de la maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) après greffe de sang de cordon est inférieure à celle observée après greffe de HSC médullaires**(13)**. Cette moindre incidence de la GvHD lors de la greffe de HSC de sang de cordon est attribuée à leur immaturité immunologique et permet d'envisager la réalisation de greffes non strictement HLA identiques.

- Ressources illimitées.

- Disponibilités immédiates du greffon permettant de réduire le délai d'attente avant greffe.

- Possibilité de prélever les membres des minorités ethniques peu représentées dans les fichiers actuels de donneurs volontaires de moelle osseuse.
- Les agents infectieux sont beaucoup moins courants chez les nouveau-nés que chez les adultes.

Inconvénients:

- Le nouveau-né peut porter une maladie génétique non diagnostiquée(14).
- Le sang placentaire peut avoir été prélevé pendant une période durant laquelle un agent infectieux était peut-être présent chez la mère mais non encore détectable par des techniques sérologiques.
- La reprise hématologique est plus lente que lors d'une greffe de moelle ou de sang périphérique, soit à cause du nombre réduit de cellules souches greffées(15), soit à cause de leur plus grande immaturité par rapport aux cellules souches adultes, ce qui déterminerait un délai de maturation plus long avant de pouvoir rétablir une hématopoïèse complète.

II. Moyens d'étude des cellules souches hématopoïétiques

1. Identification expérimentale des HSC

Aucune de ces deux propriétés – multi potence et auto renouvellement – n'est facilement identifiable pour affirmer le caractère «souche» d'une cellule; celle-ci doit en revanche fonctionner à long terme et donc être capable d'un grand nombre de divisions cellulaires. C'est cette propriété qui distingue une cellule souche de ses descendants directs, les progéniteurs, dont le nombre possible de divisions et le potentiel sont amputés en comparaison de ceux de la cellule parentale. Acquérir la preuve qu'une cellule est souche nécessite de caractériser sa descendance, in vitro et in vivo: il s'agit donc d'une identification indirecte et rétrospective.

L'équipe du Dr Dexter a mis au point une méthodologie permettant de cultiver *in vitro* pendant plusieurs semaines les précurseurs hématopoïétiques de souris **(16)**. Cette méthodologie est appelée : culture à long terme **(Figure 4)**.

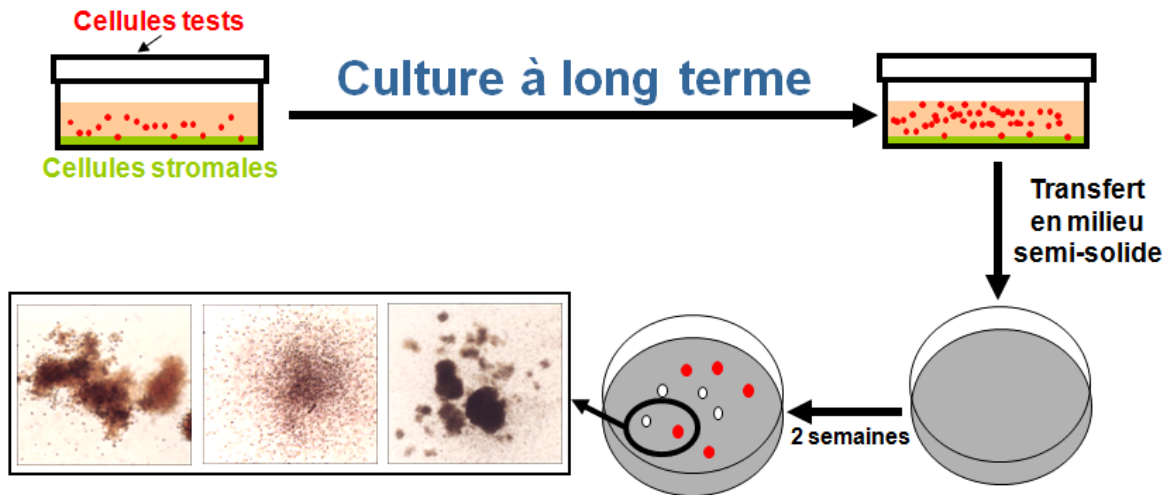


Figure 4: Identification des progéniteurs primitifs par culture à long terme **(16)**.

Les cellules hématopoïétiques sont incubées au contact de cellules stromales pendant 5 à 6 semaines. A ce terme, la suspension cellulaire est transférée en milieu semi-solide dans le but d'énumérer les progéniteurs clonogènes secondaires, reflet de la présence de cellules hématopoïétiques LTC-IC.

Elle consiste à incuber des cellules hématopoïétiques au contact de cellules stromales médullaires. Celles-ci se composent d'une variété de types cellulaires tels que fibroblastes, adipocytes, macrophages et cellules endothéliales, et sont supposées reproduire *in vitro* le microenvironnement médullaire, sans apporter de facteurs de croissance exogènes. Ce système de culture a permis de mettre au point chez l'Homme un test que l'on appelle LTC-IC, de qui identifie un progéniteur très précoce capable de générer des cellules hématopoïétiques après

mise en culture sur des cellules stromales **(17)**. De nombreux arguments indiquent que les LTC-IC sont biologiquement distinctes des progéniteurs clonogènes directs (CFU). D'une part, il est possible de séparer ces deux types cellulaires suivant leur expression antigénique. D'autre part, CFU et LTC-IC montrent une sensibilité différente à certains facteurs de croissance. Enfin, l'activité mitotique des CFU est nettement plus élevée que celle des LTC-IC **(18)**.

Récemment, une nouvelle approche a été développée pour établir un modèle *in vivo* de la cellule souche hématopoïétique humaine par transplantation à des souris présentant un syndrome d'immunodéficience combinée sévère (SCID) responsable de l'absence de cellules B et T fonctionnelles et un diabète congénital (NOD) conférant un déficit en cellules NK**(19)**. Les cellules hématopoïétiques primitives humaines, injectées en intraveineuse à la souris NOD/SCID préalablement irradiée, ont la capacité de coloniser le microenvironnement médullaire murin, d'y proliférer et de produire une descendance lympho myéloïde. Celles-ci ont été qualifiées de (SRC) **(Figure 6)**.

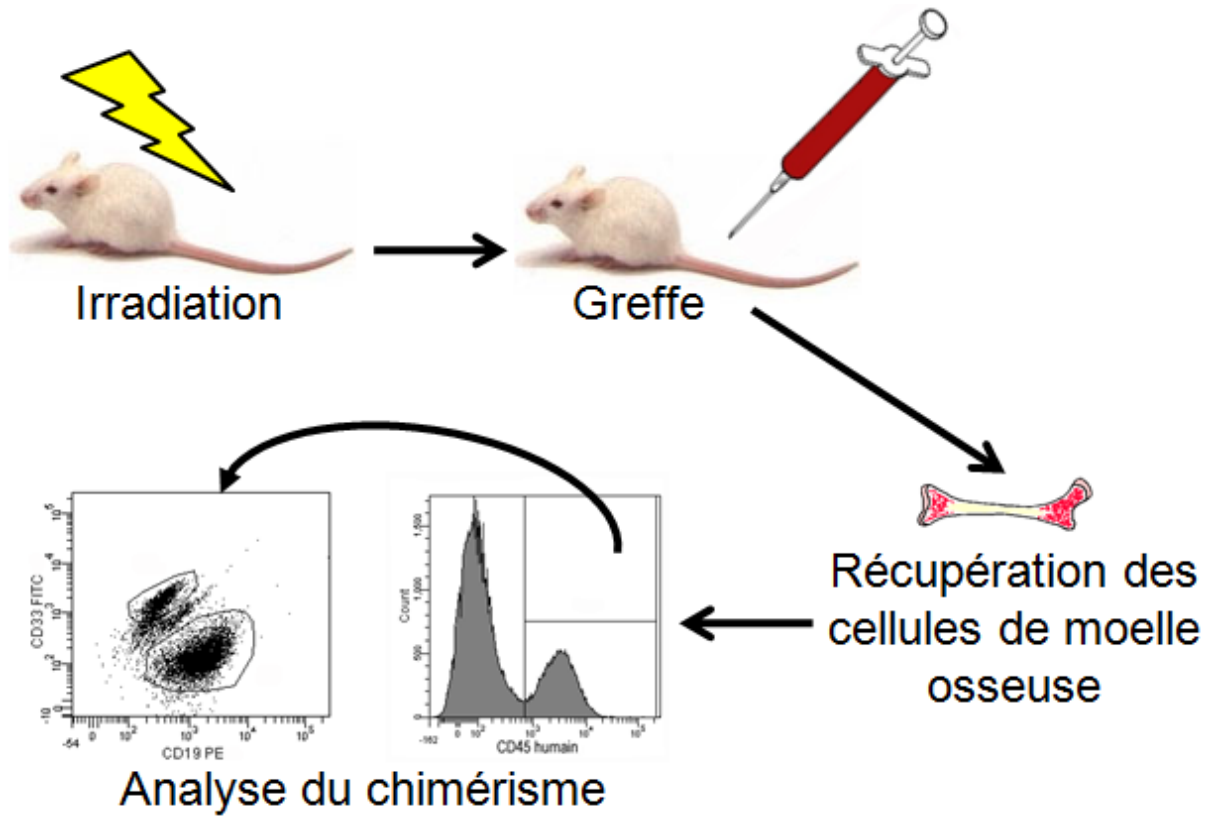


Figure 5: Identification des SRC(19).

Après irradiation, la souris NOD/SCID reçoit par intraveineuse des cellules souches hématopoïétiques humaines. Ces cellules ont la capacité de coloniser le microenvironnement médullaire murin, d'y proliférer et de produire une descendance lymphomyéloïde.

Une analyse du chimérisme est effectuée sur les cellules de moelle osseuse récupérées. La présence de cellules CD19⁺ et CD33⁺ dans la population de cellules humaines CD45⁺ indique un repeuplement médullaire lymphomyéloïde.

Les cellules humaines présentes dans la moelle osseuse de la souris NOD/SCID dérivent d'une fraction infime (< 0,1 %) de cellules médullaires transplantées qui, par prolifération et différenciation, produisent des quantités massives de progéniteurs humains (20). Les propriétés fonctionnelles des SRC sont donc semblables à celles de cellules souches vraies. Bien que les SRC représentent des cellules hématopoïétiques très primitives, leur place exacte dans la hiérarchie cellulaire des cellules souches et leur relation avec progéniteurs hématopoïétiques in vitro (LTC-IC) ne sont pas encore bien établies. Si les LTC-IC et les SRC présentent le même phénotype antigénique, elles sont néanmoins distinctes par leur fréquence ainsi que par leur degré de prolifération in vitro: la proportion de SRC parmi les cellules médullaires nucléées est environ 100 fois inférieure à celle des LTC-IC. De plus, dans des conditions de culture qui permettent d'obtenir une expansion significative des LTC-IC, une amplification parallèle des SRC n'a pu être obtenue (21). Il faut néanmoins souligner que le modèle de transplantation xénogénique à la souris NOD/SCID est hautement artificiel. Premièrement, l'immunodéficiences des souris hôtes reste incomplète et la survie des HSC humaines greffées est limitée par l'activité NK résiduelle. C'est pourquoi l'injection d'un anti-NK à la souris NOD/SCID favorise la prise de greffe. L'équipe de McKenzie a montré que l'injection à la souris NOD/SCID d'un anticorps anti-CD122 (récepteur β de l'IL-2) permettait un meilleur repeuplement que chez des souris NOD/SCID non traitées. De plus,

ils ont remarqué que ces souris NOD/SCID traitées montraient un meilleur chimérisme que des souris NOD/SCID- $\beta 2m^{-/-}$ (chez qui les cellules NK sont génétiquement délaitées) (22).

Deuxièmement, la réactivité croisée entre les facteurs de croissance hématopoïétiques humains et murins est partielle, ce qui limite la prolifération et la différenciation des cellules souches implantées. Troisièmement, la détection des HSC humaines chez la souris NOD/SCID est conditionnée par leur capacité à migrer à partir du sang périphérique et à s'implanter dans le microenvironnement médullaire de la souris hôte (23).

Or, cette propriété n'est présentée que par une minorité de HSC, de l'ordre de 2 à 10% (24). L'injection intra-osseuse directe permet d'ailleurs d'augmenter de 15 fois la détection des SRC, par rapport à la voie d'administration intraveineuse. On notera enfin que la tolérance immunologique de l'hôte et les capacités d'implantation des HSC n'interviennent pas dans la détection des LTC-IC; les cellules hématopoïétiques étantensemencées au contact direct de cellules stromales.

2. Expansion en vivo des HSC, culture à long terme

De nombreuses études ont tenté d'amplifier les HSC ex vivo dans des cultures cellulaires supplémentées de différentes combinaisons de cytokines hématopoïétiques. Approximativement 1 % des cellules lin-CD34-CD38- sont capables de proliférer rapidement en **culture liquide** sans sérum et contenant du FLT-3 ligand (FL), du SCF, de la TPO, de l'IL-3 et de l'IL-6 pour produire une augmentation nette de 28 ± 8 fois des cellules totales endéans les 10 jours. 5 ± 2 % de ces cellules sont CD34+ et $2,5 \pm 0,9$ % sont des cellules formant des colonies érythrocytes, granulopoïétiques, mégacaryocytiques ou mixtes (25). Une meilleure amplification est obtenue après traitement avec du SCF + TPO +

FL + IL-6 augmentant la population des progéniteurs de 45 fois durant une période relativement courte de 7 jours. La plus forte expansion de cellules CD34+ est obtenue avec un cocktail contenant du FL + TPO +IL-6 + IL-11. La moyenne d'expansion de ces cellules est de 235 fois à 5200 fois respectivement après 5 et 10 semaines de culture **(26)**.

Cependant, différents investigateurs ont rapporté que la présence d'une couche de cellules nourricières améliore l'expansion des progéniteurs primitifs. L'addition de MSC comme souche de cellules nourricières fournit des conditions améliorant l'expansion des progéniteurs hématopoïétiques précoces CD34+CD38-HLA-DR comparé aux cytokines seules et peut limiter leur différenciation et le niveau d'apoptose durant des expansions de courte durée in vitro **(27)**.

D'autres observent que cette augmentation d'expansion ne nécessite pas la sélection des cellules CD34+ avant leur amplification. Après Coculture de cellules CD34+ avec des MSC humaines dans un milieu supplémenté de cytokines, l'équipe d'Almeida-Parada observe une expansion des cellules indifférenciées CD34+CD38- et une différenciation dans la lignée granulomonocytaire. Le développement d'une population cellulaire CD7+ est aussi observé. Les MSC de sang de cordon ombilical peuvent également soutenir la prolifération des progéniteurs hématopoïétiques ex vivo **(28)**.

La culture de HSC avec des MSC en contact ou sans contact ou avec du milieu conditionné par les MSC augmente le nombre de cellules totales en culture, de CFC et de cellules CD34+ par rapport à la culture avec uniquement des cytokines.

Aucune différence n'a été observée entre le milieu conditionné par les MSC et la culture sans contact tandis que la culture en contact donnait les meilleurs

résultats. Ceci suggère que des facteurs solubles jouent un rôle dans ce support mais qu'ils ne sont pas suffisants, un contact direct reste nécessaire pour favoriser l'expansion.

IL-6, sécrétée abondamment par les MSC, jouerait un rôle partiel. Plus de LTC-IC sont observées dans la fraction adhérente comparée à la fraction non adhérente. Pro géniteurs primitifs sont plus adhérents aux MSC (29). Après Coculture de cellules CD133+ du sang périphérique sur un tapis de MSC, l'équipe d'Alaköl a étudié le phénotype de cellules amplifiées adhérentes comparé aux non adhérentes. Les cellules amplifiées adhérentes aux MSC montrent un phénotype moins différencié avec plus de cellules CD34+CD133+, CD34+CD38-et CD133+CD38- comparé aux cellules non adhérentes. De plus, les cellules adhérentes expriment le CXCR4 contrairement aux non adhérents et migrent mieux vers un gradient de SDF-1. Dans des études de CFC et de LTC-IC, les cellules adhérentes montrent une meilleure capacité proliférative. Ceci démontre l'importance d'utiliser une couche de cellules nourricières dans les systèmes de culture de HSC.

L'adhésion et le contact direct cellule-cellule avec des MSC supportent l'expansion ex vivo, le potentiel migratoire et la potentielle souche des progéniteurs hématopoïétiques (30).

3. Expansion des SRC

Pour tenter d'améliorer la prise de greffe des HSC, deux techniques principales ont été développées.

Tout d'abord, les HSC sont **cultivées ex vivo** avant l'injection. Utilisant une combinaison de SCF + FL + TPO + IL-6/SIL-6R (complexe d'IL-6 et du récepteur soluble d'IL-6), l'équipe d'Ueda a cultivé des cellules CD34+ de sang

de cordon ombilical pendant 7 jours et a transplanté ces cellules à des souris NOD/SCID. 13 des 16 souris hôtes ont été greffées avec succès et les cellules CD45+ humaines représentaient 11,5 % des cellules de la moelle des souris hôtes greffées. L'addition d'IL-3 à la combinaison de cytokines annulait la capacité de repeuplement des cellules amplifiées. Une autre étude montre que la culture de cellules CD34+ en présence de SCF, TPO et FGF-1 maintient les SRC, mais l'ajout d'angiopoïetin-like proteins et d'IGF-binding protein 2 permet l'amplification des SRC. Les cellules peuvent également être amplifiées sur un stroma. Par exemple, les MS-5 (lignée de cellules stromales murines) fournissent un milieu qui stimule la prolifération des progéniteurs primitifs incluant des cellules souches transplantables. L'utilisation de cellules stromales immortalisées augmente également le degré de prise de greffe, en particulier si ces cellules sont transfectées avec TPO et FL. La transplantation dans le fœtus de mouton démontre également que les HSC cultivées sur des MSC gardent leur potentiel de prise de greffe. L'utilisation de cytokines, en plus du stroma, favorise encore plus la prise de greffe. L'amplification de cellules CD34+ pendant 5 jours sur un tapis de cellules HESS-5 en présence de TPO, FL et IL-3 dans du milieu sans sérum augmente significativement la prise de greffe comparé aux cellules non cultivées (31). Les souris greffées avec le produit d'expansion de 2 semaines de Coculture de cellules CD34+ sur un tapis de MSC en présence de TPO, SCF et FL montrent un meilleur chimérisme humain et un plus grand nombre de souris greffées avec succès qu'après greffe de cellules CD34+ non cultivées. Cet effet est augmenté après 4 semaines de culture et est plus important avec des faibles doses de cellules de départ. Lorsque les cellules CD34+ sont cultivées de la même façon en remplaçant le sérum de veau fœtal par du sérum humain AB, la même augmentation du chimérisme est obtenue. La Coculture de cellules stromales et de HSC favorise l'expression de CXCR4 par les progéniteurs hématopoïétiques précoces. Cette expression est également induite lors de cultures sans contact, suggérant un rôle des facteurs solubles tels

que Wnt puisque l'induction de CXCR4 est inhibée par DKK (inhibiteur de la voie Wnt). Ces cellules acquièrent une capacité de homing pour se greffer dans la moelle de souris NOD/SCID (32).

La seconde technique permettant de favoriser la prise de greffe des HSC est l'**injection simultanée de MSC**. En effet, la transplantation de cellules CD34+ de sang de cordon ombilical en présence de MSC résulte en une prise de greffe significativement plus importante qu'après transplantation de cellules CD34+ seules.

L'effet le plus prononcé est observé après transplantation de doses relativement faibles de CD34+. L'analyse des sous-populations de cellules humaines dans la moelle osseuse des souris NOD/SCID révèle que l'effet d'augmentation de la prise de greffe par les MSC n'est pas restreint à une lignée particulière mais inclut bien les cellules myéloïdes et lymphoïdes, Cette Co-transplantation de HSC et de MSC favorise la prise de greffe de façon dose dépendante, le meilleur rapport HSC/MSC est 1/8 à 1/16. Cependant, des doses trop importantes de MSC peuvent diminuer la prise de greffe (33)

4. La greffe de cellules souches Hématopoïétiques :

Terme de greffe désigne à la fois l'objet et l'opération:

1. Portion de l'organisme prélevée sur un individu afin de l'implanter soit sur une autre partie du corps, soit sur le corps d'un autre individu de même espèce.
2. Opération par laquelle on implante un greffon.

Un second terme forgé sur la même racine désigne l'objet: greffon, qui est défini comme un fragment de tissu ou d'organe transplanté.

Terme de transplantation est un peu plus restrictif, et désigne seulement l'opération : greffe d'un organe entier avec rétablissement des connexions vasculaires.

La transplantation de cellules souches hématopoïétiques est une administration intraveineuse de cellules souches hématopoïétiques, dans le but de rétablir la fonction médullaire chez un patient ayant une moelle osseuse détruite par un traitement intensif pour le traitement d'une pathologie tumorale, notamment une hémopathie maligne, ou une moelle osseuse défectueuse dans le cas d'une aplasie médullaire, d'un déficit immunitaire primitif ou d'une anomalie constitutionnelle grave de l'hématopoïèse ou d'un système enzymatique(34,35).

Il y a lieu, aujourd'hui, de ne plus parler de greffe de moelle osseuse mais de "greffe de cellules souches hématopoïétiques" dans la mesure où, d'une part, seules les cellules souches sont "intéressantes" en matière de greffe, et d'autre part, la majorité des greffes sont réalisées à partir de cellules souches hématopoïétiques d'origine périphérique et un nombre croissant à partir sang de cordon. Dans le contexte pédiatrique toutefois, il est à noter que la moelle osseuse constitue encore, en 2008 en France, la source de 65,1 % des greffes allo géniques chez les enfants de moins de 18 ans(36)

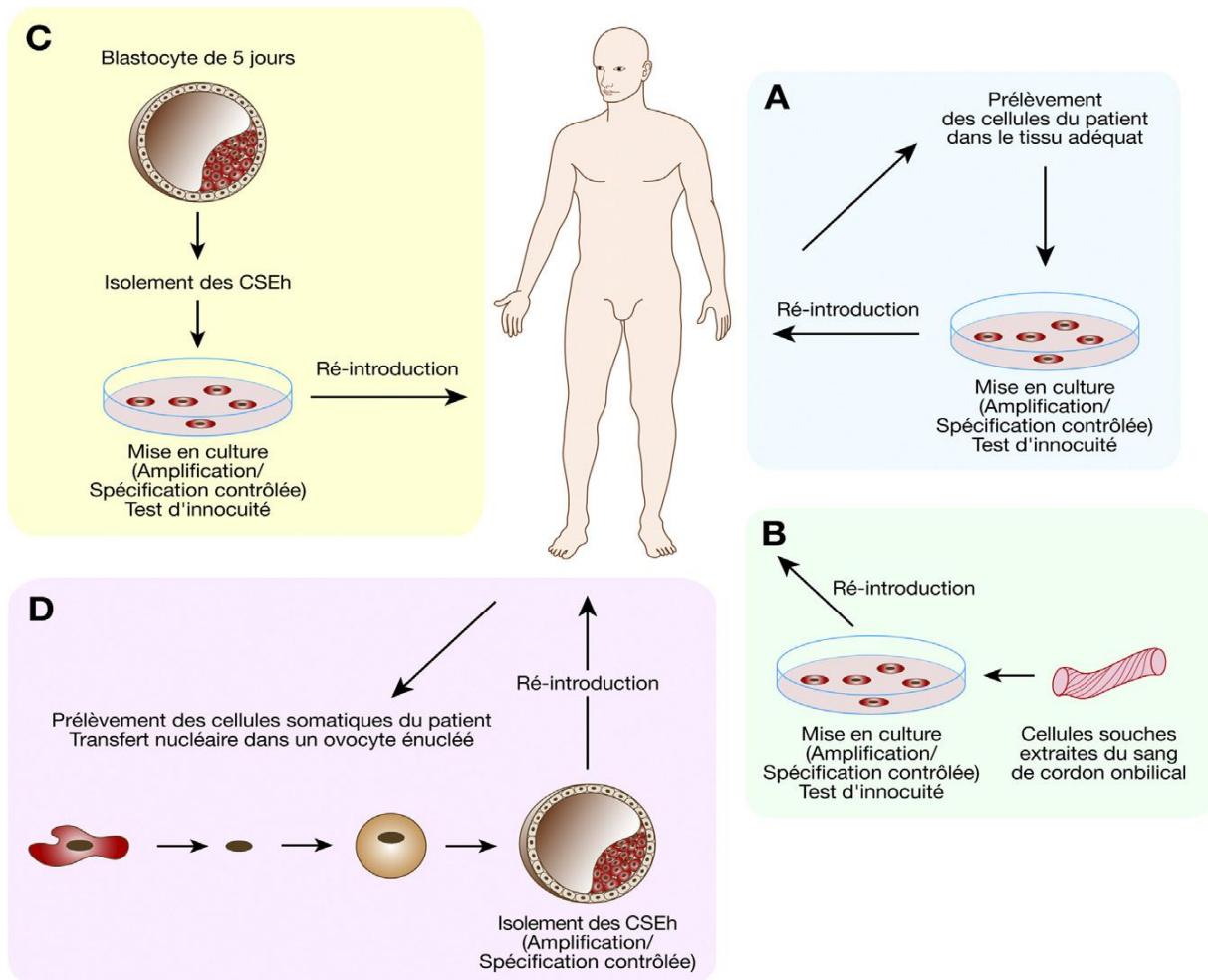


Figure 6 : Les différentes stratégies envisageables pour une thérapie fondée sur l'utilisation des cellules souches(37).

En fonction du type de pathologie considéré, plusieurs stratégies peuvent être choisies.

A. Les cellules souches peuvent être prélevées chez le patient, amplifiées, voire même prédifférenciées in vitro avant réimplantation. Ce type de traitement ne peut être envisagé uniquement dans le contexte où la pathologie n'est pas de

résultat d'une mutation somatique. Dans ce cas, une thérapie génique doit alors y être couplée.

B. Des cellules souches de type hématopoïétiques et mésenchymateuses peuvent être isolées à partir de sang de cordon ombilical. Il a peu de données actuellement sur les potentialités de ces cellules qui permettraient de contourner les importants problèmes éthiques en rapport avec l'utilisation des cellules souches embryonnaires.

C. Les cellules souches peuvent provenir de la masse cellulaire interne d'un blastocyste, isolées en culture et spécifiées de manière contrôlée in vitro avant réimplantation. Les potentialités des CSEh commencent à être bien caractérisées in vitro, mais très peu de données sont connues à ce jour in vivo quant à leurs capacités à s'intégrer de manière effective chez l'adulte.

D. Dans ce cas, le patrimoine génétique du patient est introduit dans des cellules souches embryonnaires. Cette méthode, dite de transfert nucléaire, ne sera pas applicable aux maladies génétiques pour les mêmes raisons qu'en A. Mis à part les cas d'autogreffe de cellules souches adultes qui excluent tout rejet de la part du patient, les autres stratégies posent des problèmes immunologiques plus ou moins étendus.

Cependant, il a été montré que les cellules souches embryonnaires humains étaient moins immunogènes que des cellules souches adultes. La méthode de transfert nucléaire semblait être une bonne alternative afin d'éviter les rejets puisque le patrimoine génétique du patient est introduit pour élaborer un blastocyste. Cependant, très peu de choses sont connues sur l'importance de l'expression de l'ADN mitochondrial de l'ovocyte qui lui sera différent de celui du patient(38).

Chapitre II:PROCEDES DE **TRANSPLANTATION DE CELLULES SOUCHE** **HEMATOPOIETIQUE**

I. Types de greffon

Plusieurs types de greffons sont différenciés en fonction de leur compatibilité immunologique avec le receveur : nous parlons de greffon, ou de greffe, autologue, syngénique et allogénique:

1. Greffe autologue

Une greffe autologue ou autogreffe est une greffe durant laquelle un patient atteint d'une maladie maligne reçoit sa propre moelle et/ou ses propres cellules souches hématopoïétiques périphériques collectées et cryopréservés pendant la rémission complète, après une chimiothérapie à dose élevée(53)

Les greffes autologues compte tenu du contexte immunologique très différent de celui des greffes allo géniques, en particulier l'absence de risque de GVH Les indications des greffes autologues sont moins nombreuses en pédiatrie que chez l'adulte, et excluent notamment les maladies génétiques. Les greffes autologues réalisées pour une hémopathie maligne sont associées à un risque élevé de rechute leucémique

2. Greffe syngénique

Une greffe syngénique est une greffe dans laquelle le donneur est le jumeau identique du receveur. Les systèmes HLA du donneur et du receveur sont

totale­ment identi­ques(54), Dans cette situation, le conditionnement pré greffe n'est pas toujours indispen­sable notam­ment dans les aplasies médullaires.

Ces greffes sont rares, en raison de la faible fréquence des jumeaux vrais dans la population. Les greffes syngénique ont permis de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans la réactivité allo génique(55), la GVH et l'effet greffon versus leucémie (GVL). Cependant, en raison de leur rareté et surtout du très faible risque de GVH associé.

3. Greffe allo génique

Une greffe allo génique est une greffe où le donneur est un individu différent du receveur et n'est pas son jumeau monozygote(56)

Trois types de donneurs, sur les plans parenté et histocompatibilité, peuvent être utilisés dans cette situation.

➤ Un donneur familial HLA géno-identique, (en général un frère ou une sœur). Il ne s'agit pas de vrais jumeaux et il existe, par conséquent, des différences entre le donneur et le receveur qui portent sur des antigènes autres que ceux du système HLA.

➤ Un donneur HLA phéno-identique, deux cas sont possibles :

– le donneur est non familial, mais un volontaire inscrit sur un fichier de donneurs, qui partage avec le patient les mêmes antigènes d'histocompatibilité de types I et II, sur les loci A, B, C, DQ, DR ;

– le donneur est familial (le père, la mère ou un autre membre de la famille), qui partage avec le patient les mêmes antigènes HLA. Ce cas est rare.

➤ Un donneur HLA non phéno-identique, dit incompatible différent du patient par 1, 2 ou 3 antigènes du système HLA ; deux cas sont possibles:

– le donneur est familial (parent, enfant, germain), HLA partiellement identique. On parle de greffe haplo-identique(57).

Dans ce cas, il existe une compatibilité totale pour un haplo type avec le receveur, mais une ou plusieurs différences antigéniques ou allyliques pour le second haplo type ;

– le donneur est non familial, mais un volontaire inscrit sur un fichier de donneur. À la différence du cas précédent, il existe des incompatibilités allyliques ou antigéniques sur un ou plusieurs antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), en nombre et localisation(s) considérés comme potentiellement compatibles avec la réussite de la greffe.

II. Aspects immunologiques de la transplantation

1. Le complexe majeur d'histocompatibilité

L'observation d'un contrôle génétique de la prise ou du rejet de tumeurs greffées chez la souris a conduit à la découverte du complexe majeur d'histocompatibilité chez l'homme.

Le système HLA, CMH de l'homme, est un ensemble de gènes situés sur le bras court du chromosome 6, qui s'expriment principalement à la surface des cellules immunocompétentes sous la forme de glycoprotéines transmembranaires(58).

Le système HLA est le complexe génétique fonctionnel de l'homme le plus polymorphe, avec de nombreux loci exprimant pour la plupart de nombreux

allèles. Cette diversité déjà importante chez chaque individu est considérable au niveau de la population générale.

Mis en évidence. **(58)** par des réactions sérologiques d'agglutination des leucocytes, puis par un test de microlymphocytotoxicité, le polymorphisme du système HLA a été étudié dans un premier temps grâce aux approches classiques de la génétique, c'est-à-dire des études de ségrégation familiale et de répartition dans la population.

Deux classes principales d'antigènes ont été décrites : les antigènes de classe I (HLA-A, B et C) présents sur la quasi-totalité des cellules de l'organisme et les antigènes HLA de classe II (HLA-DR, DQ et DP) restreints aux lymphocytes B, aux monocytes et macrophages.

Progressivement, les différents antigènes du CMH de l'homme ont été identifiés**(59)**.

La description détaillée du système HLA a permis des avancées dans différents domaines :

– le polymorphisme extrême du système HLA démontre que chaque être humain est unique. Il y a tant de combinaisons possibles entre les variantes ou allèles du système HLA que pratiquement chaque formule est unique **(60)**

– le système HLA est l'un des mécanismes essentiels de la défense immunitaire, c'est-à-dire la reconnaissance du soi et du non soi, grâce à la présentation par les molécules HLA des peptides étrangers

– sur un plan thérapeutique, des applications sont possibles pour améliorer les résultats dans les transplantations d'organes et surtout dans les greffes de

moelle osseuse, où la recherche d'un donneur compatible est un élément important du succès ;

– la démonstration a été faite que de très nombreuses affections sont associées à tel ou tel allèle du système HLA, ce qui permet le dépistage au sein d'une famille ou dans la population générale, d'individus susceptibles de développer une de ces affections. D'autres allèles au contraire, ont un effet protecteur de certaines maladies **(60)**

2. Les antigènes prétendus mineurs d'histocompatibilité

Les antigènes mineurs d'histocompatibilité sont apparemment responsables de la GVH aiguë dans les greffes entre individus HLA-identiques (61). Ces antigènes mineurs sont définis par exclusion : tous les antigènes d'histocompatibilité qui ne font pas partie du CMH sont par définition dits mineurs(62).

Un certain nombre de ces antigènes dénommés HA-1, HA-2, HA-3, HA-4, HA-5, HA-8 ont été identifiés (63), ainsi qu'un ensemble de protéines nommé H-Y, codés par le chromosome Y, ou une molécule d'adhésion leucocytaire et endothéliale : CD31. Les disparités entre donneur et receveur concernant HA-1 ont été corrélées à l'incidence de la GVH aiguë. Les disparités entre donneur et receveur concernant HA-8 ont été corrélées au risque de GVH aiguë par Akatsuka et al. (64) et Perez-Garcia et al. (65).

L'essentiel des données expérimentales et cliniques disponibles actuellement suggère que les cibles antigéniques principales impliquées dans la GVH, l'effet GVL et la prévention du rejet de greffe sont des antigènes mineurs d'histocompatibilité.

Ces antigènes sont des peptides reconnus par les lymphocytes T du donneur et dérivés des protéines qui diffèrent entre donneur et receveur en raison du polymorphisme génomique. Ces protéines sont indépendantes du CMH, codées par exemple par des gènes situés sur le chromosome Y, ce qui explique l'incidence plus élevée et le taux de rechutes plus faible des receveurs masculins greffés à partir d'un donneur féminin par rapport à ceux greffés à partir d'un donneur masculin.

Ce polymorphisme peut conduire directement à un polymorphisme peptidique et induire une variation dans l'expression génomique ou dans les capacités de présentation par les molécules du CMH.

Ce polymorphisme peut enfin conduire à un apprêtement différentiel entre donneur et receveur.

Ainsi, même si deux membres d'une fratrie partagent le même CMH, les peptides présentés par ces mêmes molécules peuvent être significativement différents en raison du polymorphisme génétique présent sur d'autres chromosomes que le chromosome 6. Dans un contexte de greffe HLA incompatible, le nombre d'antigènes mineurs va augmenter de façon considérable, incluant des peptides provenant directement de l'apprêtement incompatible des molécules d'histocompatibilité entre donneur et receveur(66).

3. La réactivité allogénique dirigée contre le receveur

Lors d'une greffe de moelle osseuse, deux types cellulaires d'origine différente sont en présence : les cellules des tissus de l'hôte portant les antigènes d'histocompatibilité de l'hôte et les cellules du greffon portant les antigènes d'histocompatibilité du donneur

Hormis les cas de greffe syngénique ou d'autogreffe, tous les antigènes d'histocompatibilité de l'hôte et du donneur ne peuvent pas être identiques car les antigènes mineurs d'histocompatibilité ne peuvent actuellement être tous appariés. Dans les greffes phéno-identiques, et a fortiori dans les greffes incompatibles, ces différences antigéniques sont plus nombreuses. Ces différences antigéniques entre les cellules du donneur et du receveur sont à l'origine de la réactivité allogénique.

Un greffon hématopoïétique contient des progéniteurs et des cellules souches hématopoïétiques, ainsi que des cellules immunes immatures telles que des lymphocytes T ou des cellules Natural killer (NK) (67). Les lymphocytes T du donneur, administrés avec le greffon, sont responsables d'une réponse allogénique dirigée contre :

- les tissus de l'hôte, avec un possible survenu d'une GVH,
- les cellules hématopoïétiques résiduelles de l'hôte, avec pour conséquence un effet préventif sur le rejet de greffe
- les cellules malignes hématopoïétiques (et peut-être également les cellules malignes des tumeurs solides) avec un effet antitumorale important : l'effet greffon versus leucémie ou effet greffon versus tumeur(GVT) (88)

La physiopathologie de la réaction du greffon contre l'hôte, en tant que complication majeure des transplantations de cellules souches hématopoïétiques,

En revanche, compte tenu de sa faible fréquence, le rejet de greffe n'est que très brièvement évoqué dans les complications de la procédure.

4. L'effet antileucémique du greffon

Burchenal et al. (69) montrent que les cellules leucémiques ne sont que partiellement éradiquées par le conditionnement pré-greffe, même à des doses très élevées. Un effet antileucémique lié à la greffe de moelle osseuse a été identifié dès 1957 dans les modèles animaux murins. Chez l'homme, Mathé et al. (70) ont développé le concept d'immunothérapie adoptive, pour décrire l'effet thérapeutique des cellules transplantées sur le système immunitaire du receveur, concept selon lequel c'est la GVH qui traite la leucémie.

L'immunothérapie adoptive n'était pas possible à cette époque, en raison de l'impossibilité à éviter les GVH sévères et à les contrôler, une fois diagnostiquées. De plus, il était nécessaire de réussir des greffes avec une survie prolongée pour observer, cliniquement, un effet bénéfique de la GVH sur la survie, dans les greffes réalisées pour le traitement d'une hémopathie maligne.

Les premières observations en ce sens datent de la fin des années 1970 avec les travaux de Weiden et al. (71) et ensuite sur de plus grandes séries.

L'effet GVL est aujourd'hui stimulé par différentes méthodes, dont celle consistant à administrer au patient des lymphocytes du donneur (DLI = donor lymphocytes infusion), en cas de rechute post-greffe.

Dans certaines indications, cette méthode permet l'obtention de rémissions prolongées, au prix de GVH sévères.

Dans le but de stimuler l'effet GVL des tentatives d'induction d'une GVH par différents moyens ont été rapportées: l'arrêt précoce et/ou brutal de la ciclosporine, l'administration d'IL-2 ou d'IFN-alpha (72). Ces études montrent globalement l'efficacité de cette méthode mais au prix d'une mortalité liée à la procédure non négligeable, due à des GVH sévères.

Les résultats montrent également qu'une GVH chronique semble plus protectrice vis-à-vis du risque ultérieur de rechute leucémique, qu'une GVH aiguë.

Il est à noter que les recherches actuelles visent à séparer l'effet GVL de la GVH, par exemple par des manipulations in vitro des cellules du greffon avant la transplantation, afin de ne conserver que le versant positif de la réactivité allo génique de la transplantation(73).

Les caractéristiques de l'effet GVL font l'objet d'un développement spécifique, compte tenu, de l'importance de cet effet et de la possibilité de son contrôle, dans une certaine mesure, par le traitement immunosuppresseur

III. Donneur

1. Choix du donneur

a. Donneur familial

Le donneur familial est habituellement un frère ou une sœur du receveur, porteur des mêmes antigènes du CMH. Il est dit HLA identique ou génétiquement identique.

Un individu hérite d'un haplotype HLA de chacun de ses parents, il existe par conséquent quatre haplotypes différents par famille.

Au sein d'une famille de deux enfants, un patient en attente de greffe a 25 % de chance d'avoir son frère ou sa sœur ayant le même génotype HLA. Cette probabilité théorique est majorée d'environ 1 point par la possibilité d'un crossover (échange de matériel génétique entre les chromosomes pendant la méiose). Au total, compte tenu du nombre moyen d'enfants par famille en France, moins de 30 % des receveurs potentiels de cellules souches hématopoïétiques ont un donneur HLA-identique(74). Dans le cas des familles plus nombreuses, la probabilité qu'un receveur ait au sein de sa famille un donneur HLA-identique est :

$p = 1 - (0,75)^n$, n étant le nombre potentiel de donneurs disponibles au sein de la fratrie

b. Donneur de registre

Le BMDW regroupe les différents fichiers de donneurs du monde entier ; il est constitué de 63 registres de donneurs de cellules souches hématopoïétiques provenant de 44 pays, et 43 banques de sang de cordon provenant de 26 pays.

Les registres internationaux comptent au total 13 782 468 donneurs (données du 27 octobre 2009,) (75).

Le registre française est constituée de 173 029 (données du 27 octobre 2009) dont 90,0 % typés pour les loci A, B et DR. Le registre de sang de cordon est constitué de 8 060 cordons, tous typés. À titre de comparaison, NMDP qui est le plus important fichier américain, est constitué de plus de 5,4 millions de donneurs, le fichier allemand de plus de 3,6 millions de donneurs. (75)

2. Méthodes de prélèvement

a. Cellules souches hématopoïétiques d'origine médullaire

La moelle osseuse est la source historique de cellules souches hématopoïétiques (CSH). Le prélèvement consiste à aspirer la moelle osseuse sous anesthésie générale lorsqu'il s'agit d'un enfant, éventuellement sous anesthésie péridurale lorsqu'il s'agit d'un adulte. Elle est aspirée au niveau des crêtes iliaques postérieures sous la forme de prélèvements de 2 à 5 ml, réalisant un total de 10 à 15 ml/kg de poids du receveur, soit généralement 600 à 1100 ml, correspondant à un total de 2 à 4 x 10⁸ kg cellules nucléées(76). Des ponctions peuvent être réalisées au niveau des crêtes iliaques antérieures, du sternum au-delà de 8-10 ans et au niveau des crêtes tibiales antérieures en dessous de l'âge de 4-5 ans. Bien qu'un total de 100 à 200 aspirations soit nécessaire, seules 5 à 10 ponctions cutanées sont réalisées, les trocarts d'aspiration étant redirigés dans différentes directions. Il n'y a pas de limite théorique absolue inférieure pour l'âge du donneur, des enfants de moins de 6 mois ayant pu être prélevés. Il n'y a pas de risque spécifique à l'intervention en dehors du risque habituel lié à l'anesthésie.

La moelle est ensuite placée dans un milieu de culture héparine et filtrée pour éliminer les particules osseuses et graisseuses. La richesse du greffon en cellules nucléées totales est évaluée. La moelle est placée dans des poches de transfusion sanguine avant d'être perfusée au receveur par un cathéter intra cave, le plus tôt possible après la collection de moelle. Les cellules souches peuvent être traitées avant l'administration si indiqué : en cas d'incompatibilité ABO mineure, une déplasmatisation du greffon est nécessaire pour éliminer les anticorps anti-A et/ou anti-B ; et en cas d'incompatibilité majeure, une désérythrocytation du greffon est réalisée pour éliminer les érythrocytes A et/ou B. Enfin, une déplétion en cellules T peut être réalisée pour diminuer le risque de GVH, notamment dans les greffes haplo-identiques(77).

b. Cellules souches hématopoïétiques d'origine sanguine

Ce recueil, de plus en plus fréquent, est facile et évite l'anesthésie générale. Il est réalisé en ambulatoire par cytophérèse(78). Le nombre de CSH circulantes étant spontanément faible, il est nécessaire de réaliser auparavant une mobilisation des cellules hématopoïétiques médullaires facteur de stimulation colonie G. (G-SCF) le donneur reçoit en général 10-16 mg/kg/j de G-CSF pendant 3 à 7 jours avant. Plusieurs cytophérèses sont parfois nécessaires pour recueillir le nombre de cellules permettant une reconstitution hématopoïétique optimale(79). Un des intérêts des CSH sanguines est d'assurer une reconstitution post greffe plus rapide qu'avec les CSH médullaires.

Pour le prélèvement, différents types de machines peuvent être utilisés (flux semi-continu ou continu). Elles réalisent une centrifugation extracorporelle .le sang est dé coagulé à l'entrée de la machine, où il est centrifugé, les cellules recherchées étant collectées en cours de centrifugation. (80) Le débit du sang vers la machine est adapté au volume sanguin théorique du patient.

c. Cellules souches hématopoïétiques de sang de cordon

D'introduction plus récente, le prélèvement de CSH du sang de cordon ombilical peut être prélevé par deux techniques :

La première consiste à prélever le sang de cordon dès que celui-ci est clampé(81), alors que le placenta n'est pas encore expulsé, l'autre consiste à transporter le placenta et à collecter le sang placentaire dans un deuxième temps. La première technique a l'avantage de donner un prélèvement plus abondant, le second est de réalisation plus facile (82)

Bien que le nombre de cellules nucléées soit plus petit que dans un greffon médullaire, les CSH de sang de cordon ont des capacités de prolifération et d'expansion plus importantes.

Par ailleurs, le système immunitaire du donneur est immature, ce qui diminue la sévérité et la fréquence de la GVH, et ce qui devrait permettre de pratiquer les greffes dans des situations où il existe une ou plusieurs différences HLA entre donneur et receveur. L'utilisation d'un sang placentaire est cependant limitée par le poids du receveur on estime qu'une quantité d'au moins 2×10^7 cellules nucléées/kg est nécessaire à la greffe, notamment chez l'adulte, pour permettre une prise de greffe et restreindre les complications post-greffe (83)

IV. Processus de la greffe

1. Conditionnement pré-greffe

Le conditionnement est une étape de préparation préalable à la greffe de moelle osseuse, dont l'objectif est la destruction du tissu hématopoïétique du

receveur afin de permettre : l'installation, la prise du greffon et son expansion (action myélo- ablatrice), l'induction d'une immunosuppression pour éviter le rejet du greffon (action immunosuppressive), et dans une certaine mesure dans les hémopathies malignes, l'éradication du clone leucémique (action anti tumorale). Excepté certains déficits immunitaires combinés sévères (où l'on observe la prise du système lymphoïde du donneur avec conservation de l'hématopoïèse du receveur), le conditionnement est nécessaire dans toutes les indications.

L'irradiation corporelle totale, en dose unique, était la méthode utilisée dans les premières greffes, mais il est rapidement apparu que l'irradiation seule ne suffisait pas à éradiquer le clone leucémique. Thomas et al : rapportent l'emploi du cyclophosphamide à la posologie de 60 mg/kg, ajouté à l'irradiation corporelle totale. Il est ensuite montré la supériorité d'une irradiation fractionnée(84).

Santos et al. (85) ont rapporté l'intérêt d'un conditionnement non basé sur l'irradiation corporelle totale, mais sur le busulfan associé au cyclophosphamide, dans les leucémies aiguës myéloblastiques. Avec ce type de régime, la toxicité du conditionnement peut être réduite avec l'ajustement des doses de busulfan, ou l'administration du busulfan injectable. D'autres combinaisons sont actuellement utilisées associant d'autres cytotoxiques tels que : étoposide, melphalan, cytarabine et thiotépa. Les protocoles de conditionnement (médicaments utilisés, posologies) diffèrent selon l'indication de la greffe et parfois l'âge du receveur. En général, les patients tolèrent correctement le traitement, bien qu'une thérapie anti émétique soit employée pour prévenir les nausées et les vomissements pouvant survenir.

Dans le cas d'une greffe pour le traitement d'une aplasie médullaire, d'un déficit immunitaire ou d'une maladie métabolique héréditaire, le

conditionnement doit permettre d'obtenir une tolérance stable de la moelle du donneur plutôt qu'une destruction totale de l'hématopoïèse du receveur.

Quant aux conditionnements non myéloablatifs, également variés, ils sont souvent constitués par la fludarabine ou une irradiation corporelle totale à faible dose, éventuellement associée à un autre médicament

2. Prétraitement et administration du greffon

Le jour de la greffe est nommée J0. Les cellules sont administrées par un cathéter veineux central comme une transfusion sanguine, pendant 1 à 4 heures selon le volume du greffon et le poids du receveur. Les cellules médullaires gagnent ensuite les cavités médullaires probablement grâce à des récepteurs cellulaires d'adhésion spécifiques. Avant la perfusion, le patient est prémédiqué par le paracétamol pour prévenir certaines réactions : des réactions anaphylactiques, une surcharge volumique et une GVH transitoire, qui sont les principales complications liées à l'administration **(86)**.

3. Phase neutropénique

Durant cette période (2 à 4 semaines), le système immunitaire du patient est inefficace. Les soins et le traitement antibiotique prophylactique empirique sont la base du succès pendant cette phase **(87)**.

4. Phase de prise de greffe

Contrairement aux greffes d'organes qui sont capables de fonctionner immédiatement, les cellules souches hématopoïétiques pluripotentes doivent dans un premier temps se greffer, se multiplier et enfin mûrir pour qu'une

reconstitution totale du système myéloïde soit obtenue. Le processus demande 3 à 5 semaines.

La sortie d'aplasie est affirmée lorsque le nombre de polynucléaires sanguins est supérieur à 500/mm³, durant 3 jours consécutifs(88). La prise de greffe est affirmée par différentes techniques :

- 1) Le caryotype, si le donneur et le receveur sont de sexe différent
- 2) la recherche des antigènes érythrocytaires, ou des antigènes HLA du donneur, s'ils sont différents du receveur avant la greffe ;
- 3) l'étude des régions hypervariables de l'ADN.

Durant cette période (plusieurs semaines), le processus curatif commence avec la résolution des mucites et d'autres lésions acquises lors du conditionnement. La fièvre commence à baisser et les infections sont moins fréquentes. Le défi principal à ce moment est la prophylaxie, le traitement de la GVH et la prévention des infections virales, particulièrement à cytomégalovirus (89)

5. Phase post-greffe

Cette période dure de quelques mois à plusieurs années.

Elle comprend le développement graduel de la tolérance, le sevrage des immunosuppresseurs, la prophylaxie et le traitement de la GVH chronique et la reconstitution immunitaire. Les greffes utilisant une déplétion en cellules T ou réalisées à partir de donneurs incompatibles ou haplo-identiques ont souvent une reconstitution immunitaire incomplète ou différée(90).

La reconstitution plaquettaire est plus tardive et très sensible aux différents événements survenant après la greffe (GVH, infection à CMV). La reconstitution du système lymphoïde est beaucoup plus imprévisible et lente que celle du système myéloïde(91). Les lymphocytes B retrouvent leur concentration normale dès le premier mois après la greffe, mais leur capacité de production d'anticorps spécifiques, surtout vis-à-vis d'antigènes polysaccharidiques, reste altérée pendant des mois voire des années après la greffe, notamment chez les patients présentant une GVH chronique. De même, les capacités fonctionnelles des lymphocytes T et les réponses vis-à-vis des antigènes sont lentes à se reconstituer surtout chez les patients présentant une GVH chronique. En général, la reconstitution immunologique est plus tardive dans les greffes non apparentées. (92).

V. Indications et Contre indication de transplantation de cellules souches hématopoïétiques

1. Indication :

Toutes les maladies graves congénitales ou acquises du système hématopoïétique, malignes ou non malignes, sont fondamentalement des indications à une transplantation de cellules souches (154). S'y ajoutent les maladies malignes qui répondent à une intensification des doses de chimio-ou de radiothérapie. La transplantation de cellules souches allo géniques est également étudiée dans le traitement sélectif de tumeurs fortement immun sensibles telles que le carcinome rénal. Les maladies les plus fréquentes dans lesquelles on utilise aujourd'hui la greffe de cellules souches et les préférences en matière de produit sont résumées au **tableau 1**. Il n'existe que peu d'indications absolues à l'heure actuelle. Dans toutes les maladies, on pèse le risque de la transplantation avec le risque que comporterait un *non transplantation*. Cette estimation

s'appuie de nos jours sur une série de facteurs bien définis. La décision est prise en fonction de la nature, du profil de risque et du stade de la maladie. Il y a des maladies pour lesquelles on cherchera toujours, dès le diagnostic, à obtenir une transplantation dans la mesure du possible (par exemple la leucémie myéloïde aiguë avec aberrations cytogénétiques complexes). Dans d'autres situations (par exemple une leucémie myéloïde chronique ou lymphatique chronique), l'élément décisif sera la réponse ou la non réponse au traitement initial. Sont également inclus dans ces considérations la possibilité d'autres traitements non transplantatoires, les risques liés à la greffe, la préférence du patient et les possibilités financières **(155)**.

La difficulté de décision réside dans le fait que la transplantation de cellules souches demeure associée à une forte morbidité aiguë et à une mortalité initiale liée à la greffe. Le patient, la famille et le médecin traitant doivent être convaincus que le risque de mortalité précoce est compensé par la probabilité de succès à long terme d'un traitement curatif. Les facteurs de risque prétransplantatoires comme l'âge, le sexe ou la maladie ne peuvent être modifiés, mais ils influencent les facteurs de risque péri- et post-transplantatoires.

L'intensité du conditionnement et de la prévention de la GvHD en constitue un bon exemple. Les deux mesures ont un effet diamétralement opposé sur l'évolution d'une greffe de cellules souches allo géniques. Plus le conditionnement est intense, plus le risque de récurrence ultérieure est réduit, mais plus le risque de complications liées à la transplantation est grand. Inversement, la toxicité initiale sera d'autant plus faible que le conditionnement est moins intense, mais le risque de récurrence ultérieure s'en trouvera augmenté. De même, une prophylaxie intense de la GvHD diminue le risque de développer cette maladie, mais elle augmente le risque de récurrence et vice-versa.

Il est évident qu'aujourd'hui, les méthodes de transplantation choisies pour les patients à haut risque de maladie et dont le risque lié à la transplantation de cellules souches est faible seront différentes de celles proposées aux patients ayant un faible risque de maladie et un haut risque lié à la transplantation.

Tableau 1. Indications d’une transplantation de cellules souches hématopoïétiques (154):

	Autologue	Allo génique
Maladies congénitales :		
Déficits immunitaires graves	–	+
Hémoglobinopathies sévère	–	+
Certains défauts métaboliques	–	+
Pathologies non malignes :		
Anémie aplasique	–	+
Certaines maladies auto-immunes sévères	+	?
Pathologies malignes :		
Leucémies		
– Leucémie myéloïde aigue	+	+
– Leucémie lymphatique aiguë	(+)	+
– Leucémie myéloïde chronique	–	+
– Leucémie lymphatique chronique	?	(+)
– Syndromes myélodysplasiques et myéloprolifératifs	–	(+)
Lymphomes :		
– Myélome	+	+
– Lymphome non hodgkinien	+	+
– Lymphome de Hodgkin Tumeurs solides	+	+
– Certaines tumeurs de l’enfant	+	–

– : En principe, pas d’indication

? : Indication proposée

(+) : Transplantation de cellules souches peut être envisagée dans certains sous-groupes

+ : Transplantation de cellules souches doit être envisagée

2. Contre indication

a. Contre-indications absolues :

Parmi les principales contre indication absolues **(155)** :

- Manque d'accord
- Seconde maladie prohibitive
- Positivité HIV (donneur ou receveur)
- Seconde tumeur maligne réfractaire au traitement
- Maladie irréversible d'un second organe
- Manque de compliance
- Manque de financement
- Grossesse
- En présence d'une meilleure alternative de traitement

b. Contre-indications relatives :

- Somme des facteurs de risque trop grande
- Etat général trop déficient
- Manque de réseau psycho-social adéquat
- Possibilité d'alternative thérapeutique aussi bonne mais plus aisée.

Fondamentalement, une TCSH est refusée lorsque l'accord du patient ou du donneur n'a pas été donné, lorsque de sévères maladies d'accompagnement du patient ou du donneur rendent impossibles les chances de succès, lorsqu'on dispose de meilleures alternatives de traitement, lorsqu'il y a des signes de manque de compliance ou lorsque le financement n'est pas assuré. Une TCSH ne peut pas être entreprise au cours d'une grossesse. Aujourd'hui, on a abandonné une limite d'âge supérieur comme critère d'exclusion. Les facteurs de risque tels que l'âge, le sexe, l'histocompatibilité, le stade de la maladie, les maladies d'accompagnement ou atteinte(s) préexistante(s) d'organe(s) sont certes considérés, mais ne sont pas décisifs pris isolément. La somme des facteurs de risque est plus importante qu'un critère isolé en lui-même (156).

VI. Critères de pronostic

Les principaux critères pronostiques de succès d'une TCSH sont bien connus. On distingue entre facteurs de risque **pré-transplantation**, qui sont donnés au moment de la transplantation et ne peuvent pas être modifiés (157), et les facteurs de risque **péri-**, respectivement **post-transplantation**. Il faut considérer que deux points différents déterminent finalement le succès de la transplantation, à savoir les complications liées à la transplantation et la récurrence de la maladie. Certains facteurs de risque ont une influence concordante sur les deux points et sont dans chaque cas défavorables, par exemple le stade de la maladie: une maladie avancée comporte un risque majoré de mourir de complications liées à la TCSH mais aussi un risque majoré de récurrence. D'autres facteurs de risque n'ont d'influence que sur un point, par exemple l'âge: indépendamment de la maladie et du type de TCSH, les personnes âgées courent un risque plus élevé de mourir des complications du traitement. D'autres facteurs de risque encore ont une influence discordante: l'histocompatibilité est liée à un risque majoré de GvHD et de complications en relation avec la

transplantation; en échange, le risque de récurrence est plus petit en raison de l'effet GVL. C'est pourquoi selon les circonstances on pourrait, en présence d'une leucémie avec un pronostic défavorable, préférer un donneur étranger à un frère HLA-identique. Les facteurs péri-transplantation se comportent de manière semblablement discordante. Plus le conditionnement est intensif, moindre est le risque de récurrence mais plus élevé est le risque de complications liées à la transplantation, et vice versa. Plus intense sont la prophylaxie et le traitement d'une maladie GVH, plus faible est le taux de complications, mais plus élevé le risque de récurrence et inversement. Eu égard à ces connaissances, ce sont de nos jours les facteurs de risque pré transplantation qui décident du procédé et du moment de la transplantation, de la manière de conditionner et de l'intensité de la prévention de la GvHD. La procédure est différenciée selon les groupes d'âge. Les patients avec un risque élevé quant à la maladie et un risque faible du point de vue de la transplantation sont préparés différemment et proposés à la transplantation à un autre moment que les patients avec un risque faible quant à la maladie et un risque élevé du point de vue de la transplantation.

Tableau 2 : Facteurs influençant le résultat d'une transplantation de cellules souches(157) :

Moment	Patient	Donneur
Phase prétransplantatoire		
Maladie	Nature, sous-type, stade traitement précédent, réponse au traitement	

Personne	Age, sexe, Age, sexe, origine ethnique, état général, test d'infection virale	Age, sexe, , origine ethnique, , histocompatibilité – antigènes HLA – récepteurs KIR – antigènes mineurs Antigènes des groupes sanguins ABO Polymorphismes des cytokines
Environnement	– Lieu géographique – Economie (financement)	
Phase prétransplantatoire		
Conditionnement Produit à transplanter (greffon	Intensité Source des cellules souches	
Prévention de la GvHD	Composition du greffon – Type de prévention	
Phase post-transplantatoire		
Maladie	Récidive	– Disponibilité de lymphocytes du donneur – Retransplantation
Evolution	Reconstitution de l'immunité	
Environnement	– Possibilité de suivi post-greffe – Réintégration	

VII. Avantages et inconvénients des différentes méthodes de transplantation

Toutes les transplantations sont désignées sous le terme transplantation de cellules souches hématopoïétiques. Toutes ont leurs avantages et leurs inconvénients spécifiques (**tableau 3**) (**158**). Le donneur idéal serait un jumeau univitellin: pas de complications immunologiques telles que rejet ou maladie du greffon contre l'hôte (GvHD), et absence certaine de cellules tumorales dans la préparation de cellules souches. Par contre, ce type de transplantation dit *syngénique* est impossible en cas de maladie congénitale et il n'aboutit pas à la réaction du greffon contre la leucémie (effet GVL) .

L'avantage d'une transplantation *autologue* est l'absence de complications immunologiques. Ce type de greffe est donc utilisé surtout dans les maladies malignes sensibles aux chimio- et aux radiothérapies pour pouvoir intensifier le traitement et surmonter de trop longues périodes d'aplasie. Par contre, il y a risque de reperfusion de cellules tumorales, et l'effet GVL est absent.

Une transplantation *allo génique* a l'avantage que les cellules souches transplantées sont saines et développent un effet GVL; elle est en revanche toujours liée à un risque de rejet ou de GvHD ainsi qu'à un taux plus élevé de complications.

Le choix de la source des cellules souches obéit à des considérations similaires. Le *sang du cordon ombilical* a une disponibilité pratiquement directe, sans conséquence pour le donneur. Il offre en outre l'avantage de nécessiter un moindre degré de compatibilité des antigènes HLA entre donneur et receveur. Par contre, le nombre des cellules est limité, il n'y a pas moyen de retrouver le donneur pour une éventuelle transfusion de ses lymphocytes après la

transplantation, et la réaction du greffon contre la leucémie (effet GVL) est plus faible. Le choix entre la *moelle osseuse* et les *cellules souches du sang périphérique* concerne surtout le donneur. Les effets indésirables sont variables. La narcose et les douleurs au site de prélèvement sont les principales complications du *don de moelle osseuse*, tandis que les effets indésirables du *don de cellules souches sanguines* sont principalement ceux liés à la mobilisation, les symptômes grippaux, les douleurs osseuses et les effets secondaires de la circulation extracorporelle. Les *cellules souches du sang périphérique* provoquent une réponse plus rapide et elles constituent le premier choix dans la transplantation de cellules souches autologues. Elles aggravent la maladie du greffon contre l'hôte (GvHD) dans la transplantation de cellules souches allo géniques, où l'on y recourt en première intention pour traiter les pathologies avancées. Dans les maladies non malignes telles que l'anémie aplasique où l'on ne désire pas de réaction du greffon contre la leucémie (effet GVL), la *moelle osseuse* reste le choix privilégié (159).

Tableau 3: avantage et inconvénient méthodes de transplantation(158):

	Avantage	Inconvénient
Conditionnement		
Intensifié	Moins de récives	Plus de toxicité
Réduit	Moins de toxicité	Plus de récives
Source de cellules souches		
Moelle osseuse	Moins de cas de GvHD chronique	Prise lente Risque accru de rejet
Cellules souches périphériques	Prise plus rapide Moins de rejets	Plus de cas de GvHD
Sang de cordon ombilical	Disponibilité rapide Moins de cas de GvHD	Faible nombre de cellules

	Moins d'exigence de compatibilité HLA	Plus de rejets Prise lente Impossibilité de transfuser des lymphocytes du donneur
Type de donneur		
Autologue	Pas de complications immunologiques – pas de rejet – pas de GvHD	Risque accru de récurrence
Allogénique	Cellules souches saines Moins de récurrences	Complications immunologiques – rejet – GvHD
Prévention/traitement de la GvHD		
Intensifié	Moins de cas de GvHD	Plus de récurrences
Réduit	Moins de récurrences Davantage d'effet GVL	Davantage de cas de GvHD Plus de toxicité

PARTIE 2:
COMPLICATIONS DE
LA GREFFE DES
CELLULES SOUCHES
HEMATOPOÏÉTIQUES

I. Complication hépatique

1. La maladie veino-occlusive du foie ou syndrome d'obstruction sinusoidale

a. Les mécanismes de constitution

Le terme classique de maladie veine-occlusive (MVO) a été initialement utilisé pour désigner un syndrome hépatique correspondant à un aspect histologique de fibrose obturant, par un mécanisme non thrombotique des veinules hépatiques après ingestion de certains toxiques. Il a par la suite été relié à un syndrome clinique associant hépatomégalie douloureuse, ictère et prise de poids survenant après un traitement myéloablatif. Il est désormais remplacé par le terme de syndrome d'obstruction sinusoidale (SOS). En effet, l'atteinte initiale siège au niveau des sinusoides du foie plutôt qu'au niveau des veinules hépatiques.

Les cellules endothéliales des sinusoides, plus sensibles à la toxicité des conditionnements que les hépatocytes, s'altèrent avec une perte de leur fenêtrage. Des ouvertures apparaissent au sein de l'endothélium, entraînant une extravasation des hématies vers l'espace de Disse. Les débris cellulaires sont responsables de l'obstruction de la lumière des sinusoides(93). Des mécanismes biochimiques de déplétion en glutathion au niveau des cellules endothéliales des sinusoides semblent également impliqués. Le mécanisme thrombotique jadis évoqué ne serait alors qu'un épiphénomène et l'atteinte parenchymateuse serait probablement liée à l'hypertension portale elle-même secondaire à l'obstruction des espaces sinusoides.

b. L'incidence

L'incidence du SOS, de l'ordre de 15 % au cours des allogreffes à conditionnement standard, varie toutefois de 0 à 50 % selon les séries. Cette variation s'explique par la difficulté diagnostique induite par la non-spécificité des symptômes cliniques et par l'hétérogénéité des moyens diagnostiques utilisés dans chaque étude. La fréquence du SOS serait actuellement en nette diminution en partie expliquée par la meilleure connaissance des facteurs prédisposant (traitements antérieurs, maladies sous-jacentes telle que les leucémies aiguës myéloïdes, hépatite C...) et la suppression de certains médicaments potentiellement toxiques de l'arsenal thérapeutique. Il est à noter que le SOS est rare après allogreffes à conditionnement atténué.

c. Les médicaments impliqués

Le médicament le plus impliqué est le cyclophosphamide. Son métabolisme est très variable selon les patients. Une production en excès de métabolites toxiques (notamment l'acroléine) favoriserait le développement de SOS.

Certains auteurs incriminent également le busulfan qui pourrait être impliqué en agissant sur le métabolisme du cyclophosphamide auquel il est parfois associé. L'ICT est toxique en agissant en synergie avec le cyclophosphamide **(94)**.

d. Les symptômes

Les symptômes débutent classiquement dans les deux premières semaines après la réinjection mais peuvent être plus tardifs notamment en cas d'utilisation du busulfan **(95)**.

La triade clinique associe une hyper bilirubinémie, une rétention hydro sodée responsable d'une prise de poids rapide (supérieure à 5 %) et une hépatomégalie douloureuse.

D'autres symptômes peuvent être observés tels que l'ascite, l'inefficacité transfusionnelle des plaquettes et à un stade plus avancé une encéphalopathie. Une élévation des transaminases est habituelle mais un taux très élevé serait de mauvais pronostic.

e. Les données radiologiques

Bien que les modifications morphologiques retrouvées par l'imagerie soient tardives et non spécifiques, l'échographie, le scanner et l'imagerie par résonance magnétique permettent d'éliminer certains diagnostics différentiels et confirment l'hépatomégalie, l'ascite, voire une splénomégalie, signes indirects du SOS(96).

L'échographie couplée au doppler des vaisseaux hépatiques peut en outre retrouver certains arguments en faveur d'un SOS : épaissement de la paroi de la vésicule biliaire, visualisation de la veine para ombilicale, augmentation du diamètre de la veine porte, thrombose porte, ralentissement ou inversion du flux portal, indice de congestion augmenté et augmentation de l'indice de résistance au flux artériel hépatique (97).

f. La biopsie hépatique

La biopsie hépatique, seul outil diagnostique de certitude, peut être réalisée par voie transcutanée.

En cas de troubles de l'hémostase la voie transjugulaire doit être préférée. Outre l'obtention d'une biopsie avec un moine de risque hémorragique, cette dernière technique permet en effet une mesure de la pression veineuse des veines sus-hépatiques (fortement spécifique d'un SOS si elle est supérieure à 10 mm Hg) (98). Les premières modifications histologiques surviennent six à huit jours après le début du conditionnement. L'importance des lésions des cellules

sinusoïdales et des hépatocytes périveinulaires est un facteur pronostique. L'obstruction capillaire et l'élévation de la pression sinusoïdale, l'ischémie et la fragmentation des cordons d'hépatocytes sont à l'origine d'un détachement de blocs d'hépatocytes qui peuvent soit refluer dans le système porte soit embolies des veines centrales (99). Deux semaines après le début des symptômes, des dépôts de matrice extracellulaire s'observent dans les sinusoïdes et les espaces sous endothéliaux.

Dans les stades plus tardifs au-delà de 50 jours, une collagénisation extensive des sinusoïdes et des veinules apparaît.

g. L'évolution

Dans la majorité des cas les symptômes régressent en deux à trois semaines sous traitement symptomatique.

Ailleurs, l'évolution peut se faire vers une défaillance multi viscérale.

Les atteintes les plus fréquentes sont rénale (syndrome hépatorénal) et pulmonaire (maladie veino-occlusive pulmonaire, pneumopathie interstitielle et hémorragie). Il peut également survenir des hémorragies digestives et une insuffisance cardiaque(100). Il n'existe pas de classification pronostique réellement utile en pratique. Il est très difficile a priori de prévoir l'évolution de la maladie. Toutefois, le taux de bilirubine, l'importance de la prise de poids et le degré d'inefficacité transfusionnelle en plaquettes semblent être les principaux facteurs pronostiques. La mortalité globale varie entre 20 et 50 % selon les séries et selon la gravité de la maladie.

h. Le traitement prophylactique

Il n'y a pas d'attitude consensuelle concernant un traitement prophylactique. La prévention du SOS passe par une meilleure sélection des patients à risque et par l'évitement des drogues réputées toxiques. L'héparine à dose iso coagulante en IV continue permettrait de réduire l'incidence des SOS non sévères. D'autres médicaments auraient un intérêt potentiel tels que l'acide ursodésoxycholique per os et la prostaglandine E1 en IV continue dont la toxicité (éruption cutanée, douleur des extrémités, rétention hydro sodée et hypotension) est suffisamment importante pour ne pas être recommandée de façon systématique.

i. Le traitement symptomatique

La prise en charge des symptômes de rétention hydro sodée et de l'ascite s'effectue par les diurétiques et le régime désodé strict. Les ponctions d'ascite peuvent soulager le patient notamment sur le plan ventilatoire souvent précaire.

Les défaillances viscérales associées peuvent nécessiter l'hémodialyse et la ventilation assistée.

j. Le traitement spécifique

Les traitements spécifiques sont à ce jour incomplètement satisfaisant et se classent en deux catégories :

- le traitement thrombolytique : l'association d'héparine à dose iso coagulante et d'activateur tissulaire du plasminogène permet la réduction de moitié du taux de bilirubinémie en dix jours dans 30 % des cas mais avec un risque hémorragique non négligeable **(101)**;
- le défibrotide est un polydésoxyribonucléotide simple brin avec des propriétés anti-ischémiques, anti thrombotique et thrombolytique. Une résolution complète des symptômes a été observée dans 30–60 % des SOS modérés ou sévères avec une toxicité jugée acceptable **(102)**.
- La prise en charge de SOS gravissimes varie selon les auteurs entre des mesures purement palliatives jusqu'à la greffe hépatique. Un shunt porto systémique transjugulaire intra hépatique a également été proposé dans des rares cas.

2. Toxicité hépatique iatrogène

Une perturbation du bilan hépatique peut être due à une hépatotoxicité directe de certains traitements utilisés dans le contexte de la greffe de CSH. Les médicaments incriminés sont principalement :

- le méthotrexate qui peut être responsable d'une élévation transitoire des transaminases ;
- certains immunosuppresseurs en situation de surdosage (ciclosporine) qui peuvent entraîner des pathologies biliaires et pancréatiques ;
- les corticoïdes qui sont responsables de stéatose hépatique,
- les sulfamides qui sont associés à des hépatites choléstatiques
- les traitements anti-infectieux ;
- la nutrition parentérale ;
- les facteurs de croissance.

Cependant ces toxicités restent rares et ne dispensent pas de la recherche d'autres causes. L'alimentation parentérale est classiquement impliquée dans une élévation modérée de la bilirubine et des transaminases. Elle entraîne par ailleurs des lésions de stéatose et de cholé stase et peut être responsable d'une lithiase vésiculaire. L'arrêt de l'alimentation, la diminution de l'apport lipidique ou le remplacement par une alimentation entérale s'avèrent parfois nécessaires.

3. Infections bactériennes

La cholé stase liée à un sepsis n'est pas rare dans les semaines suivant la greffe. Ce trouble correspond à la conséquence hépatique, d'endotoxines bactériennes, directement ou via des cytokines **(103)**. Le diagnostic doit être évoqué en cas d'élévation modérée de la bilirubine chez un patient fébrile. Les lésions histologiques sont habituellement minimales mais dans les cas de sepsis prolongés on retrouve une dilatation et une stase des canalicules biliaires. Cette entité est souvent concomitante d'une maladie de greffon contre l'hôte. Un traitement antibiotique adapté permet souvent l'amélioration de la cholé stase liée au sepsis.

4. Infections virales

a. Herpes simplex virus (HSV)

L'incidence des hépatites à HSV est faible en raison d'une prophylaxie primaire par acyclovir chez les patients greffés; cependant des cas d'hépatites fulminantes à HSV2 sont décrits même sous prophylaxie. L'hépatite à HSV se manifeste par un syndrome fébrile et des douleurs abdominales associées à des lésions herpétiques cutanées muqueuses qui peuvent cependant manquer **(104)**. L'élévation rapide des transaminases s'associe progressivement à un ictère et à des troubles de la coagulation. L'imagerie hépatique montre des abcès non spécifiques et la biopsie hépatique retrouve des foyers de nécrose parenchymateuse entourés d'hépatocytes contenant des inclusions nucléaires légèrement basophiles.

Le diagnostic de certitude fera appel à l'immunohistochimie et l'étude par hybridation in situ (FISH) **(105)**. Un traitement rapide par acyclovir à fortes doses doit être entrepris avant d'avoir le résultat de la biopsie. En l'absence de traitement l'évolution est fatale.

b. Virus du zona et de la varicelle (VZV)

Les infections à VZV sont fréquentes et peuvent survenir dans les 18 mois suivant la greffe notamment en cas de prolongation du traitement immunosuppresseur en raison d'une maladie du greffon contre l'hôte chronique. L'atteinte peut correspondre à une hépatite sévère isolée ou associée à une extension poly viscérale (**106**). La biopsie hépatique révèle une nécrose hépatocellulaire avec des cellules géantes multi nucléées comportant des inclusions nucléaires ; l'immunohistochimie et le FISH confirment le diagnostic. La recherche du génome viral par PCR sur sang ou sur biopsie hépatique permet un diagnostic rapide. Le traitement par acyclovir à fortes doses jusqu'à résolution clinique doit débiter rapidement avant même la confirmation diagnostique.

c. Cytomégalovirus (CMV)

L'hépatite à CMV n'est pratiquement jamais isolée et s'inscrit dans le contexte d'une infection disséminée. Une entérite à CMV peut se compliquer d'une obstruction biliaire au niveau de l'ampoule de Vater. En général, l'antigénémie CMV est positive. La PCR sur matériel biopsique est peu contributive en raison de la dissémination de l'infection. Seule la biopsie hépatique avec FISH peut confirmer le diagnostic. La prise en charge thérapeutique étant celle de l'infection disséminée, par ganciclovir. En cas de résistance, le foscarnet est indiqué.

d. Virus d'herpes humaine HHV6 ou HHV8

La réactivation virale dans les six semaines après la greffe entraîne un tableau associant fièvre, rash, hépatite voire même encéphalite ou pneumopathie

(107). La prophylaxie par acyclovir est inefficace. Le ganciclovir et le foscarnet ont été utilisés avec succès dans quelques cas.

e. Adénovirus

Les infections à adénovirus sont particulièrement graves et sont responsables de pneumopathie interstitielle, d'entéocolite hémorragique, de myocardite, de cystite hémorragique, d'atteintes rénales, de méningo-encéphalites et d'hépatite fulminante. La nécrose hépatocellulaire entraîne une augmentation rapide des transaminases suivie par des troubles de la coagulation et une encéphalopathie. L'évolution peut être rapidement fatale. La biopsie hépatique réalisée de façon précoce et lue par un anatomopathologiste averti, devrait permettre un diagnostic de certitude. L'immunohistochimie et la culture virale sont essentielles pour l'identification du virus. En l'absence de biopsie, la recherche du virus doit être pratiquée sur plusieurs sites avant de confirmer le diagnostic : PCR sur prélèvement de sang total, culture et examen direct sur prélèvement de gorge, selles et urines. La prise en charge thérapeutique nécessite le recours au cidofovir, dont la toxicité rénale peut être réduite par le probénécid. La ribavirine peut également être utilisée mais d'efficacité moindre notamment en cas d'insuffisance hépatocellulaire.

f. Virus de l'hépatite B

L'hépatite B peut survenir soit par réactivation d'une infection latente ou active avant greffe soit par infection de novo acquise en post-greffe ou transmise par le donneur. La pratique de sérologies systématiques avant la greffe chez le donneur et chez le receveur, la surveillance étroite des sujets à risque voire l'instauration d'un traitement prophylactique par lamivudine(108), rendent exceptionnelle la survenue d'une hépatite B non anticipée. En période post greffe immédiate, chez les patients très immunodéprimés la réplication virale

peut être très importante sans cytolyse majeure réalisant un tableau de grande répllication virale intracellulaire dite hépatite cholé statique fibroses, responsable de graves dysfonctions hépatiques. Une exacerbation de la cytolyse est observée lors de la reconstitution immune et la diminution des immunosuppresseurs. La réalisation d'une biopsie hépatique est alors quasi-obligatoire.

g. Virus de l'hépatite C

L'infection peut consister en une progression d'une hépatite antérieure à la greffe ou d'une infection acquise après la greffe, transmise possiblement par le greffon ou les multiples transfusions. Une augmentation de la cytolyse peut s'observer entre les jours j60 et j120. Là encore la distinction entre une poussée d'hépatite ou de GVH hépatique est très difficile à faire. L'intérêt des traitements antiviraux reste à définir.

5. Les infections fongiques

Les candidoses constituent la cause la plus fréquente d'infections fongiques hépatiques. Néanmoins, depuis l'utilisation d'une prophylaxie par fluconazole, l'incidence de cette affection est fortement réduite. La prévalence étudiée sur des autopsies a permis de retrouver 14 % d'infections chez les patients sans prophylaxie contre 0 % chez les patients avec une prophylaxie (109). Des infections à *Candida krusei* et *Torulopsis glabrata* sont cependant décrites. Le tableau clinicobiologique associe une fièvre, notamment persistante sous antibiothérapie ou récidivante à la sortie d'aplasie, une hépatomégalie sensible, une splénomégalie et une augmentation des phosphatases alcalines et de la bilirubinémie.

L'imagerie hépatique retrouve des nodules et parfois une miliaire. Le traitement consiste en une antifongothérapie de type amphotéricine-B, cas

pofungine ou voriconazole seule ou en association. La reconstitution d'une granulopoïèse efficace est un facteur primordial dans la guérison. L'aspergillose hépatique est très rare et s'associe la plupart du temps avec une atteinte extra hépatique.

6. La maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) hépatique

Il s'agit d'une étiologie fréquente de perturbation du bilan hépatique dans le contexte de l'allogreffe de CSH. L'incidence de cette pathologie est difficile à établir car elle est souvent imbriquée à d'autres étiologies (infectieuses ou toxiques) mais semble survenir dans près d'un cas sur deux. On distingue deux types de GVHD, aiguë survenant avant le j100 et chronique survenant au-delà de cette date. Avec l'utilisation de conditionnement atténué cette limite est souvent moins nette. La forme chronique succède souvent à la forme aiguë mais peut se présenter de novo dans 20 à 30 % des cas. Dans la GVHD chronique, l'atteinte hépatique est souvent présente et s'inscrit dans une maladie extensive pluri viscérale

a. La GVHD aiguë hépatique

Elle débute classiquement à la prise de greffe vers j15 et est souvent associée à une atteinte cutanée et ou digestive.

Elle se manifeste sur le plan biologique par une hyper bilirubinémie associée à une augmentation des phosphatases alcalines et une cytolyse hépatique. Il n'y a généralement pas de signes francs d'insuffisance hépatocellulaire. La biopsie hépatique n'apparaît pas nécessaire en présence de documentation clinique évidente ou histologique extra hépatique. Dans les cas où il existe d'autres causes possibles de perturbations du bilan hépatique cette dernière retrouve une infiltration lymphocytaire des canaux biliaires avec un pléomorphisme nucléaire

et une marginalisation des cellules épithéliales. L'infiltrat inflammatoire peut être modéré dans le cas de ces patients pancytopéniques et sous traitements immunosuppresseurs.

La sévérité de la GVHD aiguë peut être classée en fonction du nombre d'organes atteints et du degré d'atteinte de chaque organe.

La prise en charge thérapeutique rapide consiste en l'instauration ou la majoration d'un traitement immunosuppresseur, le plus souvent une corticothérapie à la posologie de 2 mg/kg par jour. D'autres immunosuppresseurs peuvent être indiqués seul ou en association (sérum anti lymphocytaire, mycophénolate...). L'attitude thérapeutique doit être adaptée à chaque patient et décidée de façon collégiale.

Malgré le traitement l'atteinte hépatique au cours d'une GVHD aiguë reste de mauvais pronostic.

b. La GVHD hépatique chronique

Les signes de chole stase sont plus importants que dans la GVHD aiguë. La présentation peut également être celle d'une hépatite cytolytique subaiguë lors l'interruption du traitement immunosuppresseur(110). Dans ce dernier contexte notamment il convient de réaliser une biopsie hépatique afin d'éliminer une éventuelle infection virale. Il est rare qu'une GVH hépatique chronique soit à l'origine d'un transfert du malade dans une unité de soins intensifs. Le traitement fait souvent appel aux immunosuppresseurs au long cours.



Figure 7: Exanthème palmaire. Photo d'une GvHD aiguë évoluant en GvHD chronique(110)

c. Prolifération lymphoïde liée à l'EBV

L'incidence de cette complication est de l'ordre de 1 %.

Toutefois, ce pourcentage peut aller jusqu'au 25 % en cas de greffe en situation de mis match HLA, déplétion lymphocytaire T du greffon ou après l'emploi du sérum anti lymphocytaire.

La réplication EBV peut entraîner dans ce contexte une prolifération lymphoïde tumorale. Cette pathologie survient habituellement dans la première année suivant la greffe avec un pic d'incidence entre deux et trois mois. Fièvre, anorexie, douleurs abdominales et adénopathies disséminées sont les principaux symptômes cliniques. L'évolution est rapide avec atteinte multi viscérale et

décès en quelques jours en l'absence de traitement. L'atteinte hépatique existe dans 50 % des cas et se manifeste par une importante hépato splénomégalie associée à une augmentation des phosphatases alcalines.

D'autres anomalies biologiques peuvent être constatées notamment une élévation des LDH, hypergammaglobulinémie poly- puis oligoclonale et bien entendu une charge virale EBV très importante par PCR quantitative. Le diagnostic définitif est histologique. Le traitement est très difficile et doit être entrepris le plus rapidement possible. L'efficacité des antiviraux et de la chimiothérapie anti tumorale est très limitée voire absente. Seuls deux traitements sont à l'heure actuelle efficace : la réinjection des lymphocytes du donneur et l'immunothérapie par anticorps anti-CD20 (rituximab). La réinjection prophylactique des lymphocytes cytotoxiques spécifiques (CTL) anti-EBV est à l'étude.

d. La récurrence tumorale

En fonction de la pathologie sous-jacente ayant justifié la greffe, essentiellement les lymphomes où l'éventualité d'une récurrence tumorale est possible y compris en phase précoce.

7. Causes rares

a. L'hyperplasie nodulaire régénérative (HNR)

L'hyperplasie nodulaire régénérative (HNR) est responsable d'une hypertension portale avec ascite survenant dans les suites de greffes d'organes ou de cellules souches hématopoïétiques ou après un traitement par 6-thioguanine ou chimiothérapie intensive. Elle serait secondaire aux lésions vasculaires intra hépatiques. Contrairement au SOS (cf. supra), la maladie se déclare en principe après j100 même si l'atteinte histologique semble précéder et être plus fréquente que l'atteinte clinique. L'imagerie a peu d'intérêt mais retrouve parfois de multiples lésions de petite taille. La biopsie montre des nodules de régénération hépatocellulaire sur une trame réticulinique sans fibrose significative. Un traitement de décompression portale peut quelquefois s'avérer nécessaire.

b. Le syndrome de coma–hyperammoniémie idiopathique

L'association d'un coma et d'une hyperammoniémie, sans dysfonction hépatique en rapport, est décrite chez les patients recevant de fortes doses de chimiothérapie. Le taux d'ammoniémie excède 200 μ mol/L sans perturbation du bilan hépatique. Ce syndrome est rare mais corrélé à une forte mortalité (111). Un traitement précoce permet d'éviter une issue fatale. La diminution des apports exogènes en azote, le contrôle des saignements digestifs et la diminution de l'ammoniémie par hémodialyse ou des traitements chélateurs sont les principales mesures à prendre.

8. La surcharge martiale

La surcharge martiale est principalement secondaire aux poly transfusions. Elle est responsable d'une hémossidérose hépatique et semble toucher près de 90 % des survivants à long terme. Les conséquences de cette pathologie ne sont pas clairement établies mais elle est susceptible d'évoluer vers une cirrhose et un hépato carcinome dans un second temps.

Les saignées et les traitements chélateurs constituent les principales armes thérapeutiques.

II. Complication pulmonaire

Les complications pulmonaires des allogreffes de cellules souches hématopoïétiques sont causes de morbidité et de mortalité après greffe. Cette mortalité est définie comme étant liée à la procédure de greffe (mortalité non liée à la rechute). Certaines étiologies sont clairement liées au processus de greffe (ex : la pneumopathie à cytomégalovirus (CMV)), alors que d'autres sont probablement plus liées à des phases non spécifiques d'immunodépression qui peuvent être rencontrées en dehors de la greffe, comme par exemple les phases de neutropénies prolongées. Les progrès développés dans la prophylaxie des complications infectieuses de l'allogreffe en général profitent probablement à la prévention des pneumopathies, mais les grandes séries de pneumopathies sont pour la plupart anciennes. Alors que la mortalité liée à l'infection en général après allogreffe a significativement diminué au fil des années (112), il n'est pas certain que l'incidence ou la gravité des pneumopathies, toutes causes confondues infectieuses ou non – aient réellement diminué avec l'amélioration des techniques de greffe. Il existe cependant des pathologies pulmonaires bien identifiées dont l'incidence a diminué à la suite d'une modification des pratiques.

Le meilleur exemple en est la pneumopathie précoce à CMV qui est devenue, depuis la pratique routinière du traitement préventif ou préemptif de l'infection à CMV, un événement très rare. La diminution d'incidence des pneumopathies précoces à CMV a permis à bon nombre de patients de survivre au delà de cette complication, et a dévoilé l'existence d'autres causes de pneumopathie, comme les pneumopathies à virus respiratoires ou à adénovirus. Malgré quelques variations dans le temps, toutes les séries illustrent le fait que deux-tiers au moins de ces pneumopathies sont d'origine infectieuse et ce constat doit diriger les investigations et la thérapeutique en premier lieu (113).

Nous ne traiterons ici que les pneumopathies précoces, c'est-à-dire celles observées au cours des 6 premiers mois de la greffe, en considérant que la presque totalité de la littérature sur le sujet concerne les greffes classiques, dites myéloablatives, à conditionnement lourd. Il n'y a pas, à l'heure de l'écriture de cette revue, de données spécifiques sur les complications pulmonaires des greffes à conditionnement réduit, dites aussi « greffes non myéloablatives ».

1. Physiopathologie des pneumopathies après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

La physiopathologie des pneumopathies observées après allogreffe n'est pas totalement connue, mais est vraisemblablement multifactorielle comme toute pneumopathie dans un contexte d'immunodépression. Certains points cependant ont été bien étudiés chez l'homme ou dans des modèles expérimentaux de greffe.

a. Mécanismes intra pulmonaires spécifiques à l'allogreffe et aux procédures

Il existe des mécanismes intra pulmonaires spécifiques à l'allogreffe et aux procédures qui l'entourent, et qui peuvent expliquer certaines pathologies. Pour exemple :

– le remplacement progressif, au cours des 3 premiers mois, des macrophages alvéolaires du receveur, par ceux du donneur (chimérisme), amenant à un déficit quantitatif et qualitatif de ces cellules au cours de cette période **(114)** ;

– l'altération documentée des fonctions des macrophages alvéolaires, susceptible de rendre compte de leurs moindres capacités de phagocytose et de bactéricide ou fongicide **(115)** et d'une prédisposition à la protéinose alvéolaire au nadir de ce déficit ;

– les altérations du poumon liées aux chimiothérapies reçues antérieurement à la greffe, ou durant le conditionnement

– des processus inflammatoires non spécifiques, comme l'expression alvéolaire d'IL1, IL2, IL6, et TNF-alpha qui ont été avancés comme cause possible des pneumopathies interstitielles idiopathiques **(116)** ;

– les altérations de l'épithélium mucociliaire, documentées chez certains patients parfois plus de 10 ans après la greffe, Vrai semblablement consécutives à la réaction du greffon contre l'hôte, mais aussi à l'irradiation reçue avant la greffe , et à l'effet transitoire de certains virus ou mycoplasmes **(117)**.

Enfin, outre l'effet de l'installation du chimérisme intra pulmonaire sur les fonctions et nombres des macrophages alvéolaires, il est probable que ce chimérisme n'est pas anodin dans la genèse des complications pulmonaires non infectieuses de type bronchiolite oblitérant ou bronchiolite oblitérant avec pneumonie organisée (BOOP), et pneumopathie interstitielle idiopathique. Pour

autant, la notion de réaction pulmonaire du greffon contre l'hôte n'est pas une notion classique, bien que l'approche thérapeutique de ces pathologies non infectieuses soit globalement calquée sur celle de cette réaction.

b. Pneumopathies observées après allogreffe liées à une infection généralisée

Certaines pneumopathies observées après allogreffe sont liées à une infection généralisée, se compliquant d'une atteinte pulmonaire par voie sanguine directe (pneumopathie bactérienne à point de départ digestif), respiratoire, ou par le biais d'un syndrome septique grave (syndrome de détresse respiratoire aiguë dans le contexte d'une septicémie à streptocoques) (118). Ces événements pourraient tout aussi bien se produire chez des patients non greffés. Pour d'autres enfin, le rôle du poumon comme site privilégié de réplication est évoqué comme point de départ de la pneumopathie : c'est le cas de certaines pneumopathies à CMV (118).

c. Pneumopathies liées à une exposition environnementale

Certaines pneumopathies sont liées à une exposition environnementale dans un contexte d'immunodépression grave (aspergillose), ou à la réactivation d'une infection ancienne (herpes virus, toxoplasmose), comportant une atteinte pulmonaire(119).

Tous ces mécanismes sont bien entendu intriqués et une politique de prévention qui ne déclinerait pas tous les facteurs susceptibles d'être prévenus aurait un impact limité.

2. Fréquence, morbidité et mortalité des pneumopathies après allogreffe

Depuis la réalisation des progrès sur les infections à CMV, la première cause de mortalité infectieuse après allogreffe est l'aspergillose, presque toujours pulmonaire, et dont la mortalité reste supérieure à 40 % dans ce contexte (120).

Si aucune donnée spécifique sur les pneumopathies après greffe à conditionnement atténué n'est encore disponible, les données concernant les complications infectieuses, comparativement aux greffes classiques, permettent d'anticiper sur ce que peuvent être les complications pulmonaires des greffes à conditionnement d'intensité réduite.

D'une part la disparition, ou quasi-disparition, dans la grande majorité des cas, de la phase initiale de neutropénie profonde devrait réduire l'incidence des complications bactériennes précoces, dont les pneumopathies, ainsi que les pneumopathies à candida

Par contre, l'incidence et la sévérité de la réaction chronique du greffon contre l'hôte étant au moins aussi importante après greffe à conditionnement atténué que dans l'approche classique, les complications pulmonaires liées directement ou indirectement à cette réaction devraient persister, mais elles devraient être observées plus tard que classiquement, au regard du caractère retardé de la réaction dans l'approche atténuée. Ceci est d'ailleurs bien illustré dans plusieurs études rétrospectives comparant les complications infectieuses après conditionnement d'intensité réduite à une série contrôle de greffes à conditionnement standard : ces séries montrent une incidence plus tardive, mais finalement comparable d'aspergilloses avec parfois même une tendance pour une incidence plus élevée d'aspergilloses dans les greffes à conditionnement atténué (121). De façon similaire, en raison de la réaction du greffon contre l'hôte, les greffes à conditionnement réduit ne devraient pas être épargnées par la survenue des complications non infectieuses de type bronchiolite oblitérant, et BOOP. Leur incidence n'est cependant pas encore connue de façon précise.

Enfin, il faut souligner que dans le contexte de l'allogreffe, toute modification dans le conditionnement, le traitement immunodépresseur administré ou la nature du greffon, peut faire varier l'incidence des

complications infectieuses, soit directement, soit par le biais d'un impact sur la réaction du greffon contre l'hôte. Pour exemple, les greffes de sang de cordon, de plus en plus utilisées chez l'adulte, sont caractérisées, dans les études princeps, par une durée prolongée d'aplasie et une reconstitution immunitaire plus lente qu'après allogreffe de moelle ou de cellules souches périphériques. Cependant, dans une étude comparative avec une cohorte historique de patients ayant reçu une greffe de moelle d'un donneur non familial, la mortalité par infection n'était pas différente (122).

- La principale cause de mortalité infectieuse après allogreffe est l'aspergillose pulmonaire.
- La mortalité par aspergillose est de 40 à 70 % chez le greffé.
- Les maladies à CMV sont actuellement plus rares chez l'allogreffe en raison de l'utilisation des traitements préemptifs.
- Les complications des greffes classiques et des greffes à conditionnement atténué sont comparables, mais la plupart sont plus tardives après conditionnement atténué.
- Les complications infectieuses varient selon le conditionnement, le traitement immunodépresseur et la nature de la greffe.

3. Prise en charge et investigations diagnostiques

Il n'est pas question de rappeler ici les bases de l'exploration des pneumopathies des immunodéprimés. Il nous paraît cependant nécessaire de rappeler que ces patients doivent être d'autant plus explorés qu'ils sont greffés, car le nombre d'hypothèses possibles pour l'étiologie de leur pneumopathie est important. Ces patients ont de plus, dans bon nombre de cas, plusieurs causes de

pneumopathies associées. Même au cours de la phase initiale de neutropénie, la stratégie dite **Empirique** ne devrait pas concerner les pneumopathies qui doivent faire l'objet d'une exploration endoscopique. En effet, si un *screening* régulier, pluri-hebdomadaire, par antigénémie aspergillaire permet de faire le diagnostic précoce d'aspergillose (123), il ne renseigne, de fait, que sur l'aspergillose et pas sur les autres infections filamenteuses qui sont une préoccupation croissante. La fibroscopie bronchique avec lavage broncho-alvéolaire (LBA), même si sa rentabilité diagnostique est moins bonne chez les patients neutropénique que chez les autres, garde une rentabilité diagnostique de l'ordre de 40 à 60 % selon les séries et la pneumopathie en cause (124), et surtout est la seule technique permettant de donner rapidement et facilement un diagnostic de pneumocystose, d'hémorragie alvéolaire ou de pneumopathie virale. En dehors des hémocultures qui doivent être réalisées dans tous les cas d'emblée, si les tests diagnostiques non invasifs – tels que la recherche d'antigènes urinaires de *S pneumoniae* ou *Legionella sp.* – doivent être réalisés, ils sont très rarement contributifs en pratique. Le LBA reste la technique de choix pour explorer ces patients, sous réserve que les agents pathogènes et causes non infectieuses de pneumopathies y soient systématiquement recherchés. Il n'y a pas de données spécifiques à la greffe quant aux critères de pneumopathie bactérienne. Les critères habituellement retenus sont ceux de la littérature dans les autres populations. En cas de non contributivité d'un premier LBA, l'attitude pratique doit être réfléchie au vu des hypothèses les plus probables en fonction de la présentation clinique et de la date après greffe, et au vu du rapport risque bénéfice à entreprendre de nouvelles investigations. Il faut cependant souligner que les présentations cliniques peuvent être trompeuses, que ces patients sont déjà poly médicamenteux, et que donc l'administration inutile d'un médicament est toujours potentiellement toxique. En l'absence d'amélioration ou de cause identifiée, une seconde fibroscopie est habituellement proposée, avec un second LBA, et éventuellement des biopsies

transbronchiques. Il faut cependant savoir que les biopsies transbronchiques apportent rarement la clé du diagnostic dans une pneumopathie aiguë explorée par LBA correctement technique (125). La ponction transpariétale est particulièrement utile en cas de lésion nodulaire condensée et périphérique, mais nécessite une hémostase subnormale. Quant à la biopsie chirurgicale, elle est habituellement réservée aux pneumopathies subaiguës, n'ayant pas fait la preuve de leur étiologie après une ou 2 fibroscopies, chaque fois qu'une pneumopathie non infectieuse de type bronchiolite oblitérant ou pneumopathie interstitielle est suspectée, ce pour justifier l'administration d'une corticothérapie prolongée, et ses risques. Il faut également rappeler à cette occasion qu'il est indispensable d'avoir des critères diagnostiques de pneumopathie reconnus de façon consensuelle. Trop souvent, un diagnostic étiologique de pneumopathie est posé sur un argument indirect.

Pour exemple, la conjonction d'une virémie à CMV et d'une pneumopathie, même de présentation interstitielle diffuse, n'est pas un argument suffisant pour établir un diagnostic de pneumopathie à CMV qui requiert une documentation du virus PCR exclue dans l'alvéole (126). De même, pour les infections fongiques invasives, ont été élaborés, par les groupes EORTC et MSG, des critères de définition tenant compte à la fois des critères microbiologiques, directs ou indirects, et des facteurs d'hôte. Bien que ces critères aient été élaborés exclusivement pour le développement des essais thérapeutiques, ils sont cependant utiles en pratique quotidienne, en particulier pour mesurer le poids des différents critères microbiologiques en fonction du contexte.

a. Pneumopathies Infectieuses

Après greffe d'approche classique – myéloablatives – les infections surviennent selon un calendrier relativement stéréotypé, suivant les différentes

phases de la reconstitution immunitaire. Les pneumopathies suivent globalement ce calendrier:

- d’abord les infections bactériennes à germes banaux, puis les infections fongiques au cours de la phase de neutropénie initiale ;
- puis les infections à cmv au cours des 2e et 3e mois ;
- enfin les infections plus tardives, comme les infections à germes encapsulés.

Si les relations connues entre l’étiologie de la pneumopathie et le délai après la greffe sont utiles en pratique pour formuler les hypothèses les plus probables, il existe cependant de nombreux exemples remettant en question cette relation :

- certaines complications, classiquement considérées comme tardives, c’est-à-dire survenant au-delà du 6e mois, peuvent survenir plus tôt. Pour exemple, 15 % des infections invasives à *S pneumoniae* surviennent avant la fin du 3e mois (127).
- les infections aspergillaire sont décrites de plus en plus tardivement après greffe dans le contexte de réactions graves du greffon contre l’hôte, chez des patients recevant des combinaisons d’immunodépresseurs. De même, certaines infections à CMV sont décrites plusieurs mois ou années après greffe.
- d’autre part le développement des greffes à conditionnement d’intensité réduite a modifié ce timing, principalement en évitant les complications infectieuses de la neutropénie initiale, ensuite en repoussant de 1 à 2 mois les complications de la seconde phase de reconstitution immunitaire. Ceci a été décrit dans des études rétrospectives comparant les deux approches de greffe, à la fois pour le CMV et pour les aspergilloses.

Quoi qu'il en soit, l'infection, cause de deux tiers des pneumopathies dans la plupart des séries doit être la crainte première et traitée en urgence comme telle selon les hypothèses les plus probables, quitte à modifier ultérieurement le traitement en fonction des résultats des premières investigations.

b. Pneumopathies bactériennes

Les bactéries en cause dans les pneumopathies précoces, compliquant la neutropénie initiale, sont les mêmes que celles observées dans les neutropénies prolongées hors greffe. On dispose cependant de peu de données épidémiologiques chez ces patients qui sont traités précocement par antibiotiques à large spectre dès le premier épisode fébrile, ce qui rend difficile l'identification des bactéries responsables des foyers après le premier épisode fébrile (128). Il s'agit le plus souvent de pneumopathies condensant plus ou moins systématisées, mais des tableaux trompeurs sont également possibles : pneumopathies d'emblée diffuses, alvéolaires, pneumopathies nodulaires. Elles sont liées le plus souvent à des entérobactéries communautaires sous réserve que le patient n'ait pas été colonisé antérieurement par une bactérie hospitalière ou des streptocoques oraux, en particulier *S. viridans*, parfois cause de choc septique suraigu, voire d'un syndrome de détresse respiratoire. Les infections streptococciques sont associées aux mucites graves, à l'administration prophylactique de quinolones, et d'Aracytine à fortes doses. À la sortie d'aplasie, peut se produire une majoration transitoire du foyer pulmonaire radiologique, voire des symptômes cliniques.

Les pneumopathies liées aux germes encapsulés, classiquement considérées comme des infections tardives, peuvent parfois s'observer aussi dès les premières semaines de la greffe. L'infection invasive à *S. pneumoniae* est associée à un déficit spécifique en anticorps, lui-même associé à un déficit acquis en IgG2 et IgG4 dans les suites de la greffe. Les pneumopathies liées à *S.*

pneumoniae sont exceptionnelles dans les premières semaines de la greffe, contrairement aux autres formes d'infection invasive. La meilleure approche préventive est sans aucun doute l'approche vaccinale avec une combinaison du vaccin antipneumococcique conjugué et du vaccin polysaccharidique. Le vaccin conjugué présente l'avantage d'être plus immunogène car T-dépendant et donc responsable à la fois d'une meilleure réponse initiale, et d'un effet rappel, mais il ne s'adresse qu'à 7 des antigènes pneumococciques les plus fréquents. Une très bonne réponse peut être observée dès le 3^e mois. Le vaccin polysaccharidique est beaucoup moins immunogène, *a fortiori* après allogreffe, et son efficacité est quasi nulle avant 6 mois, mais il couvre 14 antigènes supplémentaires par rapport au vaccin conjugué.

La prophylaxie antibiotique reste de pratique courante et recommandée, mais de moins en moins satisfaisante compte tenu de l'évolution de la résistance de *S. pneumoniae* aux antibiotiques (129). *Haemophilus influenza* peut être cause de pneumopathies et de sinusites, dans la grande majorité des cas après le 3^e mois et préférentiellement chez des patients atteints de réaction chronique du greffon contre l'hôte et de syndromes obstructifs. Là encore, la survenue de l'infection est associée à un déficit électif en anticorps dirigés contre les polysaccharides de surface de *H. influenza*. La vaccination par le vaccin conjugué est recommandée à partir du 3^e mois (129).

Des cas de légionelloses ont été occasionnellement rapportés après allogreffe, sans qu'aucun facteur de risque, si ce n'est une épidémie hospitalière, n'ait été réellement identifié. De même, des cas de nocardioses ont été rapportés ; leur présentation clinique, souvent de type pneumopathie nodulaire et fébrile, peut être difficile à distinguer de celle d'une pneumopathie fongique (130).

Les mycobactérioses, liées à des mycobactéries typiques ou atypiques sont également exceptionnelles, touchant moins de 1 % des greffes, mais survenant à

des moments très variés après la greffe (**131**). Les tuberculoses ont été plus particulièrement rapportées dans des communautés ayant un taux d'endémie relativement élevé.

- Les bactéries sont souvent responsables de pneumopathies condensant plus ou moins systématisées.
- Les pneumopathies à germes encapsulés sont parfois précoces.
- La vaccination est la principale arme contre le pneumocoque et *Haemophilus influenza*.

c. Pneumopathies fongiques

L'infection fongique et la pneumopathie en est la manifestation la plus fréquente est actuellement la cause la plus fréquente de décès infectieux après allogreffe.

Les infections filamenteuses sont les plus préoccupantes, dont en premier lieu l'aspergillose. L'incidence de l'aspergillose varie après allogreffe de 4 à 20 %, selon l'âge, la compatibilité entre donneur et receveur, et la survenue d'une infection à CMV et d'une réaction du greffon contre l'hôte (**132**). Surtout, son aspect après allogreffe est extrêmement variable, l'aspect de grelot est quasiment inexistant et dans la grande majorité des cas, il s'agit d'une pneumopathie non systématisée, pluri focale, et douloureuse, ou d'un infiltrat tout à fait compatible avec une pneumopathie bactérienne.

Il s'agissait auparavant d'une complication de la neutropénie, mais l'utilisation généralisée de chambres à air filtré a modifié la date médiane de survenue de l'aspergillose. Actuellement, moins d'un tiers des cas observés sont une complication de la neutropénie précoce, la plupart des cas étant observés au

cours des 2^e-4^e mois chez les patients ayant une réaction sévère du greffon contre l'hôte et recevant de fortes doses de corticoïdes **(133)**. L'aspergillose doit être une préoccupation constante devant toute fièvre persistante sous antibiothérapie à large spectre au cours d'une neutropénie prolongée, et *a fortiori* devant toute pneumopathie. La rentabilité du LBA dans cette indication ne dépasse pas 50 %, et sa négativité, comme celle de l'antigénémie aspergillaire, ne peut éliminer le diagnostic.

Les patients ayant une aspergillose documentée avant la greffe, sont particulièrement à risque de rechute, en particulier précoce, et doivent bénéficier d'une prophylaxie secondaire **(134)**.

En dehors des formes classiques d'aspergillose parenchymateuse, peuvent survenir des formes trachéobronchiques isolées, de diagnostic particulièrement difficile parce qu'elles miment un syndrome obstructif à radiographie normale, et évoquent en premier lieu une bronchiolite oblitérante. Des plaques blanchâtres, adhérentes, sont parfois visibles sur la trachée ou les bronches. Un prélèvement histologique est indispensable au diagnostic. L'arrivée de nouveaux antifongiques **(135)** n'a que partiellement amélioré le pronostic de l'aspergillose après allogreffe, la mortalité à 4 mois du diagnostic restant de l'ordre de 50 %.

D'autres infections filamenteuses sont de plus en plus souvent rapportées. Il a, en particulier, été récemment rapporté une augmentation d'incidence des zygomycoses sans que l'on sache bien ce qui, dans cette augmentation d'incidence, revient à une pression de sélection potentiellement exercée par certains antifongiques inactifs sur ces filaments, à un meilleur pronostic des aspergilloses traitées – l'antifongique guérissant la première infection filamenteuse, mais laissant persister des facteurs de risque communs à l'ensemble des infections filamenteuses ou à des modifications de l'environnement **(136)**. Les zygomycoses ont une présentation clinique et

radiologique en tous points comparable à celle des aspergilloses. En conséquence, et compte tenu du spectre du voriconazole – inactif sur les zygomycètes – il est indispensable de pousser les investigations mycologiques au-delà de la simple identification d'infection filamenteuse devant un tableau d'aspergillose si le voriconazole est utilisé.

Les pneumopathies à *Candida* sont rares, et il n'y a pas à l'heure présente de critères diagnostiques consensuels pour les définir sur les méthodes d'investigation non invasives utilisées en routine. De ce fait, l'incidence réelle après allogreffe n'est pas connue de façon précise.

L'incidence des pneumopathies à *P. jirovecci* a été considérablement réduite par l'utilisation systématique d'une prophylaxie par triméthoprime-sulfaméthoxazole (TMP-SMX) pendant au moins les 6 premiers mois de la greffe, en particulier chez les patients recevant des corticoïdes (137). Les cas observés au cours des 6 premiers mois sont ceux ayant la mortalité la plus élevée. Bien qu'il n'y ait pas, après allogreffe, d'étude comparative randomisée pour évaluer l'efficacité des différentes approches prophylactiques de *P. jirovecci*, les études comparatives effectuées au cours du SIDA d'une part, les comparaisons historiques après allogreffe d'autre part, font tous états d'une moindre efficacité des alternatives (aérosols de pentacarine, dapsone ou atovaquone) par rapport au TMP-SMX qui doit donc être préféré (138).

L'incidence de l'aspergillose varie selon l'âge, la compatibilité HLA entre donneur et receveur, la survenue d'une infection à CMV et d'une réaction du greffon contre l'hôte. Les zygomycoses sont de plus en plus fréquentes et les candidoses restent rares.

Le triméthoprime-sulfaméthoxazole est le médicament de choix pour la prophylaxie primaire des pneumopathies à *P. jirovecci*.

d. Pneumopathies virales

Parallèlement à la réactivation herpétique des muqueuses, de rares pneumopathies herpétiques ont été rapportées, parfois fatales. Elles s'accompagnent volontiers d'ulcérations herpétiques de la trachée et des bronches.

La pneumopathie à CMV était, jusqu'à l'apparition du ganciclovir et du foscavir, la pneumopathie virale la plus fréquente après greffe, la première cause de pneumopathie interstitielle (40 à 50 % des cas), et touchait environ 15 % des patients allogreffes. L'utilisation d'une prévention systématique ou d'une stratégie préemptive avec *screening* systématique de la réactivation virale dans le sang a considérablement réduit l'incidence de cette pneumopathie qui n'est plus observée, en situation HLA géno-identique, que dans moins de 2 % des cas **(139)**. Les greffes HLA haplo-identiques et HLA mis matches restent cependant menacées par cette complication en raison des difficultés de reconstitution immunitaire plus marquées chez ces patients. L'utilisation routinière de traitements prophylactiques a été rendue responsable de l'apparition de pneumopathies tardives, en empêchant l'exposition au virus, gênant ainsi la reconstitution immunitaire spécifique.

En termes de définition, il faut souligner que selon les critères internationaux, la seule présence de CMV identifiée dans un liquide de LBA en l'absence de pneumopathie, et également la seule positivité d'une PCR sur le liquide de LBA, même en présence d'une pneumopathie, ne suffisent pas à porter un diagnostic de pneumopathie à CMV qui doit comporter à la fois un tableau de pneumopathie, et l'identification du virus à partir d'un prélèvement pulmonaire, à l'exclusion de la PCR qui, à elle seule, n'est pas corrélée à la pneumopathie à CMV **(140)**.

La diminution des pneumopathies à CMV et l'amélioration concomitante de la survie aux premiers mois de la greffe a vraisemblablement contribué à l'apparition de pneumopathies liées à d'autres virus : d'une part d'autres virus du groupe herpès, d'autre part les virus respiratoires et adénovirus. Des pneumopathies liées à des lymphoproliférations EBV sont rapportées, en particulier dans les greffes haplo identiques et après utilisation de sérum anti-lymphocytaire. Elles sont souvent difficiles à distinguer d'authentiques pneumopathies à EBV sans lymphoproliférations. La signification de la présence d'HHV6 dans un liquide de LBA reste incertaine, des charges virales élevées ayant été retrouvées dans des pneumopathies interstitielles préalablement considérées comme idiopathiques, ou associées au CMV. Certains auteurs incriminent cependant sa responsabilité dans la genèse de la pneumopathie sur des arguments de charge virale élevée **(141)**. HHV-6 étant sensible à la fois au ganciclovir et au foscavir, il est possible que l'utilisation routinière d'une stratégie préemptive pour le CMV diminue parallèlement l'incidence des complications liées à HHV6.

Les pneumopathies liées aux virus respiratoires – virus respiratoire syncytial, para influenza, rhinovirus, et influenza sont maintenant plus fréquentes que les pneumopathies à CMV. L'incidence des pneumopathies liées au VRS varie dans la littérature de 0 à 16 %, ce dernier chiffre n'étant cependant rapporté que pendant des épidémies. La mortalité de ces infections peut atteindre 25 %. Il est important que les centres de greffe disposent de moyens d'identification rapide de ces virus, en particulier pour isoler les patients colonisés et empêcher la dissémination à d'autres patients immunodéprimés dans l'unité **(142)**.

Les pneumopathies à adénovirus sont rapportées avec une fréquence de 3 % dans une série consécutive de 201 patients greffés. Elles semblent plus fréquentes – comme toute infection à adénovirus après greffe – chez l'enfant que chez l'adulte, et après greffe de donneur volontaire. Elles peuvent survenir soit

dans le contexte d'une infection respiratoire isolée, soit au cours d'une infection généralisée. Des pneumopathies rougeoleuses ont été rapportées après allogreffe de CSH, avec une mortalité de 65 % (143).

- La pneumopathie à CMV était auparavant fréquente mais son incidence a considérablement diminué depuis la prévention systématique ou la stratégie préemptive.

- Le diagnostic de pneumopathie à CMV nécessite l'association d'une pneumopathie et l'identification du virus dans les prélèvements pulmonaires par toute méthode autre que la PCR.

- Les pneumopathies liées aux virus respiratoires sont maintenant plus fréquentes que les pneumopathies à CMV.

- Les pneumopathies à adénovirus sont plus fréquentes chez l'enfant que chez l'adulte.

e. Pneumopathies parasitaires

La réactivation toxoplasmique concerne exclusivement les receveurs séropositifs avant greffe, que le donneur soit séropositif ou séronégatif. Elle peut être dépistée par PCR sanguine chez les patients à risque. L'atteinte pulmonaire, interstitielle et diffuse, s'inscrit habituellement dans un tableau d'infection généralisée, avec ou sans atteinte neurologique.

T. gondii peut être identifié dans le liquide de LBA par immunofluorescence, ou dans le sang et le LBA, par PCR (144).

4. Complications non infectieuses

Les pneumopathies non infectieuses précoces sont principalement d'ordre hémodynamique, hémorragique ou thrombotique.

a. L'œdème pulmonaire

La fréquence de l'œdème pulmonaire n'est pas rapportée de façon précise, mais il s'agit d'une complication classique de tout patient recevant une chimiothérapie à fortes doses sous hyperhydratation, de nombreux antibiotiques et des transfusions, même lorsque la fonction cardiaque était initialement normale.

b. L'hémorragie alvéolaire

La fréquence de l'hémorragie alvéolaire est appréciée diversement dans la littérature en fonction de la définition de la maladie, des types de greffe, et des modalités d'exploration de la pneumopathie révélatrice. Certains auteurs ont rapporté une incidence jusqu'à 41 % après allogreffe compliquée de réaction du greffon contre l'hôte. Il est clair que la seule prise en compte d'une hémoptysie dans un tableau de détresse respiratoire et de thrombopénie, ou celle d'un liquide alvéolaire macroscopiquement hémorragique, sous-estime la fréquence de cette complication qui est souvent peu symptomatique. Les hématies disparaissent rapidement de l'alvéole car phagocytées par les macrophages alvéolaires, si bien que l'absence de liquide macroscopiquement hémorragique n'élimine pas cette complication si le LBA a été fait avec 24 ou 48 heures de retard. C'est dans ce cas la proportion de sidérophages parmi les macrophages alvéolaires (au moins 20 %) qui signera l'hémorragie (145). Les hémorragies isolées sont très rares, et le bénéfice d'une corticothérapie en cas de détresse respiratoire est discuté. Plus fréquentes sont les hémorragies associées à une

aspergillose ou une infection à CMV, voire à une infection bactérienne, qu'il faut rechercher de principe derrière toute hémorragie alvéolaire dans un contexte de greffe.

c. Protéïnose alvéolaire

La protéïnose alvéolaire secondaire est une maladie très rare, et de diagnostic très difficile si certaines précautions ne sont pas prises : examen attentif de l'aspect macroscopique du liquide de lavage alvéolaire qui a, dans les cas les plus caricaturaux, un aspect collant, épais, notion de difficultés du compte cellulaire, coloration de PAS ou Noir Soudan pour mettre en évidence le matériel lipoprotéïnacé caractéristique dont l'aspect pourra être confirmé en microscopie électronique (146). Dans le contexte de l'allogreffe, les mécanismes en sont vraisemblablement complexes : atteinte qualitative et quantitative des populations de macrophages alvéolaires au cours des premières semaines par le biais de la greffe, de l'irradiation, éventuellement des corticoïdes, et activation des pneumocytes II par le biais du conditionnement. Il s'agit habituellement d'une cause facilement réversible de pneumopathie, puisque celle-ci ne génère quasiment jamais de fibrose, et qu'elle répond rapidement à une ventilation en pression positive. Cependant, comme pour l'hémorragie alvéolaire, la protéïnose est fréquemment associée à une infection pulmonaire, cause – virale – ou conséquence de la protéïnose.

d. Syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte

Un syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte peut compliquer n'importe quelle phase de la greffe, mais même lorsqu'aucune cause n'est identifiée, c'est l'infection qui doit être suspectée en premier lieu. L'association la plus souvent rapportée dans la littérature est avec les septicémies

foudroyantes à streptocoques oraux, en particulier dans les conditionnements comportant de l'Aracytine

e. Maladie veino-occlusive pulmonaire

La maladie veino-occlusive pulmonaire a été rapportée après allogreffe de façon tout à fait exceptionnelle (147). On suppose que ses mécanismes d'apparition sont identiques à ceux de la maladie veino-occlusive hépatique à laquelle elle est presque toujours associée : chimiothérapies lourdes, et irradiation principalement. Son diagnostic est extrêmement difficile.

Elle apparaît dans les toutes premières semaines de la greffe. La présentation clinique est celle d'une hypertension artérielle pulmonaire à angiographie normale car liée à l'obstruction diffuse des veinules pulmonaires.

f. pulmonaire dit de prise de greffe

Un syndrome pulmonaire dit de prise de greffe a été décrit au moment de la récupération de la neutropénie, c'est-à-dire au moment de la prise de greffe, en particulier après greffe haplo identique (148). Il peut survenir spontanément ou être déclenché ou accéléré par l'administration de G-CSF. Il est également possible que ce syndrome corresponde en fait à l'apparition de manifestations pulmonaires en rapport avec une pneumopathie – en particulier infectieuse – préexistant à la sortie d'aplasie, mais majorée par l'arrivée des leucocytes dans le tissu pulmonaire. Ce syndrome est extrêmement sensible à la corticothérapie qui n'est cependant pas dénuée de danger en cas d'infection sous-jacente.

g. Pneumopathie interstitielle idiopathique

D'apparition plus tardive – classiquement entre le 2e et le 6e mois – la pneumopathie interstitielle idiopathique et les bronchiolites sont considérées avant tout comme des manifestations pulmonaires de la réaction du greffon

contre l'hôte, bien que ce concept ne repose pas, comme pour les autres organes touchés par la réaction, par l'identification d'antigènes particuliers de l'hôte.

La pneumopathie interstitielle idiopathique a une mortalité de l'ordre de 70 % après allogreffe. Sa survenue est statistiquement associée à la réaction aiguë et chronique du greffon contre l'hôte, l'irradiation corporelle totale à fortes doses, et l'âge. Une étude rétrospective comparant des greffes à conditionnement d'intensité réduite à des greffes à conditionnement standard suggère que l'incidence cumulée de la pneumopathie interstitielle idiopathique après conditionnement d'intensité réduite est significativement moindre que dans l'approche classique (2,2 % vs 8,4 %) (**148**). Les résultats de cette étude doivent cependant être interprétés prudemment, d'une part parce que la médiane de survenue de la pneumopathie interstitielle est particulièrement précoce dans cette série, et ce dans les deux groupes (aux alentours du jour 20 après greffe), d'autre part parce que l'incidence de la pneumopathie n'est étudiée que jusqu'au jour 120, ce qui correspond à une censure précoce de l'événement. Ces données sont néanmoins en accord avec des données antérieures sur l'influence de la dose d'irradiation délivrée aux poumons sur la survenue de la pneumopathie interstitielle. Le diagnostic de pneumopathie interstitielle idiopathique nécessite d'avoir auparavant éliminé, par des techniques appropriées, la responsabilité des agents pathogènes classiquement associés à une présentation interstitielle diffuse, notamment le CMV, les virus respiratoires et les adénovirus, *T. gondii* et *P. jirovecii*. Il est cependant possible que la responsabilité d'autres agents pathogènes – non recherchés, voire non encore identifiables – soit sous-estimée dans ce syndrome, soit parce qu'ils ne sont pas recherchés systématiquement (HHV6, métapneumovirus), soit parce la pneumopathie est liée à des agents non encore identifiables. La responsabilité d'un médicament doit être également systématiquement évoquée, mais reste toujours difficile à retenir de façon certaine, sauf si l'exposition est interrompue, que la pneumopathie guérit sans

autre traitement. Ces précautions étant prises, la pneumopathie interstitielle dite idiopathique est considérée comme étant le résultat d'un conflit immunitaire entre donneur et receveur, au même titre que la réaction du greffon contre l'hôte. Ces formes sont habituellement corticosensibles, si la corticothérapie n'est pas débutée trop tard, certaines formes évoluant rapidement vers une fibrose. Beaucoup sont cependant corticodépendantes et l'administration d'autres immunodépresseurs est souvent nécessaire pour aider au sevrage des corticoïdes.

h. Bronchiolite oblitérant

La bronchiolite oblitérant est associée à la réaction chronique du greffon contre l'hôte et aux déficits en IgG. Sa fréquence varie entre 6 et 10 % chez les patients atteints de réaction chronique du greffon contre l'hôte et survivant au-delà de 120 jours . Comme dans la plupart des maladies obstructives, la bronchiolite s'associe dans la moitié des cas à une sinusite, souvent infectée à *Haemophilus influenza* ou *S. pneumoniae*. Plus rarement, il s'agit d'une bronchiolite oblitérant avec pneumonie organisée (BOOP), s'accompagnant d'infiltrats alvéolaires ou nodulaires plus ou moins localisés ou de zones de condensation (149). La BOOP est souvent fébrile et de ce fait difficile à distinguer d'une pneumopathie infectieuse. Les tests fonctionnels pulmonaires montrent un syndrome restrictif. Une preuve histologique du diagnostic est hautement recommandée en raison des difficultés à dissocier BOOP et infection, et de l'implication thérapeutique (corticothérapie) du diagnostic.

- L'incidence de l'hémorragie alvéolaire varie selon les critères diagnostiques retenus.
- La protéinose alvéolaire est rare, de diagnostic difficile mais d'évolution favorable, hormis la coexistence fréquente d'une infection.

- La maladie veino-occlusive pulmonaire est exceptionnelle
- Le syndrome pulmonaire dit de prise de greffe répond à la corticothérapie.
- La pneumopathie interstitielle idiopathique et la bronchiolite oblitérante accompagnent, ou sont parfois la seule manifestation d'une réaction du greffon contre l'hôte.

III. Autres Complications

1. Problèmes de fertilité

Les fonctions ovarienne et testiculaire sont systématiquement affectées par le conditionnement myéloablatif, au moins temporairement.

Une suppression hormonale des ovaires avant le conditionnement permet la récupération de l'ovulation après la transplantation. Des jeunes femmes ayant bénéficié d'une greffe de moelle osseuse ont pu avoir une grossesse à partir d'embryons ou d'ovocytes cryopréservés.

Les hommes deviennent habituellement stériles après une transplantation mais les plus jeunes peuvent récupérer leur fertilité si le sperme est présent avant la transplantation et la semence cryopréservée(150).

2. Problèmes de croissance

Les problèmes de croissance sont plus courants et sévère chez patients ayant reçu un conditionnement myéloablatif incluant une irradiation corporelle totale. Une thérapie par l'hormone de croissance peut permettre d'augmenter la taille de ces enfants(151)

3. Cancers secondaires

La fréquence des cancers secondaires augmente après une transplantation de moelle osseuse quel que soit le conditionnement: basé sur l'irradiation corporelle totale (TBI) seule et/ou associée à une chimiothérapie. Un type de lymphome lymphoprolifératif, qui implique le virus Epstein-Barr (EBV), peut être fatal ; il survient chez 0,6 % des greffés.

Des leucémies peuvent également survenir, ou des tumeurs solides en particulier cutanées ou oropharyngées ou affectant le cerveau ou la thyroïde(152). Les patient qui reçoivent uneTBI qui développé une GVH et les enfants de moins de 10 ans sont les plus à risque.

4. Problèmes neurologiques et psychologiques

Certains facteurs de risque très fréquemment présents chez les transplantés (traitements par chimiothérapie, conditionnement basé sur l'irradiation corporelle totale, isolément prolongé) favorisent un retard dans le développement intellectuel.

5. Qualité de vie après la greffe

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) définit la qualité de vie comme : un état de bien-être complet physique, mental et social et pas seulement l'absence de maladie.

La plupart des patients greffés (80 %) considèrent leur qualité de vie après la greffe comme bonne. Les facteurs qui influencent favorablement la qualité de vie sont : le jeune âge au moment de la greffe, le type de donneur, le faible grade ou l'absence de GVH aiguë et l'absence de GVH chronique(153).

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 transplantation de cellules souches hématopoïétiques apporte une démonstration de la faisabilité de principe du remplacement d'un organe par des cellules souches. Elle montre aussi la complexité du développement et de la pose de l'indication.

Notre espoir est de faire profiter nos patients marocains de ces méthodes thérapeutiques en développant des unités de greffe de cellules souches hématopoïétiques dans notre CHU et ce dans le cadre de la politique de la greffe d'organes déjà lancée.

RESUME :

Auteur : Rachid ELBRINSSI

Titre : Greffe des cellules souches hématopoïétiques : Avancée actuelles

Mots clés : Cellules souches hématopoïétiques, Greffe, Donneur, Receveur, Complications.

La greffe des cellules souches hématopoïétiques a bénéficié de progrès pour instaurer une tolérance du greffon/hôte. Elle est aujourd'hui une forme établie de traitement des maladies graves, congénitales ou acquises de l'hématopoïèse, ainsi que des principaux cancers.

Cette greffe requiert le développement de réseau de prise en charge multidisciplinaire spécialisée avec la disponibilité des divers types de produits (moelle osseuse, sang périphérique, sang de cordon ombilical) et la maîtrise des procédés de greffe reposant sur les dons autologues, allogènes, apparentés ou non. Elle s'accompagne d'une morbidité et d'une mortalité secondaire due à la réaction du greffon contre l'hôte et au déficit immunitaire post greffe ; l'incidence de ces complication dépendent à la fois de paramètre propres au receveur (âge, statut de l'hémopathie) et des modalités de la greffe (compatibilité HLA entre le donneur et le receveur).

Le développement de nouvelles technique et modalité de greffe a permis d'améliorer la survie des patients greffés et d'étendre les indications de greffe .Notre espoir est de faire profiter nos patients marocains des applications de la greffe des cellules souches hématopoïétiques dans les meilleures conditions

Abstract:

Author : Rachid ELBRINSSI

Title : Registry of hematopoietic stem cells: current Advanced

Keywords: Hematopoietic stem cells, Registry, donor, recipient, Complications.

Transplantation of hematopoietic stem cells has benefited from progress in establishing a tolerance of the graft / host. She is now an established form of serious diseases, congenital or acquired hematopoiesis, and the major cancers.

This Graft requires the development of network of multidisciplinary management specialist with the availability of various types of products (bone marrow, peripheral blood, umbilical cord blood) and the transplant process control based on autologous, allogeneic, related or not. It is accompanied by high morbidity and mortality due to secondary graft against the host immune deficiency and post transplant, the incidence of these complications depends on both parameter specific to the recipient (age, status of malignancy) and the terms of the graft (HLA compatibility between donor and recipient).

The development of new technique and method of transplantation has improved survival of transplant patients and to expand the indications for transplant. Our hope is to benefit our patients Moroccan applications of hematopoietic stem cell transplantation in the best

ملخص

المؤلف : رشيد البرينصي

العنوان : زرع الخلايا الجذعية الدموية : المعطيات الحالية

الكلمات الأساسية : الخلايا الجذعية الدموية ، الزرع، المعطي، المتلقي، ثم المضاعفات.

لقد استفادت تقنية زرع الخلايا الجذعية الدموية من التطور في إنشاء منظومة دراسة مدى استجابة المتلقي، وتعد الآن الوسيلة الأساسية لعلاج الأمراض المستعصية سواء أكانت وراثية أو مكتسبة، وكذلك معظم سرطانات الدم.

إن تقنية الزرع تتطلب تطوير شبكة متعددة التخصصات مع توفر أنواع مختلفة من المنتجات (النخاع العظمي، الدم، دم الحبل السري) وتتم مراقبة عملية الزرع بناء على المعطي الذاتي أو الغير الذاتي. إن زرع هذه الخلايا الدموية تصاحبها بعض الأمراض أو الوفيات الناجمة عن تفاعلات الجسم مع العضو المتلقي ونقص المناعة ما بعد الزرع. إن هذه المضاعفات مرتبطة بحالة المتلقي (العمر، حالة الورم الخبيث) وكذا نوعية الزرع (نوع الشروط، توافق جزيئات HLA بين المتبرع والمتلقي).

إن تطوير تقنيات الحديثة وتحسن طريقة زرع الخلايا الجذعية ساهمت في تحسين وضع المريض المتلقي مما أدى إلى شمولية استعمالها وأملنا هو أن يستفيد مرضانا المغاربة من تقنيات الزرع الخلايا الجذعية الدموية في أحسن الظروف.

BIBIOGRAPHIE

- [1] Bhardwaj, G., Murdoch, B., Wu, D., Baker, D. P., Williams, K. P., Chadwick, K., Ling, L. E., Karanu, F. N., and Bhatia, M. (2001). Sonic hedgehog induces the proliferation of primitive human hematopoietic cells via BMP regulation. *Nat Immunol* 2, 172-180.
- [2] .Reya, T., Duncan, A. W., Ailles, L., Domen, J., Scherer, D. C., Willert, K., Hintz, L., Nusse, R., and Weissman, I. L. (2003). A role for Wnt signalling in self-renewal of haematopoietic stem cells. *Nature* 423, 409-414
- [3] .Willert, K., Brown, J. D., Danenberg, E., Duncan, A. W., Weissman, I. L., Reya, T., Yates, J.R., 3rd, and Nusse, R. (2003). Wnt proteins are lipid-modified and can act as stem cell growth factors. *Nature* 423, 448-452.
- [4] .Calvi, L. M., Adams, G. B., Weibrecht, K. W., Weber, J. M., Olson, D. P., Knight, M. C., Martin, R. P., Schipani, E., Divieti, P., Bringhurst, F. R., *et al.* (2003). Osteoblastic cells regulate the haematopoietic stem cell niche. *Nature* 425, 841-846.
- [5] . Lu, M., Kawamoto, H., Katsube, Y., Ikawa, T. and Katsura, Y. (2002). The common myelolymphoid progenitor: a key intermediate stage in hemopoiesis generating T and B cells. *J Immunol* 169, 3519-3525
- [6] Tiré du livre de Goldsby *et al*, Immunologie
- [7] Bertrand F.E., Eckfeldt C.E., Fink J.R., Lysholm A.S., Pribyl J.A., Shah N., & LeBien T.W. (2000) Microenvironmental influences on human B-cell development. *Immunol.Rev.*, **175**, 175-186
- [8] Migliaccio, A. R., Rana, R. A., Sanchez, M., Lorenzini, R., Centurione, L., Bianchi, L., Vannucchi, A. M., Migliaccio, G., and Orkin, S. H. (2003). GATA-1 as a regulator of mast cell differentiation revealed

by the phenotype of the GATA-1low mouse mutant. *J Exp Med* 197, 281-296.

- [9] Bertrand F.E., Eckfeldt C.E., Fink J.R. Lysholm A.S. Pribyl J.A. Shah N., & LeBien T.W. (2000).Microenvironmental influences on human B-cell development. *Immunol.Rev.* **175**, 175-186.
- [10] Berardi A.C., Meffre E., Pflumio F., Katz A., Vainchenker W., Schiff C., & Coulombel L. (2002).Individual CD34+CD38lowCD19-CD10- progenitor cells from human cord blood generate B lymphocytes and granulocytes. *Blood*, **89**, 3554-3564.
- [11] Ichii M., Oritani K., Yokota T., Nishida M., Takahashi I., Shirogane T., Ezoe S., Saitoh N.,Tanigawa R., Kincade P.W., & Kanakura Y. (2008) Regulation of human B lymphopoiesis by the transforming growth factor-beta superfamily in a newly established coculture system using human mesenchymal stem cells as a supportive microenvironment. *Exp. Hematol.*, **36**, 587-597.
- [12] C. Le Berre Haematopoietic stem cell source *Transfusion Clinique et Biologique* 12 (2005) 160–162
- [13] Z. Ivanovic, J.-M. Boiron : Expansion ex vivo des cellules hématopoïétiques : concept et utilité clinique. *Transfusion Clinique et Biologique* 16 (2009) 489–500
- [14] Eaves C.J. (1993) Peripheral blood stem cells reach new heights. *Blood*, **82**, 1957-1959
- [15] Gluckman E. (2000) Current status of umbilical cord blood hematopoietic stem cell transplantation *Exp.Hematol*, **28**, 1197-1205
- [16] Dexter T.M. Moore M.A. & Sheridan A.P. (1977) Maintenance of hemopoietic stem cells and production of differentiated progeny in allogenic and semiallogeneic bone marrow chimeras in vitro. *J.Exp.Med.* **145**, 1612-1616

- [17] Sutherland H.J., Eaves C.J., Eaves A.C., Dragowska W., & Lansdorp P.M. (2002) Characterization and partial purification of human marrow cells capable of initiating long-term hematopoiesis in vitro. *Blood*, **74**, 1563-1570.
- [18] .Hao Q.L., Shah A.J., Thiemann F.T., Smogorzewska E.M., & Crooks G.M. (2004) A functional comparison of CD34 + CD38- cells in cord blood and bone marrow. *Blood*, **86**, 3745-3753.
- [19] .Ivanovic Z. Interleukin-3 and ex vivo maintenance of hematopoietic stem cells: facts and controversies. *Eur Cytokine Netw* 2004; 15:6–13.
- [20] Cashman J.D., Lapidot T., Wang J.C., Doedens M., Shultz L.D., Lansdorp P., Dick J.E., & Eaves C.J. (1997) Kinetic evidence of the regeneration of multilineage hematopoiesis from primitive cells in normal human bone marrow transplanted into immune deficient mice. *Blood*, **89**, 4307-4316.
- [21] .Larochelle A., Vormoor J., Hanenberg H., Wang J.C., Bhatia M., Lapidot T., Moritz T., Murdoch B., Xiao X.L., Kato I., Williams D.A., & Dick J.E. (2004) Identification of primitive human hematopoietic cells capable of repopulating NOD/SCID mouse bone marrow: implications for gene therapy. *Nat. Med.*, **2**, 1329-1337.
- [22] . McKenzie J.L., Gan O.I., Doedens M., & Dick J.E. (2005) Human short-term repopulating stem cells are efficiently detected following intrafemoral transplantation into NOD/SCID recipients depleted of CD122+ cells. *Blood*, **106**, 1259-1261.
- [23] .Peled A., Petit I., Kollet O., Magid M., Ponomaryov T., Byk T., Nagler A., Ben-Hur H., Many A., Shultz L., Lider O., Alon R., Zipori D., & Lapidot T. (2004) Dependence of human stem cell engraftment and repopulation of NOD/SCID mice on CXCR4. *Science*, **283**, 845-848.

- [24] .Van Hennik P.B., de Koning A.E., & Ploemacher R.E. (2004) Seeding efficiency of primitive human hematopoietic cells in nonobese diabetic/severe combined immune deficiency mice: implications for stem cell frequency assessment. *Blood*, **94**, 3055-3061
- [25] .Fujisaki T., Berger M.G., Rose-John S., & Eaves C.J. (2004) Rapid differentiation of a rare subset of adult human lin CD34 (-) CD38 (-) cells stimulated by multiple growth factors in vitro. *Blood*, **94**, 1926-1932.
- [26] .Lazzari L., Lucchi S., Rebutta P., Porretti L., Puglisi G., Lecchi L., & Sirchia G. (2001) Long-term expansion and maintenance of cord blood haematopoietic stem cells using thrombopoietin, Flt3- ligand, interleukin (IL)-6 and IL-11 in a serum-free and stroma-free culture system *.Br.J.Haematol.*, **112**, 397-404.
- [27] .Kadereit S., Deeds L.S., Haynesworth S.E., Koc O.N., Kozik M.M., Szekely E., Daum-Woods K.,Goetchius G.W., Fu P., Welniak L.A., Murphy W.J., & Laughlin M.J. (2002) Expansion of LTC-Ics and maintenance of p21 and BCL-2 expression in cord blood CD34(+)/CD38(-) early progenitors cultured over human MSCs as a feeder layer. *Stem Cells*, **20**, 573-582
- [28] Jang Y.K., Jung D.H., Jung M.H., Kim D.H., Yoo K.H., Sung K.W., Koo H.H., Oh W., Yang Y.S., & Yang S.E. (2006) Mesenchymal stem cells feeder layer from human umbilical cord blood for ex vivo expanded growth and proliferation of hematopoietic progenitor cells. *Ann. Hematol.*, **85**, 212-225
- [29] Wagner W., Wein F., Roderburg C., Saffrich R., Faber A., Krause U., Schubert M., Benes V.,Eckstein V., Maul H., & Ho A.D. (2007b) Adhesion of hematopoietic progenitor cells to human mesenchymal

stem cells as a model for cell-cell interaction. *Exp.Hematol.* **35**, 314-325.

- [30] Alakel N., Jing D., Muller K., Bornhauser M., Ehninger G., & Ordemann R. (2009) Direct contact with mesenchymal stromal cells affects migratory behavior and gene expression profile of CD133(+)hematopoietic stem cells during ex vivo expansion. *Exp Hematol.*, **37**, 504-513
- [31] Kawada H., Ando K., Tsuji T., Shimakura Y., Nakamura Y., Chargui J., Hagihara M., Itagaki H, Shimizu T., Inokuchi S., Kato S., & Hotta T. (1999) Rapid ex vivo expansion of human umbilical cord hematopoietic progenitors using a novel culture system. *Exp.Hematol.* **27**, 904-915.
- [32] Kobune M., Kawano Y., Takahashi S., Takada K., Murase K., Iyama S., Sato T., Takimoto R., Niitsu Y., & Kato J. (2008b) Interaction with human stromal cells enhances CXCR4 expression and engraftment of cord blood Lin(-) CD34(-) cells. *Exp.Hematol.* **36**, 1121-1131.
- [33] Kim D.H., Yoo K.H., Yim Y.S., Choi J., Lee S.H., Jung H.L., Sung K.W., Yang S.E., Oh W.I., Yang Y.S., Kim S.H., Choi S.Y., & Koo H.H. (2006) Cotransplanted bone marrow derived mesenchymal stem cells (MSC) enhanced engraftment of hematopoietic stem cells in a MSC dose Dependen manner in NOD/SCID mice *J.Korean Med.Sci.*, **21**, 1000-1004
- [34] Wilmut I. The search for cells that heal. The creator of Dolly the cloned sheep asks that society look past the controversies to the ultimate payoff. *Sci Am.* 2005; 293:A35
- [35] Bruno B., Rotta M., Patriarca F. et al. A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma, *N. Engl. J. Med.* 356(11) (2007)

- [36] Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2006; 354:1813–26.
- [37] Wilmut I. The search for cells that heal. The creator of Dolly the cloned sheep asks that society look past the controversies to the ultimate payoff. *Sci Am.* 2005; 293:A35
- [38] Hochedlinger K, Jaenisch R. Nuclear transplantation, embryonic stem cells, and the potential for cell therapy. *N Engl J Med.* 2003; 349: 275–86.
- [39] Thomas ED, Lochte HL, Lu W et al. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy *Engl J Med.* 1957. 257: 491-8.
- [40] Robins MM, Noyes WD. Aplastic anemia treated with bone marrow Transplantation from an identical twin *N Engl J Med:* 1961. 265: 974-9.
- [41] Mathé G, Jammeth H, Pendic B et al. Transfusions et greffes de moelle osseuse homologues chez des humains irradiés à haute dose Accidentellement. *Rev Fr Etud Clin Biol.* 1959 ; 4 : 226-38.
- [42] Bortin MM., A compendium of reported human bone marrow Transplants. *Transplantation.* 1970; 9: 571-87.
- [43] Thomas ED, Buckner CD, Banaji M et al. One hundred patients with Acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation, and allogeneic marrow transplantation. *Blood* 1975; 49 (4): 511-33.
- [44] Fefer A, Cheever MA, Thomas ED et al. Disappearance of Ph1-positive cells in four patients with chronic granulocytic leukemia after Chemotherapy, irradiation and marrow transplantation from an identical Twin. *N Engl J Med.* 1979; 300 (7): 333-7.

- [45] Hows JM, Yin JL, Marsh J et al. Histocompatible unrelated volunteer Donors compared with HLA non identical family donors in marrow Transplantation for Aplastic anemia and leukemia? *Blood*.1986; 68 (6) :1322-28.
- [46] Ash RC, Horowitz MM, Gale RP et al. Bone marrow transplantation From related donors other than HLA-identical siblings: effect of T cell depletion. *Bone Marrow Transplant*.1991; 7 (6) : 443-52.
- [47] M
orishima Y, Sasazuki T, Inoko H et al. The clinical significance of Human leukocyte antigen (HLA) allele compatibility in patients receiving a marrow transplant from serologically HLA-A, HLA-B, and HLA-D matched unrelated donors. *Blood*.2002; 99 (11): 4200-6.
- [48] Gustafsson A, Remberger M, Winiarski J, Ringden O. Unrelated bone marrow transplantation in children: outcome and a comparison with sibling donor grafting. *Bone Marrow Transplant*.2000; 25 (10):1059-1065.
- [49] Kernan NA, Bartsch G, Ash RC et al. Analysis of 462 transplantations from unrelated donors facilitated by the National Marrow Donor Program. *N Engl J Med*. 1993; 328 (9) : 593-602.
- [50] Lucarelli G, Polchi P, Izzi T et al. Allogenic marrow transplantation in thalassemia. *Exp Haematol*.1984; 12 (8) : 676-81.
- [51] Gluckman E, Devergie A, Schaison G et al. Bone marrow transplantation in Fanconi anemia. *Br J Haematol*.1980; 45 (4) : 557-64.
- [52] Hobbs JR. Bone marrow transplantation for inborn errors metabolism. *Lancet* 1981; 2 (8249): 735-39.

- [53] P. Medinger, Ph. Schneider. Nicoloso de Faveri, C. Zwicky, J.-D. Tissot Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques périphériques dans le cadre du traitement d'hétopathies malignes Schweiz Med Wochenschr 2000;130:510–5
- [54] Gale RP, Horowitz MM, Ash RC, Champlin RE, Goldman JM, Rimm AA, et al. Identical-twin bonemarrow transplants for leukemia. Ann Intern Med 1994; 120:646–52.
- [55] Goldman JM, Gale RP, Horowitz MM, Biggs JC, Champlin RE, Gluckman E, et al. Bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia in chronic phase. Increased risk for relapse associated with T-cell depletion. Ann Intern Med 1988; 108:806–14.
- [56] M. Mohty, C. Faucher, D. Blaise a, immunotherapy with allogenic hematopoietic stem cell transplantation: current status and perspectives La revue de médecine interne 26 (2005) 33–40
- [57] Gluckman E, Rocha V, Arcese W, Michel G, Sanz G, Chan KW. Eurocord Group. Factors associated with outcomes Of unrelated cord blood transplant: guidelines for donor choice. Exp Haematol 2004; 32:397-407.
- [58] Dausset J. [Iso-leuko-antibodies.] Acta Haematol 1958; 20 (1-4): 156-66
- [59] Dausset I. The major histocompatibility complex in man. Science 1981; 213 (4515): 1469-74.
- [60] Dalle JH, Duval M, Moghrabi A, Wagner E, Vachon MF, Barrette S, et al. Results of an unrelated transplant search strategy using partially HLA-mismatched cord blood as an immediate alternative to HLA-matched bone marrow. Bone Marrow Transplant 2004; 33:605-11

- [61] Beatty PG, Anasetti C. Marrow transplantation from donors other than HLA identical siblings. *Haematol Oncol Clin North Am.* 1990; 4 (3): 677-86.
- [62] Loveland B, Hunt R, Malkovsky M. Autologous lymphoid cells exposed to recombinant interleukin-2 in vitro in the absence of antigen can induce the rejection of long-term tolerated skin allograft. *Immunology.* 1986; 59 (1): 159-61.
- [63] Goulmy E, Gratama JW, Blokland E et al. A minor transplantation antigen detected by MHC-restricted cytotoxic T lymphocytes during graft versus-host disease 1983; 302 (5904): 159-61.
- [64] Akatsuka Y, Warren EH, Gooley TA et al. Disparity for a newly identified minor histocompatibility antigen, HA-8, correlates with acute graft-versushostdisease after haematopoietic stem cell transplantation from an HLA identical sibling. *Br J Haematol.* 2003 ; 123 (4) : 671-5.
- [65] Perez-Garcia A, De La Camara R, Torres A et al. Minor histocompatibility antigen HA-8 mismatch and clinical outcome after HLA-identical sibling donor allogenic stem cell transplantation. *Haematologica.* 2005;90 (12) : 1723-4.
- [66] Tiberghien P, Robinet E, Ferrand C et al. Allorecognition of the recipient after hematopoietic transplantation. *Bull Cancer.* 2003 ; 90 (8-9) : 706-10.
- [67] Rocha V, Wagner JE, Sobocinski KA, Klein JP, Zhang MJ, Horowitz MM, et al. Graft-versus-host disease in children who have received a cord-blood or bone marrow transplant from an HLA-identical sibling. Eurocord and International Bone Marrow Transplant Registry Working Committee on Alternative Donor and Stem Cell Sources. *N Engl J Med* 2000; 342:1846-54.

- [68] Dalle JH, Menezes J, Wagner E, Blagdon M, Champagne J, Champagne MA, et al. Characterization of cord blood natural killer cells: implications for transplantation and neonatal infections. *Pediatr Res*: 2005.57, 649-55.
- [69] Burchenal JH, Oettgen HF, Holmberg EA et al. Effect of total-body irradiation on the transplantability of mouse leukemias *Cancer Res*. 1960;20 : 425-30.
- [70] 145. Mathé G, Jammeth H, Pendic B et al. Transfusions et greffes de moelle osseuse homologues chez des humains irradiés à haute dose *Accidentellement Rev Fr Etud Clin Biol*; 1959; 4: 226-38.
- [71] Weiden PL, Flournoy N, Thomas ED et al. Antileukemic effect of graft versus-host disease in human recipients of bone marrow grafts. *N Engl J Med*. 1979; 300 (19): 1068-73.
- [72] Porter DL, Roth MS, Mc Garigle C et al. Induction of graft-versus-host disease as immunotherapy for relapsed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 1994; 330 (2) : 100-6.
- [73] Krenger W, Ferrara JL. Graft-versus-host disease and the Th1/Th2 Paradigm *Immunol Res*. 1996; 15 (1): 50-73.
- [74] Éric Wagner : LA TRANSPLANTATION DE SANG DE CORDON AU QUÉBEC *Ann Biol Clin Qué* 2009;43(2): 3-10
- [75] Martin Champagne, Michel Duval et Éric Wagner : LA TRANSPLANTATION DE SANG DE CORDON AU QUÉBEC *Ann Biol Clin Qué* 2009;43(2): 3-10
- [76] Gluckman E. Current status of umbilical cord blood hematopoietic stem cell transplantation. *Exp Hematol* 2000.28:1197–205
- [77] J.-V. Malfuson, Y. Hicheri, P. Bonin, M. Rodet , C. Boccaccino , C. Pautas ,M. Kuentz , C. Cordonnier , F. Noizat-Pirenne b, S. Maury

- ABO incompatibilité and non myéloablatives allogenic stem cell transplantation *Transfusion Clinique et Biologique* 14 (2007) 327–333
- [78] Ch. Giraud¹, J.M. Korach², G. Andreu³, C. Lacaze⁴, M. Vaicle⁵, F. Schooneman⁶, L. Guillevin⁷ Applications transfusionnelles et thérapeutiques des techniques d'aphérèse *Transfus Clin Biol* 2002 ; 9 : 186-228
- [79] Winslow RM. Les substituts de globules rouges : nouvelles solutions pour de vieux problèmes. *Hématologie* 1998;4:267–76
- [80] C. Le Berre : Le prélèvement de cellules souches hématopoïétiques *Transfusion Clinique et Biologique* 12 (2005) 160–162
- [81] Gluckman E. (2000) Current status of umbilical cord blood hematopoietic stem cell transplantation. *Exp.Hematol.***28**, 1197-1205
- [82] Lam WC, Order SE, Thomas ED. Uniformity and standardization of Single and opposing cobalt 60 sources for total body irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002; 6 (2): 245-50.
- [83] Santos GW, Tutschka PJ, Brookmeyer R et al. Marrow transplantation for acute non lymphocytic leukemia after treatment with busulfan and cyclophosphamide. *N Engl J Med.* 2003; 309 (22) : 1347-53.
- [84] Jones RJ, Lee KS, Beschoner WE, Vogel VG, Grochow LB, Braine HG, et al. Veno occlusive disease of the liver following bone Marrow transplantation 1987.44:778–83.
- [85] Jones RJ, Lee KS, Beschoner WE, Vogel VG, Grochow LB, Braine HG, et al. Veno occlusive disease of the liver following bone Marrow transplantation. *Transplantation* 1987;44:778–83
- [86] Norol F, Charpentier F, Duedari N. Transfusion plaquettaire :peut-on définir une dose optimale. *Hématologie* 1999;5:133–42.

- [87] Fillet AM, Sénéchal B, Challine-Lehman D, Cordonnier C. Infection à cytomégalo­virus. *Hématologie* 2000;6:46–65
- [88] Buzyn A, Ostankovitch M, Kemula M, Choppin J, Varet B, Guillet Jg. Perspectives d'immunothérapie des hémopathies malignes. *Hématologie* 1997;3:518–27
- [89] Vié H. Intérêts du transfert adoptif des lymphocytes T après les greffes. *Hématologie* 1998;4:125–34.
- [90] Terme M, Masurier C, Fernandez NC, Maincent K, Valteau D, Angevin E, Zitvogel L. Rôle des cellules dendritiques dans l'immunité innée antitumorale. *Pathol Biol* 2001; 49:475–7
- [91] Bras G, Joliffe DB, Stuart KL. Veno-occlusive disease of liver with no portal type of cirrhosis, occurring in Jamaica. *AMA Arch Pathol* 1954; 57:285–300.
- [92] Jones RJ, Lee KS, Beschorner WE, Vogel VG, Grochow LB, Braine HG, et al. Veno occlusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation* 1987; 44:778–83.
- [93] DeLeve LD, Wang X, Kuhlenkamp JF, Kaplowitz N. Toxicity of Azathioprine and monocrotaline in murine sinusoidal endothelial cells And hepatocytes: the role of glutathione and relevance to hepatic Veno occlusive disease *Hematology* 1996.23:589–99.
- [94] Lawrence TS, Robertson JM, Anscher MS, Jirtle RL, Ensminger WD, Fajardo LF. Hepatic toxicity resulting from cancer treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995.31:1237–48.
- [95] Toh HC, McAfee SL, Sackstein R, Cox BF, Colby C, Spitzer TR. Late onset veno-occlusive disease following high-dose chemotherapy and stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999.24:891–5.

- [96] Deeg KH, Glockel U, Richter R, Beck J. Diagnosis of veno-occlusive disease of the liver by color-coded Doppler sonography. *Pediatr Radiol* 1993.23:134–6.
- [97] R. Guièze, J.P. Jouet, I. Yakoub-Agha Liver injury following allogenic hematopoietic stem cell transplantation *Reanimation* 13 (2004) 399–406
- [98] Shulman HM, Gooley T, Dudley MD, Kofler T, Feldman R, Dwyer D, et al. Utility of transvenous liver biopsies and wedged Hepatic venous pressure measurements in sixty marrow transplant recipients. *Transplantation* 1995.59:1015–22.
- [99] J.P. Jouet Liver injury following allogenic hematopoietic stem cell transplantation. *Reanimations* 13 (2004) 399–406
- [100] I. Yakoub-Agha Liver injury following allogenic hematopoietic stem cell transplantation. *Reanimation* 13 (2004) 399–406
- [101] Bearman SI, Lee JL, Baron AE, McDonald GB. Treatment of hepatic veno occlusive disease with recombinant human tissue plasminogen activator and heparin in 42 marrow transplant patients. *Blood* 1997.89:1501–6.
- [102] Richardson PG, Murakami C, Jin Z, Warren D, Momtaz P, Hoppensteadt D, et al. Multi-institutional use of defibrotide in 88 patients after stem cell transplantation with severe veno-occlusive disease and multisystem organ failure: response without significant toxicity in a highrisk population and factors predictive of outcome. *Blood* 2002.100:4337–43.
- [103] Green RM, Beier D, Gollan JL. Regulation of hepatocyte bile salt transporters by endotoxin and inflammatory cytokines in rodents. *Gastroenterology* 1996.111:193–8.

- [104] Johnson JR, Egaas S, Gleaves CA, Hackman R, Bowden RA. Hepatitis due to herpes simplex virus in marrow-transplant recipients *Clin Infect Dis* 2006.14:38–45.
- [105] Nikkels AF, Delvenne P, Sadzot-Delvaux C, Debrus S, Piette J, Rentier B, et al. Distribution of varicella zoster virus and herpes simplex virus in disseminated fatal infections. *J Clin Pathol* 2004.49:243–8.
- [106] Schuchter LM, Wingard JR, Piantadosi S, Burns WH, Santos GW, Saral R. Herpes zoster infection after autologous bone marrow transplantation. *Blood* 2005.74:1424–7.
- [107] Ljungman P, Wang FZ, Clark DA, Emery VC, Remberger M, Ringden O, et al. High levels of human herpes virus 6 DNA in peripheral blood leucocytes are correlated to platelet engraftment and disease in allogenic stem cell transplant patients. *Br J Haematol* 2000; 111:774–81.
- [108] R. Guièze Liver injury following allogenic hematopoietic stem cell transplantation *Reanimation* 13 (2004) 399–406
- [109] Lau GK, He ML, Fong DY, Bartholomeusz A, Au WY, Lie AK, et al. Preemptive use of lamivudine reduces hepatitis B exacerbation after allogenic hematopoietic cell transplantation. *Hepatology* 2002.36:702–9.
- [110] Alois Gratwohl: transplantation de cellules souche humaine; nouveaux paradigme, *forum Med suisse* 2008;8:92-97
- [111] McGuirk JP, Seropian S, Howe G, Smith B, Stoddart L, Cooper DL. Use of rituximab and irradiated donor-derived lymphocytes to control Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferation in patients undergoing related haplo-identical stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004.24:1253–8.

- [112] Davies SM, Szabo E, Wagner JE, Ramsay NK, Weisdorf DJ
Idiopathic hyperammonemia: a frequently lethal complication of bone
Marrow transplantation *Bone Marrow Transplant* 2006;17:1119–25.
406 R. Guièze et al. / *Reanimation*
- [113] Gratwohl A, Brand R, Frassoni F, Rocha V, Niederwieser D, Reusser
P, Einsele H, Cordonnier C : Lethal infectious complications after
hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow
Transplantation* 2005; 36: 757-69.
- [114] Krowka MJ, Rosenow EC, Hoagland JC: Pulmonary complications of
bone marrow transplantation. *Chest* 2004; 87: 237-46.
- [115] Springmeyer SC, Altman LC, Kopecky KJ, and Deeg HJ, Storb R:
Alveolar macrophage kinetics and function after interruption of canine
marrow function. *Am Rev Respir Dis* 2006; 125: 347-51.
- [116] Winston DJ, Territo MC, Ho WG, Miller MJ, Gale RP, Golde
DW:Alveolar macrophage dysfunction in human bone marrow
transplant recipients. *Am J Med* 2003; 73: 859-66.
- [117] Clark JG, Madtes DK, Martin TR., Hackman RC, Farrand AL,
Crawford SW: Idiopathic pneumonia after bone marrow
transplantation: Cytokine activation and lipopolysaccharide
amplification in the bronchoalveolar compartment. *Crit Care Med*
2003;27, 1800-6.
- [118] Wilson R, Alton E, Rutman A, Higgins P, Al Nakib W, Geddes
DM,Tyrrell DA, Cole PJ : Upper respiratory tract viral infection and
Mucociliary clearance *Eur J Respir Dis* 2006; 70: 272-9
- [119] C. Cordonnier , C. Pautas , M. Kuentz , B. Maitre , S. Maury Early
pneumonia after allogenic stem cel transplantation *Rev Mal Respir*
2007 ; 24 : 523-34

- [120] C. Pautas , M. Kuentz , B. Maitre , S. Maury Early pneumonia after allogenic stem cel transplantation *Rev Mal Respir* 2007 ; 24 : 523-34
- [121] Marr KA, Carter RA, Crippa F, and Wald A, Corey L: Epidemiology and outcome of mold infections in hematopoietic stem cell transplant Recipients *Clin Infect Dis* 2002; 34: 909-17.
- [122] Sorror ML, Maris MB, Storer B, Sandmaier BM, Diaconescu R, Flowers C, Maloney DG, Storb R: Comparing morbidity and mortality of HLA matched unrelated donor hematopoietic cell transplantation after non myeloablative and myeloablative conditioning: influence of pretransplantation morbidities. *Blood* 2004; 104: 961-8.
- [123] Fukuda T, Boeckh M, Guthrie KA, Mattson DK, Owens S, Wald A, Sandmaier BM, Corey L, Storb R, and Marr KA: Invasive aspergillosis before allogenic hematopoietic stem cell transplantation: 10 year experience at a single transplant center. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004; 10: 494-503.
- [124] Junghanss C, Boeckh M, Carter RA, Sandmaier BM, Maris MB, Maloney DG, Chauncey T, McSweeney PA, Little MT, and Corey L, Storb R: incidence and outcome of cytomegalovirus infections following nonmyeloablative compared with myeloablative allogenic stem cell transplantation, a matched control study. *Blood* 2002; 99: 1978-85.
- [125] Rocha V, Labopin M, Sanz G, Arcese W, Schwerdtfeger R, Bosi A, Jacobsen N, Ruutu T, De Lima M, Finke J, Frassoni F, Gluckman E : Transplants of umbilical-cord blood or bone marrow from unrelated Donors in adults with acute leukemia. *N Engl J Med* 2004; 351:2276-85.
- [126] Bretagne S, Marmorat-Khuong A, Kuentz M, Latge JP, Bart-Delabesse A, Cordonnier C : Serum *Aspergillus* galactomannan

antigen Testing by sandwich ELISA: practical use in neutropenic patients *J Infect* 2005; 35: 7-15.

- [127] Stover DE, Zaman MB, Hadju SI, Lange M, Gold J : Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of diffuse pulmonary infiltrates in the immunosuppressed host. *Ann Intern Med* 2004; 101: 1-7.
- [128] Crawford SW, Hackman RC, Clark JG : Biopsy diagnosis and clinical outcome of persistent focal pulmonary lesions after marrow transplantation. *Transplantation* 2004; 48: 266-71.
- [129] Ljungman P, Griffiths P, Paya C: Definitions of cytomegalovirus Infection and disease in transplant recipients *Clin Infect Dis* 2002; 34 : 1094-7.
- [130] Engelhard D, Cordonnier C, Shaw PJ, Parkkali T, Guenther C, Martino R, Dekker A, Prentice GH, Gustavsson I, Nurnberger W, Ljungman P: Early and late invasive pneumococcal infection following Bone marrow and stem cell transplantation *Br J Haematol* 2002; 117: 444-50.
- [131] Roy V, Weisdorf D: Mycobacterial infections following bone marrow transplantation: a 20-year retrospective review. *Bone Marrow Transplant* 2005; 19: 467-70.
- [132] Ribaud P, Chastang C, Latge JP, Baffroy-Lafitte L, Parquet N, Devergie A, Esperou H, Selimi F, Rocha V, Esperou H, Selimi F, Rocha V, Derouin F, Socie G, Gluckman E: Survival and prognostic Factors of invasive aspergillosis after allogenic bone marrow transplantation *Clin Infect Dis* 1999; 28: 322-30.
- [133] Marr KA, Carter RA, Boeckh M, and Martin P, Corey L: Invasive aspergillosis in allogenic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. *Blood* 2002; 100: 4358-66.

- [134] Offner F, Cordonnier C, Ljungman P, Prentice G, Eneglehard D, De Baquer D, Meunier F, De Pauw : Impact of previous aspergillosis on the outcome of bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis* 1998. 26: 1098-103.
- [135] Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, Kern WV, Marr KA, Ribaud P, Lortholary O, Sylvester R, Rubin RH, Wingard JR, Stark P, Durand C, Caillot D, Thiel E, Chandrasekar PH, Hodges MR, Schlamm HT, Troke PF, de Pauw B : Invasive Fungal Infections Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the Global Aspergillus Study Group: Voriconazole *versus* Amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *New Engl J Med* 2002; 347: 408-15.
- [136] Marty FM, Cosimi LA, Baden LR: Breakthrough zygomycosis after voriconazole treatment in recipients of hematopoietic stem cell transplants. *N Engl J Med* 2004; 350: 950-2.
- [137] Lyytikäinen O, Ruutu T, Volin L, Lautenschlager I, Jokipii L, Tiittanen L, Ruutu P: Late onset *Pneumocystis carinii* pneumonia following allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1996.17: 1057-9.
- [138] Souza JP, Boeckh M, Gooley TA, Flowers MED, Crawford SW: High rates of *Pneumocystis carinii* pneumonia in allogeneic blood and Marrow transplant recipients receiving dapsone prophylaxis *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1467-71.
- [139] Reusser P, Einsele H, Lee J, Volin L, Rovira M, Engelhard D, Finke D, Cordonnier C, Link H, Ljungman P : Randomized multicenter trial of foscarnet *versus* ganciclovir for preemptive therapy of

cytomegalovirus infection after allogenic stem cell transplantation. *Blood* 2002; 99: 1159-64.

- [140] Cathomas G, Morris P, Oekle K, Cunningham I, Emanuel D: Rapid Diagnosis of cytomegalovirus pneumonia in marrow transplant recipients by bronchoalveolar lavage using the polymerase chain reaction virus culture, and the direct immunostaining of alveolar cells *Blood* 2003.81; 1909-14.
- [141] Cone R, Hackman R, Huang M, Bowden RA, Meyers JD, Metcalf M, Zeh J, Ashley R, Corey L: Human Herpes virus 6 in lung Tissue from patients with pneumonitis after bone marrow transplantation *N Engl J Med* 2005; 329: 156-61
- [142] Mc Cann S, Byrne JL, Rovira M, Shaw P, Ribaud P, Sica S, Volin L, Olavarria E, Mackinnon S, Trabasso P, Van Lint MT, Ljungman P, Ward K, Browne P, Gratwohl A, Widmer AF, Cordonnier C: Outbreaks of infectious diseases in stem cell transplant units: a silent cause of death for patients and transplant programmes. *Bone Marrow Transplant* 2004, 33: 519-29
- [143] Kaplan LJ, Daum RS, Smaron M, McCarthy CA: Severe measles in immunocompromised patients; *JAMA* 2003; 267: 1237-41
- [144] Bretagne S, Costa J, Kuentz M, Simon D, Vidaud M, Gaulard Ph, Vernant JP, Cordonnier C: Late toxoplasmosis evidenced by PCR in a marrow transplant recipient. *Bone Marrow Transplant* 2005; 15:809-11
- [145] 9. De Lassence A, Fleury-Feith J, Escudier E, Beaune J, Bernaudin JF, Cordonnier C : Alveolar hemorrhage: diagnostic criteria and results In 194 immunocompromised hosts *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 151: 157-63

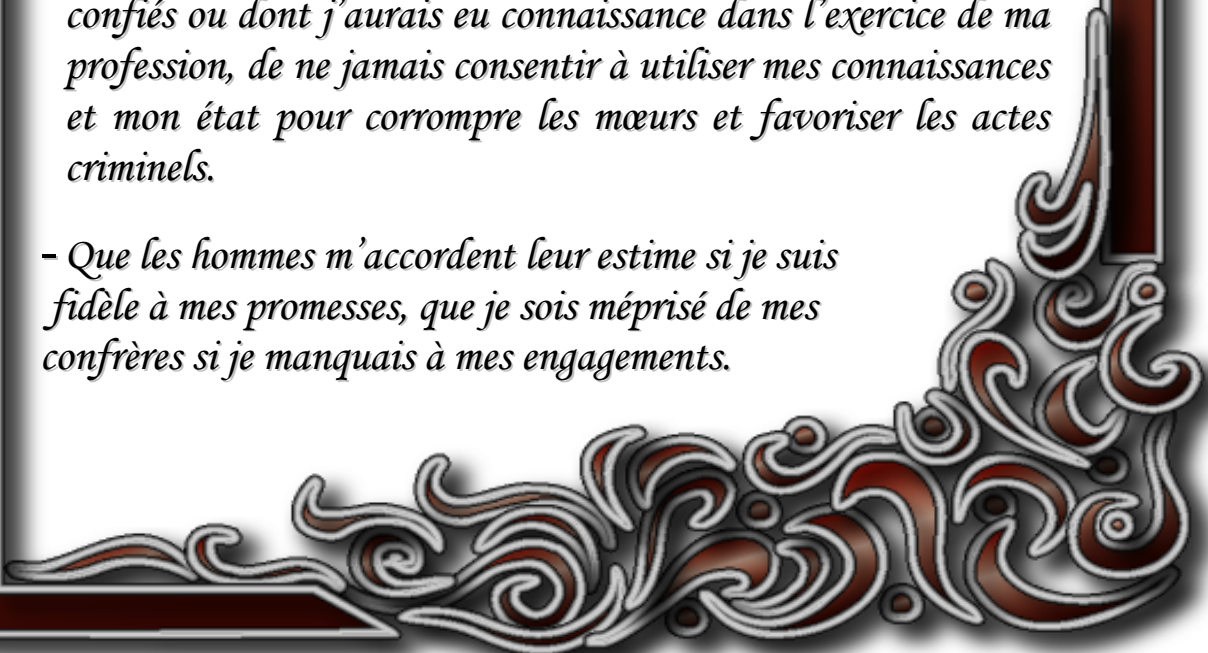
- [146] Sharma S, Nadrous HF, Peters SG, Tefferi A, Litzow MR, and Aubry MC, Afessa B: Pulmonary complications in adult blood and marrow transplant recipients: autopsy findings. *Chest* 2005; 128: 1385-92
- [147] Watkins TR, Chien JW, Crawford SW: Graft *versus* host associated Pulmonary disease and other idiopathic pulmonary complications After hematopoietic stem cell transplant *Semin Respir Crit Care Med* 2005. 26: 482-9
- [148] Fukuda T, Hackman RC, Guthrie KA, Sandmaier B, Boeckh M, Maris MB, Maloney DG, Deeg J, Martin PJ, Storb RF, Madtes DK: Risks and outcomes of idiopathic pneumonia syndrome after nonmyeloablative and conventional conditioning regimens for allogeneic Hematopoietic stem cell transplantation *Blood* 2003; 102: 2777-85
- [149] Matthew P, Bozeman P, Krance R, Brenner M, Heslop H: Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in children after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1974; 13: 221-3
- [150] LassA Akagbosu F, Brinsden P. Sperm banking and assisted Reproduction treatment for couples following cancer treatment of the male partner *Hum Reprod Up* 2001 7 (4): 370-7.
- [151] Sanders JE, Guthrie KA, Hoffmeister PA et al. Final adult height of Patients who received hematopoietic cell transplantation in childhood *Blood* 2005; 105(3): 1348-54.
- [152] Curtis RE, Rowlings PA, Deeg HJ et al. Solid cancers after bone Marrow transplantation *N Engl J Med*. 1997.336 (13): 897-904.
- [153] Sutherland HJ, Fyles GM Adams G et al. Quality of life following bone marrow transplantation: a comparison of patient reports with population norms *Bone Marrow Transplant*. 1997; 19 (11) : 1129-36.

- [154] Ljungman P, Urbano-Ispizua A, Cavazzana-Calvo M, Demirer T, Dini G, Einsele H, et al. Allogeneic and autologous transplantation For haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe Bone Marrow Transplant. 2006. 37:439–49.
- [155] Baccarani M, Saglio G, Goldman J, Hochhaus A, Simonsson B, Appelbaum F, et al. European LeukemiaNet Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. Blood. 2006.108:1809–20.
- [156] Gratwohl A. Risk assessment in haematopoietic stem cell transplantation. Best Pract Res Clin Haematol. 2007;20: 119–24.
- [157] Alois Gratwohl .Transplantation de cellules souches humaines: nouveaux paradigmes ; forum Med suisse. 2008 ; 8:92-97
- [158] Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. N Engl J Med. 2006. 354:1813–26.
- [159] Favre G, Beksac M, Bacigalupo A, Ruutu T, Nagler A, Gluckman E, et al. European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Differences between graft product and donor side effects following bone marrow or stem cell donation .Bone Marrow Transplant. 2003; 32:873–80.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

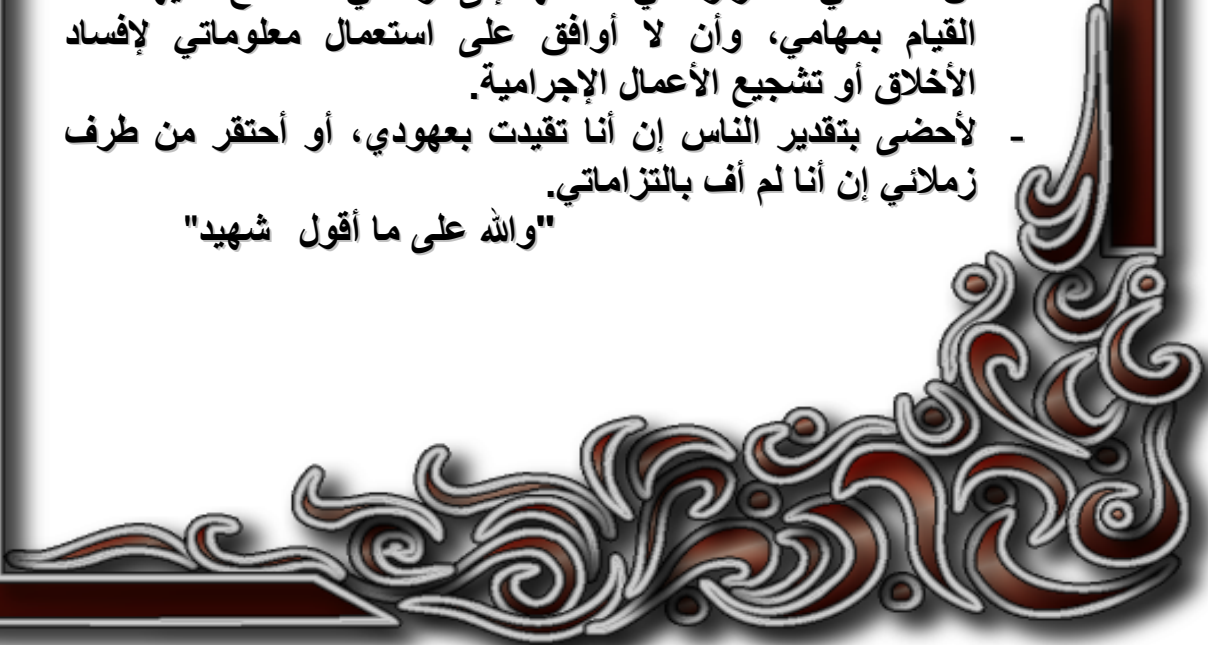
قسم الصيدلي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَأَحْسِنُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفيًا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"



أطروحة رقم: 68

سنة: 2011

زرع الخلايا الجذعية الدموية:
المعطيات الحالية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرفه

السيد: رشيد البرينسي
المزاد في: 17 شتنبر 1979 بتازة

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: الخلايا الجذعية الدموية - زرع - المعطي - المتلقي - المضاعفات.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

السيد: عبد القادر بلمكي

أستاذ في علم الدم

السيد: عز العرب مسرار

أستاذ مبرز في علم الدم البيولوجي

السيدة: نزهة مسعودي

أستاذة مبرزة في علم الدم البيولوجي

السيد: سعد مراني

أستاذ مبرز في علم الفيروسات

أعضاء

}