

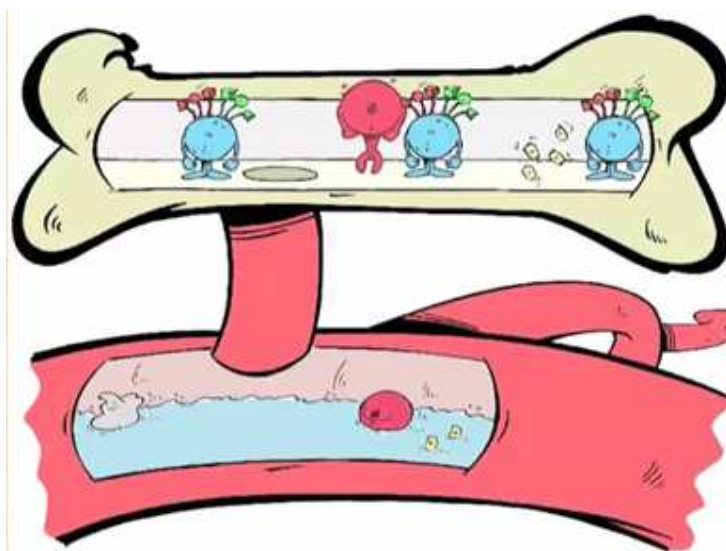
La Greffe de Cellules Souches Hématopoïétiques

Professeur Ibrahim Yakoub-Agha

CHRU de LILLE

(Illustration de J. Cloup, extraite du CD-Rom « greffe de Moelle » réalisé par la société K'Noë)

La moelle osseuse est un organe logé dans les cavités des os. Elle contient des milliards de cellules qui se divisent et se différencient pour donner dans le sang des cellules filles telles que les globules blancs, les globules rouges et les plaquettes, et cela de façon permanente (figure 1).



Les globules blancs qui assurent les défenses immunitaires de notre organisme, les globules rouges qui transportent l'oxygène et les plaquettes qui sont des fragments de cellules qui interviennent pour assurer l'hémostase, c'est-à-dire, elles nous empêchent de saigner.

Il arrive que la moelle produise trop ou pas assez de cellules ou encore qu'elles produisent des cellules malades. Lorsque cela se produit, parmi les traitements proposés, il y a l'allogreffe de moelle osseuse que l'on appelle dans le jargon médical « allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ou allo-CSH ».

Le principe de l'allo-CSH est quelque chose de très simple. La moelle osseuse est malade et nous allons proposer de la remplacer par la moelle osseuse de quelqu'un qui est en bonne santé qui est le donneur. Mais ce n'est pas du tout un acte chirurgical comme une greffe d'organe. C'est une simple transfusion. Cette fois, au lieu de transfuser un produit fini comme les plaquettes ou les globules rouges, nous proposons de transfuser une sorte d'usine. Une usine qui va fabriquer à la place de la moelle osseuse du malade, les plaquettes, les globules rouges, mais aussi les globules blancs bien entendu.

D'une façon simplifiée, l'allo-CSH est le remplacement de la moelle du malade par une moelle saine.

L'allo-CSH est une triade qui regroupe :

- Un receveur = le malade
- Un donneur = une autre personne qui est compatible au niveau des molécules HLA.
- Un greffon = la source de cellules souches hématopoïétiques.

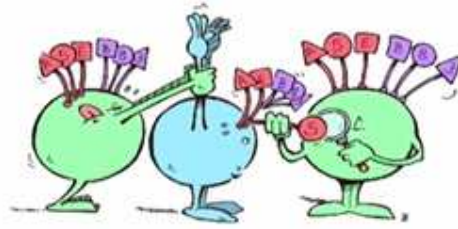
Les molécules HLA

Les molécules HLA sont présentes sur la surface de nos cellules et chacun d'entre nous avons une dizaine de molécules HLA différentes. Ces molécules HLA ont d'autre part une très grande diversité rendant chaque individu un être quasiment unique.

Le rôle des molécules HLA est de reconnaître ce qui est étranger à l'organisme, c'est-à-dire des agents infectieux (bactéries, virus, cellules malades) et lorsqu'elles reconnaissent un agent infectieux de démarrer une réponse immunitaire de défense de l'organisme.

Dans le cadre d'une greffe de moelle, le système HLA du receveur va identifier le système HLA du donneur. S'il ne détecte aucune différence, le receveur va accepter le greffon proposé (figure 2).

Figure 2



En revanche, s'il détecte une différence, de la même façon que dans le cadre des infections bactériennes ou virales, l'organisme du receveur va développer une réponse immunitaire de défense et démarrer un rejet de cette greffe

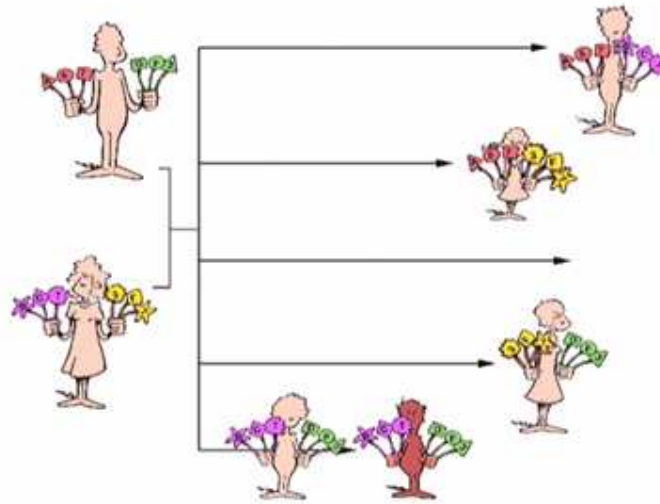
Figure 3.



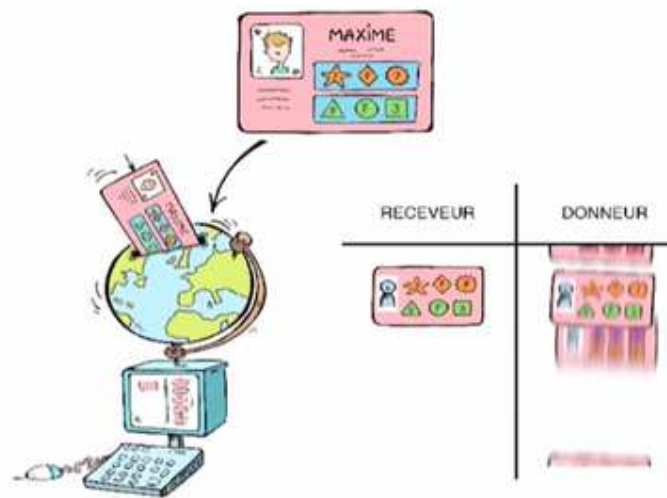
Le choix du donneur

Trouver un donneur pour un patient receveur en attente de greffe, c'est d'abord rechercher un donneur dans sa famille, rechercher un frère ou une sœur qui a un HLA compatible ayant donc un groupage identique sur le plan HLA avec son frère

ou sa sœur. Le pourcentage de réussite pour trouver un donneur compatible dans la famille est de 25% (Figure 4).



Si tel n'est pas le cas, on inscrit naturellement le patient receveur sur une liste d'attente constituant une liste d'attente des patients en attente de greffe dans le monde entier. On compare donc à ce moment là le groupage HLA du patient avec le groupage HLA des donneurs volontaires qui sont inscrits sur les registres. Il existe un registre national, des registres européens et un registre international (Figure 5).



Les chances actuelles, compte tenu de l'existence de 13 millions de donneurs dans le monde, sont de 30-40% pour trouver un donneur compatible pour un patient en attente de greffe.

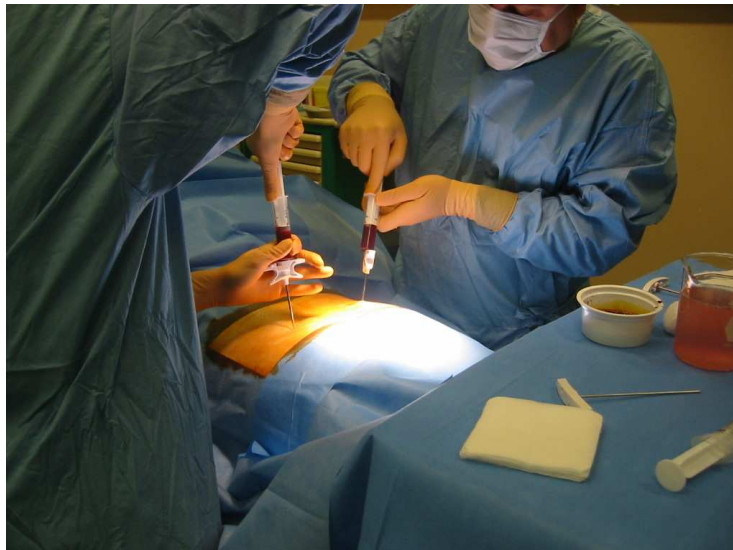
La source des Cellules Souches Hématopoïétiques (le greffon)

Résumons, une fois l'indication posée c'est-à-dire que les médecins ont estimé que le malade nécessite une allogreffe de moelle, une fois que le donneur a été identifié. Le patient est hospitalisé pour recevoir le conditionnement. Bien entendu le but est de pouvoir réaliser la greffe.

Différentes sources de cellules souches sanguines sont possibles à savoir : des cellules souches du sang périphérique, des cellules souches de la moelle ou des cellules souches contenues dans le cordon ombilical des nouveaux nés encore appelé sang placentaire.

Le prélèvement de moelle osseuse

Le prélèvement a lieu au niveau des os du bassin et dure environ 1h00 à 1h30 permettant de retirer une quantité de cellules suffisante pour une récupération normale de la moelle du receveur après la greffe. La quantité nécessaire est de l'ordre de 10 ml/kg de poids du receveur. A titre d'exemple, pour un receveur qui pèse 70 kilos, 700 ml de moelle seront au minimum prélevés (Figure 6).



Les cellules souches du sang périphérique

Lorsque l'équipe d'allogreffe décide de prélever des cellules du sang périphérique, il est nécessaire d'utiliser un médicament (facteur de croissance hématopoïétique) pour obtenir une sortie des cellules mères (cellules souches) de la moelle osseuse dans le sang périphérique. Ce facteur de croissance est nécessaire pour activer la moelle osseuse, stimuler la moelle osseuse et obtenir la sortie des cellules souches de la moelle osseuse dans le sang périphérique, là où elles pourront être collectées par cytophérèse en dehors d'une anesthésie générale, à l'Etablissement Français du Sang.

La cytophérèse est basée sur le principe que les cellules sanguines n'ont pas le même poids et pourront donc être séparées par centrifugation avec une couche de globules rouges, une couche de globules blancs et une couche de plaquettes

Le sang du donneur va suivre une circulation dite extra corporelle, en dehors de son corps, dans un kit stérile à usage unique. Il partira d'un bras, habituellement à partir d'une aiguille posée au pli du coude pour se retrouver dans la poche qui sera centrifugée et donc les éléments sanguins seront séparés et c'est à ce niveau qu'un capteur viendra prendre la couche que l'on veut en l'occurrence chez vous la couche de globule blanc puisque c'est là que se trouvent les cellules souches hématopoïétiques. Le reste du sang reviendra par l'autre bras (figure 7 et 8).



Le donneur ne recevra aucun médicament, sauf un qui est du calcium sur la voie de retour. Pourquoi le calcium? Parce que dans le circuit, il faut un anticoagulant pour éviter que le circuit ne se bouche. Cet anticoagulant s'appelle le citrate. Il y a toujours un peu de citrate qui revient vers le donneur, sans danger puisqu'il ne peut pas entraîner de saignement mais il peut faire baisser le calcium sanguin et le donneur pourrait avoir des sensations un peu désagréables de fourmillements des extrémités ce que l'on appelle la spasmophilie ou la tétanie. Pour éviter cela il recevra par la voie de retour du calcium, encore une fois le seul médicament qui lui sera dispensé.

Le sang de cordon

Le sang placentaire est le sang du nouveau né. De manière tout à fait naturelle, le sang des bébés à la naissance contient une assez grande quantité de cellules souches hématopoïétiques, c'est-à-dire très exactement les cellules que l'on cherche à greffer lorsqu'on veut faire une greffe de moelle. Or, une partie du sang de nouveau né ne sert pas à ce nouveau né. C'est la partie du sang qui se situe dans le cordon ombilical et aussi dans la partie fœtale, c'est-à-dire le côté nouveau né du placenta. Ce sang peut donc être prélevé juste après la naissance de l'enfant et servir, sous certaines conditions, comme un greffon de cellules souches hématopoïétiques.

Comment est-on conduit, pour certains patients, à utiliser ce type particulier de greffon ; le sang placentaire ? Le fait est que le sang placentaire est un greffon globalement plus tolérant qu'un greffon de moelle osseuse qui serait prélevé chez un enfant ou chez un adulte. Ainsi peut-on utiliser des greffons de sang placentaire qui ne sont pas totalement HLA identiques au patient malade. Ceci est très important puisque nous allons ainsi pouvoir greffer des patients qui ont besoin d'une greffe mais qui n'ont pas de donneur HLA identique, ni dans leur fratrie, ni sur les différents registres de volontaires pour le don de moelle osseuse.

Une caractéristique essentielle de ce type de transplantation, la transplantation de sang placentaire, est que les greffons comportent finalement moins de cellules souches hématopoïétiques qu'une moelle osseuse prélevée chez un donneur. Ceci est tout à fait certain et explique en grande partie pourquoi les durées d'aplasie après ce type de greffe, la greffe de sang placentaire, seront plus prolongées qu'après une greffe de moelle plus classique. Ceci explique

également pourquoi cette possibilité thérapeutique a été initialement utilisée en pédiatrie chez des enfants, parce que la quantité de cellules souches hématopoïétiques nécessaire pour greffer un enfant de 10 kilos est 5 fois inférieure à la quantité de cellules nécessaire pour greffer un grand enfant de 50 kilos. C'est la raison pour laquelle l'écueil de ce type de greffe est réellement la quantité de cellules injectée. Pour pouvoir greffer des grands enfants, des adolescents et des adultes, des solutions sont en train d'être trouvées. Soit en manipulant le greffon, soit en injectant, en utilisant finalement deux greffons plutôt qu'un.



Conclusion

L'allogreffe de CSH demeure, jusqu'au développement de la thérapie génique, le seul traitement curatif d'un certain nombre de pathologies déficitaires constitutionnelles du tissu hématopoïétique. Elle reste le traitement éradicateur de nombre de maladies hématologiques malignes et garde cette place dans l'arsenal thérapeutique même si dans certains cas, la leucémie myéloïde chronique par exemple, l'avènement de nouvelles molécules peut modifier notablement le délai de sa mise en œuvre. Le rôle grandissant de la fonction immunothérapeutique du greffon allogénique et la réduction de l'intensité des conditionnements pré greffe vont permettre à un nombre croissant de malades d'accéder à ce type de traitement. Les possibilités nouvelles d'immunosuppression et la qualité de la prévention anti-infectieuse, le développement des nouvelles sources de CSH, les progrès des connaissances en matière d'induction de tolérance vont autoriser, dans certaines conditions, à s'affranchir relativement de la compatibilité HLA entre donneur et receveur.