

**Avertissement** : Notes prises au vol, erreurs possibles...prudence !

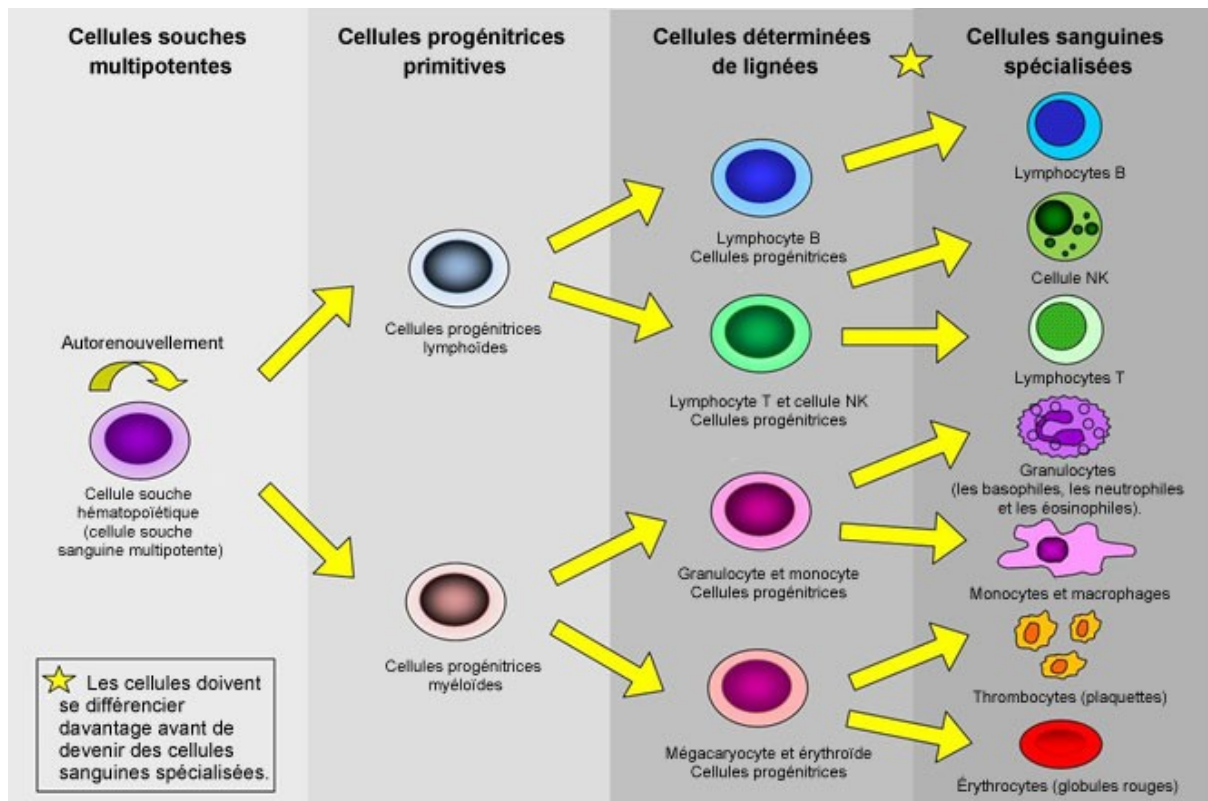
Mardi 25 août 2015

Hôpital cantonal de Genève

## Allogreffes de cellules souches hématopoïétiques

Prof. Y. Challandon

La cellule souche hématopoïétique (CSH) c'est cette cellule pluripotente à l'origine des lignées érythroïdes, lymphoïdes, granulocytiques ou megakaryocytaires...



(<http://www.explorecuriocite.org/> )

... elle se trouve essentiellement dans la moelle osseuse, mais on en trouve aussi dans le sang périphérique après stimulation par des facteurs de croissance, et encore dans le cordon placentaire des nouveaux nés.

Les transplantations de CSH sont un moyen de traiter les insuffisances médullaires, les leucémies/lymphomes, certaines maladies ou déficits immunitaires congénitaux, et certaines hémoglobinopathies.

Contrairement à la transplantation d'organes solides, la transplantation de CSH s'accompagne d'un effet de la greffe contre l'hôte (Graft versus host : GVH) qui dans le meilleur des cas est un effet « Greffe contre tumeur » (ou greffe contre leucémie : GVL) qui participe à l'effet curatif de l'intervention.

Lorsqu'au contraire le receveur s'avère « plus fort » que le donneur, il y a rejet...

On comprend donc que tout est une question d'équilibre entre trop et pas assez...  
Le Ying et le Yang en quelque sorte...



L'histoire des greffes débute en 1959 chez des jumeaux identiques, en 1968 on assiste à la 1<sup>ère</sup> greffe chez des non jumeaux, puis en 1973 chez des patients « non apparentés », en 1988 a lieu la 1<sup>ère</sup> greffe de cellules de cordon ombilical, et en 1995 -97 on assiste aux 1<sup>ères</sup> greffes avec un conditionnement atténué, soit non myélo-ablatif (le conditionnement habituel devant conduire à une aplasie médullaire avec les risques d'anémie, d'hémorragie et d'infections que l'on sait).

Le registre européen des greffes à CSH nous apprend que la majorité (35% ) sont des AML (Leuc. Myel. aiguës), 16% des ALL (Leuc.Lymph. aiguës),15% des MDS/MPN (Myelodyspl. disorders/ Myeloprolif. Neoplasms), 8% de Myélome Multiple... etc....

Depuis 2007, les transplantations à partir d'un donneur non-apparenté ont dépassé celles avec un donneur apparenté. Probablement aussi parce que la population vieillit, que la plupart des donneurs apparentés dans les fratries, ont des comorbidités...depuis 2010 on assiste aussi à un plateau en ce qui concerne les transplantations à partir de cellules de cordon ombilical...et tout ça surtout à cause de l'augmentation des **greffes haploïdiques**...

Un petit rappel...

Le système HLA (pour Human leukocyte antigen) désigne un groupe d'antigènes que le système immunitaire reconnaît comme « soi » par opposition au « non soi ». Le groupe de gènes responsable de sa synthèse se situe sur le bras court du chromosome 6. Certains sont plus importants que d'autres, en particulier ceux de la classe I (soit A, B et C) présents sur toutes les cellules nucléées, et ceux de la classe II (DRB1, DCB1 et DPB1) présents sur les cellules présentatrices d'antigène.

Pour qu'il y ait compatibilité, il faut un full-match 10/10 soit similitude complète des HLA de classe I et II. On peut encore effectuer une transplantation avec un mismatch de 9/10, c'est à dire une différence...Mais jusqu'à récemment lorsqu'il y avait une différence plus importante, soit 8/10 ou 7/10 la survie du patient baissait rapidement...

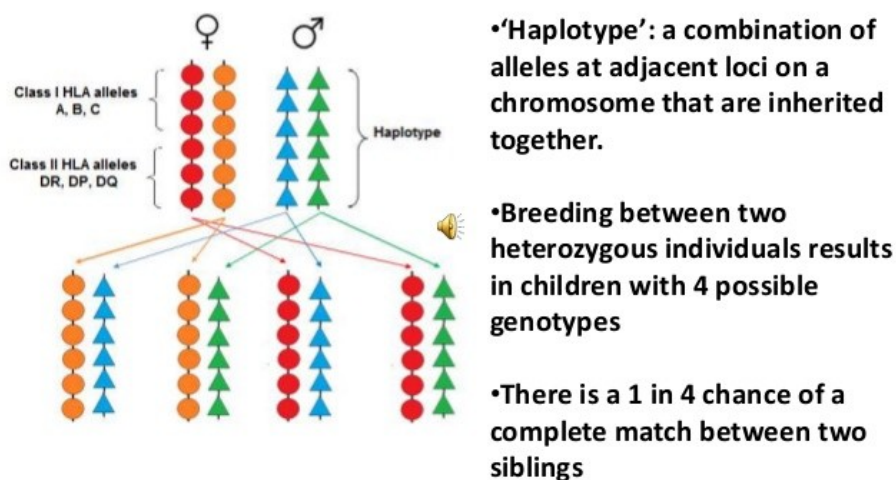
Qui est donneur potentiel ?

Les frères et sœurs du patient disposant de HLA identiques aux siens :

Tout individu reçoit un « set » d'antigènes HLA de sa mère et un autre de son père. Chaque enfant hérite donc d'une des quatre combinaisons parentales d'antigène HLA possibles. De ce fait, la probabilité qu'un enfant hérite de la même combinaison que son frère ou sa sœur malade et puisse donc entrer en ligne de compte comme donneur est de 1:4 (**génotype identique**).

2:4 auront une combinaison dite « haploïdente » (identique à 50%... **ἀπλός**=simple) et 1:4 sera non-compatible.

## HLA inheritance and familial matching



En cas d'absence de famille, il est aussi possible de rechercher une personne présentant le même type de HLA dans des banques de données (banques de données spécifiques répertoriant les personnes désireuses de faire don de cellules souches du sang. ). En Europe centrale, la probabilité de trouver un transplant qui convient en l'espace de six mois est d'environ 60 %.

Les 1ères études avec les greffes haploïdentes sont chargées d'une forte mortalité...

Si on inclut les lymphocytes T du donneur dans la greffe, il y a de grosses GVH...si l'on déplete le greffon en lymphocyte T, il y a rejet et insuffisance médullaire....si l'on déplete le greffon en lymphocytes T et que l'on met en place un traitement intensif il y a rechutes ou infections...

Tout est une question d'équilibre...et celui ci n'est pas trouvé jusqu'au nouveau concept développé par l'équipe de John Hopkins puis de Baltimore, proposant d'abord un conditionnement réduit avant la greffe (soit non myéloablatif...on l'a déjà dit) et un traitement de cyclophosphamide au jour 3+4 post greffe pour minimiser la GVH, en plus du traitement immunosuppresseur habituel (mycophenolate, tacrolimus, cyclosporine etc...)



Je ne vais pas rentrer dans les détails, mais cette nouvelle pratique de greffe haploïdente avec cyclophosphamide post greffe, permet de trouver un donneur dans la famille dans 75% des cas et il semble que la survie soit actuellement presque identique à ce qui est obtenu avec les greffes « fullmatch »...

Aux HUGs 16 patients ont reçus une greffe haploïdente, essentiellement des leucémies aiguës, 44% ont eu une GVH plutôt faible et facilement contrôlable, il y a eu 1 rejet et 2 décès.

Pour les hématologues c'est une révolution...c'est la greffe pour tous grâce au cyclophosphamide postgreffe...

Donc on retiendra que non apparenté...ça veut quand même dire la plupart du temps dans la famille...et que haploïdente ça veut dire identique à 50% !

On n'arrête pas le progrès...mais la nomenclature prête parfois à confusion...



Compte-rendu du Dr Eric Bierens de Haan  
transmis par le laboratoire MGD

[ericbdh@bluewin.ch](mailto:ericbdh@bluewin.ch)  
[colloque@labomgd.ch](mailto:colloque@labomgd.ch)