HAL
open science

Don volontaire de moelle osseuse : état des lieux du fichier en Auvergne, moyens de promotion et partenaires

Damien Malavieille

To cite this version:

Damien Malavieille. Don volontaire de moelle osseuse : état des lieux du fichier en Auvergne, moyens de promotion et partenaires. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03053789

HAL Id: dumas-03053789

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03053789v1

Submitted on 11 Dec 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ Clermont Auvergne

UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

UFR DE PHARMACIE

Année : 2020 N°

THESE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 15 juin 2020

Par

Damien MALAVIEILLE

Don volontaire de moelle osseuse : état des lieux du fichier en Auvergne, moyens de promotion et partenaires.

Directeur de thèse : **Mr Paul-Olivier ROUZAIRE**

Jury :

Président : **Mr Paul-Olivier ROUZAIRE**	Maître de conférences – Praticien Hospitalier Service d'Histocompatibilité UFR Pharmacie / CHU de Clermont-Ferrand
Membres : **Mme Valérie LIVRELLI**	Professeur des Universités, UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand
Mr Richard LEMAL	Praticien Hospitalier Service d'Histocompatibilité CHU de Clermont-Ferrand
Mme Eva-Mélanie DESIR	Pharmacien titulaire, Pharmacie Léon-Blum, Clermont-Ferrand

UNIVERSITÉ Clermont Auvergne

UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

UFR DE PHARMACIE

Année : 2020 N°

THESE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 15 juin 2020

Par

Damien MALAVIEILLE

Don volontaire de moelle osseuse : état des lieux du fichier en Auvergne, moyens de promotion et partenaires.

Directeur de thèse : **Mr Paul-Olivier ROUZAIRE**

Jury :

Président : **Mr Paul-Olivier ROUZAIRE**	Maître de conférences – Praticien Hospitalier Service d'Histocompatibilité UFR Pharmacie / CHU de Clermont-Ferrand
Membres : **Mme Val2rie LIVRELLI**	Professeur des Universités, UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand
Mr Richard LEMAL	Praticien Hospitalier Service d'Histocompatibilité CHU de Clermont-Ferrand
Mme Eva-Mélanie DESIR	Pharmacien titulaire, Pharmacie Léon-Blum, Clermont-Ferrand

Remerciements

Je remercie particulièrement **Mr Paul-Olivier ROUZAIRE**, Maître de conférences et praticien hospitalier au sein du service d'histocompatibilité du CHU de Clermont-Ferrand, de m'avoir proposé, au cours de mon stage au laboratoire d'immunologie, ce sujet fort intéressant à traiter. Je vous remercie également d'avoir encadré cette thèse (il fallait en avoir de la patience) et d'en accepter la présidence de mon jury, malgré un planning très chargé. Veuillez trouver ici toute ma reconnaissance ainsi que mon profond respect.

Je tiens également à vous remercier, **Mme Valérie LIVRELLI**, professeur des universités de l'Université Clermont Auvergne, d'avoir accepté si rapidement de siéger au sein de mon jury de thèse et ce au dernier moment. Merci également pour votre qualité d'enseignement tout au long de nos études ainsi que votre bienveillance envers nous, étudiants.

Mes remerciements s'adressent également au **Dr Richard LEMAL**, praticien au sein du service d'histocompatibilité du CHU Gabriel Montpied, pour avoir accepté de faire partie de mon jury en ce jour si important pour moi. Je vous remercie aussi d'avoir réalisé une correction de mon devoir, préalable au rendu final.

Merci à vous, **Mélanie DESIR**, Docteur en pharmacie et titulaire depuis quelques années maintenant de la Pharmacie LEON BLUM à Clermont-Ferrand, d'avoir accepté sans aucune hésitation de siéger dans mon jury. Je vous remercie grandement car c'est au cours de ces six mois de stage réalisés à vos côtés, que j'ai réellement pu commencer à connaître et à vivre la profession de pharmacien d'officine ; et ce dans de très bonnes conditions. Vous avez su m'accompagner et progressivement me faire prendre confiance en moi. J'ai beaucoup appris à vos côtés. Je tiens également à remercier l'équipe qui vous entoure, notamment **Sylvie** et **Carine**, pour leur bienveillance, leur soutien et leur bonne humeur.

Merci également à toute l'équipe de la **Pharmacie AMREIN** (Dallet-63) de m'avoir si bien accueilli et soutenu au cours de mes stages de 2e, 3e et 4e année. Ce fût un plaisir de vous avoir côtoyé et d'avoir développé mes connaissances au sein de votre officine.

Finalement, je tiens à remercier :

Mes parents, sans qui toutes ces études n'auraient pas été possibles. Vous m'avez toujours soutenu, notamment dans les moments de doute ; je vous savais avec moi, quel que soit mes choix pour mon avenir. Sachez que je vous suis extrêmement reconnaissant pour tous ces efforts consentis m'ayant permis d'évoluer dans les meilleures conditions. Ce fût long et pas toujours simple mais j'espère que vous pourrez être fier de votre fils. Cela fait très longtemps que je ne vous l'ai plus dit, mais je profite de ce paragraphe qui vous est dédié pour vous dire que je vous aime.

Gaëlle et **Hugo**, avec qui j'ai la chance de former une fratrie unie (malgré nos petites chamailleries d'enfance). J'ai toujours pu compter sur vous et vous savez que vous pouvez compter sur moi. Merci pour votre soutien.

Mes grands-parents pour tout ce que vous m'avez appris et tout ce que vous avez fait pour moi. Une grosse pensée pour toi, mamie Odette, tu as toujours été fière de moi et aujourd'hui tu le serais énormément. Tu me manques beaucoup.

Je remercie également tous les copains, de fac ou d'enfance, avec qui j'ai pu partager de très bons moments tout au long de mes études. Je pense en particulier à **Elsa**, **Mathilde**, **Clément**, **Céline**, **Guillaume**, **Mélanie**, **Aurélien**, **Noémie** et **Laura**. Mais aussi à toi, **Noémie**, qui, même avec la distance, a toujours été là pour moi, du début à la fin de ce travail, me soutenant sans cesse et n'hésitant pas à prendre de ton temps pour améliorer mon travail.

Table des matières

Introduction ……

Liste des abréviations ……..

Table des figures …….

1. La moelle osseuse : Physiopathologie et système HLA..... 10

1.1. Qu'est-ce que la moelle osseuse ? 10

1.1.1. Localisation et composition. 10

1.1.2. Cellules souches et hématopoïèse..... 13

1.1.3. Le système HLA 18

1.2. Les pathologies de la moelle osseuse..... 21

1.2.1. Indications de l'allogreffe de CSH 21

1.2.2. Objectifs de l'allogreffe de moelle osseuse 24

2. Le don de moelle osseuse 26

2.1. Historique : De la cellule souche à la transplantation de moelle..... 26

2.2. Différentes origines de CSH pour une nouvelle moelle. 28

2.3. Une alternative au don de moelle osseuse : le don de sang placentaire..... 30

2.4. Le donneur..... 34

2.4.1. Qui peut l'être ? 34

2.4.2. De l'inscription au prélèvement de la moelle 36

2.4.3. Quels modes de prélèvement ? 37

2.5. Le receveur 40

2.5.1. Préparation à la greffe 40

2.5.2. La greffe 42

2.5.3. Suivi post-greffe et possibles complications 43

3. Evolution du fichier des donneurs en Auvergne et enjeux du recrutement 45

3.1. Le Registre France Greffe de Moelle (RFGM) et ses connexions internationales... 45

3.1.1. Le RFGM : Registre national des donneurs volontaires de moelle osseuse. 45

3.1.2. Un registre national aux relations internationales. 46

3.2. Le fichier « donneurs » en région Auvergne 46

3.2.1. Fonctionnement du fichier au niveau régional 46

3.2.2. Evolution des chiffres en Auvergne 48

3.3. Enjeux du recrutement 51

3.4. Des idées reçues sur le don de moelle 54

4. Promotion du don de moelle osseuse : Moyens et place du pharmacien 56

4.1. Différents flux et outils pour mettre en lumière le don de moelle osseuse. 56

4.1.1. La promotion *via* les divers outils de communication. 56

4.1.2. La promotion par les journées de sensibilisation. 58

4.1.3. La semaine nationale de mobilisation pour le don de moelle : une semaine capitale. 59

4.2. Partenaires et rôle de l'officine 62

4.2.1. Agence de la Biomédecine et associations partenaires 62

4.2.2. La place du pharmacien d'officine et son rôle de santé publique. 64

Index des figures

Figure 1 *: Localisation de la moelle osseuse d'un fémur.*

Figure 2 *: Evolution de la MO entre un nouveau-né et un adulte.*

Figure 3 *: Différenciation et renouvellement de la cellule souche.*

Figure 4 *: Origine des cellules souches hématopoïétiques.*

Figure 5 *: Evolution de la localisation de l'hématopoïèse au cours du développement.*

Figure 6 *: L'hématopoïèse.*

Figure 7 *: Représentation des molécules HLA de classe I et de classe II.*

Figure 8 *: Représentation schématique de la région HLA sur le chromosome 6.*

Figure 9 *: Arbre généalogique de la transmission des gènes HLA.*

Figure 10 *: Exemple de compatibilité HLA 10/10 et 9/10 avec un donneur non-apparenté.*

Figure 11 *: Exemples de compatibilités HLA entre USP et receveur.*

Figure 12 *: Evolution du nombre total d'USP inscrits au fichier depuis 1999.*

Figure 13 *: Répartition des sources de prélèvement de CSH entre 2009 et 2018 pour les patients nationaux*

Figure 14 *: Prélèvement de moelle au niveau des crêtes iliaques postérieures.*

Figure 15 *: Prélèvement de cellules souches périphériques par aphérèse.*

Figure 16 *: Evolution du fichier national des donneurs de CSH de 1986 à 2017.*

Figure 17 *: Evolution des inscriptions sur le centre donneur de Clermont-Ferrand entre 2014 et 2019.*

Figure 18 *: Pourcentage d'inscription de donneurs de moelle par centre durant la période 2014-2019 en France.*

Figure 19 *: Evolution des inscriptions en Auvergne comparé à la moyenne nationale des centres français durant la période 2014-2019.*

Figure 20 *: Nombre d'inscriptions de patients nationaux et internationaux en attente de greffe par année de 2000 à 2017.*

Figure 21 *: Exemples d'affiches publiées par l'Agence de Biomédecine.*

Figure 22 *: Affiche créé par l'EGMOS à l'occasion de la 5e journée du don de moelle.*

Figure 23 *: Campagne d'affichage 2019 pour la 14e semaine de mobilisation pour le don de moelle osseuse.*

Figure 24 *: Parcours du bus promotionnel de l'ABM lors de la 14e semaine de mobilisation pour le don de moelle osseuse.*

Liste des abréviations

ABM : Agence de la Biomédecine

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ADOT : Association pour le Don d'Organes et de Tissus humains

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

CHU : Centre Hospitalier-Universitaire

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CPA : Cellule Présentatrice de l'Antigène

CSH : Cellule Souche Hématopoïétique

CSM : Cellule Souche Mésenchymateuse

DMSO : Diméthylsulfoxyde

DVMO : Donneur Volontaire de Moelle Osseuse

EFS : Etablissement Français du Sang

EGMOS : Entraide aux Greffés de Moelle Osseuse

EMDIS : European Marrow Donor Information System

GvH : Greffon *versus* Hôte

GvL : Greffon versus Leucémie

HLA : Human Leucocyte Antigen

ICT : Irradiation Corporelle Totale

IMC : Indice de Masse Corporelle

INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

LB : Lymphocyte B

LAL : Leucémie Lymphoïde Aigue

LAM : Leucémie Myéloïde Aigue

LT : Lymphocyte T

MO : Moelle Osseuse

RFGM : Registre France Greffe de Moelle

RFSP : Registre Français de Sang Placentaire

SFGM-TC : Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire

SMD : Syndrome Myélodysplasique

USP : Unité de Sang Placentaire

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

WMDA : World Marrow Donor Association

Introduction

Le don de cellules souches hématopoïétiques (CSH), également appelé don de moelle osseuse (MO), permet de remplacer le système hématopoïétique d'un malade par celui d'un donneur et représente la stratégie d'immunothérapie cellulaire la plus développée actuellement. Ce don est encore trop peu connu au sein de notre société. Pour le donneur volontaire, contrairement au don de sang, le don de moelle n'est au départ qu'une promesse de don, sous forme d'inscription sur un fichier informatique de donneurs. Ce n'est donc qu'en cas de compatibilité suffisante avec un malade que le donneur est sollicité.

Le malade ne présente en réalité qu'une chance sur un million d'être entièrement compatible avec un individu non apparenté, ce qui représente le principal frein à l'allogreffe de CSH. Ainsi, à l'échelle internationale, ce sont plus de 25 000 patients qui sont actuellement en attente d'une greffe malgré la présence des 33 millions de donneurs volontaires inscrits sur les registres internationaux au 31 décembre 2018. Le nombre de donneurs inscrits n'est donc pas suffisant. En Auvergne comme sur l'ensemble du territoire français, l'accent est donc mis sur la promotion du don avec pour objectif de développer le fichier des donneurs.

Au cours de cette thèse, nous étudierons donc l'évolution du fichier des donneurs volontaires ces dernières années en France, et plus particulièrement au niveau de l'ex-région Auvergne. Ainsi, nous verrons le travail réalisé par les différents partenaires de l'Agence de la Biomédecine (ABM) afin de promouvoir les nouvelles inscriptions. Finalement, nous nous questionnerons sur la place du pharmacien d'officine vis-à-vis de la promotion du don, étant donné son rôle d'acteur central de la santé publique.

1. La moelle osseuse : Physiopathologie et système HLA.

1.1. Qu'est-ce que la moelle osseuse ?

1.1.1. Localisation et composition.

La moelle osseuse est un organe hématopoïétique que l'on retrouve au sein de l'ensemble des os du corps humain et ce, à partir du stade fœtal, aux alentours du 4e mois de grossesse. Celle-ci a donc la particularité d'être dispersée dans l'organisme tout en présentant une certaine unité d'organisation formant ainsi **un seul et véritable organe**. Chez un adulte, elle représente 4 à 6% du poids corporel. Le tissu hématopoïétique de la moelle, siège de la production des diverses cellules sanguines à partir de CSH, se situe dans la partie spongieuse de nombreux territoires osseux. Notamment au niveau épiphysaire et métaphysaire supérieur des os longs (humérus, fémur, *etc*.) mais surtout à l'intérieur d'os plats tels que le sternum, les os de la base du crâne, les os du bassin, les maxillaires et les côtes. Ce sont ces derniers qui vont être les plus importants car la moelle osseuse y gardera son activité hématopoïétique tout au long de la vie. A l'inverse, l'activité médullaire des os longs diminuera progressivement jusqu'à devenir inactive vers l'âge de 20-25ans. Ainsi, lors d'un don de moelle osseuse, si le mode de prélèvement choisi est la ponction, celle-ci sera réalisée dans l'os iliaque du bassin qui possède une moelle productive tout en étant la plus accessible (1).

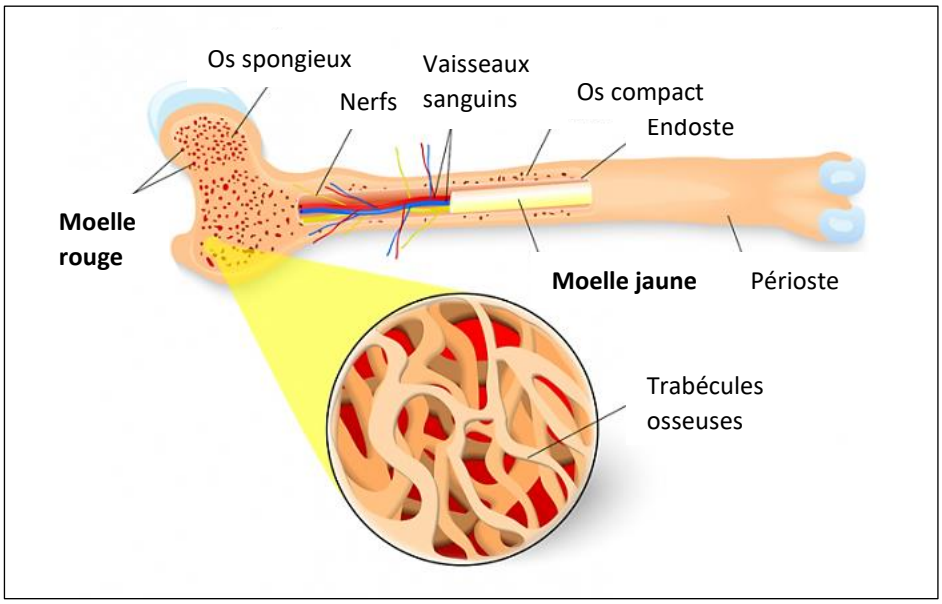

Figure 1 : Localisation de la moelle osseuse d'un fémur (2)

Cette moelle osseuse est un organe complexe composé d'une part, de **cellules hématopoïétiques,** mais surtout et en grande partie, de **cellules stromales** et de **vaisseaux sanguins**. La répartition de chaque élément au sein de celle-ci varie d'un individu à l'autre (selon l'âge ou le sexe notamment) mais également d'un os à l'autre chez un même individu (1,3).

On différencie alors deux types de moelle (1,3) :

- La **moelle jaune**, riche en adipocytes (environ 95% de sa composition), présentant un rôle structural ainsi qu'un rôle de réserve énergétique.
- La **moelle rouge**, très vascularisée, contenant les niches hématopoïétiques dans lesquelles se trouvent les CSH. Concernant le don de moelle osseuse, ce sont ces cellules qui sont recherchées et nous allons donc, au cours de ce travail, nous intéresser à cette partie de la moelle et aux cellules qui la compose.

Concernant la proportion de ces deux types médullaires, il existe une évolution physiologique liée à l'âge. Chez le nouveau-né et jusqu'à l'âge de 4 ans, la quasi-totalité de la moelle osseuse est de type hématopoïétique. Il y a ensuite une conversion progressive de la moelle rouge vers la moelle jaune au cours de la vie qui est très marquée au niveau périphérique (mains, pieds, membres supérieurs et inférieurs).

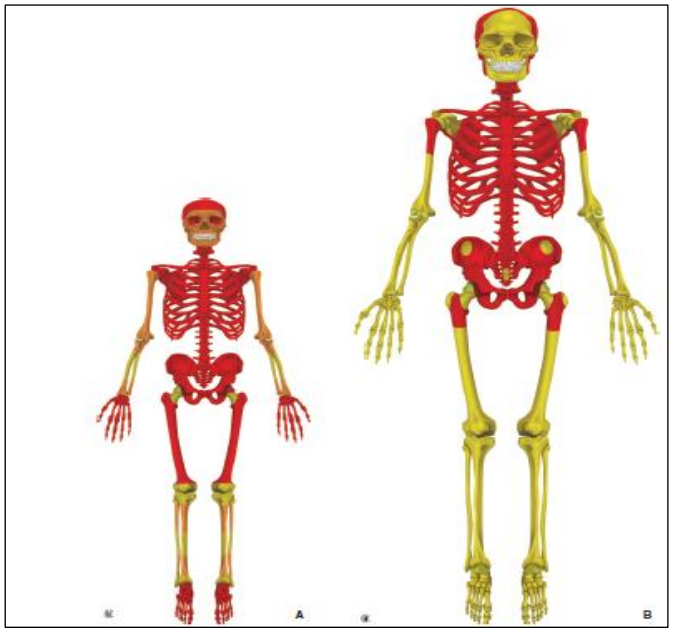

Figure 2 : Evolution de la MO entre un nouveau-né et un adulte (3).

Vers l'âge de 25 ans s'établie la distribution médullaire type de l'adulte qui n'évoluera que très peu par la suite. En effet, en vieillissant, la **conversion médullaire** vers la moelle jaune sera très éparse et se fera sous forme d'îlots adipocytaires au sein de la moelle rouge (1,3).

La moelle rouge est constituée de différents tissus, à savoir (1,4) :

- Le **stroma médullaire** qui est un micro-environnement adapté à l'évolution des cellules souches. Il forme un tissu de soutien très organisé grâce à l'association de divers types cellulaires (cellules endothéliales, nerveuses et mésenchymateuses, mais aussi fibroblastes, ostéoblastes et adipocytes). Ces derniers entourent et forment les niches adhésives où sont logées les cellules souches. Les cellules stromales ont la capacité de produire des facteurs de croissance (interleukines, G-CSF, GM-CSF, cytokines, *etc*.) et des molécules d'adhésion (sélectines, intégrines, VCAM-1, VLA-4, *etc*.) permettant notamment d'activer ou d'inhiber la production de nouvelles cellules. Celles-ci sont donc indispensables à l'hématopoïèse et de fait, l'apparition du stroma médullaire précède toujours la mise en place du tissu hématopoïétique.
  Le stroma médullaire est également composé d'une matrice extra-cellulaire à base notamment de collagène, de fibronectine et de protéoglycanes. Ces molécules synthétisées par les cellules stromales ont un rôle structural et vont ainsi donner l'architecture de la moelle. Enfin, on trouve des molécules ayant un rôle de signalisation cellulaire comme par exemple les cytokines.

- Le **réseau vasculaire** qui va permettre les échanges entre la moelle osseuse et le sang circulant avec d'une part, l'introduction de facteurs de croissance et de cellules souches dans la moelle, et d'autres part, la libération dans le sang des cellules matures. Au sein de la moelle, la vascularisation se fait via les sinusoïdes contournés ayant un diamètre de 50-75 µm et au travers desquels sont réalisés les échanges. Le sang enrichi des nouvelles cellules libérées par la moelle est ensuite éjecté dans les veines émergentes de l'os.

- Le **tissu hématopoïétique** qui est représenté par l'ensemble des stades des lignées cellulaires que l'on retrouvera par la suite au niveau du sang circulant : lymphoïdes, myéloïdes, érythroblastiques et mégacaryocytaires. Dans la moelle osseuse, toutes ces cellules cohabitent et il n'y a pas de séparation physique entre les différents stades et

les différentes lignées. Cependant, elles ne sont pas dispersées de façon aléatoire. En effet, selon le type cellulaire, elles vont avoir des liens favorisés avec certaines structures médullaires. On retrouve ainsi plus de cellules souches et de cellules en cours de prolifération à proximité de l'endoste et de l'endothélium qui stimulent leur prolifération. A l'inverse, les stades de maturation des cellules produites sont retrouvés en plus grande quantité dans les autres compartiments médullaires.

1.1.2. Cellules souches et hématopoïèse

Une cellule souche est une cellule indifférenciée possédant des capacités très particulières. En effet, elle est capable de générer par différenciation cellulaire de nouvelles cellules spécialisées tout en produisant en parallèle, une nouvelle cellule souche. Cela permet de maintenir le stock de celles-ci durant toute la vie de l'individu. C'est un mécanisme de **division asymétrique**. Ainsi, la **différenciation** et l'**auto-renouvellement** sont les propriétés qui définissent une cellule souche (5,6).

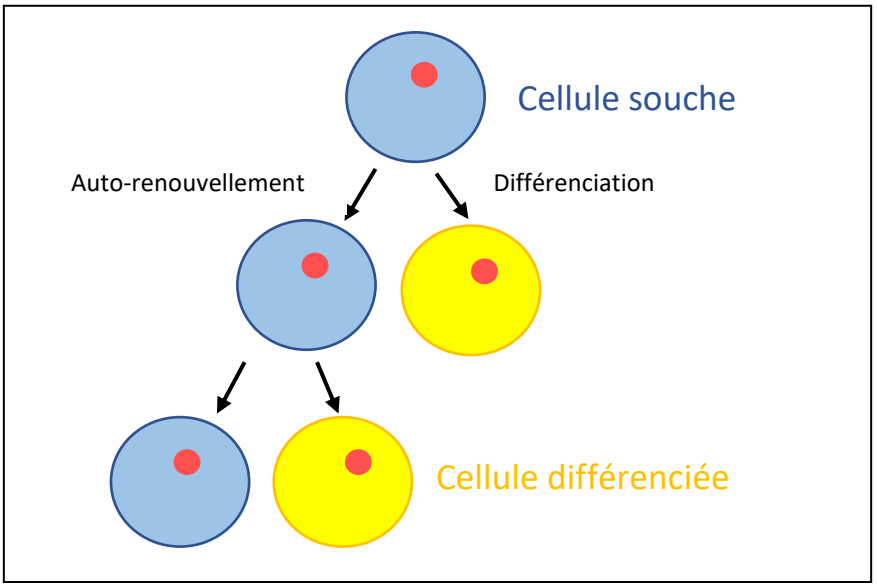

Figure 3 : Différenciation et renouvellement de la cellule souche.

Les cellules souches sont à l'origine de toutes les cellules de l'organisme mais il n'en persiste que très peu à l'âge adulte. Une fois le développement arrivé à son terme, ces cellules perdent leur totipotence et sont par la suite destinées à engendrer seulement quelques types cellulaires. Les cellules souches sont alors nichées dans différents organes de l'organisme.

Parmi celles-ci, on retrouve les cellules souches hématopoïétiques qui sont à l'origine de tous les éléments figurés du sang, *via* un processus progressif de différenciation appelé « hématopoïèse ». Chez l'adulte, on trouve une forte proportion des CSH dans la moelle osseuse mais on en retrouve également une faible quantité dans le sang circulant (10 à 100 fois moins) : ce sont les cellules souches périphériques. On en retrouve également en moindre quantité à la naissance dans le sang de cordon ombilical.

Les CSH proviennent toutes de cellules que l'on retrouve dans le sac vitellin au stade embryonnaire et dérivant du mésoderme : les **hémangioblastes**. Par la suite, une fois la circulation sanguine développée chez l'embryon, une seconde étape se met en place durant laquelle les CSH migrent vers le foie qui devient alors le principal foyer hématopoïétique. En parallèle, il a été relevé la présence en plus faible quantité de cellules souches dans la rate. Enfin, vers le 3e – 4e mois de grossesse, les CSH et les progéniteurs vont prendre leur place définitive dans la moelle osseuse où l'activité va se développer jusqu'à devenir prédominante en fin de grossesse. A la naissance, la moelle osseuse devient le siège quasi-exclusif de l'hématopoïèse (5,6).

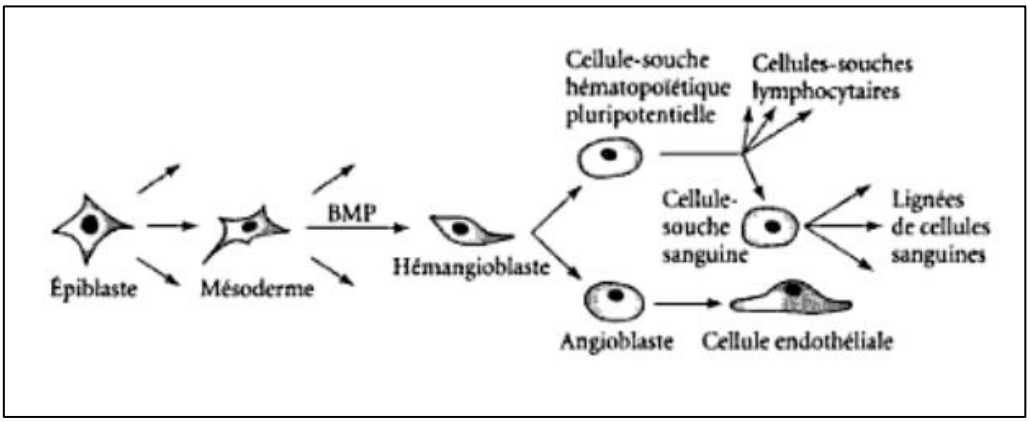

Figure 4 : Origine des cellules souches hématopoïétiques.

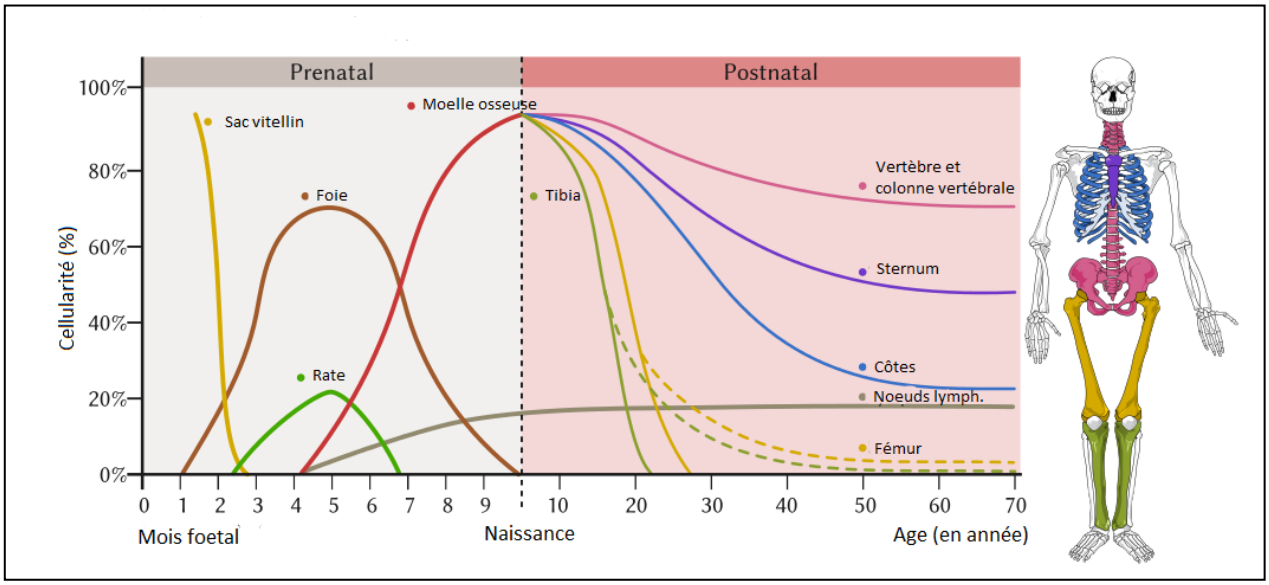

Figure 5 : Evolution de la localisation de l'hématopoïèse au cours du développement (7).

Au sein de la moelle osseuse, il existe deux types de cellules souches (4,6) :

- Les **cellules souches mésenchymateuses** (CSM) qui sont des cellules souches tissulaires et multipotentes. Elles se différencient notamment en ostéoblastes (cellules à l'origine de la formation de la matrice osseuse), en chondroblastes (cellules permettant la formation du cartilage), en adipocytes (cellules formant le tissu adipeux) et produisent donc certaines cellules du stroma médullaire. Leur rôle est donc très important dans la régulation et le soutien de l'hématopoïèse.

- Les **cellules souches hématopoïétiques** qui sont elles aussi multipotentes et essentiellement tissulaire. Elles sont à l'origine de toutes les cellules du sang (hématies, plaquettes, lymphocytes, polynucléaires, *etc.*) mais sont peu nombreuses dans l'organisme. Cela correspond à 1 cellule sur 10^6 cellules de la moelle. Elles présentent un marqueur particulier qui est un antigène de surface caractéristique des CSH : le CD34.

L'hématopoïèse correspond donc à l'ensemble des mécanismes de production des cellules sanguines à partir des CSH. Hormis en situation pathologique, ce processus a lieu de façon continu à l'intérieur de la moelle hématopoïétique permettant à de nouvelles cellules de passer dans le sang circulant afin de maintenir une certaine concentration de celles-ci.

L'hématopoïèse débute par une étape de différenciation suite à laquelle les cellules filles générées prennent le nom de « **progéniteurs** »**.** Cela se déclenche sous l'influence de facteurs stimulants tels que les chimiokines et les cytokines. A ce stade-là, la cellule souche s'est différenciée :

- Soit vers la **lignée lymphoïde**, le progéniteur se nommera alors CFU-L et sera à l'origine des lymphocytes T (LT), des lymphocytes B (LB) et des cellules NK.
- Soit vers la **lignée myéloïde**, le progéniteur se nommera alors CFU-GEMM et sera à l'origine des autres cellules sanguines à savoir les hématies, les plaquettes, les granulocytes et les monocytes.

Les progéniteurs ne sont pas encore identifiables morphologiquement, ils se différencient progressivement et perdent alors leur capacité d'auto-renouvellement. La cellule CFU-GEMM évolue alors en progéniteur spécifique d'une seule lignée (par exemple CFU-E pour les hématies). L'orientation vers une lignée est très étroitement contrôlée. En effet, elle est dépendante de signaux externes à la CSH qui vont venir interagir avec elle et entrainer une modulation des facteurs de transcriptions. On note également que chaque stade est marqué par l'acquisition de nouveaux marqueurs spécifiques de sa lignée. Cela va permettre aux cellules d'échanger avec leur environnement et les chercheurs vont l'utiliser afin d'identifier et d'isoler chaque stade d'évolution d'une cellule en cours d'hématopoïèse.

Ces progéniteurs, à la suite de plusieurs divisions et différenciations, permettent d'obtenir les cellules dites « **précurseurs** » qui représentent le stade de maturation suivant. Les précurseurs sont maintenant polymorphes et donc identifiables par leur morphologie. Ils se différencient suivant la lignée à laquelle ils se destinent. Ces cellules vont progressivement devenir des **cellules matures** qui, par diabase, passerons de la moelle vers le sang. Certaines de ces cellules finiront leur maturation dans la circulation sanguine ou au sein d'autres organes.

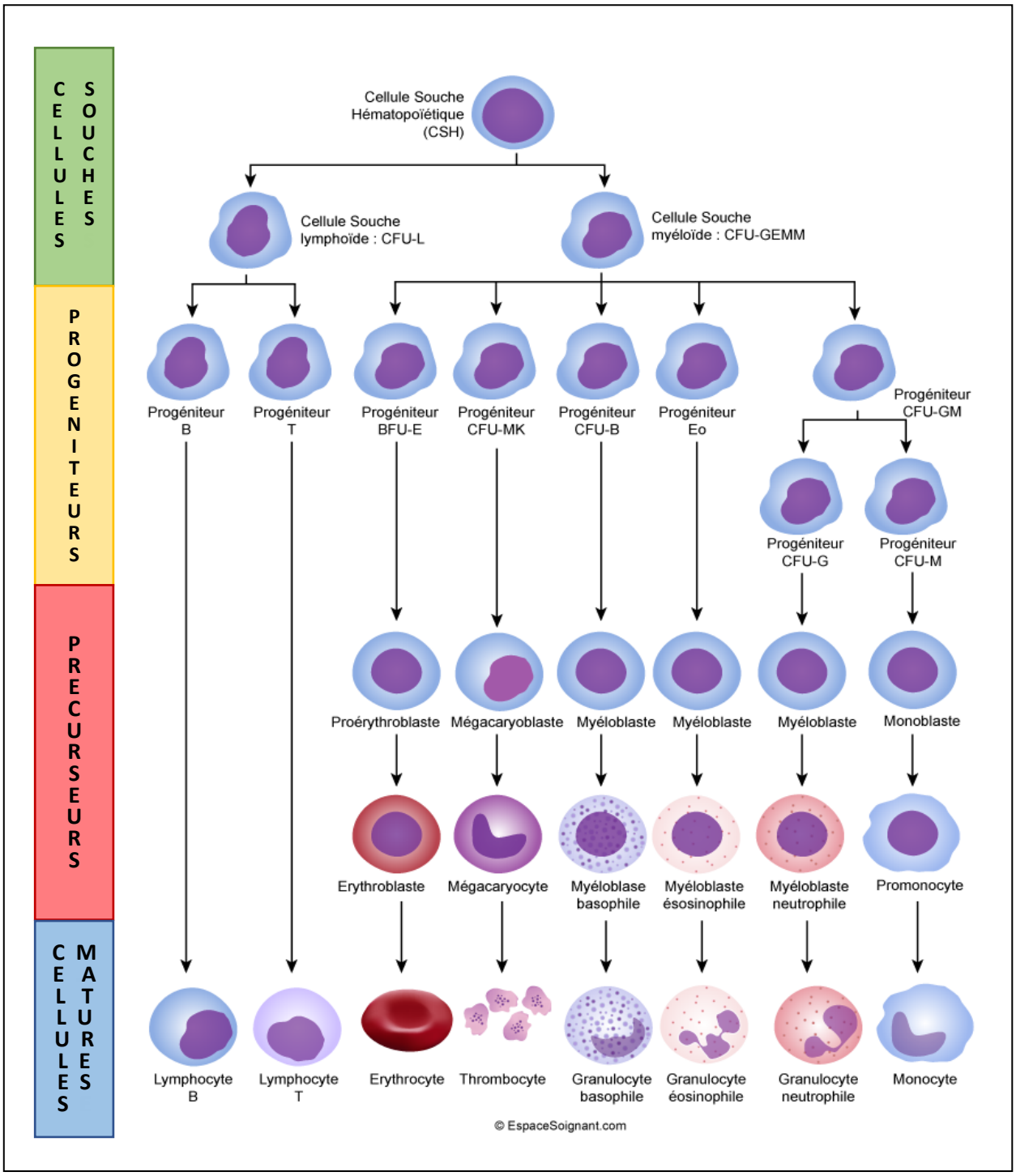

Figure 6 : L'hématopoïèse (8).

Tout ce processus permet la production et le remplacement de cellules indispensables au bon fonctionnement du corps humain. Ce sont :

- ✓ Les **hématies** (ou « globules rouges ») permettant les échanges gazeux de l'organisme. Cela correspond au transport de dioxygène depuis les poumons vers les organes mais aussi du dioxyde de carbone éliminé par les organes vers les poumons.

- ✓ Les **plaquettes** jouant un rôle majeur dans l'hémostase primaire et donc l'arrêt du saignement en cas de brèche vasculaire.
- ✓ Les **leucocytes** (ou « globules blancs ») composés notamment :
    - Des **polynucléaires neutrophiles** qui ont une activité anti-infectieuse non spécifique dont une action de type antibactérienne importante.
    - Des **polynucléaires éosinophiles** dont l'action immunitaire va être ciblée sur la réaction allergique et la défense antiparasitaire.
    - Des **polynucléaires basophiles** qui sont des cellules de l'immunité que l'on retrouve dans les réactions allergiques.
    - Des **monocytes** qui vont rapidement passer dans les tissus où elles auront une action immunitaire en se transformant en macrophages ou cellules dendritiques suivant la localisation.
    - Les **lymphocytes (B et T)** qui ont un rôle majeur dans l'immunité acquise (cellulaire et humorale) grâce notamment à la synthèse des anticorps spécifiques d'antigènes par les lymphocytes B (6,9) et à l'activité cytotoxique des lymphocytes T.

1.1.3. Le système HLA

Il existe en immunologie humaine des antigènes particuliers qui composent le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), responsable de la présentation antigénique aux lymphocytes T. Ce sont des molécules appelées **antigènes des leucocytes humains (HLA)** découvertes par le professeur français Jean DAUSSET en 1958. Ces molécules, les plus polymorphes entre deux individus, jouent un rôle majeur concernant le don de CSH puisque le succès de la greffe dépend fortement de la compatibilité entre les molécules HLA du donneur et du receveur. L'ensemble de ces molécules sont des hétérodimères codés par des gènes de la région HLA du chromosome 6. Elles possèdent une structure tridimensionnelle identique quel que soit leur classe et sont constituées de trois régions : intracellulaire, transmembranaire et extracellulaire (10).

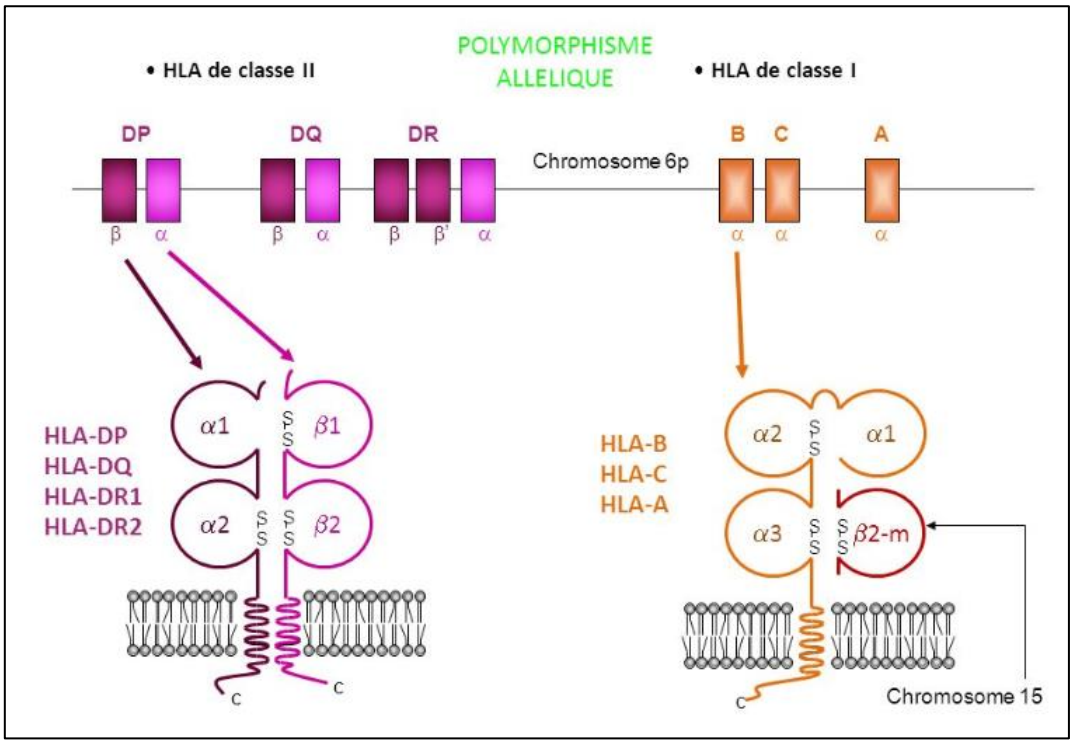

Figure 7 : Représentation des molécules HLA de classe I et de classe II (10).

Il existe deux classes majeures de molécules HLA dites « classiques » prises en compte pour évaluer la compatibilité entre un donneur et un receveur :

- Les molécules HLA de classe I : **HLA-A**, **HLA-B**, et **HLA-C**. On les retrouve sur toutes les cellules nucléées de l'organisme. Elles possèdent un site de fixation de l'antigène qui, une fois fixé, pourra être présenté aux lymphocytes T CD8+ cytotoxiques afin de détruire la cellule considérée comme ne faisant pas parti du « soi » ou « dangereuse ».

- Les molécules HLA de classe II : **HLA-DP**, **HLA-DQ**, **HLA-DR**. On ne les retrouve pas sur toutes les cellules puisqu'elles sont uniquement présentes sur les cellules présentatrices de l'antigène (CPA) : les monocytes, les cellules dendritiques, les macrophages et les lymphocytes B. Leur rôle sera de présenter l'antigène aux lymphocytes T CD4+ qui, à leur tour, stimuleront la prolifération des lymphocytes B et donc la production d'anticorps (10), mais également les lymphocytes T CD8 cytotoxiques.

Il arrive que l'antigène présenté par les molécules HLA aux lymphocytes T soit un peptide faisant parti du « soi » et il n'y a donc pas lieu d'engendrer une réponse immunitaire. Les

lymphocytes T sont donc conçus de façon à être tolérants aux complexes HLA-peptides du « soi ». Cependant, en cas de greffe HLA-incompatible, les molécules HLA du receveur présentent aux lymphocytes T provenant du donneur des peptides du « soi ». Or, ces lymphocytes T ne sont pas tolérants vis-à-vis des cellules du receveur, provoquant alors la réaction du greffon contre l'hôte. Ce phénomène est appelé **GvH (Greffon versus Hôte)** et peut être létal pour le patient. C'est donc dans le but d'éviter un rejet de la greffe que l'on recherche un donneur présentant une identité génétique du système HLA la plus proche possible de celle du receveur.

Au niveau génétique, le système HLA est le système le plus polymorphe du génome humain avec **plus de 15000 allèles différents** décrits à ce jour, entraînant ainsi un très grand nombre de combinaisons possibles pour les molécules dérivant de ce système. Les gènes codant les molécules HLA sont tous regroupés sur la position p21.3 du chromosome 6, elle-même divisé en 3 régions. Les régions 1 et 2 correspondantes aux deux classes de molécules présentées ci-dessus (HLA-A, B, C et DP, DQ, DR).

- ⇨ La région 1 comprend les 3 gènes A, B et C codant pour l'unique chaîne α des molécules HLA classiques de classe I ; Cette chaîne α est associée à une molécule de β2-microglobuline, invariante, et codée par un gène du chromosome 15.
- ⇨ La région 2 est composée de 6 gènes classiques (DPA1, DPB1 – DQA1, DQB1 – DRA, DRB1) et de 3 gènes facultatifs (DRB3, DRB4, DRB5). Sachant que les gènes A génèrent les chaîne α et les gènes B génèrent les chaînes β des molécules HLA de classe II.

Il existe une troisième région au sein du système HLA, mais celle-ci est constituée de gènes très peu polymorphes, n'intervenant pas dans la présentation d'antigènes.

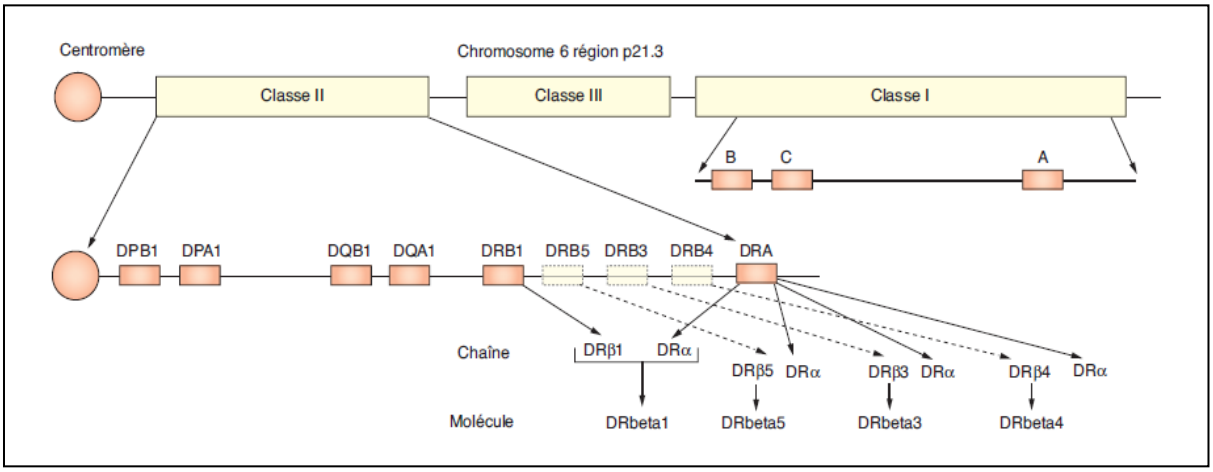

Figure 8 : Représentation schématique de la région HLA sur le chromosome 6 (10).

Ainsi chaque être humain est défini par une configuration très spécifique de gènes HLA et il est très rare que deux individus non apparentés possèdent une combinaison totalement identique. *A contrario*, étant donné que les différents allèles sont hérités des deux parents (un haplotype de la mère et un haplotype du père), il existe une probabilité sur quatre de trouver un individu entièrement HLA-compatible au sein d'une fratrie.

1.2. Les pathologies de la moelle osseuse

1.2.1. Indications de l'allogreffe de CSH

L'allogreffe de moelle osseuse est un acte médical auquel les médecins peuvent avoir recours dans le traitement de nombreuses hémopathies et pathologies de la moelle. On estime que chaque année en France, environ 2000 patients ont besoin d'une greffe allogénique de moelle osseuse (12). Ce sont pour une grande majorité des cas des pathologies malignes (environ 90% des cas).

Les pathologies malignes dont le traitement nécessite fréquemment une greffe de CSH sont des cancers du sang présentant un stade évolué et ayant résisté à d'autres thérapeutiques telles que des chimiothérapies. On retrouve parmi ces pathologies malignes (13) :

- **Les leucémies** qui sont les principales indications d'allogreffes de moelle. Ce sont des hémopathies malignes causées par la transformation des progéniteurs hématopoïétiques en cellules cancéreuses.

    - Les leucémies aiguës représentent environ 50% des allogreffes de moelle réalisées. Elles touchent toutes les classes d'âges mais surtout les personnes âgées et les enfants. Ce sont des cancers des leucocytes pouvant atteindre toutes les lignées immunitaires produites dans la moelle. Soit les cellules lymphoïdes et ce sera alors une **leucémie lymphoïde aigue (LAL)**, soit les cellules myéloïdes et ce sera une **leucémie myéloïde aigue (LAM)**. Dans ces cas-là, la greffe n'est pas le traitement de première ligne, elle vient en complément d'une chimiothérapie dans les cas plus sévères ou en cas de rechute. En effet, dans la stratégie thérapeutique, il existe une première phase dite d'induction pour laquelle une chimiothérapie est administrée au patient

afin d'obtenir une rémission complète. Vient ensuite la phase dite de consolidation pouvant comporter une greffe de CSH (14,15).

- **Les syndromes myélodysplasiques (SMD)** : ce sont des hémopathies acquises de la CSH aboutissant à un défaut de production des cellules matures et par conséquent à des cytopénies au niveau de la circulation sanguine. Le traitement sera choisi en fonction de l'évaluation du risque de la maladie défini par le score IPSS : l'allogreffe de CSH est le seul traitement curatif pouvant être sélectionné pour les SMD de haut risque (score IPSS > 1). Celle-ci peut être précédé d'une chimiothérapie mêlant généralement anthracyclines et cytarabine dans le but d'obtenir un taux de blaste inférieur à 5% nécessaire pour débuter la greffe (16).

- **Les lymphomes** : cancers de la lignée lymphoïde pouvant présentés différentes formes plus ou moins sévères. On retrouve parmi ceux-ci les lymphomes de Hodgkin ou non-Hodgkiniens dont les stades avancés de la maladie peuvent nécessiter une chimiothérapie suivie d'une greffe de moelle osseuse. Cette thérapeutique est généralement choisie en cas de rechute et de résistance à des traitements de première intention de type chimiothérapie, immunothérapie et radiothérapie (17).

D'autres pathologies non-malignes peuvent être à l'origine d'un trouble du fonctionnement de la moelle osseuse. Parmi celles-ci, certaines peuvent être traitées *via* une greffe de nouvelles cellules souches provenant d'un donneur HLA-compatible :

- **L'aplasie médullaire**, une maladie rare non maligne touchant les CSH et provoquant une atteinte du fonctionnement de la MO. Celle-ci induit un déficit de production des diverses cellules sanguines appelé « pancytopénie ». Ainsi, chez le malade, cette pathologie d'origine plus ou moins connue sera possiblement responsable d'anémie, de syndrome hémorragique et de diverses infections. Cela peut être une aplasie acquise de cause médicamenteuse, toxique, virale etc. ou bien, plus rarement, une aplasie idiopathique. En fonction de différents critères tels que l'âge et l'existence de donneur compatible, le médecin aura le choix entre le traitement immunosuppresseur (généralement ciclosporine et sérum anti-lymphocytaire) et la greffe de MO. La greffe

présente de bons résultats pour cette indication, elle est par conséquent le traitement de référence chez le sujet jeune (14,18).

- **L'anémie de Fanconi,** une maladie rare d'ordre génétique touchant 1 personne sur 300000 en France. Celle-ci est notamment à l'origine de la petite taille du malade, de malformations et d'une insuffisance médullaire conduisant à une pancytopénie apparaissant généralement dans les dix premières années de vie du malade. Le patient fait ainsi l'objet d'un suivi hématologique régulier mais le seul traitement curatif pour cette pathologie repose sur l'allogreffe de CSH. On recommande l'allogreffe lorsque les besoins transfusionnels deviennent trop fréquents (14,19).

- Des pathologies congénitales telles que les **déficits immunitaires combinés sévères du nourrisson** touchant 1/200000 nouveau-nés et se manifestant par des infections et des troubles digestifs à répétition peu de temps après la naissance. Ces pathologies pouvant prendre différentes formes touchent essentiellement les lymphocytes T, totalement absents, mais aussi les lymphocytes B et NK dont la production et le fonctionnement sont perturbés. Le diagnostic est posé très jeune et les enfants sont d'abord isolé dans un environnement protégé (« enfant bulle »). Par la suite, le traitement curatif choisi est très souvent l'allogreffe de CSH, technique ayant prouvé son efficacité sur le long terme dans cette indication (14,20).

- Plus rarement, la greffe de MO peut être la thérapeutique choisie pour le traitement d'autres maladies héréditaires telles que la **drépanocytose**, caractérisée par une anomalie de la formation des GR ou la **béta-thalassémie**, touchant plus précisément la synthèse de l'hémoglobine. La transplantation des CSH est alors réservée aux formes les plus sévères et représente la seule thérapeutique à visée curative (14).

- En cas d'**irradiation accidentelle** ayant entraîné une aplasie médullaire, une personne peut bénéficier d'une greffe de MO pour régénérer le pool de CSH dans sa moelle osseuse.

1.2.2. Objectifs de l'allogreffe de moelle osseuse

Que ce soit destiné au traitement de pathologies cancéreuses malignes, de déficits immunitaires ou d'hémoglobinopathies, le choix de l'allogreffe de CSH est le choix d'une thérapeutique curative visant, en ce qui concerne les pathologies cancéreuses de la moelle, à éradiquer une maladie maligne clonale par immunothérapie, et dans l'ensemble des cas, à remplacer la moelle osseuse atteinte par une moelle osseuse saine.

Pour cela, il faut que le corps du patient soit conditionné à recevoir des cellules « étrangères » aux siennes et cela afin d'atténuer au maximum le risque de rejet du greffon. Le patient va donc se voir administrer un conditionnement précédant la greffe, celui-ci pouvant être myéloablatif ou non en fonction de la pathologie à traiter et des caractéristiques propres au receveur tels que son âge ou ses traitement parallèles.
Le conditionnement myéloablatif correspond généralement à l'administration d'une chimiothérapie pouvant être, si nécessaire, associée à une irradiation corporelle dans le but d'obtenir :

- L'immunosuppression de l'hôte afin de faciliter la prise du greffon et diminuer le risque de rejet.
- La destruction des CSH de l'hôte visant à supprimer d'éventuelles cellules tumorales.

Dans le cas du conditionnement non-myéloablatif, plus fréquemment choisi ces dernières années pour les pathologies cancéreuses de la moelle, on ne procède pas à l'administration d'une chimiothérapie mais uniquement à un traitement immunosuppresseur afin de faciliter l'acceptation du greffon (21). Ce seront ensuite les nouvelles cellules immunitaires produites par le greffon qui agiront par immunothérapie contre les cellules tumorales du patient grâce à l'effet nommé **Greffon versus Leucémie (GvL)** et correspondant à la réaction du greffon contre la maladie. L'effet GvL provient des lymphocytes T dérivés du donneur capables de reconnaître des peptides provenant de cellules tumorales et ainsi de les rejeter. Il est établi que la greffe de CSH possède un effet antitumoral direct. Les meilleures cibles à ce jour étant les patients atteints de leucémies myéloïdes et lymphoïdes aigues ou de myélodysplasies.

Cependant, il persiste une problématique provenant du fait que la réaction GvL est généralement associée à l'effet GvH provenant également des lymphocytes T du donneur et à l'origine de nombreux attaques de l'hôte. L'objectif pour le traitement de ces pathologies malignes est donc de promouvoir l'effet GvL tout en minimisant le risque de réaction du greffon contre l'hôte. De nombreuses stratégies ont été testées lors d'études pré-cliniques puis d'études cliniques sur l'Homme. Celles-ci ont permis de mettre en évidence un effet bénéfique sur la GvL provenant de l'injection en post-greffe de lymphocyte T ou de cellules NK issus du donneur allogénique initial. Après transplantation, celles-ci contribuent à moduler l'effet GvL sans induire d'effet GvH, et permettent donc de prévenir la rechute éventuelle (22).

L'objectif final étant de permettre aux nouvelles CSH injectées chez le receveur de régénérer sa moelle osseuse dans un environnement sain et dans lequel le risque de réaction du système immunitaire contre des cellules du « non soi » est réduit au minimum.

2. Le don de moelle osseuse

2.1. Historique : De la cellule souche à la transplantation de moelle

La greffe de CSH est une technique médicale très récente à l'échelle de la médecine. En effet, le principe de cellule souche n'est connu que depuis un peu plus d'un siècle et la technique d'allogreffe de moelle osseuse ne date que des années 1950. A partir de cette période-là, la greffe de cellule souche n'a cessé d'évoluer jusqu'à devenir, de nos jours, un standard de la médecine. Nous allons voir ici les principales découvertes ayant permis d'acquérir les connaissances actuelles sur les CSH et leur transplantation dans le traitement de certaines pathologies :

- ✓ **1908** : Le terme de « cellule souche » est proposé pour la première fois par le scientifique russe Alexander MAKSIMOV lors d'un congrès d'hématologie à Berlin. Il émet alors l'hypothèse de l'existence des cellules souches hématopoïétique (23).

- ✓ **1956** : Le chercheur BARNES et son équipe rapportent avoir traité une souris via une greffe de moelle osseuse après lui avoir fait subir une dose de rayonnements supralétale (24).

- ✓ **1957-1958** : Durant cette période ont lieu les premières greffes de moelle osseuse réalisées chez l'homme, avec plus ou moins de réussite. Celles-ci sont réalisées en France par le Dr Georges MATHE et aux Etats-Unis par le Dr Edward DONALL THOMAS. Ces premières allogreffes sont réalisées sur des physiciens ayant subi des irradiations lors d'un accident de réacteur nucléaire en Yougoslavie. E. DONALL THOMAS recevra un prix Nobel de Médecine en 1990 pour ses recherches pré-cliniques et cliniques concernant la transplantation de moelle osseuse (25,26).

- ✓ **1958** : Le professeur Jean DAUSSET décrit pour la première fois le système HLA. Une découverte pour laquelle il recevra le prix Nobel de Médecine en 1980 avec deux de ses confrères (BENACERRAF et SNELL). Cette découverte marque une grande avancée dans la lutte contre les rejets de greffe (10).

- ✓ **1961** : Les chercheurs canadiens James TILL et Ernest McCULLOCH constatent chez la souris, au niveau de la rate, la présence de cellules à l'origine de plusieurs lignées cellulaires. Cellules qu'ils arrivent à transplanter d'une souris à l'autre. Les deux scientifiques publient dans une revue scientifique la preuve scientifique de l'existence des cellules souches (6).

- ✓ **1968** : GATTI et son équipe réussissent la première greffe allogénique de CSH sur un enfant présentant une immunodéficience combinée sévère et cela à partir de la moelle osseuse d'un membre de sa fratrie avec lequel l'enfant est HLA-compatible (23).

- ✓ **1969** : Le docteur en pharmacie Maurice MAGNIEZ, avec l'aide du Pr. Jean DAUSSET, crée l'association qui se nomme maintenant « France ADOT » dans le but de promouvoir le don d'organes et de tissus humains auprès de la population (27).

- ✓ **1974** : Découverte de cellules souches hématopoïétiques dans le sang de cordon ombilical par le Dr. KNUDTZON (28).

- ✓ **1979** : Les recherches concernant la compatibilité HLA entre un donneur et un receveur ne présentant aucun lien familial aboutissent à la première greffe phéno-identique dans le cadre d'une leucémie aigüe (24).

- ✓ **1986** : Mise en place du registre français des donneurs volontaires de moelle osseuse par les professeurs Jean DAUSSET et Jean BERNARD, géré depuis 2006 par l'Agence de Biomédecine (ABM) (29).

- ✓ **1988** : Première greffe de CSH issues de sang de cordon réalisée en France par le Dr. GLUCKMAN chez un enfant atteint de l'anémie de Fanconi (30,31).

- ✓ **2005** : Création de l'Agence de la Biomédecine prévue par la loi de Bioéthique de 2004. Elle gère à présent les recherches liées à la procréation, l'embryologie et la génétique ainsi que les divers types de greffes (32).

2.2. Différentes origines de CSH pour une nouvelle moelle.

Toutes ces années d'évolutions techniques ont permis de réaliser des greffes de cellules souches provenant de sources diverses. Ainsi, actuellement, lorsqu'une greffe est nécessaire, le médecin greffeur choisira l'origine de cellules souches promettant la meilleure chance de réussite. Et c'est en premier lieu au sein de la fratrie que l'on prospecte pour trouver le donneur. On obtiendrait alors une **greffe géno-identique**, c'est-à-dire avec les 12 gènes HLA « classiques » identiques (greffe 12/12). L'un des avantages majeurs de cette greffe géno-identique est que les autres molécules HLA dîtes « non classiques » (molécules non abordées au cours de ce travail) sont également partagées entre le donneur et le receveur. En effet, le patient et le donneur auront tous les deux reçus le même haplotype de leur père et de leur mère parmi les deux présents chez chacun d'entre eux. Dans le cas où le donneur est un vrai jumeau du malade, la greffe est alors semblable aux greffes autologues (c'est-à-dire du patient pour lui-même) et elle est dite « **syngénique** ».

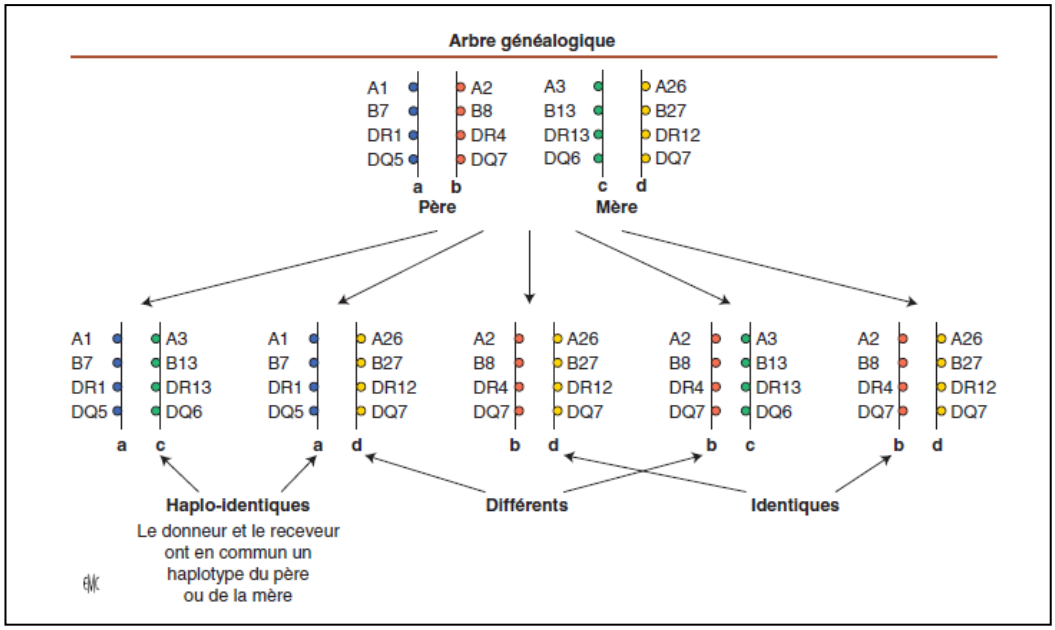

Figure 9 : Arbre généalogique de la transmission des gènes HLA. (10)

Durant de nombreuses années, l'allogreffe géno-identique fût la seule greffe de CSH pratiquée. Or de nos jours, si jamais celle-ci s'avère impossible du fait de l'incompatibilité avec des frères et sœurs ou du fait de l'absence de fratrie, il est possible de comparer le séquençage HLA du patient avec ceux des donneurs non-apparentés inscrits sur le registre des donneurs

volontaires de moelle osseuse. On parle alors d'une **greffe phéno-identique** et il n'y a alors qu'1 chance sur 1 000 000 pour que ces deux individus non-apparentés soient compatibles sur les 5 gènes recherchés. On recherche donc en premier lieu un donneur volontaire phéno-identique 10/10 c'est-à-dire identique pour les dix allèles des 5 gènes HLA-A, -B, -C, -DRB1 et DQB1. Si la base de données ne révèle aucun donneur compatible 10/10 et qu'il n'existe pas d'alternative thérapeutique, on peut alors rechercher un donneur présentant une faible incompatibilité avec un **mismatch HLA : on parle alors de donneur HLA 9/10**. Ce type de greffe diminue légèrement les chances de survies du patient de 10% comparativement à une greffe 10/10 mais dans certains cas d'urgence, il peut s'agir de la seule alternative thérapeutique (10,12).

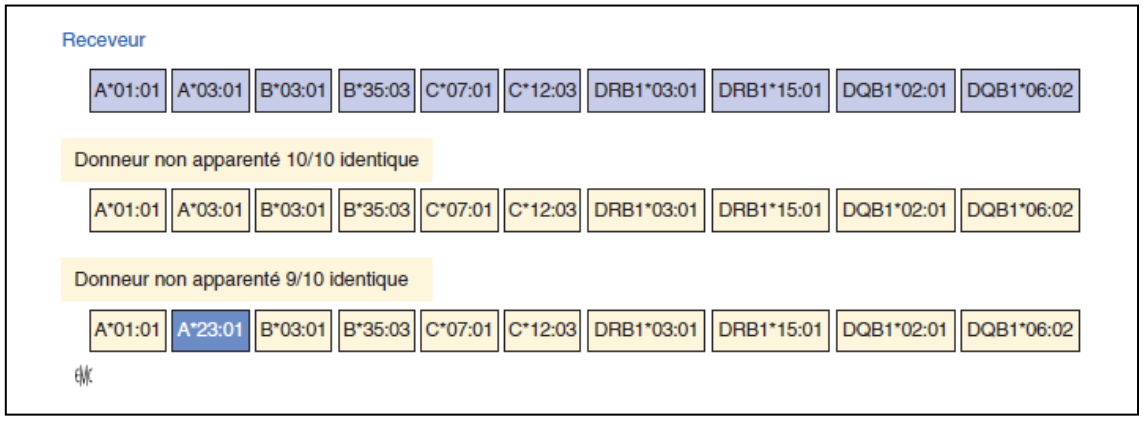

Figure 10 : Exemple de compatibilité HLA 10/10 et 9/10 avec un donneur non-apparenté. (10)

Enfin, il existe une possibilité d'allogreffe de CSH *via* l'utilisation d'un greffon provenant d'un donneur intra-familiale présentant un seul haplotype identique au malade : on parle dans ce cas d'une **greffe haplo-identique (greffe 6/12)**. La probabilité de trouver un donneur haplo-identique au sein de la fratrie augmente alors à 1 chance sur 2 ; et celui-ci, si on compare à des méthodes alternatives telles qu'une greffe non-apparentée 9/10, présente l'avantage d'être rapidement disponible. Cette méthode est donc plus facilement réalisable et moins couteuse tout en présentant des résultats relativement semblables. C'est pour cela que la greffe haplo-identique est depuis quelques années en pleine expansion. Elle est actuellement une greffe de troisième choix pouvant être choisie en l'absence de donneur géno- et phéno-identique (33).

2.3. Une alternative au don de moelle osseuse : le don de sang placentaire.

Le don de sang placentaire, également appelé « don de sang de cordon », représente en effet une alternative aux diverses sources de greffes citées ci-dessus. Ce n'est pas une méthode récente puisque celle-ci est réalisée depuis plus de trente ans, or elle offre encore aujourd'hui une chance supplémentaire pour le patient de reconstruire une moelle saine. Elle fût longtemps réservée aux enfants mais de nos jours les patients adultes peuvent également en bénéficier. Ce type de greffe est donc réalisé grâce à la présence dans le sang placentaire de CSH identiques à celles retrouvées dans la moelle osseuse mais à un stade immature, elles sont dites **« naïves »** (34). L'immaturité de ces cellules ne permet pas de s'affranchir totalement de la compatibilité HLA entre le donneur et le receveur, cependant, les conditions sont moins restrictives. La compatibilité est établie seulement sur les six allèles des trois gènes HLA-A, B et DRB1. L'idéal étant une compatibilité 6/6, une différence sur 2 allèles maximum parmi les allèle HLA-A et B peut être tolérée (10).

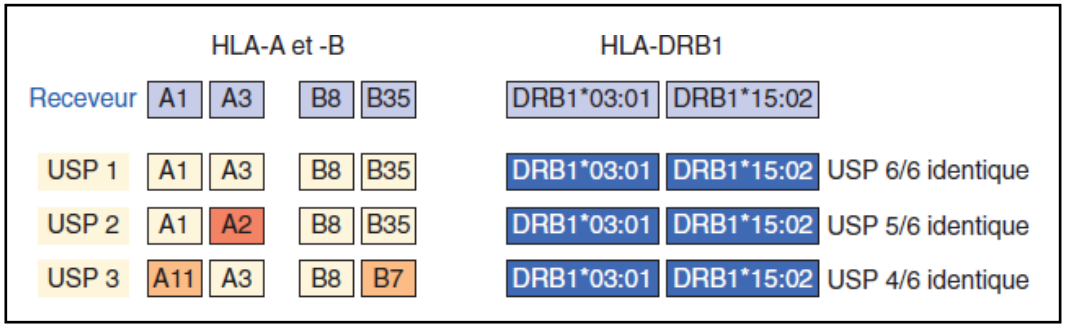

Figure 11 : Exemples de compatibilités HLA entre USP et receveur (10).

Chaque prélèvement réalisé au moment de l'accouchement forme une **unité de sang placentaire (USP)**. En France, il y a actuellement 6 banques de stockage d'USP situées à Bordeaux, Paris, Nancy, Besançon, Montpellier et Annemasse. Celles-ci reçoivent et stockent les USP provenant des 22 maternités actuellement affiliées au Registre Français de Sang Placentaire (RFSP). Seules ces maternités ont l'autorisation d'effectuer ces prélèvements (35). A noter qu'il n'y a actuellement aucune maternité afférente au registre sur le territoire Auvergnat. Depuis 1999, les USP prélevées sont inscrites sur le fichier du RFSP dont l'Agence de Biomédecine est également le gestionnaire. En décembre 2018, on dénombrait 36 651 USP dans le réseau français et 770 000 dans les banques internationales selon les données fournies

par l'ABM. Durant l'année 2017, 11 009 prélèvements ont été réalisés en France mais seulement 8,5% de ceux-ci étaient conformes aux exigences du RFSP (36). Il reste donc une grande marge de progression sur la qualité des prélèvements d'USP. Finalement, on peut constater qu'il y a depuis 2013 un ralentissement de l'augmentation du nombre total d'USP stockées du au changement d'objectif du RFSP. En effet, une fois l'objectif des 30 000 USP stockées, l'attention s'est alors portée sur la qualité du greffon et non plus sur la quantité.

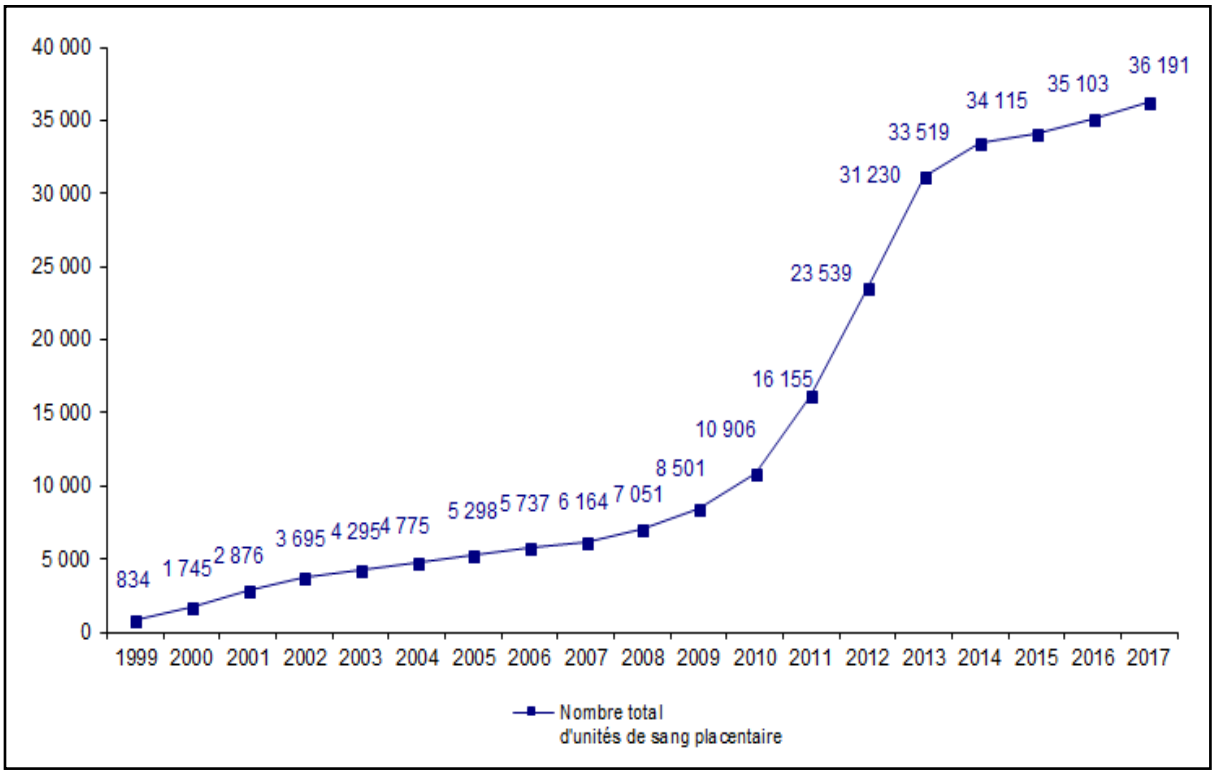

Figure 12 : Evolution du nombre total d'USP inscrits au fichier depuis 1999 (36).

Le don de sang placentaire, à l'image du don de MO, est un **don volontaire, anonyme et gratuit**. La future maman est informée, après le 4e mois de grossesse, de l'existence de ce type de don qu'elle peut choisir de pratiquer ou non, sur le principe du volontariat. Si celle-ci accepte, elle doit par la suite remplir un questionnaire relevant ces antécédents familiaux et personnels mais aussi un formulaire attestant de son consentement (35). En l'absence de contre-indications, le prélèvement est réalisé à la maternité, dans les minutes suivant la naissance, après que le cordon ombilical ait été coupé mais avant la délivrance. Cela consiste en une **ponction dans la veine ombilicale** afin de dériver le sang dans une poche de recueil, celle-ci contenant un produit anti-coagulant. Une ou plusieurs USP sont alors transportés dans les 24h suivantes vers une banque de sang de cordon afin d'être analysées. Cette étape a pour but de vérifier la qualité et la validité du prélèvement.

Les critères de conformité du prélèvement à la réception sont (37):

- Avoir un volume supérieur à 70mL.
- Avoir un nombre de cellules nucléées totales supérieur à 20.10^8.
- Avoir un nombre de cellules CD34+ supérieur à $2,2.10^6$.
- Une viabilité des cellules de plus de 90%.

Dans les cas pour lesquels ces critères sont remplis, le typage HLA est réalisé avant la mise en place du processus de miniaturisation permettant une désérythrocytation partielle et un gain de place. Suite à sa miniaturisation, un milieu cryoprotecteur est ajouté au prélèvement puis l'USP est conservée par congélation dans l'azote gazeux à -150°C (37) jusqu'au moment où une compatibilité est décelée avec un patient en attente de greffe pour lequel il n'existe pas de donneur familial ou de donneur fichier compatible.

Il existe cependant des contre-indications au don de sang placentaire dans le but de protéger le patient receveur. D'une part, celles-ci sont liées à la mère donneuse et à son conjoint. En effet, ne sont pas autorisées à donner les parents dont :

- L'âge de la mère est inférieur à 18 ans.
- Le père est inconnu ou bien souffrant de pathologie ou d'anomalie d'ordre génétique.
- La mère présente des antécédents de pathologies génétiques, auto-immunes ou cancéreuses et des antécédents au moment d'une grossesse (complications ou grossesses multiples).
- Le nouveau-né présente une anomalie de développement intra-utérin.

D'autres part, un don de sang de cordon planifié peut être annulé en cas de complications au moment de l'accouchement, c'est-à-dire si :

- Le terme arrive avant la 37e semaine de grossesse.
- La température maternelle est supérieure à 38,5°C.
- Le liquide amniotique est déclaré « méconial » (correspond à la présence des premières selles du bébé dans le liquide amniotique).
- La rupture de la poche des eaux a lieu plus de 33h avant accouchement.
- Le bébé présente une souffrance fœtale aigue (correspond à une hypoxie du fœtus au moment de l'accouchement) (35).

La greffe de CSH provenant de sang placentaire procure certains avantages car le greffon est rapidement disponible, il y a moins d'exigence en ce qui concerne la compatibilité HLA, l'utilisation de cellules naïves diminue le risque de réaction GvH, le risque de transmission d'infections virales est très faible, il n'y a aucun risque au prélèvement pour la mère et l'enfant et enfin ce don permet de couvrir les minorités ethniques peu représentés dans le fichier des donneurs volontaires de moelle osseuse (DVMO). Mais certains inconvénients réduisent l'utilisation de ce type de greffe. En effet, il existe un risque élevé que le greffon ne prenne pas, il n'y a pas d'immunité anti-infectieuse acquise, la reconstitution hématopoïétique est plus lente (la sortie d'aplasie a lieu en 25-30 jours), il n'est pas possible de réaliser un second don en cas d'échec du premier, une USP est souvent insuffisante pour l'adulte (celui-ci nécessite alors deux USP). Finalement, la greffe de CSH de sang de cordon est de moins en moins pratiquée comme on peut le remarquer sur le graphique ci-dessous *(figure13).* Elle est essentiellement choisie pour les enfants en attente d'allogreffe et pour des cas de leucémies aigues.

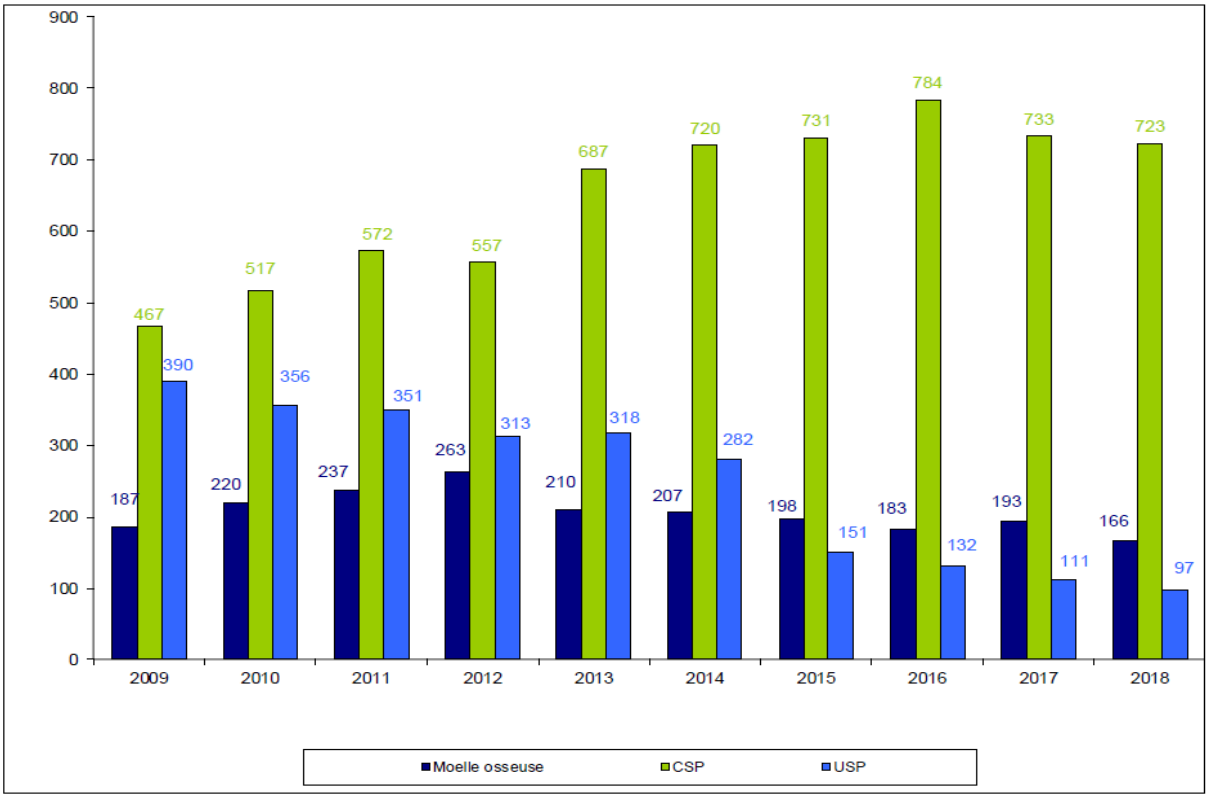

Figure 13 : Répartition des sources de prélèvement de CSH entre 2009 et 2018 pour les patients nationaux. (38)

Ce graphique (figure 13) affichant la répartition des trois sources de CSH utilisées pour réaliser des allogreffes sur des patients français entre 2009 et 2018 permet de mettre en évidence l'évolution inverse entre les cas de greffe de sang de cordon, divisés par quatre au cours de cette période, et l'utilisation de cellules souches périphériques, passant de 467 cas en 2009 à 723 cas en 2018. Aussi, alors que la greffe de sang de cordon représentait 37% des greffes en 2009 en France, elle n'était plus choisie que dans 10% des allogreffes en 2018. Cette évolution est notamment liée à l'amélioration des techniques entourant les greffes de CSH tel que la mise en place de conditionnements mieux appropriés, à l'augmentation des greffes haplo-identiques mais également à l'augmentation du nombre de donneurs volontaires au niveau international.

2.4. Le donneur

Pour tout malade en attente d'une greffe de CSH, chaque nouvelle inscription d'un donneur de moelle sur les registres internationaux représente une chance supplémentaire dans le traitement de sa maladie. Le don de moelle reste un acte volontaire régit par trois grands principes en France : **l'anonymat**, le **consentement** et la **gratuité**. Le donneur doit les respecter et remplir certaines conditions.

2.4.1. Qui peut l'être ?

En France, lorsque l'on désire devenir donneur de moelle osseuse, il est nécessaire de remplir quelques critères qui permettront par la suite d'être inscrit sur le Registre France Greffe de Moelle (RFGM). Tout le monde ne peut donc pas être donneur, il y a trois conditions primordiales à respecter :

- **Avoir entre 18 et moins de 51 ans** au moment de l'inscription et ce, même si l'on peut ensuite rester inscrit au registre jusqu'à l'âge de 60 ans. Cette limite d'âge fut imposée car il a été démontré que la moelle osseuse d'un individu s'appauvrie en vieillissant et devient ainsi moins productive. De plus, les donneurs plus âgés présentent davantage de comorbidités susceptibles de contre-indiquer le don.
- **Être en parfaite santé** car de nombreuses pathologies contre-indiquent le don de CSH.

- **Accepter de passer un entretien médical et de réaliser une prise de sang ou un test salivaire,** ceux-ci permettant notamment de déterminer le typage HLA (14).

Avant chaque inscription, il est systématiquement demandé au potentiel donneur de répondre à un questionnaire médical listant toutes les contre-indications *(Annexe 1)*. Liste sur laquelle on retrouve des contre-indications relatives qui nécessiteront une discussion entre le médecin et le patient avant une éventuelle inscription sur le RFGM. Mais surtout, une liste de pathologies entraînant une contre-indication absolue telles que :

- Des **pathologies cardio-vasculaires** (hypertension artérielle, antécédents de phlébite ou d'embolie pulmonaire, *etc*.)
- Des **pathologies broncho-pulmonaires** (asthme modéré à sévère, insuffisance respiratoire chronique)
- Des **pathologies métaboliques** (déficit héréditaire enzymatique, obésité avec IMC > 30)
- Des **pathologies neuro-encéphalique** (maladies du système nerveux central, épilepsie, pathologie neuro-musculaire, etc.)
- Des **pathologies endocriniennes** (diabète, affections thyroïdiennes, antécédents de traitement par hormone de croissance, etc.)
- Des **pathologies digestives** (Reflux gastro-œsophagien chronique, anneau gastrique)
- Des **antécédents de carcinomes ou de greffe** d'organe et de tissu
- Des **allergies** (allergies avec traitement chronique, antécédent d'œdème de Quincke, de choc anaphylactique ou d'urticaire géante)
- **D'autres pathologies** : maladies auto-immune, traitement par anti-agrégants / anti-coagulants / anti-dépresseurs et neuroleptiques, antécédents de lumbago / d'hernie discale / de sciatalgie invalidante.
- **Grossesse** et **allaitement** en cours ou accouchement depuis moins de 6 mois

A noter qu'un antécédent de transfusion ne représente pas en soi une contre-indication au don de sa moelle osseuse, la décision reviendra au médecin du centre préleveur.

2.4.2. De l'inscription au prélèvement de la moelle

Avant de faire le choix de devenir donneur de moelle osseuse, il est important de s'informer sur le don et ce que cela implique. Cela peut se faire via différents vecteurs accessibles pour la population : flyers, sites internet et professionnels de santé notamment.

Une fois sa décision prise, le potentiel donneur peut faire sa demande d'inscription au RFGM *via* différents moyens :

- ✓ En ligne sur le site www.dondemoelleosseuse.fr.
- ✓ En format papier à envoyer par courrier à l'Agence de la Biomédecine.
- ✓ Par téléphone, grâce au numéro vert suivant : 0800202224.
- ✓ En se rendant directement au centre de prélèvement le plus proche.

Auparavant, cette démarche permettait par la suite d'être contacté par le centre d'accueil le plus proche de son domicile afin de convenir d'un rendez-vous. Lors de celui-ci était réalisé un entretien médical ainsi qu'une prise de sang ou un prélèvement salivaire qui permettait notamment de déterminer le typage HLA. Cela nécessitait donc un déplacement du volontaire vers un centre d'accueil possiblement éloigné de son domicile.

Cependant, il y eu, à partir de 2018, la mise en place d'un projet d'**inscription entièrement en ligne** des volontaires au don de moelle. Ce projet s'est mis en place autour d'une phase test à laquelle a participé le centre de Clermont-Ferrand, *via* le laboratoire HLA du CHU Gabriel Montpied. Pour cette nouvelle méthode, le volontaire est dans un premier temps invité à répondre à un auto-questionnaire sur le site www.dondemoelleosseuse.fr lui demandant son âge, sa taille et son poids ainsi que de répondre à neuf questions d'auto-évaluation médicale *(Annexe 2).* En l'absence de contre-indication, le volontaire peut alors maintenant recevoir à son domicile les documents nécessaires (c'est à dire un questionnaire d'auto-évaluation et l'engagement volontaire initial) ainsi que le kit de prélèvement qui peut être un kit salivaire ou un kit de frottis buccal. Une fois le prélèvement réalisé par le volontaire lui-même, le tout est renvoyé par courrier au laboratoire qui traite alors les informations et réalise un typage HLA sur l'échantillon. Cette nouvelle méthode d'inscription à domicile a donc pour principal objectif de faciliter l'inscription de donneur, notamment ceux dont le domicile ne se trouve pas à proximité d'un centre de prélèvement.

Si l'individu ne présente aucune contre-indication, celui-ci devient officiellement « Veilleur de Vie » et est inscrit au fichier des donneurs de moelle osseuse associé au résultat de son typage HLA. Il recevra alors une carte de donneur.

Plus tard, en cas de compatibilité HLA avec un malade en attente de greffe :

- Le donneur est contacté par le centre de prélèvement pour convenir d'un nouveau rendez-vous.
- Durant la phase précédant le don, un nouvel entretien médical ainsi que de nouveaux examens sont réalisés. Lors de celui-ci, le médecin informe le donneur du mode de prélèvement choisi.
- Suite à ce rendez-vous, le Veilleur de Vie doit déposer un consentement écrit au Tribunal de Grande Instance validant le fait qu'il soit correctement informé de la procédure.
- Maintenant que le don peut légalement être réalisé, une étude finale de l'aptitude du donneur à être prélevé est effectuée par le médecin préleveur ainsi qu'un cardiologue, un hématologue et un anesthésiste.
- Enfin, le jour J, le donneur se rend au centre hospitalier ou dans le centre EFS où est effectué le prélèvement selon les modalités annoncées (14).

2.4.3. Quels modes de prélèvement ?

Dès le moment où la consultation du fichier met en évidence la compatibilité HLA d'un donneur volontaire avec un patient en attente de greffe, le médecin greffeur devra choisir le mode de prélèvement le plus approprié pour le malade. Cela implique que **le donneur ne peut pas choisir le mode de prélèvement** et il en est informé avant son inscription. Ainsi, en s'inscrivant, celui-ci donne son accord pour les deux types de prélèvement suivants :

- Le **prélèvement par ponction de moelle dans les os du bassin.** Cet acte médical est réalisé au bloc opératoire par des hématologues et consiste à aspirer une certaine quantité de moelle osseuse à l'aide de trocarts au niveau des crêtes iliaques postérieures des os du bassin du donneur. La ponction intra-osseuse permet donc de prélever des CSH mais aussi le tissu de soutien environnant. Pour cet acte qui dure environ 1h, le donneur est hospitalisé durant 48h et doit subir une anesthésie générale. Au moment du prélèvement, le médecin anesthésiste est donc présent.

  Le volume total qui sera prélevé dépendra du poids du donneur et des besoins pour le malade, il varie entre 400 et 1200mL et est en général de 10mL/kg (sans dépasser 20mL/kg). Cela en sachant que la quantité de cellules souches nécessaires pour réaliser une allogreffe de moelle est de 2 à $3x10^8$ Cellules Nucléées Totales/kg du malade.

  Le greffon est généralement administré le jour-même au patient mais dans le cas contraire, il peut être cryoconservé à l'aide de différentes techniques telles que la cryoconservation par l'azote en phase liquide ou gazeuse. Dans tous les cas, il est nécessaire de protéger les CSH des étapes de congélation et de décongélation ; pour cela on ajoute une solution cryoprotectrice comme le Diméthylsulfoxyde (DMSO) qui est le plus fréquemment utilisé. Cette solution est éliminée par lavage du greffon avant la transplantation.

  Ce don n'aura aucune conséquence pour le donneur puisque le corps régénère les cellules souches prélevées durant les 4 à 6 semaines suivantes. Celui-ci ne gardera pas non plus de cicatrice au niveau du point de ponction. Une simple douleur peut être ressenti par le donneur après le prélèvement mais celle-ci disparaît très rapidement (31,39).

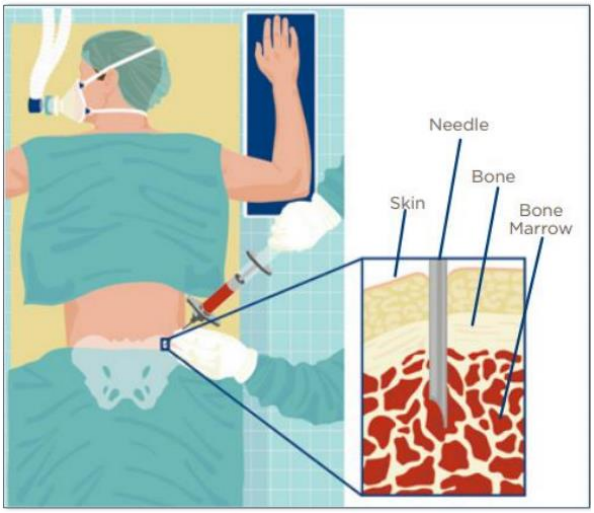

Figure 14 : Prélèvement de moelle au niveau des crêtes iliaques postérieures.

- Le **prélèvement de cellules souches périphériques par aphérèse**. Méthode consistant à prélever les CSH directement dans le sang circulant suite à l'administration au patient d'un médicament permettant de mobiliser celles-ci de la moelle osseuse vers le sang.

  Ce mode de prélèvement est utilisé dans la majorité des allogreffes depuis les années 2000, malgré quelques réticences provenant, d'une part, de l'inquiétude provoquée par l'administration d'un facteur de croissance à un donneur sain et d'autre part, de la présence en grande quantité de lymphocytes T dans ce type de greffon faisant craindre un risque élevé de réaction GvH. A l'inverse, cette technique présente l'avantage de ne pas nécessiter d'anesthésie générale, ni d'effraction osseuse mais aussi de permettre une reconstitution hématopoïétique plus rapide et de favoriser l'effet GvL souvent recherché.

  Pour prélever les cellules souches dans le sang du donneur, il est nécessaire de stimuler ces cellules afin de les faire sortir de la moelle osseuse. Pour cela, l'équipe médicale prescrit au donneur l'administration par injection sous-cutanée d'un facteur de croissance hématopoïétique granulocytaire humain nommé G-CSF (10 µg/kg/j). Il existe depuis longtemps deux molécules pouvant être utilisées chez un donneur sain pour stimuler la sortie des CSH dans le sang périphérique : le **Filgrastim** (*NEUPOGEN®*) et le **Lénograstim** (*GRANOCYTE®*). Or en 2019, l'Agence de la Biomédecine, l'Agence Nationale de la Sécurité du Médicament (ANSM) et la Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC) ont validé l'utilisation de biosimilaires

du *NEUPOGEN®* tels que *ACCOFIL®*, *FILGRASTIM HEXAL®*, *GRASTOFIL®*, *NIVESTIM®*, *RADIOGRASTIM®*, *TEVAGRASTIM®* et *ZARZIO®* chez le donneur sain en France. Le médicament choisi par le médecin est donc administré par un infirmier durant les 5 jours précédant la collecte des CSH par cytaphérèse. La cytaphérèse étant une technique de prélèvement des cellules mononucléées par dérivation extra-corporelle du sang. Elle utilise le mécanisme de séparation en couches des différents composés du sang après centrifugation. Les couches non prélevées sont ensuite réinjectées au donneur. Le prélèvement des CSH dure en moyenne entre 3 et 4 heures (31).

Au début de la cytaphérèse, le taux de cellules CD34+ est évalué pour vérifier la présence en quantité suffisante de CSH périphériques. L'objectif étant d'obtenir au moins $4x10^6$ CD34+/kg pour une allogreffe. Habituellement, cela correspond au prélèvement d'une poche d'un volume de 200mL (39).

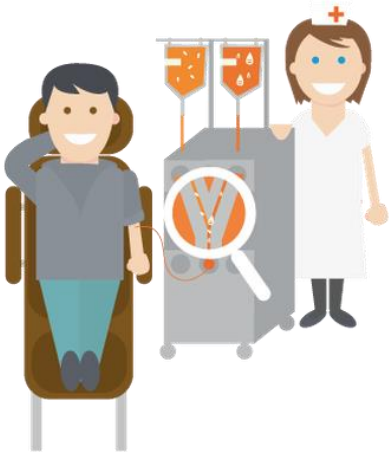

Figure 15 : Prélèvement de cellules souches périphériques par aphérèse.

2.5. Le receveur

2.5.1. Préparation à la greffe

Nous avons vu précédemment que la greffe de CSH peut être, pour certaines pathologies, un traitement que les médecins décident de pratiquer suite à l'échec d'autres thérapeutiques. Alors que pour d'autres patients, ce sera le traitement de première intention, voir le seul existant.

En France, quelle que soit la pathologie, dès le moment où l'on décide d'une greffe pour un patient et qu'un donneur compatible est identifié, le malade est convoqué pour une consultation médicale qui permettra au médecin greffeur d'expliquer en détail la greffe, de fixer une date avec le patient mais surtout de réaliser un bilan pré-greffe du receveur comportant (40) :

- ✓ Des épreuves fonctionnelles respiratoires
- ✓ Une échographie cardiaque
- ✓ Une évaluation de l'état de la dentition
- ✓ Une consultation de fertilité (dans le cas où le conditionnement est toxique pour les gonades)
- ✓ Un scanner du corps entier
- ✓ Pour les femmes, un dosage des hormones β-hCG pour vérifier l'absence de grossesse. Si utilisation d'un stérilet, celui-ci devra être enlevé.
- ✓ D'autres examens peuvent être réalisés à la demande du médecin (pet scan, myélogramme, etc.).

A ces examens-là s'ajoute une prise de sang obligatoire permettant de réaliser diverses sérologies sur le sang du receveur, notamment dans le but de révéler le statut de celui-ci concernant certaines infections telles que le VIH, la syphilis, le cytomégalovirus ou la toxoplasmose. La prise de sang permet également de confirmer le groupe sanguin du receveur, de rechercher l'existence d'anticorps dirigés contre le greffon et de faire un bilan visant divers organes (rein, foie, thyroïde, *etc*.).

Par la suite, si le malade est apte à recevoir ses nouvelles CSH, il va être préparé à la greffe par administration d'un **« conditionnement »** qui joue un rôle essentiel dans la réussite de la greffe. Il peut avoir deux objectifs, à savoir d'une part d'**assurer l'immunosuppression du receveur** afin de prévenir un potentiel rejet de la greffe, et d'autres part de **détruire les cellules tumorales** en cas de pathologie cancéreuse.
Il existe donc différents conditionnements plus ou moins myélotoxiques. Ainsi, en fonction de la pathologie, de l'âge du patient et du type de greffe, l'équipe médicale choisira entre un conditionnement « myéloablatif » ou un conditionnement « non myéloablatif » (21).

- Le **conditionnement myéloablatif** aura un effet immunosuppresseur mais aussi myélotoxique entraînant l'élimination des CSH de l'hôte et la vacuité médullaire nécessaire à la réduction de la maladie et à l'immunosuppression de l'hôte. Habituellement, ce type de conditionnement comprend l'association d'une chimiothérapie (essentiellement le cyclophosphamide *ENDOXAN®* à des doses plus ou moins élevées) avec une Irradiation Corporelle Totale (dose unique de 10Gy ou six fractions de 2Gy sur 3 jours). Mais celle-ci étant très lourde et contraignante notamment à cause de l'ICT, il existe des variantes remplaçant l'ICT par le BUSULFAN (agent alkylant anticancéreux), des anticorps monoclonaux ou des immunotoxines. Ces alternatives permettent de diminuer la toxicité pulmonaire et hépatique provoquées par l'association des rayons X à la chimiothérapie.

  Le conditionnement myéloablatif est choisi majoritairement en cas de greffes destinées aux pathologies malignes comme les leucémies. Dans certains cas d'aplasies médullaires sévères, l'objectif recherché est l'immunosuppression et le conditionnement peut être soit du cyclophosphamide seul, soit une association de cyclophosphamide et de sérum anti-lymphocytaire dirigée contre les lymphocytes T.

- Les **conditionnements non-myéloablatifs** (ou **à intensité réduite)** seront préférentiellement choisis en l'absence de cellules malignes. Ces méthodes reposent sur l'utilisation de chimiothérapies seules ou en association avec la radiothérapie mais de plus faibles intensités permettant ainsi d'obtenir un effet immunosuppresseur avec un moindre effet myélotoxique. Ils peuvent, de ce fait, être utilisés chez des patients plus âgés et fragiles chez qui le conditionnement myéloablatif est contre-indiqué.

2.5.2. La greffe

Une fois que l'immunosuppression est suffisante, le traitement par chimiothérapie est arrêté 24 à 72h avant la greffe. Période durant laquelle le patient ne possède plus de système immunitaire et celui-ci reste donc en isolement en chambre stérile afin d'éviter toute contamination.

Viens alors le moment de la greffe des CSH et, quelle que soit l'origine de ces cellules (moelle osseuse, cellules souches périphériques ou sang de cordon), la greffe se fera par **transfusion sanguine *via* un cathéter veineux central**. L'injection peut durer entre 1 et 2h en fonction du nombre de cellules administrées. Elles vont ensuite migrer pour s'établir dans la moelle des os et ainsi commencer à se multiplier.

Suite à l'administration du greffon, quelques effets secondaires peuvent être perçus par le receveur. Ce sont généralement des **frissons**, de la **fièvre**, des **douleurs thoraciques**, des **maux de tête**, des **nausées**, de **l'essoufflement** ou de **l'urticaire**. Ce sont des effets temporaires qui disparaîtront dans les heures suivant la transfusion. Il peut être administré des médicaments avant la greffe de façon à atténuer les potentiels effets secondaires qui sont dus aux faibles quantités d'agents conservateurs utilisés pour la congélation des cellules souches.

2.5.3. Suivi post-greffe et possibles complications

La greffe des CSH est terminée, une étape vers la guérison est alors franchie mais le risque de morbi-mortalité reste encore très élevé pour le patient. En effet, en cas de greffe pour une hémopathie maligne, il existe un risque de rechute. Mais il est surtout exposé à de possibles complications telles que la GvH (réaction du greffon contre l'hôte), diverses infections, les effets secondaires des immunosuppresseurs mais aussi le risque de cancers secondaires à plus long terme. La GvH est une des complications les plus fréquentes car elle touche 70% des patients greffés et entraîne parmi ceux-là 30% de décès. Cette réaction du greffon peut être aigue ou chronique suivant si elle survient avant ou après le 100e jour post-greffe et suivant la forme qu'elle prend. Elle se traduit essentiellement par des atteintes cutanées, digestives et hépatique plus ou moins importantes (33).

Tous ces risques impliquent un suivi rapproché du patient à partir du jour de la greffe (J0), suivi qui sera progressivement espacé au fil du temps. Au départ, le receveur est en aplasie sur une période plus ou moins longue (en général 3 à 6 semaines) durant laquelle il sera maintenu en isolement en chambre stérile à l'hôpital. Une fois obtenue la reconstitution myéloïde avec un taux suffisant de cellules pour chacune des trois grandes lignées hématopoiétiques (plaquettaire, érythrocytaire et leucocytaire) et en l'absence de GvH aiguë

ou d'infections, le patient sera autorisé à retourner à son domicile tout en étant suivi une fois par semaine en hôpital de jour durant les trois premiers mois (ou J100).

Cependant, il reste un risque pour le patient qui doit donc poursuivre un traitement immunosuppresseur et un traitement prophylactique anti-infectieux tout en respectant certaines consignes d'hygiène de vie à savoir :

- ✓ Un lavage des mains très fréquent (avant et après les repas et les passages aux toilettes, après toutes sorties en extérieur, etc.) mais aussi une désinfection des ustensiles de cuisine, du plan de travail et du réfrigérateur.
- ✓ Privilégier le lave-vaisselle au lavage à la main.
- ✓ Préférer l'achat de petites quantités d'aliment pour le consommer rapidement.
- ✓ Bien cuire les viandes, les poissons et les œufs. Respecter la chaîne du froid avec précaution. Ne pas consommer d'aliments crus ou peu cuits.
- ✓ Certains aliments sont strictement interdits : les crustacés, les fromages au lait cru, fermentés ou à moisissure, les abats, le poivre, les noisettes et le pamplemousse.
- ✓ Alcool déconseillé du fait de possibles interactions avec les traitements.
- ✓ Contre-indication des repas au restaurant et des plats de traiteurs dûe au risque de manque d'hygiène.
- ✓ Une alimentation pauvre en sel et en sucre rapide si le patient est sous corticothérapie.

Au-delà de l'hygiène, le patient est informé de l'importance concernant l'observance de ses traitements afin d'éviter tout rejet ou infection. Il devra également porter un masque en milieu extérieur ou en présence de personnes malades.

Autour de J100 post-greffe, les médecins réalisent un bilan global du patient pour évaluer la prise de greffe et l'absence de complications telles que la GvH chronique essentiellement. Suite à cet examen, si aucune complication n'est déclarée et si le patient présente une immunité suffisante, il pourra progressivement alléger ses restrictions hygiéno-diététiques et retourner à une vie normale six mois après la greffe. Par la suite, le patient aura durant toute sa vie un suivi pluridisciplinaire coordonné par le médecin greffeur en relation avec le médecin traitant. Ce suivi reste nécessaire car le risque de GvH chronique ou de tout autres complications restent présents même au-delà des 2 ans suivant la greffe (40).

3. Evolution du fichier des donneurs en Auvergne et enjeux du recrutement.

3.1. Le Registre France Greffe de Moelle (RFGM) et ses connexions internationales.

3.1.1. Le RFGM : Registre national des donneurs volontaires de moelle osseuse.

En 1986, moins de dix ans après la première greffe phéno-identique réalisée avec succès sur l'humain, deux professeurs français, **Jean DAUSSET** et **Jean BERNARD,** mettent en place en France le registre national des donneurs volontaires de moelle osseuse. La création de ce registre a pour but d'améliorer la recherche de donneurs compatibles pour les patients en attente de greffe ne présentant pas de compatibilité au niveau de la fratrie. Dans un premier temps géré par l'association « France Greffe de Moelle » (donnant au registre le nom que nous lui connaissons de nos jours), le fichier est depuis 2006 sous la responsabilité de l'**Agence de la Biomédecine** à la suite de la loi du 6 août 2004 relative à la Bioéthique.

Le RFGM est donc actuellement une branche de l'ABM. Son rôle principal consistant à améliorer le nombre de donneurs volontaires inscrits ainsi que la qualité des prélèvements et des greffes afin de favoriser l'accès à la greffe de CSH. Pour cela, l'ABM présente diverses missions : élaborer des stratégies de développement du don, assurer la recherche de donneur ou de greffon compatible *via* les registres, mettre en place le prélèvement et le transport en cas de compatibilité. De plus elle est le garant de l'anonymat entre le donneur et le receveur, elle seule connaît l'identité des deux protagonistes.

On a donc, grâce au RFGM, un registre national qui permet de faire le lien entre le réseau des centres donneurs et le réseau des centres receveurs. En effet, il existe d'une part des établissements certifiés « centres donneurs » qui ont pour mission d'inscrire les nouveaux donneurs volontaires au registre national puis de gérer les donneurs inscrits affiliés à leur centre. Ceux-ci peuvent être gérés, selon les régions, par des centres EFS ou directement par les CHU comme c'est le cas en Auvergne avec le laboratoire HLA du CHU de Clermont-Ferrand.

D'autre part, il y a les « centres receveurs et greffeurs » qui, de leurs côtés, sont responsables de l'inscription de patients en attente de greffes de CSH. Ainsi la collaboration de ces trois acteurs permet de recenser les donneurs volontaires et les patients en attente de greffe, chacun associé à son typage HLA. Actuellement, cela donne aux centres greffeurs la possibilité de **chercher en temps réel un donneur compatible** dans le fichier français mais également dans les registres internationaux.

3.1.2. Un registre national aux relations internationales.

Dans le but d'accroître les chances de découvrir un donneur volontaire de moelle osseuse ou de sang de cordon compatible avec le patient, le RFGM s'est progressivement ouvert aux différents registres internationaux. D'abord relié à l'ensemble des registres européens via le réseau « European Marrow Donor Information System » (EMDIS) à partir de 1991, le registre français fût ensuite le premier à recevoir l'accréditation de l'organisation mondiale « World Marrow Donor Association » (WMDA) en 2004. L'année suivante, l'association met en liaison les pays accrédités pour former un registre international de donneurs composé de 56 registres nationaux.

Cette ouverture à l'international, supervisée par la WMDA, permet aujourd'hui aux médecins l'accès à 73 registres différents localisés dans 54 pays, ce chiffre incluant les registres de donneurs de moelle osseuse et les registres d'USP. Cela représente plus de 35 millions donneurs potentiels et 730000 USP disponibles, augmentant fortement les chances de trouver un greffon compatible. (41,42) Ce réseau international offre donc un troisième niveau de recherche à plus grande échelle lorsqu'il n'y malheureusement pas de compatibilité au sein de la fratrie et pas de compatibilité suffisante avec les donneurs nationaux.

3.2. Le fichier « donneurs » en région Auvergne

3.2.1. Fonctionnement du fichier au niveau régional

En France, l'inscription des nouveaux donneurs au fichier national est réalisée par les 37 centres référents situés dans certaines grandes villes réparties sur le territoire. Concernant la

région Auvergne, nous avons vu précédemment que les promesses de don de moelle sont actuellement gérées par un service, le laboratoire HLA du CHU de Clermont-Ferrand. Récemment introduit au CHU Gabriel-Montpied, le service faisait, jusqu'en 2017, partie de l'Etablissement Français du Sang (EFS). L'internalisation du service avait un double objectif : **médical** (afin de développer une dimension hospitalo-universitaire à l'activité d'histocompatibilité tout en facilitant les relations avec les différents services hospitaliers) et **économique** (la production de l'activité au sein du Laboratoire de Biologie Médicale du CHU étant moins couteuse que la sous-traitance de celle-ci à l'EFS).

Le service est donc missionné pour l'inscription et de la gestion des donneurs Auvergnats. Comme nous l'avons vu lors de la partie 2.3.2 portant sur l'inscription du donneur volontaire, le service HLA de Clermont-Ferrand est inclus dans un projet pilote d'inscription en ligne des volontaires au don de moelle. Le laboratoire a donc pour mission d'analyser les réponses au questionnaire médical auquel aura répondu le donneur sur le site « dondemoelleosseuse.fr » (Annexe 2). En l'absence de contre-indication relevée par ce premier questionnaire, le service est chargé, selon le choix du donneur :

- D'organiser un rendez-vous médical au CHU au cours duquel un médecin réalisera le prélèvement et vérifiera l'absence de pathologie ou de situation représentant une contre-indication.
- D'envoyer au domicile du donneur, une enveloppe contenant les documents à remplir par le patient ainsi que le kit d'auto-prélèvement à renvoyer au service HLA.

Par la suite, toujours en l'absence de contre-indication possiblement relevé par le second questionnaire (Annexe 1), le personnel du laboratoire vérifie la conformité du prélèvement. Si celui-ci présente une non-conformité, le laboratoire contacte le donneur avant de lui renvoyer un nouveau kit ou de le convier à un rendez-vous sur site.

Quand le prélèvement est validé, le laboratoire peut alors réaliser l'extraction de l'ADN du potentiel donneur et son typage HLA afin de saisir les informations du nouveau donneur sur un serveur web appelé « SYRENAD » mis à disposition des centres référents par l'ABM. Dès lors, le donneur est officiellement inscrit sur le fichier national des donneurs volontaires de moelle osseuse du RFGM et il est affilié au centre référent Auvergnat.

Le centre donneur se voit donc confier l'inscription mais aussi la gestion des « Veilleurs de vie ». En cas de demande d'un centre greffeur (s'il y a compatibilité avec un patient), il organise alors le prélèvement des cellules souches en fixant une date avec le donneur puis en réalisant les examens biologiques et cliniques de celui-ci, nécessaires au bon déroulement du don à venir. De plus, le centre donneur participe, en collaboration avec diverses associations locales, à la promotion du don de moelle osseuse sur la région Auvergne. Par conséquent, à travers les diverses missions qui lui sont dévolues, le service HLA possède un rôle majeur dans l'inscription de nouveaux donneurs en Auvergne.

3.2.2. Evolution des chiffres en Auvergne

Depuis la création du Registre France Greffe de Moelle en 1986, le nombre de donneurs français inscrits sur le fichier n'a cessé de progresser jusqu'à atteindre la barre des 300 000 « Veilleurs de vie » lors du mois de juillet 2019. Cela représente un chiffre important mais insuffisant si l'on compare à la population nationale ayant entre 18 et 60 ans, celle-ci représentant 33,8 millions de français au 1er janvier 2019 *(données publiées par l'INSEE*). Nous pouvons donc estimer, en tenant compte du fait qu'une partie de cette population présente une contre-indication au don de moelle, qu'environ 1% des français éligibles sont actuellement inscrits sur le fichier DVMO.

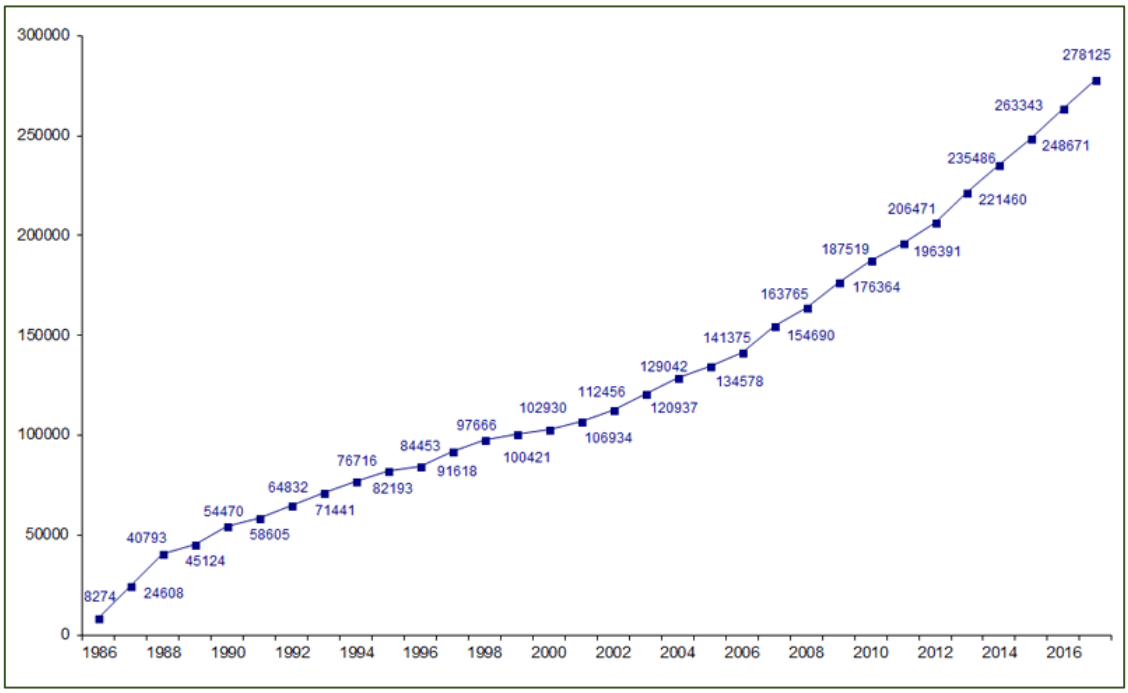

Figure 16 : Evolution du fichier national des donneurs de CSH de 1986 à 2017. (36)

Afin de recruter de nouveaux donneurs, chaque centre participe et met en œuvre des actions de communications et de recrutement grâce aux moyens qui leurs sont alloués et ce, dans le but d'atteindre l'objectif qui leur est attribué en début d'année. Un bilan est réalisé à la fin de chaque année écoulée permettant notamment aux centres donneurs de se confronter à l'objectif initial.

Les données concernant l'inscription des nouveaux donneurs en France au cours de la période couvrant 2014 à 2019 m'ont été fournies par le RFGM *via* le laboratoire HLA du CHU de Clermont-Ferrand. On y retrouve ainsi le nombre d'inscriptions réalisées chaque année par les 28 centres donneurs nationaux entre 2014 et 2019. Ces données me permettent donc d'étudier l'évolution des inscriptions en Auvergne ainsi que la place occupée par le centre Clermontois au niveau national. A noter que dans les données fournies, les centres se trouvant en région parisienne sont regroupés en un seul centre donneur nommé « Ile-de-France ».

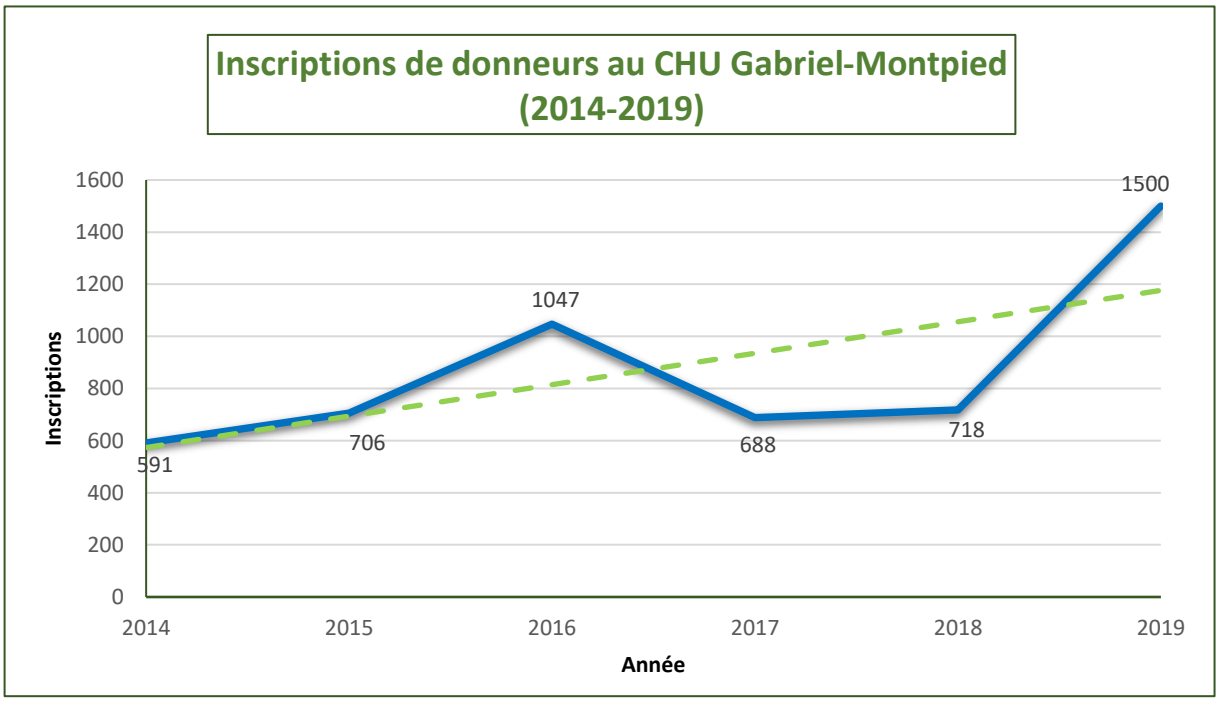

Figure 17 : Evolution des inscriptions sur le centre donneur de Clermont-Ferrand entre 2014 et 2019.

Sur le graphique ci-dessus (*figure 17*) retraçant les inscriptions réalisées chaque année depuis 2014 par le centre donneur de Clermont-Ferrand, nous pouvons observer une courbe de tendance générale en hausse en ce qui concerne le nombre d'inscriptions au registre. Ainsi, malgré une rupture de la croissance en 2017, le centre Clermontois accueille tous les ans

davantage de nouveaux donneurs. On peut notamment relever l'année 2016 qui permis pour la première fois de passer au-dessus du pallier des 1000 inscriptions (1047 inscrits exactement) mais surtout l'année 2019 où les actions menées permirent l'inscription de 1500 nouveaux « Veilleurs de vie » rattachés au CHU Gabriel-Montpied. Finalement, ce sont 5250 inscriptions qui ont été réalisées sur les six dernières années.

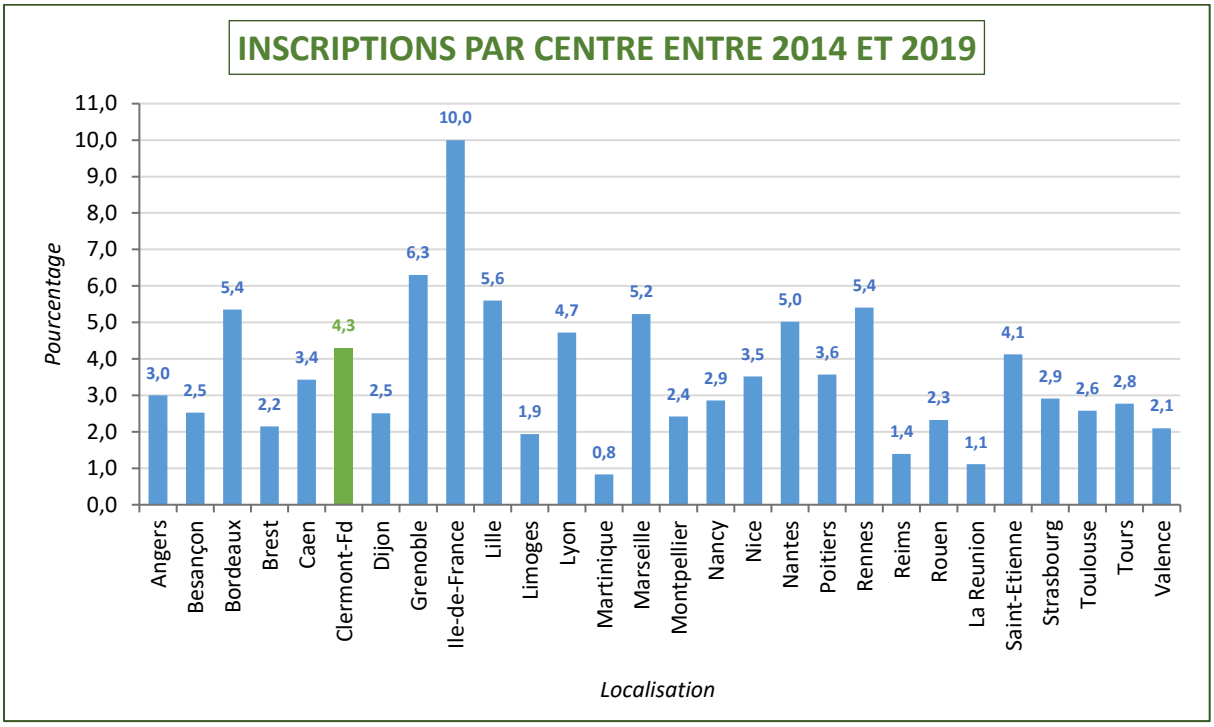

Figure 18 : Pourcentages d'inscriptions de donneurs de moelle par centre durant la période 2014-2019 en France.

L'Auvergne fait donc preuve d'une nette progression en ce qui concerne l'adhésion de sa population au don de moelle osseuse. Il est également intéressant d'évaluer la place du centre donneur de Clermont-Ferrand en comparaison des différents centres donneurs de France en termes de nouveaux inscrits. Ainsi, comme le révèle le graphique ci-dessus (*figure 18*), entre les années 2014 et 2019, le centre donneur situé en Auvergne compte 4,3% des inscriptions réalisées en France durant cette période. Cela fait de lui le 9e centre le plus prolifique de France, ce qui représente un très bon résultat si l'on prend en compte la démographie Clermontoise et sa situation géographique. En effet, le pôle de Clermont-Ferrand atteint ce résultat tout en étant placée dans la 24e ville la plus peuplée de France (142 686 habitants en 2016), elle-même située au centre d'une région faisant partie des moins peuplées de la métropole (1 361 267 habitants en 2020). Cela permet de souligner la belle évolution du

fichier donneur en Auvergne ces dernières années, résultant notamment des actions d'information et de recrutement menées au sein de la région.

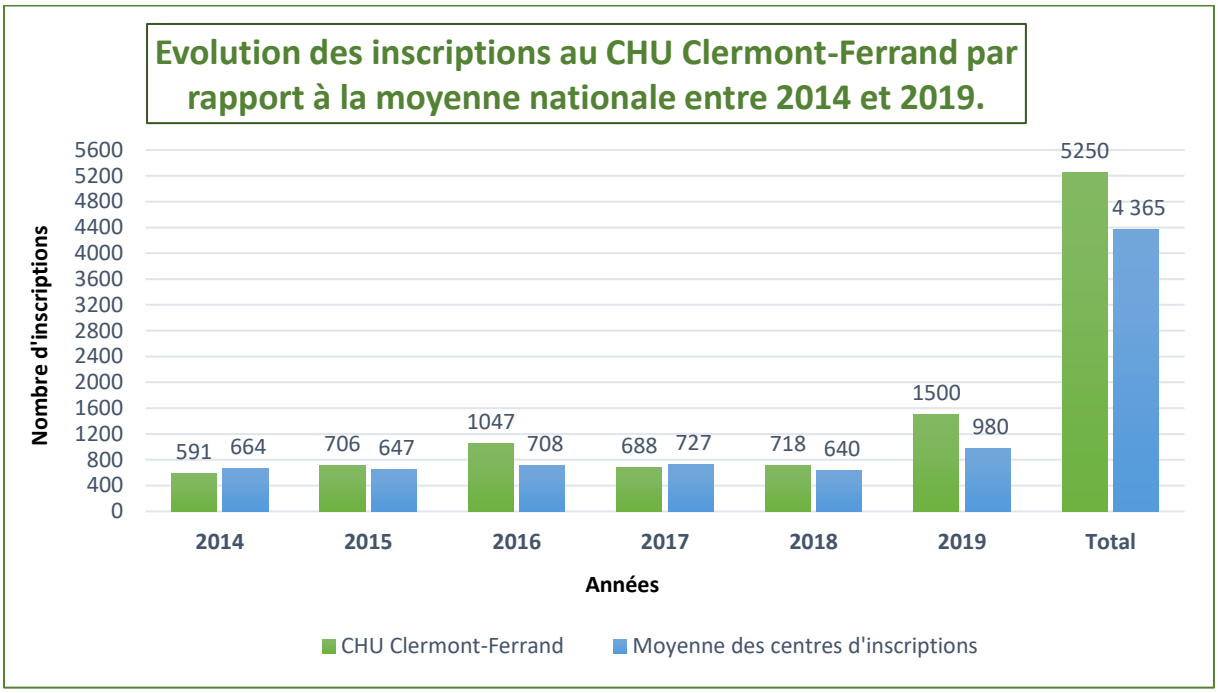

Figure 19 : Evolution des inscriptions en Auvergne comparé à la moyenne nationale des centres français durant la période 2014-2019.

Ce dernier graphique (*figure 19*) permet de confirmer le bilan positif du fichier donneur en Auvergne au cours de ces dernières années, due en grande partie aux résultats des années 2016 et 2019. Il est cependant nécessaire d'accroitre cette évolution au cours des prochaines années car le nombre de promesses de don de moelle restent insuffisant, et certains patients ne peuvent aujourd'hui toujours pas bénéficier d'une greffe de moelle osseuse faute de donneur compatible.

3.3. Enjeux du recrutement

En Auvergne, de même qu'au niveau national, le recrutement de nouveaux donneurs s'est intensifié et ce plus particulièrement à partir du début des années 2000. Cela peut s'expliquer par les différents « plans greffe » mis en place par le ministère de la santé, ceux-ci ayant permis de faciliter le don de CSH (sur un plan technique et logistique), de développer la communication sur ce don encore trop peu connu à ce jour, et ainsi de contribuer à l'augmentation progressive du nombre d'inscrits chaque année. Le recrutement de nouvelles

promesses de don de moelle est donc un objectif majeur dans le système de santé français et international actuel tant le nombre de patients en attente d'allogreffe inscrit sur le RFGM s'est accru ces dernières années. D'autant plus que l'on sait maintenant que deux individus non-apparentés n'ont qu'une chance sur un million d'être compatibles pour ce don. Le dernier rapport de l'agence de la Biomédecine dénombrait ainsi, au 31 décembre 2018, **3 841 patients nationaux inscrits en France** (38) et **26051 patients internationaux inscrits sur le registre français** (38) pour qui une greffe de CSH représenterait un traitement curatif de pathologies le plus souvent malignes. Aussi, le graphique ci-dessous (Figure 20) publié dans le rapport 2017 révèle l'augmentation continue du nombre d'inscrit par année sur la période 2000-2017 atteignant ainsi **1818 nouvelles inscriptions de patients nationaux** et **24253 de patients internationaux.** L'inscription de nouveaux donneurs de moelle et le don de nouvelles USP n'a donc jamais été aussi important qu'aujourd'hui. Plus il y aura de donneurs inscrits, plus nous aurons de chances de trouver un donneur compatible pour tous les patients.

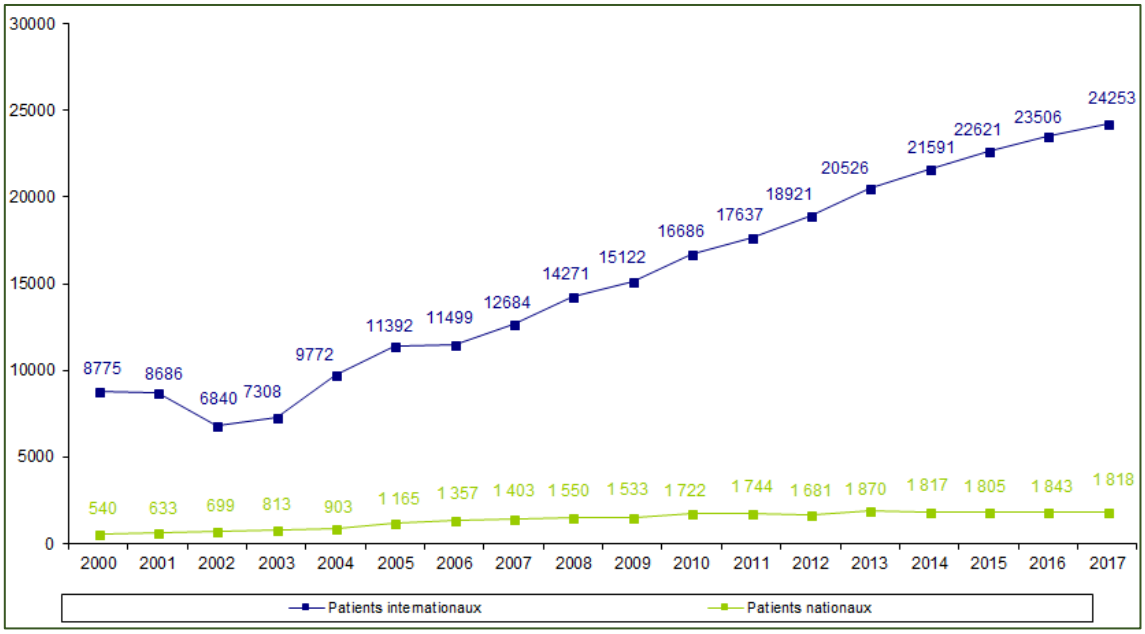

Figure 20 : Nombre d'inscriptions de patients nationaux et internationaux en attente de greffe par année de 2000 à 2017. (36)

Cependant, il existe des objectifs plus précis en termes de recrutement au fichier DVMO car certains pans de la population sont plus recherchés, du fait d'une fréquence de donneurs inscrits plus rare ou d'une caractéristique plus intéressante médicalement et souvent sous représentée dans le fichier des donneurs. Ainsi, trois types de populations sont particulièrement intéressants :

- **Les « jeunes »** représentent une cible pour plusieurs raisons. D'une part, la qualité du greffon diminue avec l'avancement de l'âge. D'autre part se pose la problématique des donneurs arrivant à 60 ans et donc nécessitant un retrait du fichier. Ainsi, plus un donneur est inscrit jeune sur le fichier, plus longtemps celui-ci pourra être mis à disposition des médecins pour trouver un donneur compatible. Selon les données présentées par l'ABM, il existe un rajeunissement de la population globale inscrite si l'on compare les années 2017 et 2013 avec un âge médian de 40,3 ans en 2017. On peut également noter que l'âge médian des nouveaux inscrits en 2017, tout sexe confondu, n'est plus que de 29.9 ans permettant donc de rajeunir chaque année le fichier (43).

- **Les « hommes »** sont une autre cible de recrutement pour le fichier. En effet, il y a toujours eu une sous-représentation masculine des donneurs inscrits et ce, quel que soit la tranche d'âge. Les données qui m'ont été fournies par le laboratoire HLA de Clermont-Ferrand le démontre parfaitement puisque sur les années 2013 à 2018, les nouveaux inscrits sont à 69% des femmes et donc 31% des hommes. Un large déséquilibre que l'on retrouve au niveau national avec, en 2017, un nombre total de Veilleurs de vie à 64.7% féminin (43). Un manque d'hommes d'autant plus pénalisant qu'ils sont une cible de choix dans le don de moelle osseuse. En effet, s'ils ne sont que 35% des inscrits en 2017, les hommes représentent à contrario 65% des donneurs prélevés (44) et ce à cause d'une meilleure tolérance de la greffe chez le patient. Effectivement, une femme ayant déjà vécu une grossesse peut avoir développé une immunisation contre les antigènes HLA mismatch portés par son bébé et provenant du père de celui-ci. Phénomène non présent chez les femmes nullipares.

- **Les « origines géographiques différentes »** sont également recherchées dans le but de diversifier le fichier et ainsi améliorer le polymorphisme génétique des donneurs inscrits. Il a en effet été démontré l'existence d'une influence des origines ethniques sur la compatibilité HLA entre un donneur et un receveur. Deux protagonistes d'une même origine ethnique présentent donc plus de probabilités d'être compatible. Il est donc préférable de développer la diversité des donneurs inscrits au fichier. D'autant plus que l'on cherche par le biais de donneurs issus de l'immigration à compenser l'absence de fichiers donneurs sur certains continents, notamment le continent africain.

3.4. Des idées reçues sur le don de moelle

Le recrutement de nouveaux donneurs et la diversification du fichier sont donc des enjeux primordiaux pour être à même de trouver un donneur pour chaque malade en attente de greffe. Malheureusement, concernant le don de moelle osseuse, de nombreuses idées reçues persistent et représentent encore un frein à l'inscription aux fichiers des donneurs. Ce sont des sujets sur lesquels il est important de communiquer s'il l'on veut faire disparaitre certaines barrières au développement du don de moelle.

Parmi les idées reçues les plus fréquemment citées, on retrouve : (45,46)

- ⇨ ***« La moelle osseuse est prélevée dans la colonne vertébrale, il y a un risque de paralysie »*** : C'est la principale confusion relevée et la plus problématique. En effet, il ne faut pas confondre moelle osseuse et moelle épinière qui, en dehors du terme « moelle », ne partagent aucune autre caractéristique. Alors que la moelle osseuse est prélevée dans les os plats du bassin ou du sternum et assure la production des CSH, la moelle épinière, elle, est localisée dans la colonne vertébrale et appartient au système nerveux. Finalement, quel que soit le mode de prélèvement choisi, il n'y a aucun risque d'altération neurologique pour le donneur.

- ⇨ ***« Il est facile de trouver un donneur compatible »*** : L'erreur dans ce cas-là vient de la relation qui est faite avec le don du sang. Or ce sont des dons qui font appels à deux systèmes différents, le système HLA pour le don de moelle osseuse et le groupe sanguin pour le don de sang. Et en ce qui concerne le don de moelle, nous avons vu qu'il n'y a qu'une chance sur un million pour que deux personnes soient compatibles s'ils ne sont pas de la même fratrie. C'est pourquoi chaque nouvelle inscription est importante pour les malades en attente de greffe.

- ⇨ ***« Tout le monde peut faire un don de moelle osseuse, sans conditions »*** : Comme nous l'avons vu dans la partie consacrée au donneur, il y a quelques conditions pour être inscrit sur le registre RFGM et ce essentiellement pour la sécurité du donneur. Les 3 conditions générales étant d'être âgé entre 18 et 51 ans, d'être en bonne santé et d'accepter l'entretien médical ainsi qu'une prise de sang ou un prélèvement salivaire. Une liste de pathologies spécifiques contre-indique également le don de CSH.

- ***« Le don de moelle osseuse est très douloureux »*** : La peur de la douleur que le prélèvement pourrait engendrer représente un frein important pour de nombreux donneurs potentiels. Or, par expérience, il ressort que la douleur provoquée par la ponction intra-osseuse de moelle est semblable à un hématome ou à un « coup dans le coin d'un meuble ». Aussi, dans le cas du prélèvement des CSH dans le sang par aphérèse, le donneur peut ressentir, durant la semaine de mobilisation, des effets indésirables à type de « douleur osseuse » ou « syndrome grippal » dus au médicament injecté les jours précédents le prélèvement. Dans les deux cas, des antalgiques peuvent être prescrits et les éventuelles douleurs s'atténuent en 2 à 3jours.

- ***« Je ne peux pas donner ma moelle plusieurs fois »*** : Cette affirmation est fausse car en effet, il est possible de faire plusieurs dons de moelle mais dans 2 cas seulement. Premièrement, si l'état du malade nécessite un deuxième don. Deuxièmement, si un membre de la famille du donneur vient à avoir besoin d'une greffe de moelle osseuse et que les deux protagonistes sont compatibles.

- ***« Quand la compatibilité avec un malade est trouvée, je dois me rendre disponible immédiatement »*** : En réalité, il s'écoule généralement entre un et trois mois entre le moment où l'on reçoit l'appel annonçant qu'une compatibilité avec un malade a été trouvé et le moment du prélèvement. Cet intervalle de temps permet essentiellement de réaliser des examens complémentaires mais aussi de laisser le temps au donneur de s'organiser et de se préparer au don.

4. Promotion du don de moelle osseuse : Moyens et place du pharmacien.

Finalement, au cours de ce travail, nous avons mis en évidence l'importance de développer le nombre d'inscriptions au registre international de donneurs de CSH tout en cherchant la diversité au sein de celui-ci. Pour cela, tous les moyens de communication sont bons à être utilisés et peut-être pourrait-on, à l'avenir, faire appel au rôle de santé publique du pharmacien d'officine pour développer le recrutement de nouveaux donneurs.

4.1. Différents flux et outils pour mettre en lumière le don de moelle osseuse.

4.1.1. La promotion *via* les divers outils de communication.

La communication est de nos jours un élément essentiel dans le domaine de la santé publique. Souvent utilisée en médecine pour favoriser l'évolution des connaissances du patient, elle joue un rôle majeur dans la promotion des différents types de dons (sang, cellules reproductrices, organes, …). En ce qui concerne le don de moelle osseuse, le développement de la communication autour du sujet fut nécessaire ces dernières années dans le but d'informer et de recruter de nouveaux Veilleurs de Vie. En effet, on a relevé une grande méconnaissance du don de moelle osseuse au sein de la population ainsi que la circulation de fausses idées ce qui représente un frein à la progression du fichier. L'Agence de la Biomédecine, responsable depuis 2006 en France du développement du don de moelle dans sa globalité, a donc mis en place des campagnes de communications utilisant les supports que l'on retrouve partout dans notre quotidien.

Les moyens publicitaires tels que les **affiches**, les **flyers** et les **brochures d'informations** sont ainsi indispensables pour approcher le potentiel donneur, l'amener à se questionner sur le sujet ou même, en premier lieu, apprendre l'existence de ce don. Lors de chaque campagne d'information, l'ABM renouvelle donc ces outils-là de façon à ne pas lasser le passant. Cependant, on retrouve généralement sur ceux-ci les deux couleurs affiliés aux campagnes de don de moelle osseuse que sont le orange et le bleu, elles représentent un repère visuel. Les affiches, pouvant être disposées dans la rue et chez certains professionnels de santé, sont

réalisées de sorte à interpeller le passant, il doit donc y avoir un slogan court et frappant tel que ceux présents sur les exemples d'affiches de l'ABM présentées ci-dessous.

Figure 21 : Exemples d'affiches publiées par l'Agence de Biomédecine.

Les flyers et brochures pouvant être disposés dans certains lieux ou distribués aux passants permettent en quelques paragraphes de compléter l'information et de négativer les fausses idées circulantes à propos du don de moelle.

L'agence de la Biomédecine ainsi que les associations entourant celle-ci ont su s'adapter dans leur communication de façon à toucher un jeune public. On a donc aujourd'hui la possibilité de s'informer sur internet, principalement sur le **site « dondemoelleosseuse.fr »** (14) qui regroupe toutes les informations essentielles mais également sur le site de l'ABM. L'information passe aussi par les **réseaux sociaux** utilisés chaque jour par des millions de Français telles que Facebook®, Twitter® ou Instagram®. Les publications postées quotidiennement peuvent ainsi être reprises par la communauté déjà inscrite et partagées de façon à créer une chaîne. On peut également citer une initiative de l'ABM qui réalisa fin 2018 un partenariat avec un vidéaste sur la plateforme Youtube. Cette chaîne orienté santé et nommé « *Dans Ton Corps* » (47) réalisa ainsi une vidéo vue par plus de 130 000 individus sur le sujet du don de moelle, ces derniers étant en grande majorité des jeunes lecteurs.

L'agence possède également sa propre chaîne sur cette plateforme vidéo où sont postés des vidéos de témoignages ainsi que des vidéos éducatives (48).

Enfin, à l'occasion de la semaine du don de moelle, des **spots promotionnels** (49) sont diffusés sur certaines **stations radios** nationales ainsi que sur des antennes régionales. Cette semaine-là permet également de voir, sur nos **chaînes télévisuelles** françaises, l'intervention de médecins, de représentants d'associations, de donneurs ou de patients greffés lors d'interview ou de reportages portant sur le don de moelle osseuse. Ce sont là deux vecteurs de communication permettant de toucher une grande part de la population.

4.1.2. La promotion par les journées de sensibilisation.

Tout au long de l'année, les centres donneurs (CHU et EFS), mais aussi et surtout les associations affiliées à l'ABM, organisent des journées de sensibilisation afin de promouvoir le don de moelle osseuse et inscrire les futurs veilleurs de vies en allant directement à leur rencontre. Lors de ces évènements, on peut donc retrouver dans des lieux ciblés les membres de ces organisations, ceux-ci ayant pour mission de démarcher les passants pour parler du don et répondre à leurs éventuelles interrogations. Des discussions qui permettent d'entraîner une réflexion chez l'individu et parfois même de l'aider à franchir le pas de la pré-inscription. Le contact humain a bien souvent un plus grand pouvoir sur l'individu comparé à la lecture d'une affiche, de brochures ou de spots publicitaires, ces journées de sensibilisation revêtent donc une grande importance pour l'évolution du don de moelle osseuse. Dans le Puy-de-Dôme, on peut par exemple citer l'association « Une équipe pour la vie » qui œuvre en organisant des journées de promotion du don et de recrutement plusieurs fois dans l'année (50).

Il y a cependant un jour dans l'année véritablement concerné par ces évènements-là et ce à un niveau international : la **journée mondiale du don de moelle osseuse**. La 7e édition a eu lieu le 21 septembre 2019 et a encore une fois permis la mobilisation des divers organismes lors d'actions menées dans de nombreux pays. Une telle journée permettant de beaucoup plus parler du don de moelle osseuse et multiplier les promesses de don.

Figure 22 : Affiche créé par l'EGMOS à l'occasion de la 5e journée du don de moelle. (51)

4.1.3. La semaine nationale de mobilisation pour le don de moelle : une semaine capitale.

Au niveau national, il a été mis en place une semaine de mobilisation pour le don de moelle osseuse dont la première édition fût organisée en 2006. Une nouvelle occasion de faire connaître le don et recruter, dans tout le pays, des nouveaux Veilleurs de Vie. Cette semaine est l'évènement majeur pour les instances du don de moelle. **La 14e édition avait lieu en 2019 entre le 1er et le 7 avril** et était portée par une campagne d'affichage citant l'évènement tout en dédramatisant le don via les slogans « Comparé à votre premier combat, ce n'est pas si dur de faire un don de moelle osseuse » et « Comparé à votre première scène, ce n'est pas si dur de faire un don de moelle osseuse » (52). Les deux affiches cette année (*Figure 23*) rappellent également qu'actuellement, « dans 75% des cas, le don de moelle se fait par prélèvement dans le sang », l'objectif étant de lever un frein au don que représente la crainte de la douleur liée au prélèvement.

Figure 23 : Campagne d'affichage 2019 pour la 14e semaine de mobilisation pour le don de moelle osseuse (52).

A cette occasion et avec le soutien des centres d'accueil hospitaliers, de l'EFS et des associations, l'Agence de la Biomédecine organise chaque année une tournée évènementielle dans plusieurs grandes villes. L'édition 2019 était donc menée par une caravane partant de Paris, arrivant à Nice et faisant notamment une halte à Clermont-Ferrand. L'objectif étant d'attirer la population, l'ABM innovait cette année en invitant les passants à sauter de plusieurs mètres de haut sur un coussin gonflable, le message rappelant une nouvelle fois qu'il existe des épreuves plus difficiles que donner de sa moelle.

Figure 24 : Parcours du bus promotionnel de l'ABM lors de la 14e semaine de mobilisation pour le don de moelle osseuse (53).

A titre personnel, j'ai eu la chance à plusieurs égards de participer à cette 14e édition de la semaine de mobilisation pour le don de moelle osseuse :

- ✓ Tout d'abord, les semaines précédant l'évènement, en collaboration avec le laboratoire HLA du CHU Gabriel Montpied qui m'a permis d'obtenir les affiches et flyers, j'ai pu me déplacer dans un grand nombre de pharmacies Clermontoises avec l'objectif de poser une affiche, déposer quelques flyers et répondre aux questions des équipes officinales. Celles-ci ont, dans une très grande majorité, répondues positivement, s'intéressant parfois fortement au sujet.

- ✓ Suite à cela était organisé dans le hall de la faculté de médecine/pharmacie de Clermont-Ferrand une campagne de sensibilisation et de recrutement des étudiants par le laboratoire HLA avec l'aide des associations « Une équipe pour la vie » et « ADOT63 ». La campagne avait lieu pendant trois jours (2, 3 et 4 Avril) durant lesquels nous avons pu répondre aux interrogations de nombreux étudiants et inscrire 306 nouveaux Veilleurs de vie au registre DVMO. Ce fut une belle expérience enrichissante durant laquelle j'ai pu rencontrer des donneurs de moelle, des greffés ainsi que des adhérents aux deux associations avec qui j'ai pu discuter et en apprendre davantage.

- ✓ Enfin, pour compléter ces actions, j'ai été convié à participer à la journée de sensibilisation qui avait lieu le 5 avril sur la place de Jaude à Clermont-Ferrand avec le passage de la caravane créée par l'ABM particulièrement pour cette semaine de mobilisation. Encore une fois soutenus par les associations, nous avons pu durant toute la journée faire parler du don de moelle, intervenir auprès des passants, réaliser des pré-inscriptions mais également des inscriptions directement dans la caravane de l'ABM. Durant cette seule journée, ce sont près de 136 nouvelles inscriptions au fichier des donneurs qui ont été recensées sur la place de Jaude. Une nouvelle réussite dans l'évolution du don de moelle osseuse en France et toujours un honneur d'avoir pu y participer et rencontrer de nombreuses personnes prêtes à faire profiter de leur bonne santé un patient en attente de greffe.

4.2. Partenaires et rôle de l'officine

4.2.1. Agence de la Biomédecine et associations partenaires

De nombreux acteurs participent à l'évolution du don en France et luttent tout au long de l'année pour faire progresser le recrutement de nouveaux donneurs français. L'Agence de la Biomédecine est l'organisation chargée par l'état de la gestion de divers domaines de la santé à savoir le prélèvement et la greffe d'organes, de cellules et de tissus mais aussi les domaines de la procréation, de l'embryologie et de la génétique. Elle est soutenue dans ses missions portant sur le don de CSH par divers partenaires tels que les centres d'accueil du donneur et les centres greffeurs ainsi que certaines associations présentes en première ligne de la sensibilisation.

L'Agence de la Biomédecine est donc une agence publique créée à la suite de la loi bioéthique de 2004 et placée sous la tutelle du ministère de la santé. Elle se voit octroyer différentes missions et la première concerne tous les types de don d'éléments ou de produits du corps humain, elle veille au respect des trois grands principes de la bioéthique : gratuité, anonymat et consentement. Plus spécifiquement en ce qui concerne le don de CSH, elle a pour mission de donner chaque année les objectifs de recrutement de donneurs et de recueil d'USP, gérer

le registre des DVMO, évaluer et améliorer la qualité des activités de prélèvement et de greffe mais aussi développer la promotion et l'information concernant ce type de don (*via* la création d'outils et d'évènements notamment) (54). Pour toutes ces actions, il a été nécessaire d'obtenir une forte collaboration avec les centres hospitaliers et l'EFS mais également de profiter du soutien de nombreuses associations.

Effectivement, le budget affilié à l'ABM étant limité, l'apport de personnel associatif est indispensable pour limiter les coûts dédiés à la recherche de nouveaux donneurs. On retrouve donc en France de nombreuses associations tournées vers le don de moelle osseuse et portant des actions à l'échelle nationale ou locale. Parmi les plus connues, il y a l'association **Laurette Fugain** (55) qui lutte contre les leucémies en soutenant la recherche médicale, en apportant une aide aux patients et leur famille, mais aussi en créant des mobilisations autour des dons de sang, de plaquettes et enfin de moelle osseuse. On retrouve également l'association **France ADOT** (56) qui est la fédération des Associations pour le Don d'Organes et de Tissus humains, le plus ancien des mouvements touchant au don de moelle osseuse. Celle-ci est présente sur tout le territoire français par le biais de ces antennes départementales, lui permettant de participer à la promotion du don partout en France grâce aux membres adhérents à l'association. Concernant le Puy-de-Dôme, les bénévoles de l'association ADOT63 sont notamment présents lors des évènements de recrutement organisés au sein du département et participent par exemple à des actions de sensibilisation dans des collèges et lycées ainsi que des établissements de formations. Enfin, d'autres organisations plus locales, comme par exemple **« Une équipe pour la vie »** (50) autour de Clermont-Ferrand, sont très présents pour parler du don de moelle osseuse, mieux le faire connaître et bien-sûr recruter directement ou indirectement de nouveaux « Veilleurs de vie ».

4.2.2. La place du pharmacien d'officine et son rôle de santé publique.

On dénombre actuellement en France un peu plus de 21 000 officines (57) réparties de façon homogène sur le territoire en fonction du développement de la population. Hormis le médecin généraliste, cela fait du pharmacien et de son équipe les principaux acteurs de proximité en santé publique. En effet, l'article R.4235-2 du Code de la santé publique dispose que le pharmacien « doit contribuer à l'information et à l'éduction du public en matière sanitaire et sociale » (58), c'est une obligation déontologique. La sensibilisation du public fait donc partie intégrante du métier de pharmacien. Pour cela, en plus de la proximité, le pharmacien d'officine dispose de nombreux avantages tels que sa disponibilité (de par l'absence de rendez-vous et de larges horaires notamment), le nombre important de patients pénétrant chaque jour dans la pharmacie, la relation de confiance pouvant être installée avec celui-ci et surtout sa crédibilité comme professionnel de santé auprès de la population. Nous pouvons par exemple citer les femmes enceintes, souvent présentes à l'officine, avec qui l'équipe officinale peut aborder le sujet du don de sang placentaire.

Tous ces atouts font du pharmacien un protagoniste important pour la promotion de la santé. Il est d'ailleurs rappelé dans l'article premier du décret n° 2018-841 du 3 octobre 2018 que le pharmacien peut « mettre en place des actions de prévention et de promotion de la santé parmi les domaines d'action prioritaires de la stratégie nationale de santé. […] Dans ce cadre, il contribue aux campagnes de sensibilisation et d'information sur des sujets de santé publique » (59). Cependant, cela ne représente pas une obligation pour celui-ci, choisir de participer à la promotion du don dépend donc du bon-vouloir du pharmacien.

Dans les cas où l'officine souhaite sensibiliser ses patients au don de moelle osseuse, il est mis à sa disposition certains des outils cités précédemment. Le pharmacien peut en effet commander gratuitement des affiches et des brochures auprès du Comité d'éducation sanitaire et sociale de la pharmacie française (Cespharm), organisation rattachée à l'Ordre des Pharmaciens et mettant en place des activités ainsi que des documents afin d'aider l'officine à s'impliquer dans l'éducation et la prévention dans le domaine de la santé. Le Cespharm met également à disposition des pharmaciens une vidéo à télécharger, éditée par l'Agence de la Biomédecine, afin de la diffusée sur les écrans que l'on retrouve de plus en plus dans les

vitrines ou les espaces de circulation de l'officine. Celle-ci permet notamment de sensibiliser le public sur les fausses idées que l'on rencontre en rapport au don de moelle osseuse et l'invite à en parler avec son pharmacien (60).

Malheureusement, lors de mon passage dans les pharmacies Clermontoises durant les jours précédant la semaine nationale de mobilisation pour le don de moelle osseuse, j'ai pu constater que le sujet du don de moelle est peu implanté dans le milieu officinal. En effet, de nombreux officinaux parmi ceux rencontrés manquaient d'informations sur le don de moelle osseuse, les conditions pour être donneur et le déroulement du don. Malgré tout, une majorité d'entre eux se montraient intéressés et profitaient de ma présence pour s'informer. Concernant le dépôt d'affiches et de brochures, très peu d'officinaux refusaient d'en disposer et trouvaient l'initiative intéressante. Tout cela démontre qu'il y a certainement un manque de communication envers les pharmaciens d'officines qui mettraient potentiellement plus en avant le don de moelle osseuse en étant mieux informés. Cela nécessiterait de créer un lien entre les centres donneurs référents, gérant localement la communication sur le don de CSH, et les officines du département, et cela en passant par exemple par l'Ordre des Pharmaciens. Une autre idée pourrait être de diffuser une note informative ainsi qu'une affiche au moment de la semaine de sensibilisation au don de moelle osseuse, et ce en utilisant le réseau de livraison des grossistes-répartiteurs pharmaceutiques de France.

Conclusion

3 841, ce chiffre représente le nombre de patients français en attente d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques en 2018 inscrits sur les fichiers du RFGM. On en dénombre 26 051 à l'international au cours de cette même année. Autant de vies pour lesquelles la greffe de CSH allogéniques représente la dernière chance de vaincre leur pathologie.

Malheureusement, la faisabilité d'une greffe de moelle osseuse repose essentiellement sur la compatibilité entre le patient et un donneur de CSH au niveau d'un système biologique complexe nommé « système HLA », celui-ci présentant le plus grand polymorphisme relevé en génétique humaine. Les différentes combinaisons possibles dues à ce polymorphisme ne laissent qu'une chance sur un million d'obtenir une compatibilité entre deux individus non-apparentés. C'est donc en cela que le nombre de promesses de don de CSH revêt une importance capitale ; chaque nouvelle inscription au don de moelle osseuse en France et à l'étranger représentant une chance supplémentaire de guérison pour les plus de 25 000 patients en attente de greffe.

Or, le fichier français des donneurs volontaires de moelle osseuse vient seulement de franchir la barre des 300 000 inscrits lors de l'année 2019, ce qui ne représente qu'environ 0,45% des 67 millions de français actuellement recensés. Malgré tout, le nombre de nouveaux donneurs inscrits augmente chaque année. Et l'on retrouve cette dynamique en région Auvergne où le fichier des donneurs inscrits sur le site référent de Clermont-Ferrand s'est fortement développé ces dernières années jusqu'à atteindre un record d'inscription lors de l'année 2019 avec 1500 nouveaux « Veilleurs de vie » inscrits (pour un objectif annuel initial fixé à 795 inscriptions). Se retrouvant même comme l'un des centres les plus prolifiques au niveau national depuis l'année 2014.

Nous sommes donc sur une dynamique positive en France, découlant notamment des plans successifs mis en place par les autorités jusqu'au plan actuel, le plan 2017-2021 pour la greffe de CSH. Un des principaux objectifs de ces derniers est de faire connaître ce type de don, encore trop peu connu en comparaison d'autres dons (don de sang ou d'organes notamment), mais aussi de rassurer les potentiels donneurs sur les diverses idées reçues circulantes concernant le don de CSH telles que la confusion moelle osseuse / moelle épinière ou encore la crainte de la douleur entraînée par le prélèvement intra-osseux. L'ABM et diverses

associations (ex : France ADOT, Une équipe pour la vie, …) jouent donc un rôle prépondérant dans la communication réalisée autour du don de moelle *via* la réalisation d'affiches, flyers, brochures ou encore *via* la promotion médiatique. De plus, leur présence sur le terrain lors de journées de sensibilisation tout au long de l'année (journée mondiale du don de moelle et semaine nationale pour le don de moelle entre autres) permet de faire connaître le don, de répondre aux questions et ainsi recruter de nouveaux « Veilleurs de vie ».

Il reste un vecteur d'information trop peu employé et pourtant majeur dans le domaine de la santé : le pharmacien d'officine. Celui-ci, du fait de son omniprésence sur le territoire et son rôle de santé publique auprès de sa patientèle, pourrait à l'avenir avoir un rôle plus important dans la promotion du don de moelle osseuse. Il existe déjà des outils de communication mis à la disposition des officines par le Cespharm, comme c'est le cas pour d'autres domaines de la santé publique. Mais à l'heure actuelle, les pharmaciens sont trop peu informés et trop peu utilisés par les agences encadrant le don de moelle. J'ai cependant pu constater lors de mon passage au sein de nombreuses pharmacies de Clermont-Ferrand un questionnement de la part des pharmaciens, ceux-ci ayant en très grande majorité acceptés de mettre en avant la semaine du don de moelle *via* des affiches et brochures que je leur présentais. Voilà donc un moyen de faire connaître davantage le don de moelle dans la population française à l'avenir, dans le but de développer le fichier des donneurs et ainsi, sauver des milliers de patients en attente d'une greffe.

Une citation tirée du livre *Journal d'un vampire en pyjama* de l'artiste Mathias Malzieu, ayant lui-même vécu une greffe de cellules souches provenant de sang de cordon, résume parfaitement l'importance de la greffe de CSH pour ces patients-là et donc l'importance d'inscrire de nouveaux donneurs :

« Aujourd'hui j'assiste à ce prodige en direct : mon corps repousse !
Je me suis vu mourir, je me vois renaître. Bientôt, je deviendrai un autre moi. Libre de tout recommencer. Cette idée pulvérise la mélancolie »

Le Doyen de l'UFR Pharmacie,
Brigitte VENNAT

Le Président du jury,
Paul ROUZAIRE

Bibliographie

1. **Bryon P. Anatomie et histologie de la moelle osseuse.** In: Encyclopédie Médico Chirurgicale. Elsiever, Paris; 1998. p. 10.

2. **Nichols H. Bone marrow: Function, diseases, transplants, and donation** [Internet]. [Cité 3 juill 2019]. Disponible sur: *https://www.medicalnewstoday.com/articles/285666.php*

3. **Hayek G, Malghem J, Lecouvet F, Berg BV. Imagerie par résonance magnétique de la moelle osseuse normale et anormale.** Wwwem-Premiumcomdatatraitesrx31-50527 [Internet]. 26 oct 2016 [Cité 8 mars 2019]; Disponible sur: *https://www-em-premium-com.ezproxy.uca.fr/article /1090523/resultatrecherche/1*

4. **Martinaud C, Thepenier C, Trouillas M, Peltzer J, Uzan G, Le Bousse Kerdilès M-C, et al. Les cellules souches mésenchymateuses : des cellules pour la médecine régénérative du futur ?** Rev Francoph Lab. 1 déc 2010;2010(427):47‑59.

5. **Boisset J-C, Robin C. Origine endothéliale des cellules souches hématopoïétiques: La preuve en image.** Médecine/sciences. oct 2011;27(10):875‑81.

6. **Delhommeau F, Najman A. Hématopoïèse normale et sa régulation.** Wwwem-Premiumcomdatatraitessa13-32570 [Internet]. 14 janv 2016 [Cité 7 févr 2019]; Disponible sur: *https://www-em-premium-com.ezproxy.uca.fr/article/1027161/resultatrecherche/9*

7. **Komorniczak M. Sites of hematopoesis (human) in pre- and postnatal period** [Internet]. 2011. Disponible sur: *https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Hematopoesis_EN.svg*

8. **Pitte M. Precurseurs-hematopoietiques.png** (736×1000) [Internet]. [cité 15 août 2019]. Disponible sur: *https://www.espacesoignant.com/files/img/articles/anatomie-biologie /precurseurs-hematopoietiques.png*

9. **Tachdjian G, Brisset S, Courtot A-M, Schoëvaërt D, Tosca L, éditeurs. Chapitre 11 - Tissu sanguin.** In: Embryologie et Histologie Humaines [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2016. p. 295‑306. Disponible sur: *http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B97822947 37794000111*

10. **Loiseau P. Système HLA - aspects fondamentaux et application à l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.** Wwwem-Premiumcomdatatraitessa13-68184 [Internet]. 4 mai 2018 [Cité 13 févr 2019]; Disponible sur : *https://www-em-premium-com.ezproxy. uca.fr/article/1207405/ resultatrecherche/7*

11. **InfoCancer - ARCAGY - GINECO** [Internet]. 2017 [Cité 5 nov 2019]. Disponible sur: *http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/greffes/les-greffes-de-moelle-osseuse/la-reaction-du-greffon-contre-l-hote-gvhd.html/*

12. **Biomedecine-tout_savoir_sur_le_don_de_moelle_osseuse.pdf** [Internet]. [Cité 16 févr 2019]. Disponible sur: *https://www.dondemoelleosseuse.fr/sites/ddmo/files/files/biomedecine-tout_ savoir_sur_le_don_de_moelle_osseuse.pdf*

13. **Majhail NS, Farnia SH, Carpenter PA, Champlin RE, Crawford S, Marks DI, et al. Indications for Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation**. Biol Blood Marrow Transplant. 1 nov 2015;21(11):1863‑9.

14. **Tout savoir sur le don | Don de Moelle Osseuse** [Internet]. [Cité 16 févr 2019]. Disponible sur: *https://www.dondemoelleosseuse.fr/savoir-don*

15. **Huguet F, Récher C. Leucémies aiguës de l'adulte.** Wwwem-Premiumcomdata traitestmtm-56275 [Internet]. 7 déc 2012 [Cité 16 févr 2019]; Disponible sur: *https://www-em-premium-com. ezproxy.uca.fr/article/710357/resultatrecherche/13*

16. **Park S, Cluzeau T, Fenaux P, Dreyfus F. Syndromes myélodysplasiques et leucémies secondaires. Traitement.** Wwwem-Premiumcomdatatraitessa13-65646 [Internet]. 3 déc 2014 [Cité 17 févr 2019]; Disponible sur: *https://www-em-premium-com.ezproxy.uca.fr /article/876982/resultat recherche/2.*

17. **Lymphoma: Symptoms, Causes, Diagnosis, Treatment** [Internet]. WebMD. [Cité 18 févr 2019]. Disponible sur: *https://www.webmd.com/cancer/lymphoma/lymphoma-cancer.*

18. **Socié G, Latour RP de. Aplasies médullaires.** Wwwem-Premiumcomdatatraitestmtm-56292 [Internet]. 29 nov 2013 [Cité 18 févr 2019]; Disponible sur: *https://www-em-premium-com.ezproxy.uca.fr/article/854768/resultatrecherche/2.*

19. **Lanneaux J, Poidvin A, Soole F, Leclerc G, Grimaud M, Dalle J-H. [Fanconi anemia in 2012: diagnosis, pediatric follow-up and treatment].** Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr. oct 2012;19(10):1100‑9.

20. **Wahlstrom JT, Dvorak CC, Cowan MJ. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Severe Combined Immunodeficiency.** Curr Pediatr Rep. 1 mars 2015;3(1):1‑10.

21. **Dhédin N, Vernant J-P. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : réalisation et complications.** Wwwem-Premiumcomdatatraitessa13-51289 [Internet]. 1 nov 2010 [cité 25 févr 2019]; Disponible sur: *https://www-em-premium-com.ezproxy.uca.fr/article/239021/resultat recherche/1.*

22. **Negrin RS. Graft-versus-host disease versus graft-versus-leukemia.** Hematol Am Soc Hematol Educ Program. 2015;2015:225‑30.

23. **Kalra K, Tomar P. Stem cell : Basics, classification and applications.** American Journal of Phytomedicine and Clinical Therapeutics. 2014;919‑30.

24. **Singh AK, McGuirk JP. Allogeneic Stem Cell Transplantation: A Historical and Scientific Overview.** Cancer Res. 15 2016;76(22):6445‑51.

25. **Ezzone SA. History of hematopoietic stem cell transplantation**. Semin Oncol Nurs. mai 2009;25(2):95‑9.

26. **Georges Mathé / Histoire de l'Inserm** [Internet]. [Cité 28 févr 2019]. Disponible sur: *https://histoire.inserm.fr/les-femmes-et-les-hommes/georges-mathe.*

27. **Présentation de FRANCE ADOT** [Internet]. [Cité 28 févr 2019]. Disponible sur: *https://www.france-adot.org/presentation-france-adot.html.*

28. **Knudtzon S. In Vitro Growth of Granulocytic Colonies From Circulating Cells in Human Cord Blood**. Blood. 1 mars 1974;43(3):357‑61.

29. **Registre France Greffe de Moelle (RFGM) - Agence de la biomédecine** [Internet]. 2012 [Cité 28 févr 2019]. Disponible sur: *https://www.agence-biomedecine.fr/RFGM.*

30. **Kanold J, Merlin E, Piquet C, Lumley L de, Stephan J-L, Rochette E, et al. Greffes allogéniques : quels greffons pour quels patients en 2013 ?** Wwwem-Premiumcomdatarevues0929693X v20i5sS1S0929693X13713745 [Internet]. 6 sept 2013 [Cité 28 févr 2019]; Disponible sur: *https://www-em-premium-com.ezproxy.uca.fr/article/814796/ resultatrecherche/3.*

31. **Berre CL. Le prélèvement de cellules souches hématopoïétiques.** Wwwem-Premiumcom datarevues124678200012000205000303 [Internet]. [Cité 5 mars 2019]; Disponible sur: *https://www-em-premium-com.ezproxy.uca.fr/article/34364/resultat recherche/11.*

32. **L'Agence de la biomédecine** [Internet]. Don d'organes.fr. 2016 [Cité 28 févr 2019]. Disponible sur: *www.dondorganes.fr/lagence-de-la-biom%C3%A9decine.*

33. **Le Bourgeois A. Allogreffe : nouveautés et perspectives.** Rev Francoph Lab. 1 déc 2018;2018(507):52‑8.

34. **Prélèvement, conservation et utilisation du sang de cordon (ABM)** [Internet]. [Cité 5 nov 2019]. Disponible sur: *https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/sang_de_cordon_16_mars_2017 _dv.pdf.*

35. **Informations concernant le don de sang placentaire - Agence de la Biomédecine** [Internet]. Don de sang de cordon. [cité 4 nov 2019]. Disponible sur: *https://www.dondesangdecordon.fr/.*

36. **Agence de la biomédecine - Le rapport annuel médical et scientifique 2017** [Internet]. [cité 7 oct 2019]. Disponible sur: *https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2017 /donnees/cellules /03-registre/synthese.htm.*

37. **Bourguignon C. Cellules souches issues de sang de cordons : applications et études cliniques. (INSERM).** Diplôme Universitaire présenté à; 2018 2019.

38. **Activité du Registre France Greffe de Moelle 2018.pdf** [Internet]. [Cité 2 mars 2020]. Disponible sur: *https://rams.agence-biomedecine.fr/sites/default/files/pdf/2019-09/RAMS%202018%20 Activit%C3%A9%20du%20Registre%20France%20Greffe%20de%20Moelle.pdf.*

39. **Hequet O. Les différentes modalités de prélèvement des cellules souches hématopoïétiques.** Wwwem-Premiumcomdatarevues12467820v18i2S12467820110000 48 [Internet]. 15 avr 2011 [Cité 4 mars 2019]; Disponible sur: *https://www-em-premium-com.ezproxy.uca.fr/article /286825/resultatrecherche/1.*

40. **Livret du patient greffé de moelle osseuse** [Internet]. [cité 4 mars 2019]. Disponible sur: *http://ghparis10.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/25/files/2013/06/entree-livret-final-V3-1.pdf.*

41. **Le registre France Greffe de Moelle/Agence de la Biomédecine.pdf** [Internet]. [cité 2 sept 2019]. Disponible sur: http://www.adot67.org/dossiers/racine/documentslegislatifset scientifiques_ dossier/don-de-moelle-osseuse/04-registre-france-greff-0.pdf.

42. **WMDA** [Internet]. WMDA. 2019 [cité 2 sept 2019]. Disponible sur: *https://wmda.info/.*

43. **Synthèse de l'activité France Greffe de Moelle en 2017** [Internet]. [cité 7 oct 2019]. Disponible sur: *https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/synthese_activite_2017_ pour_web.pdf.*

44. **ABM - Rapport d'activité 2017** [Internet]. [cité 8 oct 2019]. Disponible sur: *https: //www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/abm-rapport_d_activite_2017-complet.pdf.*

45. **Idées fausses sur le don de moelle.pdf** [Internet]. [cité 4 mars 2019]. Disponible sur: *https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/idees-fausses-sur-don-moelle-osseuse.pdf.*

46. **Les idées fausses | Don de Moelle Osseuse** [Internet]. [cité 4 mars 2019]. Disponible sur: *https://www.dondemoelleosseuse.fr/idees-fausses.*

47. **Ménielle J. Dans Ton Corps** [Internet]. YouTube. [cité 11 nov 2019]. Disponible sur: *https://www.youtube.com/channel/UCOchT7ZJ4TXe3stdLW1Sfxw.*

48. **Don de Moelle Osseuse** [Internet]. YouTube. [cité 11 nov 2019]. Disponible sur: *https://www.youtube.com/channel/UCYFbujkZxJypK_wlAF2MRPQ.*

49. **Don de moelle osseuse : une semaine pour mobiliser ! - Communications** [Internet]. Ordre des Pharmaciens. 2019 [cité 11 nov 2019]. Disponible sur: *http://www.ordre.pharmacien .fr/Communications/Les-actualites/Don-de-moelle-osseuse-une-semaine-pour-mobiliser.*

50. **Association « Une équipe pour la vie »** [Internet]. Association « Une équipe pour la vie ». [cité 11 nov 2019]. Disponible sur: *http://uneequipepourlavie.e-monsite.com/.*

51. **Journée mondiale du don de moelle** [Internet]. Egmos - Le site de l'entraide aux greffés de moelle osseuse. 2016 [cité 11 nov 2019]. Disponible sur: *http://www.egmos.org /2017/07/21/journee-mondiale-du-don-de-moelle-osseuse/journee-mondiale-don-de-moelle/.*

52. **Mobiliser mon entourage | Don de Moelle Osseuse** [Internet]. [cité 11 nov 2019]. Disponible sur: *https://www.dondemoelleosseuse.fr/mobiliser-mon-entourage.*

53. **Programme de la 14e semaine nationale de mobilisation du done de moelle osseuse** [Internet]. [cité 11 nov 2019]. Disponible sur: *https://www.dondemoelleosseuse.fr/du-1er-au-7-avril-14eme-semaine-nationale-mobilisation-du-don-moelle-osseuse.*

54. **Agence de la Biomédecine** [Internet]. [cité 11 nov 2019]. Disponible sur: *https://www.agence-biomedecine.fr/.*

55. **Association Laurette Fugain** [Internet]. [cité 11 nov 2019]. Disponible sur: *http://laurettefugain.org/.*

56. **FRANCE ADOT - Fédération des Associations pour le Don d'Organes et de Tissus humains** [Internet]. [cité 11 nov 2019]. Disponible sur: *https://www.france-adot.org/.*

57. **Nombre d'officines - Ordre National des Pharmaciens** [Internet]. Ordre national des Pharmaciens. [cité 11 nov 2019]. Disponible sur: *http://www.ordre.pharmacien.fr/Les-pharmaciens/Secteurs-d-activite/Officine/Cartes-departementales-Officine/Nombre-d-officines*

58. **Code de la santé publique - Article R4235-2**. Code de la santé publique.

59. **Décret n° 2018-841 du 3 octobre 2018 - Légifrance** [Internet]. 0230 oct 5, 2018. Disponible sur: *https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2018/10/3/SSAH1820780D/jo/texte/fr.*

60. **Cespharm - Prévention-santé** [Internet]. [cité 11 nov 2019]. Disponible sur: *http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante.*

Annexe 1 : Questionnaire d'aptitude médicale au don de cellules souches hématopoïétiques

agence de la biomédecine

QUESTIONNAIRE D'APTITUDE MEDICALE AU DON DE CELLULES SOUCHES HEMATOPOIETIQUES

INSCRIPTION SUR LE REGISTRE FGM

A compléter par le médecin lors de l'entretien médical

Nom de naissance:

Nom d'usage:

Date de naissance :

Prénoms :

Profession :

Comment avez-vous eu connaissance du don de moelle ?

- ❑ Entourage
- ❑ Association
- ❑ Info Centre donneur de sang
- ❑ Info Centre donneur de moelle
- ❑ Autre
- ❑ Recrutement actif
- ❑ Presse / media
- ❑ Marketing direct
- ❑ Inconnu

Poids :

Taille :

IMC = Poids (Kg) / Taille x taille (m) =

Nombre de grossesses : **Transfusions :**

Donneur de sang : ❍ **oui** ❍ **non**

IMPORTANT

NE REPRESENTENT PAS UNE CONTRE-INDICATION A L'INSCRIPTION SUR LE REGISTRE NATIONAL DE DONNEURS DE MOELLE OSSEUSE :

- les antécédents de transfusion sanguine : absence de chaîne de transmissibilité,
- les petits poids (< 50 Kg) : donneurs susceptibles de donner à des patients pédiatriques ou de poids similaire,
- les situations à risque infectieux, telles que : endoscopie, multi partenariat, piercing, tatouage, acupuncture, chirurgie dentaire, toxicomanie par voie nasale. Elles ne seront prises en considération qu'en cas de sélection finale du donneur pour don de CSH.

REPONSES SUSCEPTIBLES DE REPRESENTER UNE CONTRE-INDICATION

A l'issue de l'entretien médical, une réponse positive peut générer :

- **une inscription**
- **un complément d'information médicale**
- **une exclusion à l'un des deux types de prélèvement**
- **une récusation**

Ces décisions doivent être motivées et expliquées au volontaire au don.

PATHOLOGIES CARDIO-VASCULAIRES

Affections cardiaques sévères	❑ OUI	❑ NON
Hypertension artérielle même équilibrée sous traitement	❑ OUI	❑ NON
Antécédents de phlébite (avec traitement anticoagulant)	❑ OUI	❑ NON
Terrain variqueux symptomatique	❑ OUI	❑ NON
Antécédents d'embolie pulmonaire	❑ OUI	❑ NON
Antécédents familiaux répétés de phlébite ou d'embolie pulmonaire	❑ OUI	❑ NON

PATHOLOGIES BRONCHO-PULMONAIRES

Asthme modéré à sévère nécessitant un traitement chronique	❑ OUI	❑ NON
Insuffisance respiratoire chronique	❑ OUI	❑ NON

ABM / RFGM / QMI / 01.18 1/3

Nom et prénom du donneur : .....

PATHOLOGIES METABOLIQUES

Déficit héréditaire enzymatique	☐ OUI	☐ NON
Obésité (IMC > 35) (à discuter chez le sportif)	☐ OUI	☐ NON

PATHOLOGIES NEURO-ENCEPHALIQUES

Maladie du système nerveux central	☐ OUI	☐ NON
Pathologie neuro-musculaire	☐ OUI	☐ NON
Épilepsie traitée	☐ OUI	☐ NON
Intervention chirurgicale du système nerveux central	☐ OUI	☐ NON
Antécédents d'hyperthermie maligne (personnel ou familial)	☐ OUI	☐ NON
Antécédents familiaux de la maladie de Creutzfeld-Jacob ou du nouveau variant	☐ OUI	☐ NON

PATHOLOGIES ENDOCRINIENNES

Diabète traité (par insuline ou anti-diabétique oraux)	☐ OUI	☐ NON
Affections thyroïdiennes (hyperthyroïdie, thyroïdites)	☐ OUI	☐ NON
Antécédents de traitement		
- par hormone de croissance d'origine humaine	☐ OUI	☐ NON
- par gonadotrophines chorioniques humaines d'origine hypophysaire	☐ OUI	☐ NON

PATHOLOGIES DIGESTIVES

Reflux Gastro-Oesophagien chronique	☐ OUI	☐ NON
Gastroplastie (anneau gastrique)	☐ OUI	☐ NON

ANTECEDENTS

Pathologie carcinologique	☐ OUI	☐ NON
Greffe d'organe ou de tissu (dure-mère, cornée…)	☐ OUI	☐ NON
Lumbago sévère, hernies discales (cervicales, dorsales et lombaires)	☐ OUI	☐ NON
Sciatalgies invalidantes	☐ OUI	☐ NON
Antécédents anesthésiques date et raison :	☐ OUI	☐ NON
Y-a-t-il eu un problème anesthésique ? (si oui, préciser).....	☐ OUI	☐ NON

.....

ALLERGIES

Affections allergiques nécessitant un traitement chronique	☐ OUI	☐ NON
Allergie sévère à type d'œdème de Quincke, choc anaphylactique ou urticaire géant (quelle que soit l'origine du produit)	☐ OUI	☐ NON

DIVERS

Maladie auto-immune	☐ OUI	☐ NON
Anomalies du caryotype connues	☐ OUI	☐ NON
Traitement régulier par :		
- des antiagrégants, anticoagulants	☐ OUI	☐ NON
- des antidépresseurs, neuroleptiques	☐ OUI	☐ NON

Nom et prénom du donneur : .....

Séjour de plus d'un an cumulé dans les îles britanniques entre 1980 et 1996	☐ OUI	☐ NON
Episodes de crise de paludisme	☐ OUI	☐ NON
Situation à risque avéré (professionnels du sexe, toxicomanie intraveineuse…)	☐ OUI	☐ NON
Glaucome à angle fermé	☐ OUI	☐ NON
Pathologie hématologique (thalassémie, même mineure, coagulopathie…)	☐ OUI	☐ NON
Grossesse en cours ou accouchement depuis moins de 6 mois	☐ OUI	☐ NON
Allaitement en cours	☐ OUI	☐ NON
Affections de la cage thoracique	☐ OUI	☐ NON
Affections de la colonne vertébrale, lombalgies récidivantes	☐ OUI	☐ NON
Surcharge pondérale (25 < IMC ≤ 35)	☐ OUI	☐ NON
Difficultés d'abord veineux (don de CSP)	☐ OUI	☐ NON
Anomalies de la filière ORL et du cou	☐ OUI	☐ NON
Réactions allergiques modérées Si oui, préciser la substance concernée :	☐ OUI	☐ NON
Séjours en zones à risque infectieux (Paludisme, Chagas, Virus du Nil…) Date et lieu :	☐ OUI	☐ NON
Traitement médicamenteux en cours (si oui, préciser) :	☐ OUI	☐ NON
Hospitalisation dans les 12 derniers mois (si oui, préciser) :	☐ OUI	☐ NON
Membre de la famille atteint d'une pathologie hématologique à type de leucémie ou myélodysplasie ..... Si oui, préciser - la pathologie : ..... - le lien de parenté :	☐ OUI	☐ NON

Nom du médecin: _____

Donneur déclaré: ❑ APTE au don ❍ de moelle osseuse ❍ de CSP

❑ INAPTE au don ❍ de moelle osseuse ❍ de CSP

Commentaires / argumentaire : _____

_____

_____

_____

Cachet :

Date : ____/____/____

Signature _____

ABM / RFGM / QMI / 01.18 3/3

Annexe 2 : Questionnaire médical d'auto-évaluation de l'inscription en ligne (phase pilote)

agence de la biomédecine

CODE BARRE

Cadre réservé au centre donneur

QUESTIONNAIRE MEDICAL D'AUTO-EVALUATION

INSCRIPTION SUR LE REGISTRE NATIONAL FRANCE GREFFE DE MOELLE

CENTRE DONNEUR :	NOM D'USAGE : PRENOM : DATE DE NAISSANCE : _____ / _____/ _____

Quelle est la raison initiale qui a motivé votre inscription ?

- ☐ Association
- ☐ Courrier de sensibilisation
- ☐ Etablissement français du Sang
- ☐ Entourage
- ☐ Internet / Réseaux sociaux
- ☐ Médecin / Hôpital
- ☐ Presse / TV / Radio
- ☐ Autre : précisez

Etes-vous déjà un donneur régulier ? :

- ➔ de sang total : ☐ oui ☐ non
- ➔ de plaquettes/plasma ? ☐ oui ☐ non

Si non : s'agit-il d'une raison médicale ?

Nombre de Grossesses : _____ Poids : _____ kg

Nombre de Transfusions : _____ Taille : _____ cm

- Avez-vous été traité(e) pour une maladie grave (cancer, embolie pulmonaire, autre....) *en dehors du cancer in situ de la peau ou du col de l'utérus* ? ☐ oui ☐ non
- Avez-vous une maladie nécessitant un suivi médical régulier ? ☐ oui ☐ non
- Prenez-vous un traitement régulier (en dehors des contraceptifs oraux) ? ☐ oui ☐ non
  Si oui, lequel ?
- Avez-vous été hospitalisé(e) et/ou opéré(e) suite à un accident grave ou une maladie grave ? ☐ oui ☐ non
  Si oui, précisez
- Etes-vous traité(e) pour une tension artérielle élevée ? ☐ oui ☐ non
- Avez-vous déjà fait une réaction allergique sévère : œdème de Quincke, urticaire géant ou choc anaphylactique.... ? ☐ oui ☐ non
- Avez-vous une maladie du sang ? (en dehors d'une anémie par manque de fer) ☐ oui ☐ non
- Avez-vous (eu) une insuffisance veineuse, des varices ou avez-vous eu une phlébite ? ☐ oui ☐ non
- Avez-vous bénéficié d'une greffe de produits issus du corps humain ? (cellules, tissus, organes....) ☐ oui ☐ non

REMARQUES :

QUESTIONNAIRE COMPLETE LE : _ _ / _ _ /_ _ _ _ SIGNATURE :

PRELEVEMENT EFFECTUE LE : _ _ /_ _ /_ _ _ _ A : _ _ h _ _ mns

Document à transmettre au centre donneur accompagné du prélèvement biologique, de l'engagement initial signé et de la copie d'une pièce d'identité.

RESUME :

Le don de moelle osseuse est un don trop peu connu par la population française. Cependant, le nombre d'inscrits sur les registres de donneurs ne cesse d'augmenter chaque année, ayant ainsi permis de franchir les 300 000 donneurs volontaires en France au cours de l'année 2019. C'est un chiffre important mais encore insuffisant, ne permettant pas encore de trouver systématiquement un donneur compatible pour chaque patient en attente de greffe.
Cela peut notamment s'expliquer par le manque d'information et l'existence de fausses idées sur le don de moelle. Pour cette raison, un des principaux enjeux reste l'éducation et la promotion portant sur ce don indispensable à la survie de nombreux patients. Les habituels flyers, affiches et brochures associés à l'émergence de la promotion virtuelle (web, télévisuel, radio) permettent de faire connaître le don. La présence de l'Agence de Biomédecine et de nombreuses associations sur le terrain apportent des réponses aux hésitations et provoquent de nombreuses inscriptions, notamment lors de journées de sensibilisation organisées autour de la semaine du don de moelle osseuse en France ou de la journée mondiale pour le don de moelle.
Reste un acteur de la santé publique encore sous-exploité dans la communication autour de ce don : le pharmacien d'officine. Celui-ci, de par sa proximité avec la population et son rôle majeur de sensibilisation à la santé, pourrait avoir une place bien plus importante quant au recrutement de nouveaux donneurs volontaires.

MOTS CLES :

- Moelle osseuse
- Don
- Registre
- HLA
- Cellules souches hématopoïétiques
- Allogreffe
- Promotion
- Pharmacien d'officine