

LA GREFFE DE MOELLE OSSEUSE

Table des matières

- 1 - Qu'est-ce que le cancer ?
- 2 - Qu'est-ce que la moelle osseuse ?
- 3 - Qu'est-ce que la greffe de moelle ?
- 4 - L'allogreffe de moelle osseuse
- 5 - L'autogreffe de moelle osseuse
- 6 - L'autogreffe des cellules souches périphériques
- 7 – Les espoirs de la recherche

Lexique

1 – QU'EST-CE QUE LE CANCER ?

Le terme de cancer regroupe un ensemble de maladies. On compte plus de 100 types de cancer mais tous ont en commun la croissance anormale des cellules qui envahissent et détruisent les tissus normaux au lieu de les construire ou de les réparer.

La cellule cancéreuse a une croissance anarchique et incontrôlée

Les cellules saines, qui sont l'élément de base des tissus, poussent, se divisent et se renouvellent d'une façon ordonnée. Ce processus permet à l'organisme de conserver son équilibre. Il arrive cependant que certaines cellules perdent leur capacité de croissance contrôlée, se mettent à se diviser trop rapidement et à croître de façon désordonnée. Du tissu excédentaire est ainsi produit, commençant à former une tumeur. Les tumeurs peuvent être bénignes ou malignes.

- Les tumeurs bénignes ne sont pas des cancers. En effet, elles ne diffusent pas dans l'organisme et menacent rarement la vie du patient. Le plus souvent, les tumeurs bénignes peuvent être enlevées par la chirurgie et les risques de récurrence locale sont très faibles.

- Les tumeurs malignes sont des cancers. Elles peuvent envahir les tissus et les organes sains avoisinants. De plus, en passant dans la circulation sanguine ou dans le système **lymphatique**, les cellules cancéreuses peuvent métastaser (essaimer, diffuser) dans d'autres parties de l'organisme pour y former de nouvelles tumeurs. Même si une tumeur cancéreuse est enlevée, la maladie peut de ce fait récidiver.

Toute tumeur doit être détectée le plus tôt possible

Cette capacité de diffusion dans tout l'organisme fait qu'il est essentiel pour le médecin de détecter le plus tôt possible toute tumeur et de savoir si elle est bénigne ou maligne. Dès que le diagnostic de cancer est posé, le médecin peut mettre en œuvre un traitement en vue de maîtriser la maladie.

2 - QU'EST-CE QUE LA MOELLE OSSEUSE ?

La moelle osseuse est un tissu localisé dans la partie creuse des os constituée de la moelle jaune grasseuse et de la moelle rouge hématopoïétique. Cette dernière est responsable de la fabrication des éléments cellulaires du sang (globules blancs, globules rouges, plaquettes...) et se trouve principalement dans les os plats et spongieux tels que le sternum et les os iliaques. C'est d'ailleurs à leur niveau que les prélèvements de moelle sont effectués pour un examen au microscope de la moelle (**myélogramme**). C'est également à leur niveau que sont recueillis les greffons de moelle osseuse.

Parmi les greffes d'organes, la moelle osseuse tient une place particulière car elle est renouvelable. Après un prélèvement de moelle, il subsiste suffisamment de cellules **médullaires** pour qu'il y ait une production normale des cellules sanguines (une telle situation est unique, puisque dans le cas de greffe de rein ou de foie par exemple, il n'y aura pas de renouvellement de l'organe prélevé chez le donneur).

3 - QU'EST-CE QUE LA GREFFE DE MOELLE ?

L'allogreffe de moelle osseuse est effectuée à partir d'un donneur

La greffe de moelle osseuse est devenue ces dernières années, un des moyens thérapeutiques majeurs dans le traitement de certaines maladies du sang et de certains cancers. En effet, elle rend possible l'utilisation de chimiothérapie et/ou de radiothérapie à doses massives ayant pour résultat une amélioration de la survie voire une guérison de la maladie.

Une greffe effectuée au cours de ces traitements qui comportent une toxicité hématologique importante permet la reconstruction de la moelle osseuse et le retour à une production normale des cellules sanguines.

L'autogreffe de moelle osseuse utilise la propre moelle du patient

La greffe de moelle osseuse consiste en l'implantation, chez un patient, d'une moelle osseuse prélevée sur lui-même ou sur un autre sujet.

En effet, on distingue deux types de greffe :

- **l'allogreffe** de moelle osseuse est définie par le fait que le greffon **médullaire** provient d'un donneur sain différent du patient qui sera le receveur de la greffe. Ce donneur doit être "**HLA**" identique au receveur, c'est-à-dire posséder à la surface de ses cellules les mêmes protéines du système HLA que celles du receveur (même carte d'identité dans le système HLA).

- **l'autogreffe** de moelle osseuse utilise la propre moelle du patient précédemment prélevée et réinjectée au moment approprié.

Les indications précises des deux types de greffe seront envisagées ultérieurement.

4 - L'ALLOGREFFE DE MOELLE OSSEUSE

L'allogreffe est donc une greffe qui utilise la moelle osseuse d'un donneur **HLA** identique. Schématiquement, le déroulement d'une allogreffe de moelle osseuse a lieu en cinq étapes :

• Le choix du donneur

Le donneur de moelle osseuse est en général recherché dans la fratrie du malade

En général, on a recours à la moelle d'un des membres de la fratrie (frère ou sœur) du patient. Il faut en premier lieu vérifier que les groupes **HLA** du patient et du donneur sont identiques. Ces analyses sont réalisées de façon simple à partir de prélèvements sanguins en utilisant des techniques très spécifiques de biologie moléculaire.

Les chances pour un malade de disposer d'un donneur compatible dans sa fratrie sont évaluées statistiquement à environ 25 % et dépendent du nombre de ses frères et sœurs. Si le patient n'a pas de fratrie, ou s'il n'existe pas de donneur parmi eux, on peut alors avoir recours à des donneurs non apparentés compatibles. Depuis 1983, une banque de donneurs de moelle volontaires a été mise en place par l'organisme "France Transplant" et il compte à ce jour, environ 90 000 donneurs de moelle potentiels.

• Le conditionnement

Il s'agit du traitement préparatoire, par chimiothérapie associée ou non à une irradiation corporelle totale, qui est effectué chez le patient (receveur) avant la greffe et dont le but est double :

- 1- obtenir un effet antitumoral sur les cellules malignes,
- 2- effectuer une immunodépression du receveur afin qu'il accepte la moelle du donneur et qu'il ne développe pas de réaction de rejet.

• Le prélèvement de la moelle du donneur

Le prélèvement de moelle osseuse du donneur se fait sous anesthésie générale

Ce prélèvement a lieu sous anesthésie générale au bloc opératoire. On réalise des ponctions multiples au niveau des crêtes iliaques et éventuellement au niveau du sternum. La quantité de moelle prélevée dépend de la richesse cellulaire (on prélève entre 400 et 800 centimètres cubes de moelle osseuse pour un adulte). Le donneur est hospitalisé 48 heures pour le prélèvement mais les suites opératoires sont très simples. Il ne s'ensuit en général que des sensations quelque peu désagréables au niveau des points de ponction pendant 48 heures. Ces sensations sont bien calmées par les antalgiques (médicaments contre la douleur) simples.

Le prélèvement du greffon **médullaire** peut maintenant être pratiqué à partir des **cellules souches** hématopoïétiques présentes dans le sang circulant. Pour qu'elles soient présentes en quantité suffisante dans le sang, le donneur recevra dans un premier temps des **facteurs de croissance** hématopoïétique, par injection sous-cutanée, qui ont pour objet de stimuler les **cellules hématopoïétiques** de la moelle et ainsi d'entraîner l'augmentation de leur nombre et le passage dans le sang.

Dans un deuxième temps, les cellules présentes dans le sang du donneur seront collectées lors des **cytaphérèses**. Ce type de procédure est actuellement en cours d'évaluation dans le cadre des allogreffes mais est maintenant la première technique utilisée dans le cadre des autogreffes.

• La greffe de moelle proprement dite

La greffe de moelle se fait par simple transfusion veineuse

Elle s'effectue à la fin du conditionnement par le moyen simple d'une transfusion veineuse (comme une transfusion sanguine). Les cellules **médullaires** du donneur, introduites dans la circulation sanguine du receveur, vont ensuite se loger dans les cavités osseuses et se multiplier pour assurer la reconstruction d'une moelle osseuse saine.

• La période post-greffe

La reconstruction hématologique demande de 15 à 20 jours. Au cours de cette période, le patient qui ne fabriquait plus de cellules à partir de sa propre moelle détruite par suite du conditionnement, commence à fabriquer des cellules à partir de la moelle osseuse du donneur. On observe donc dans les prélèvements de sang, une augmentation des globules blancs et des plaquettes

(qui étaient voisins de zéro puisque la moelle du patient ne fonctionnait plus). Il est ensuite soumis à une surveillance hématologique régulière (**Numération Formule Sanguine et myélogramme**).

Le malade est hospitalisé environ deux mois lors d'une allogreffe de moelle osseuse

Pendant la phase initiale, le malade est hospitalisé en secteur dit "protégé". Dans un tel secteur, l'air circulant dans la chambre est épuré des microparticules par l'intermédiaire de **flux laminaires**. Dans ces structures dites "protégées" (ou chambres stériles), les visites sont limitées à deux personnes dans la chambre et les visiteurs doivent s'équiper d'un masque, d'un bonnet (une charlotte) sur la tête, de couvre-chaussures, et d'une casaque. Le lavage des mains est obligatoire lorsqu'on entre dans la chambre. Il va de soi que les personnels médical et paramédical respectent les mêmes règles lorsqu'ils entrent dans la chambre d'un patient "isolé". Le malade est hospitalisé en général 15 jours avant la greffe et sort de l'hôpital environ 45 jours après la greffe sauf complication éventuelle.

Quelles sont les indications des allogreffes de moelle osseuse ?

L'allogreffe est indiquée dans les aplasies médullaires et certaines formes de leucémies

L'objectif d'une allogreffe est de remplacer la moelle osseuse d'un patient qui est détruite lors du conditionnement, par une moelle saine prélevée sur un donneur **HLA** identique.

Les principales indications d'un tel traitement concernent des pathologies hématologiques graves, notamment :

- les **aplasies médullaires**, qu'elles soient de cause médicamenteuse, toxique ou inconnue. Les résultats à long terme sont évalués à 75 % de guérison.

Rappelons que la première greffe de moelle a été effectuée chez des savants Yougoslaves ayant subi une irradiation accidentelle massive en 1958.

- les leucémies aiguës et la leucémie myéloïde chronique.

Chez l'adulte de moins de 50 ans, on propose une allogreffe de moelle osseuse dans les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) ou myéloblastiques en première rémission complète.

Dans les leucémies myéloïdes chroniques (LMC) on propose une allogreffe de moelle durant la phase chronique. Cette allogreffe peut être proposée chez certains patients jusqu'à 60 ans.

Chez l'enfant, elle est indiquée dans les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) et les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) de mauvais pronostic.

Quels sont les résultats ?

Les résultats font état de 50 % de guérisons pour les LAL de l'adulte et de 70 % pour les LAL de l'enfant. Pour les LAM, on compte environ 60 % de guérisons et dans les LMC, ce pourcentage s'élève jusqu'à 70 % si la greffe est effectuée en phase chronique de la maladie.

Dans les leucémies, l'objectif de la greffe est double. L'action antitumorale est obtenue d'une part avec le conditionnement et d'autre part avec l'effet anti-

leucémique du greffon **médullaire** (Graft Versus Leukemia ou GVL). En effet, on pense que les lymphocytes contenus dans le greffon ont une activité directe contre les cellules leucémiques résiduelles.

A quel moment doit-on pratiquer une greffe de moelle osseuse ?

En cas de leucémie aiguë, l'idéal est de pratiquer la greffe quand le patient est en rémission complète, c'est à dire après les traitements d'**induction** et de **consolidation**.

Le conditionnement, suivi de l'allogreffe de moelle, est pratiqué dans le but d'intensification pour détruire les cellules leucémiques résiduelles.

Les perspectives des greffes de moelle allogénique (ou allogreffes) sont en pleine expansion en hématologie maligne. Des résultats prometteurs ont été de surcroît obtenus dans d'autres maladies du sang comme la thalassémie et la drépanocytose, ou encore des cas particuliers de lymphome ou de myélome.

Quelles sont les complications éventuelles que l'on peut observer après une allogreffe de moelle osseuse ?

Pendant la phase d'**aplasie médullaire**, qui survient après le conditionnement et lorsque le taux des globules blancs et des plaquettes est au plus bas, il existe un risque important d'infection grave. On utilise donc durant cette phase, et à titre préventif, des antibiotiques dont le spectre d'activité est très large. De plus, on a bien sûr recours aux transfusions de globules rouges et de plaquettes selon la numération du patient jusqu'à sa sortie d'**aplasie**.

La deuxième complication spécifique aux allogreffes est la réaction des lymphocytes greffés contenus dans la moelle du donneur contre les tissus de l'hôte (le patient). Cette réaction est désignée sous le nom de "maladie du greffon contre l'hôte" (en anglais Graft Versus Host ou GVH). Elle survient dans environ 30 % des cas si le donneur appartient à la fratrie du patient et elle est encore plus fréquente si le donneur est non apparenté. Elle est liée au système dit mineur d'**histocompatibilité**. Pour la prévenir, on utilise avant et après la greffe des traitements **immunosuppresseurs** comme la cyclosporine et le méthotrexate. En cas de poussée aiguë de GVH, on a recours à des traitements immunosuppresseurs plus actifs.

La troisième complication commune à toutes les greffes d'organes est l'éventuelle réaction de rejet du greffon injecté, ce qui conduit à administrer avant la greffe un traitement **immunosuppresseur**. Celui-ci peut être la source d'infections bactériennes et virales qui majorent les risques de cette thérapeutique.

5 - L'AUTOGREFFE DE MOELLE OSSEUSE

A l'inverse de l'allogreffe, l'autogreffe, qui utilise la propre moelle du patient, n'est pas un traitement en soi. L'objectif de cette réinjection est de diminuer le temps de l'**aplasie médullaire** consécutive au traitement antitumoral.

L'autogreffe permet de diminuer le temps d'aplasie médullaire consécutive au traitement

Dans ce cas, le seul traitement éradicateur de la maladie est la chimiothérapie et/ou la radiothérapie. Il n'y a donc pas d'effet anti-leucémique du greffon comme dans les allogreffes, mais il n'y a pas non plus de maladie du greffon contre l'hôte (GVH)

Elle concerne les patients atteints de leucémies aiguës sans fratrie, de lymphomes sans atteinte **médullaire**, de tumeurs solides réputées sensibles à la chimiothérapie. La moelle prélevée en période de rémission de la maladie est conservée par congélation à -196°C.

Dans les tumeurs solides, l'autogreffe permet d'intensifier les doses de chimiothérapie

L'intérêt de l'autogreffe dans les tumeurs solides est de permettre d'augmenter les doses de chimiothérapie puisqu'on sait que l'effet du traitement **cytostatique** est surtout fonction de la dose utilisée (effet-dose).

Chez l'enfant, des résultats prometteurs ont également été obtenus. Par exemple, on utilise cette technique dans les neuroblastomes de mauvais pronostic.

6 - L'AUTOGREFFE DES CELLULES SOUCHES PERIPHERIQUES

L'autogreffe de cellules souches périphériques est réalisée à partir de cellules présentes dans le sang

On peut réaliser des autogreffes à partir de **cellules hématopoïétiques** présentes dans le sang circulant.

On administre au patient une chimiothérapie aplasante (c'est-à-dire qui entraîne la disparition des globules blancs) et lorsqu'il sort d'**aplasie**, on procède par **cytaphérèse** (avec des séparateurs de cellules) au recueil de cellules circulantes jeunes que l'on met en culture. L'intérêt de cette technique est d'éviter de réinjecter des cellules tumorales lors de la greffe. Cette procédure, dont la tolérance est excellente, donne actuellement de très bons résultats dans le myélome multiple appelé aussi maladie de Kahler et les lymphomes.

7 – LES ESPOIRS DE LA RECHERCHE

Différents travaux de recherche portent sur la greffe de moelle osseuse, notamment pour :

- la diminution de la toxicité et la prévention de la GVH dans les allogreffes,
- le développement des indications de la greffe dans les tumeurs solides. En effet, l'autogreffe a permis, en augmentant les doses de chimiothérapie, grâce à la réinjection de la moelle osseuse, de consolider certains bons résultats obtenus avec les traitements conventionnels. De nouvelles études sont en cours pour préciser la place des greffes de moelle dans le traitement de certaines tumeurs solides,
- le développement des greffes de sang placentaire. Le sang du cordon ombilical comporte un nombre élevé de **cellules souches hématopoïétiques** (cellules qui fabriquent les cellules sanguines). L'objectif est donc de greffer ces

cellules pour repeupler la moelle osseuse du malade. Le sang est prélevé après un accouchement, dans le cordon ombilical, avec l'accord de la mère. Cette technique permet d'utiliser des greffons de donneurs non apparentés et de réduire les risques de complications liés aux allogreffes (infection, GVH...),

- le développement des mini-greffons. Un procédé américain, utilisé en France depuis 1992, permet, par la reconnaissance d'un antigène exprimé à la surface des **cellules souches** immatures, de sélectionner la fraction du prélèvement utile à la greffe. Au lieu de 7 poches de moelle à stocker et à réinjecter, le mini-greffon tient dans un tube à essai.

Un nouveau progrès se profile déjà : théoriquement, très peu de cellules souches suffisent pour reconstituer une moelle complète. Grâce aux progrès des biotechnologies, il est désormais possible de mettre en culture un tout petit nombre de cellules souches en présence de **facteurs de croissance** et d'obtenir ainsi, à partir d'un prélèvement minime, un greffon efficace. Cette méthode d'expansion cellulaire in vitro se perfectionne très vite et verra son champ d'application se diversifier.

LEXIQUE

Tous les mots composés en gras italique dans le texte sont expliqués dans ce lexique.

Aplasie

Arrêt de fonctionnement de la moelle osseuse liée à une maladie ou aux effets d'un traitement. Elle a pour conséquence de stopper le renouvellement des cellules sanguines.

Cellules hématopoïétiques

Cellules à l'origine de toutes les lignées de cellules sanguines, qui se trouvent dans la moelle rouge des os. Ces cellules capables de donner naissance, en se différenciant, à n'importe quelle cellule du sang (globules rouges, globules blancs, plaquettes) sont aussi capables d'auto-renouvellement.

Cellules souches

Voir définition cellules hématopoïétiques.

Consolidation (traitement)

Traitement utilisé dans le but de consolider la rémission de la maladie. Le traitement de consolidation, appelé aussi traitement d'entretien, est pratiqué après le traitement d'induction.

Cytaphérèse

Prélèvement sanguin permettant de collecter les cellules hématopoïétiques présentes dans le sang tout en rendant les autres éléments du sang au donneur.

Cytostatique : qui arrête la multiplication des cellules.

Facteurs de croissance

Substances permettant de stimuler la prolifération des cellules hématopoïétiques.

Flux laminaires

Système de ventilation qui consiste à aspirer l'air contenu dans une chambre stérile. Les flux laminaires contribuent à une meilleure stérilisation de la chambre en évitant que l'air ne stagne.

Histocompatibilité

Compatibilité entre les tissus ou les organes d'un donneur et d'un receveur. Cette compatibilité dépend du patrimoine génétique de l'un et l'autre.

HLA (système)

Système permettant de déterminer la compatibilité des donneurs et des receveurs de globules blancs, de plaquettes et d'organes. Il assure ainsi la survie des cellules transfusées ou greffées et la réussite de la transfusion ou de la greffe. Le système HLA marque le caractère de chaque individu, le surveille et le défend contre toute agression extérieure.

Immunosuppresseur (traitement)

Traitement qui réduit ou supprime les réactions immunologiques de l'organisme en bloquant le système de défense immunitaire. Ce traitement, appelé également traitement immunodépresseur, est utilisé dans les allogreffes de moelle et les transplantations d'organes pour éviter le phénomène de rejet.

Induction (traitement)

Traitement intensif qui utilise des chimiothérapies très lourdes. Le traitement d'induction peut être utilisé soit dans le but de traiter le cancer, soit dans le but de détruire les globules blancs du malade afin de pratiquer une allogreffe.

Lymphatique (système)

Ensemble des tissus et organes comprenant la moelle osseuse, la rate, le thymus, les amygdales et les ganglions, qui produisent et gardent en réserve les cellules chargées de combattre l'infection (lymphocytes). Le réseau vasculaire transportant la lymphe en fait partie.

Médullaire

Qui se rapporte à la moelle osseuse.

Myélogramme

Examen permettant d'indiquer les proportions respectives des différents éléments cellulaires de la moelle osseuse.

Numération Formule Sanguine (NFS)

Prise de sang permettant de compter les éléments sanguins : globules rouges, globules blancs, plaquettes.

L'ARC AUJOURD'HUI

Depuis 1996, 7 500 projets de recherche ont pu être soutenus :

- 3200 subventions à des laboratoires de recherche en cancérologie
- 3700 bourses de formation à des jeunes chercheurs
- 600 équipements scientifiques de haute technologie dans le cadre de cofinancements avec des organismes publics ou privés (INSERM, CNRS, CLCC, Universités...).

Au cœur de sa mission de soutien à la recherche, l'ARC a créé en 2000 le réseau ARECA dont l'objectif est d'initier et de développer des collaborations scientifiques dans le cadre de partenariats avec des organismes publics ou privés. A ce jour, 8 pôles ARECA ont été constitués. Au total, depuis 8 ans, ce sont 236 millions d'euros qui ont été consacrés à la recherche sur le cancer.

Transparence et respect des engagements.

En plus des contrôles exercés par les commissaires aux comptes, par la Cour des Comptes et par l'Inspection Générale des Affaires Sociales, l'ARC est, depuis 1999, membre du Comité de la Charte de Déontologie. A ce titre, elle se soumet annuellement au contrôle de cet organisme et s'engage à respecter les principes de transparence définis par celui-ci.

L'ARC a obtenu, en 2002, la certification de services des « organismes faisant appel à la générosité du public » par Bureau Veritas Quality International (92046 Paris La Défense)*. Cette démarche, très novatrice pour une association caritative, est une garantie supplémentaire que l'argent versé est utilisé conformément aux objectifs annoncés.

*liste des caractéristiques sur demande

ARC
94803 VILLEJUIF CEDEX
Tél : 01 45 59 59 59
Fax : 01 47 26 04 75
Internet : www.arc.asso.fr

