

Le nouveau visage des greffes de moelle osseuse

Souvent vitale, cette opération s'est élargie à des patients plus âgés ou plus fragiles, mais reste un traitement lourd.

MARTINE LOCHOUARN

HÉMATOLOGIE En dix ans, les greffes de moelle osseuse ont plus que doublé en France. Désormais, près de 2 000 personnes avec des maladies graves du sang en bénéficient chaque année, environ 24 000 dans le monde. Ce traitement lourd consiste littéralement à remplacer le système hématologique du malade en lui transférant les cellules souches hématopoïétiques d'un donneur sain. Présentes surtout dans la moelle osseuse, ces cellules souches hématopoïétiques sont les précurseurs de toutes les cellules de la lignée sanguine, globules rouges, plaquettes et globules blancs dont les lymphocytes, gardiens du « soi » contre le « non-soi », virus, bactéries ou tissus étrangers.

Réalisées dans des services hautement spécialisés, ces greffes de cellules souches hématopoïétiques allogéniques (avec donneur) sont parfois indis-

une réaction immunitaire du greffon qui rejette l'organisme « étranger » du receveur. Elle peut être violente si la compatibilité n'est pas bonne (lire ci-dessous).

Aujourd'hui, 65 % des greffes utilisent des cellules souches périphériques, 25 % la moelle osseuse et 10 % le sang de cordon. Le traitement pré-greffe, ou conditionnement, a deux objectifs : lutter contre les cellules malades de la moelle et faire accepter le greffon par l'organisme du patient. Comme l'explique le Pr Noël Milpied, hématologue (CHU Bordeaux), « certains conditionnements visent à détruire toute la moelle osseuse du patient par une irradiation totale du corps associée à une chimiothérapie ou à des traitements à très haute dose ». Très puissants, ils provoquent une immunosuppression totale favorisant la greffe. « Mais leur toxicité est telle que pendant longtemps on ne greffait pas les patients après 45-50 ans. » Depuis une dizaine d'années, la mise au

point de conditionnements atténués, moins toxiques, permet à des patients plus âgés ou fragiles de bénéficier de ces greffes.

« En diminuant fortement les réactions immunitaires du receveur sans les abolir, ils favorisent la destruction des cellules malades résiduelles par le greffon, qui remplace peu à peu ce qu'il reste du système immunitaire du donneur. »

Privé de défenses immunitaires par le conditionnement, le malade est placé en chambre stérile. C'est là qu'il reçoit la greffe, sous forme de perfusion. Il y restera environ un mois, le temps que la moelle « prenne », que sa nouvelle moelle osseuse se reconstitue et rétablisse les défenses immunitaires. Mais le malade peut rester longtemps fragile aux infections.

La mise au point des conditionnements atténués et des greffes haplo-identiques a en moins de dix ans radicalement changé la pratique des greffes de moelle osseuse. « Les différentes sources permettent maintenant de trouver un donneur pratiquement pour tous les malades. Alors qu'il y a vingt ans, un patient de 50 ans était jugé trop vieux pour supporter la toxicité des traitements, on greffe aujourd'hui des malades de 75 ans. Or, la leucémie, les lymphomes sont surtout des maladies de personnes âgées. Donc on répond mieux aux besoins. La greffe ne doit donc plus susciter de craintes irraisonnées, même si elle reste un traitement lourd », souligne le Pr Socié. Il n'est d'ailleurs pas impossible qu'à moyen terme les progrès de l'immunothérapie rendent moins impératives certaines d'entre elles. Mais cela reste, pour un bon moment encore, une autre histoire. ■

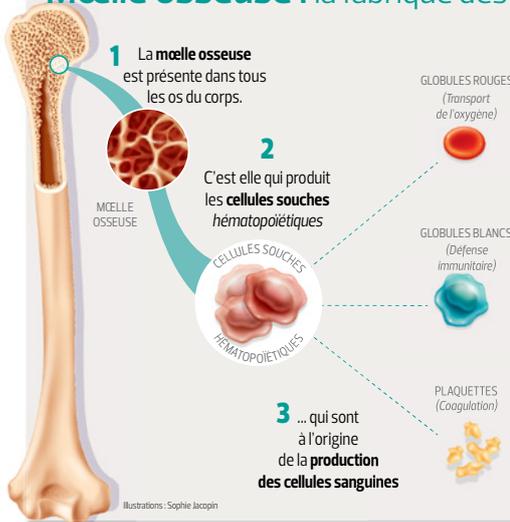
Les médecins greffeurs cherchent d'abord un donneur intrafamilial et, s'il n'y en a pas, un donneur « sur fichier » parfaitement compatible

pensables contre certaines maladies hématologiques. Dans plus de la moitié des cas, chez l'adulte comme chez l'enfant, il s'agit de leucémies aiguës. « Le traitement par chimiothérapie des leucémies aiguës de l'enfant a beaucoup progressé, et le nombre de ces greffes diminue un peu en pédiatrie, où elles sont aussi prescrites dans certaines maladies rares. »

Les médecins greffeurs cherchent d'abord un donneur intrafamilial et s'il n'y en a pas, un donneur « sur fichier » parfaitement compatible (HLA 10/10). Dans 30 % des cas, la recherche reste infructueuse et les médecins se tournent vers des greffes alternatives. Il peut s'agir d'un donneur sur fichier dont la compatibilité reste tolérable (9/10). Ou d'une greffe de sang de cordon ombilical, récupéré lors des naissances et stocké dans des « banques ». Ce sang placentaire est moins riche en cellules souches hématopoïétiques que la moelle osseuse, mais donne un peu moins de réactions indésirables.

Autre solution, la greffe haplo-identique, compatible seulement à 50 % car le donneur est un parent ou un enfant du malade. Longtemps infaisables car trop risquées, elles sont désormais possibles grâce à une nouvelle technique et se multiplient depuis trois à quatre ans. « Après la greffe, le patient reçoit un médicament, l'Endoxan, qui réduit drastiquement la réaction du greffon contre l'hôte (GVH) et favorise la prise de greffe », précise le Pr Socié, hématologue (hôpital Saint-Louis, Paris). La GVH est

Moelle osseuse : la fabrication des cellules souches



65 % des greffes utilisent des cellules souches périphériques, 25 % la moelle osseuse et 10 % le sang de cordon

Les formalités pour devenir donneur

PLUS il y aura de donneurs volontaires de moelle osseuse, plus grandes seront les chances de trouver la bonne formule de compatibilité immunologique pour un malade en particulier, et de lui donner la chance d'être greffé. Aujourd'hui, plus de 60 % des greffes de cellules souches hématopoïétiques sont réalisées à partir de donneurs non apparentés.

En France, c'est l'Agence de la biomédecine qui gère le fichier national des donneurs, dont les moins de 40 ans représentent à peine la moitié des inscrits. Or, tous les donneurs âgés de 60 ans sont automatiquement retirés du fichier et doivent être remplacés.

Un prélèvement adapté

Pour s'inscrire comme donneur volontaire, il faut avoir entre 18 et 51 ans (mais on peut ensuite donner jusqu'à 60 ans), être en bonne santé, répondre à un questionnaire de santé et accepter de faire une prise de sang. La préinscription se fait sur un site de l'Agence de la biomédecine*, puis un rendez-vous est proposé pour un entretien médical et une prise de sang. Celle-ci va permettre de déterminer le typage HLA (de l'anglais *human leukocyte antigen*), véritable carte d'identité immunologique du donneur. Le donneur confirme ensuite son inscription, et s'engage à être joignable si un malade a besoin de sa moelle osseuse.

Il peut annuler à tout moment cet engagement. Le donneur de moelle ne sera contacté qu'en cas de besoin, ce qui peut se produire... ou non. Le don est planifié environ un mois à l'avance, dès lors que ce besoin est identifié. Le donneur, contacté, devra durant cette période passer un nouvel entretien médical et de nouveaux examens. Si son aptitude au don est confirmée, il doit déposer son consentement au tribunal. Le prélèvement se fera à l'hôpital ou dans un centre de collecte de sang.

Il existe deux types de prélèvements : celui dit par aphaérèse, une prise de sang longue (environ 4 heures) ; ou un prélèvement par ponction dans les os postérieurs du bassin, qui nécessite une hospitalisation de 48 heures. C'est le médecin greffeur qui décide, en fonction du malade, le meilleur type de prélèvement à effectuer. L'aphaérèse nécessite de recevoir pendant quelques jours avant l'injection d'un médicament qui va stimuler la production de cellules souches hématopoïétiques. La ponction se déroule en bloc opératoire sous anesthésie générale. Elle permet d'obtenir à la fois des cellules souches hématopoïétiques et leur milieu environnant. La moelle osseuse ne se conservant pas longtemps, elle doit être transférée du donneur au patient dans les meilleurs délais (entre 12 et 36 heures). ■

M. L.

* www.dondemoelleosseuse.fr

Il y a vingt ans, un patient de 50 ans était jugé trop vieux pour supporter la toxicité des traitements alors qu'on greffe aujourd'hui des malades de 75 ans

PR SOCIÉ

JOURNÉE MONDIALE

C'est le problème général dans les greffes, encore plus aigu pour la moelle osseuse : trouver le donneur compatible. C'est au sein de la fratrie que la chance de trouver ce donneur est le plus élevée. Mais elle n'est que de 1 sur 4 : seules 30 % des greffes sont intrafamiliales. Sinon, la probabilité que deux personnes prises au hasard soient compatibles n'est que de 1 sur 1 000 000. Il est donc crucial d'avoir le plus grand nombre de donneurs potentiels pour accroître les chances de trouver le bon. Aujourd'hui, 250 000 donneurs sont inscrits sur le fichier français, et 25 millions sur l'un des 73 registres étrangers. « Ces registres sont interconnectés. On cherche d'emblée un donneur compatible sur tous : un malade français peut ainsi recevoir un greffon d'Australie ou d'Amérique du Sud, et réciproquement », explique le Pr Mohamad Mohty, hématologue (hôpital Saint-Antoine, Paris). « Mais toute la diversité génétique des populations n'est pas assez représentée. Trouver un donneur pour un malade d'origine non européenne reste parfois très difficile. » D'où une première Journée mondiale du don de moelle osseuse, le 19 septembre, pour en recruter davantage.

Greffon et malade : le juste équilibre

SI LA GREFFE de cellules souches hématopoïétiques sauve des vies, elle tient de la paix armée. Quand le malade est jeune, les médecins choisissent le plus souvent un traitement pré-greffe qui détruit complètement la moelle osseuse malade. Mais il va falloir que les médecins trouvent le juste équilibre entre l'effet bénéfique du greffon, le rejet de la greffe par l'hôte (maîtrisé par le conditionnement) et surtout la réaction du greffon contre l'hôte (GVH). Car le greffon, lui aussi, voit en l'hôte un étranger.

C'est la principale complication de ces greffes. Sa forme aiguë et forte, juste après la greffe, est moins fréquente que la forme chronique, plus atténuée, qui apparaît après les trois premiers mois. Les organes du receveur, « attaqués » par les lymphocytes du donneur présents dans le greffon sont surtout la peau, les muqueuses et le foie. « La GVH ressemble alors à une sorte de maladie auto-immune, qu'on arrive plus ou moins à contrôler avec les mêmes médicaments, cortisone et ciclosporine. Mais il faut souvent deux-trois ans pour que le

greffon devienne tolérant au receveur », précise le Pr Noël Milpied (CHU Bordeaux). Dans cet équilibre délicat, toutes les greffes ne sont pas identiques, explique le Pr Mohty : « Les greffes de cellules souches hématopoïétiques périphériques donnent plus souvent des réactions de

GVH que les greffes de moelle osseuse. S'il faut une réaction immunologique forte contre la maladie, par exemple dans une leucémie, on privilégie la greffe de cellules souches périphériques. Dans l'aplasie médullaire, non cancéreuse, cette réaction immunologique est inutile, et la greffe de

moelle osseuse sera privilégiée pour réduire le risque de GVH. » Les greffes de cellules souches périphériques, qui donnent le plus de GVH chroniques, sont aussi celles où la reconstitution de la moelle après la greffe est la plus rapide.

Séparer l'effet immunologique du greffon contre la maladie de la réaction de GVH tient donc du casse-tête. Jusqu'à présent, toutes les tentatives pour essayer de dissocier l'un de l'autre ont échoué. « Des études chez la souris suggèrent qu'il est possible de séparer les deux, mais elles ne sont pas transposables à l'homme, estime le Pr Socié. Ce qu'il faudrait comprendre, c'est pourquoi il existe parfois des réactions de GVH graves, et ce qui les différencie de la forme chronique qu'on finit par guérir. » D'où les multiples recherches en cours pour mieux comprendre cette réaction et ses acteurs. À l'hôpital Saint-Louis, tout un programme de prélèvements systématiques d'échantillons biologiques est engagé afin de savoir pourquoi certains malades font une GVH sévère et d'autres non. ■

M. L.



Un prélèvement de moelle osseuse. A. BENOIST / B5IP