

L'allogreffe de moëlle illustre le génie médical français autant que les aspects bénéfiques de la mondialisation.

La greffe est un des traitements opposables à de nombreuses maladies de la moëlle osseuse. Rappelons que ce tissu, qui n'a rien à voir avec la moëlle épinière, est situé dans les épiphyses des os longs, dans les os courts et dans les os plats, principalement le bassin (pour un tiers), et qu'il produit les globules rouges, chargés du transport de l'oxygène, les plaquettes qui jouent dans la coagulation et les globules blancs (polynucléaires chargés de la défense anti-infectieuse, lymphocytes responsables de l'immunité avec les plasmocytes qui sécrètent les anticorps, monocytes et macrophages qui sont des cellules nettoyeuses). Toutes ces cellules dérivent, par des intermédiaires spécifiques, d'un seul et même type de cellule : la cellule souche hématopoïétique (CSH).

Les maladies de la moëlle qui relèvent d'une greffe se recrutent parmi

Les leucémies.

Les aplasies médullaires.

Les lymphomes et en particulier les myélomes multiples.

Les maladies héréditaires de l'hémoglobine.

Les déficits immunitaires profonds des enfants bulles.

Les greffes de moëlle

Les affections citées ci-dessus, du moins dans certaines formes et certaines situations, appellent une greffe de CSH saines dont la prolifération va à terme remplacer les cellules malades. Or, la moëlle n'est pas la seule source de CSH, que l'on peut trouver et récolter également dans le sang circulant, en nombre faible -mais que l'on peut faire augmenter en injectant des facteurs de mobilisation à la personne que l'on va prélever -, et aussi dans le

sang du cordon placentaire de l'enfant qui vient de naître, comme nous le verrons au terme de cet exposé.

Ces CSH, qu'elles soient prélevées dans la moëlle osseuse , le sang circulant d'un donneur sain ou dans le sang d'un cordon après clampage et avant la délivrance , seront alors injectées par une simple transfusion dans la circulation du patient: il s'agit d'une allogreffe (« allos » en grec : autre).

Mais on peut aussi, parfois, prélever la moëlle ou le sang du patient lui-même, isoler les CSH saines et les lui réinjecter une fois qu'on l'aura traité par chimio- ou radiothérapie : c'est une autogreffe.

Comme on le voit, le temps ultime de la greffe (transfusion) est extrêmement simple, qu'il s'agisse d'une auto ou d'une allogreffe. Dans les deux cas, les cellules injectées vont gagner la moëlle et la coloniser : c'est le phénomène du homing (de « home » : la maison, le foyer)

La difficulté (et la différence principale entre auto et allogreffe) se situe ailleurs : dans la nécessité pour les allogreffes, de trouver des CSH compatibles avec le receveur, c'est-à-dire ne provoquant ni réaction de rejet immunologique de la part du receveur, ni agression de celui-ci par les cellules transfusées (réaction du greffon contre l'hôte ou « graft versus host (GVH) »). En effet les CSH, comme toutes les cellules porteuses d'un noyau, sont dotées d'un code de reconnaissance qui consiste en molécules antigéniques situées à leur surface et dont la production est organisée par des gènes appartenant au chromosome 6 et différents d'un individu à l'autre. Ce code conditionne aussi bien l'acceptation de la greffe par le receveur que l'absence d'agression des cellules greffées à l'encontre de celui-ci (GVH) et plus particulièrement de certains de ses organes : la peau, le foie, le tube digestif mais également -et c'est là un aspect positif de la GVH- à l'encontre des cellules cancéreuses (effet antileucémique).

Rappelons que chaque individu possède un chromosome 6 d'origine maternelle, et un d'origine paternelle. Sur ces 2 chromosomes, cinq gènes principaux (A,B, C, DR, DQ,) commandent la composition et la production des antigènes de compatibilité (histocompatibilité) et constituent le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) . Lequel compose avec d'autres gènes du chromosome 6 (non impliqués dans la tolérance des

greffes) le système HLA (Human Leukocyte Antigen car il a été découvert sur les leucocytes - ou globules blancs-). Cette découverte a valu au Professeur Jean Dausset, biologiste français , le Prix Nobel de Médecine en 1980.

Chacun de ces 5 gènes du CMH, ou plutôt de ces 10 gènes puisqu'il faut raisonner par paire, a une composition (héritée de la mère ou du père) variable d'un individu à l'autre. Suivant le gène considéré, il y a des milliers de compositions possibles qui définissent les allèles (rappel : allos =autre= différent)). On peut comparer le CMH au loto : ce jeu de hasard repose sur la sélection aléatoire de 5 boules parmi 49 porteuses d'un numéro ce qui fait un grand nombre de combinaisons possibles et explique la difficulté de gagner le gros lot !

LOTO

5 boules sur 49 dans une soufflerie
de
chromosomes 6

Sur chaque boule :

un numéro de 1 à 49

Donc 1/49 possibilité de tirer
000

la 1ère boule juste,

1/ 48 la deuxième,

1/47 la troisième

Soit 1 chance sur $49 \times 48 \times 47 \times 46 \times 45$

= 228 826 080 de gagner le gros lot !

HLA

10 gènes sur la paire

Sur chaque gène :

un nombre à 4 chiffres

Donc environ 1 chance sur 1 000

qu'un donneur pris au hasard

soit compatible.

La même difficulté existe pour trouver un donneur compatible au receveur, c'est-à-dire un donneur dont les CSH ont la même composition antigénique que celles du patient receveur. Une personne prise au hasard n'a qu'une chance sur 1 000 000 d'être compatible avec le patient...

Par contre, si l'on examine les membres de la fratrie du patient, un collatéral (frère ou sœur) sur 4 est compatible, ce qui s'explique par la transmission en bloc d'une moitié du système HLA de la mère et d'une moitié du système HLA du père à chacun des descendants membres de la fratrie.

PERE
MERE

BLOC A (de son père) BLOC B (de sa mère)
BLOC C (de son père) BLOC D (de sa
mère)

ENFANTS : 4 possibilités

BLOC A BLOC C BLOC A BLOC D BLOC B
BLOC C BLOC B BLOC D

Le Professeur Jean Bernard , conscient de la situation dramatique des patients n'ayant pas de frère ou de soeur compatibles alors que leur état nécessitait la pratique d'une greffe, a eu avec le Professeur Jean Dausset l'idée de créer en 1986 un registre de donneurs volontaires de moëlle osseuse (DVMO) confié à France Greffe de Moëlle (FGM), idée bientôt imitée par de nombreux autres pays ; un fichier mondial regroupe dorénavant les DVMO de tous ces pays qui se sont associés à l'échelon mondial.

Ainsi au 1^{er} janvier 2014, 240 000 DVMO ont été recensés et fichés en France (dont 8 000 dans le Poitou-Charentes) et plus de 24 millions de par le monde, dans 48 pays.

Voyons maintenant quel est le parcours du donneur.

Les conditions pour donner des CSH médullaires sont :

L'âge : 18 à 51 ans. La santé qui doit être parfaite ; l'acceptation du bénévolat, de l'anonymat et de la gratuité du don.

Le donneur est alors inscrit après consultation dans un centre d'accueil et pourra être sollicité jusqu'à l'âge de 60 ans. Un échantillon de sang est prélevé pour l'établissement de son groupe HLA.

Lorsqu'il est sollicité, 3 semaines avant le don, il bénéficie d'une consultation avec un hématologiste et a un bilan pré-anesthésie, un bilan biologique particulièrement poussé pour dépister une infection latente. En outre, s'il n'a pas plus de 50 ans et si l'on décide de faire un prélèvement de CSH périphériques (sanguines) plutôt qu'un prélèvement médullaire, il a un bilan cardiologique et une échographie splénique.

Il dépose alors son consentement devant le Tribunal de Grande Instance.

Le prélèvement de moelle osseuse se fait sous anesthésie générale. Le prélèvement de CSH du sang périphérique se fait après mobilisation des CSH par injection de facteurs de croissance ; on sélectionne les CSH par aphérèse .

Le greffon subit alors un contrôle de qualité avant d'être envoyé le plus vite possible au centre greffeur qui se situe souvent sur un continent éloigné.

Un même donneur peut donner une seconde fois avant 60 ans : si l'état du patient préalablement greffé l'exige ; ou s'il s'agit de soigner un membre de la famille du donneur.

Depuis la création du Registre Poitou-Charentes en 1987, 130 dons ont été prélevés dans la Région et effectués grâce à celui-ci.

La greffe de sang de cordon placentaire (ombilical)

Elle constitue une alternative à la greffe des CSH médullaires ou sanguines.

Elle a été imaginée et réalisée avec succès pour la première fois par un médecin français, le Professeur Eliane Gluckman en 1988 à l'Hôpital Saint Louis de Paris.

Le premier patient traité de la sorte souffrait d'une aplasie médullaire (liée à une maladie de Fanconi). Par chance, sa mère était enceinte et accoucha d'une fille qui s'avéra indemne de la maladie et HLA identique au patient. Eliane Gluckman conçut l'idée de récolter les CSH du cordon du nouveau-né et de les injecter au patient comme elle l'aurait fait avec des CSH médullaires. La guérison du patient vint confirmer la pertinence de l'idée et a ouvert la voie à une modalité thérapeutique originale qui s'avère précieuse. Une démarche de création d'un registre mondial des cordons placentaires a permis à 750 000 cordons d'être typés, congelés et fichés de par le monde au 1^{er} janvier 2014 et à 5 000 d'entre eux d'être greffés.

La courbe de fréquence d'utilisation de cette technique montre qu'elle a dépassé en fréquence la technique par prélèvement médullaire et tend à rejoindre celle par prélèvement sanguin

CONCLUSION

L'histoire des greffes de CSH illustre à merveille l'importance du groupe HLA (et plus particulièrement du CMH) dans la reconnaissance et la tolérance du soi. Elle révèle un aspect positif de la mondialisation, tant décriée par ailleurs, en permettant à la générosité humaine de s'exprimer (sans risque !).

Docteur Dominique ALCALAY