

# Le messenger

La Lettre de liaison des patients atteints de Déficiences Immunitaires Primitives N° 4 - Décembre 2003

## Le mot du président

Cette fin d'année 2003 marque pour IRIS son cinquième anniversaire. Déjà ! C'est émouvant de regarder, derrière soi, le chemin parcouru. Lancer une association n'est pas une chose simple : si la cause s'impose, l'engagement est parfois lourd, mais il trouve sa récompense dans les résultats obtenus. Ces deux dernières années ont été marquées par une véritable accélération dans notre domaine. Il suffit pour s'en convaincre de regarder ce, qu'ensemble, nous avons accompli : des congrès médicaux avec le concours attentif des plus grands

spécialistes de nos maladies, que je remercie encore une fois ici ; un livre en français sur les DIP à l'usage des médecins ; tout le travail sur l'amélioration du diagnostic qui représente un enjeu vital ; la mise en place d'un soutien psychologique aux familles ; le développement progressif d'un site internet, premier du genre, dédié à l'espace francophone ; " Le Messenger " qui nous rapproche ; l'enquête sur l'administration des Ig pour apporter le point de vue des patients dans la perspective de nouvelles autorisations de mise sur le marché que nous appelons de nos vœux... Par ailleurs, nous cherchons constamment les moyens de notre développement pour faire plus, mieux, et répondre à vos attentes importantes et si différentes. Nous avons devant nous le chantier des droits et de la protection des patients. Je remercie ici les laboratoires, qui nous apportent leur soutien financier vital, pour la qualité des partenariats que nous menons avec eux et l'éthique qui habite nos relations. Enfin, parce que nous aspirons à associer toutes les initiatives qui veulent éclore pour notre cause, nous avons conçu notre propre système de collecte de fonds, les Bouill'ry, que nous espérons progressivement voir fleurir un peu partout en France. En écho à notre cause !

Très bonne année 2004 !

Francis REMBERT



## PLEIN FEU

## Thérapie génique : la reprise des essais en vue



Octobre 2003 : Armand, le jour de ses 3 ans.

Jusqu'à 4 mois, Armand va très bien. C'est alors que se déclare une varicelle... qui ne guérit pas. A 5 mois, le diagnostic de DICS est enfin posé. Le bébé est traité par thérapie génique à 7 mois.

**Un an après avoir demandé l'interruption de leur essai de thérapie génique sur des DICS-X\*, les professeurs Alain Fischer et Marina Cavazzana-Calvo pensent avoir identifié les causes des complications survenues chez deux des dix enfants traités. Ils envisagent de solliciter une reprise de l'essai en 2004. Retour sur les faits.**

En octobre 2002, Alain Fischer demande à l'AFSSAP\* l'arrêt des essais, constatant alors une prolifération incontrôlée de lymphocytes T chez un enfant traité, puis bientôt un second. Il souhaite établir les causes de cette prolifération en rassemblant l'expérience de nombreux experts avant de poursuivre l'étude. À ce moment, les chercheurs savent que le rétrovirus utilisé pour apporter le gène thérapeutique peut s'insérer dans toutes les parties du génome, pas seulement où il est utile. Pour prendre une image, il se comporte un peu comme une voiture sans pilote que les chercheurs ne peuvent pas téléguides. Chez les deux enfants concernés par la com-

plication, il s'est fixé à proximité du gène LMO2 (un gène impliqué dans une forme rare de leucémie), provoquant la prolifération des cellules. Le mécanisme de cette complication est connu, mais le risque est alors sous-estimé car il n'a jamais été observé sur les modèles animaux lors de pré-études cliniques.

### Trop jeunes ?

Par ailleurs, l'ensemble des enfants courait le même risque, pourquoi la complication est-elle intervenue dans ces deux cas et pas chez les autres ? Les deux patients concernés sont

# Nouveau projet : IRIS met en place une démarche de soutien psychologique aux patients et à leur famille

" Depuis longtemps, nous y pensions... " Lors de l'audit réalisé auprès des adhérents d'IRIS en avril 2002, la demande de soutien psychologique arrivait en tête des attentes. En juin 2002 a donc commencé le travail de réflexion, d'élaboration du projet et bien sûr la recherche de financement.

Martine Rembert, administratrice d'IRIS et psychothérapeute, pilote ce projet qui revêt deux aspects : la mise en place d'un groupe de paroles et un accueil téléphonique des patients ou des parents qui le souhaitent.



Signature du contrat pour le projet de soutien psychologique entre le LFB et IRIS : Martine Rembert (à g.), administratrice d'IRIS, psychothérapeute et responsable du projet de soutien psychologique ; Sandrine Charrière (à dr.), directrice de la communication du LFB.

" Les déficits immunitaires primitifs (DIP) présentent beaucoup de facteurs communs mais aussi beaucoup de différences, constate Martine Rembert. Leurs expressions et leur gravité peuvent être très variables selon la pathologie mais aussi les personnes atteintes. Certains concernent des enfants, d'autres des adultes –sans négliger les adolescents-. Certains patients sont hospitalisés pour de longues périodes (notamment lors de greffes), d'autres reçoivent des soins fréquents en milieu hospitalier ou à domicile. " Au déroulement de la maladie, au suivi médical et thérapeutique s'ajoutent souvent des angoisses, une anxiété, une souffrance des familles dont le prix psychologique est souvent un lourd tribut à payer à la maladie... Et qui voit parfois son propre équilibre mis en jeu. La mise en place d'un soutien psychologique aux patients est donc aussi complexe que nécessaire. Il s'agit de penser aux patients mais également à leur famille, d'envisager le soutien de façon " ponctuelle " lors de périodes difficiles ou plus régulière à cette période cruciale que représente une greffe de moelle osseuse. Il faut enfin prévoir des interventions spécifiques, personnalisées pour certaines situations comme la perte d'un enfant. Le soutien psychologique doit de plus être accessible au plus grand nombre, par son lieu et sa fréquence. La quadrature du cercle !

## L'appui du LFB

" Pourtant, ce projet va voir le jour grâce au soutien financier de notre partenaire le Laboratoire LFB, poursuit Martine Rembert. Je tiens à les remercier très chaleureusement de cette confiance qu'ils nous témoignent une fois encore, et de la belle énergie qu'ils

déploient pour nous aider. Je remercie tout particulièrement Sandrine Charrière, directrice de la communication, pour le temps qu'elle nous donne et de la sincérité avec laquelle elle soutient notre cause. Le projet présente deux volets. D'une part, l'association va mettre en place un groupe de paroles, s'adressant aux familles, adultes, enfants, fratries adhérent d'IRIS

et plus spécifiquement aux parents et patients hospitalisés pour une période longue, notamment une greffe de moelle osseuse ou tout autre traitement. D'autre part, IRIS proposera un accueil téléphonique à ses adhérents.

## Un groupe de parole mensuel

" La création d'un groupe de parole consiste pour nous à proposer à nos familles adhérentes, dans un lieu neutre, une écoute et un soutien psychologique ", explique Martine Rembert. Pour mener ce projet à bien, l'association recherche activement un psychothérapeute formé aux thérapies de groupes et familiales, à la spécificité de l'enfant malade, aux conséquences de la maladie sur la famille, la fratrie et enfin à l'accompagnement de la fin de vie, du deuil... Une tâche complexe et difficile ! Aider et soutenir psychologiquement chacun et chacune nécessite de la part du thérapeute un intérêt pour l'association et sa cause, une adhésion et une implication dans sa démarche. Enfin, il faut que ses prétentions financières soient en phase avec les possibilités de l'association dont l'ambition est de pérenniser cette action. " Nous avons déjà rencontré plusieurs personnes, commente Martine Rembert, et sommes finalement à deux doigts de conclure un accord avec l'une d'entre elles. "

## Un accueil spécialisé au siège d'IRIS

Parallèlement Martine Rembert assurera de façon régulière un soutien téléphonique au siège d'IRIS : Cet accueil spécialisé vise à aider les adhérents d'IRIS qui en éprouvent le besoin à trouver un lieu d'écoute, d'échange et à chaque fois que cela est possible de

conseils et d'avis. Les patients et leur famille auront ainsi la possibilité de recevoir une information adaptée sur les maladies, un appui sur les droits sociaux, des orientations vers des consultations spécialisées. Ils pourront également évoquer ce besoin d'appui psychologique qu'ils rencontrent, échanger sur les modalités de suivi qui existent et sur la façon de choisir un thérapeute à proximité de son domicile si le besoin se fait plus pressant. Les adhérents pourront également être mis en contact avec d'autres patients. Cette attente est souvent exprimée par les parents à la suite d'un diagnostic qui les amène à envisager brutalement l'avenir de leur enfant. La mise en contact avec d'autres familles expérimentées dans la maladie est souvent de nature à les aider à remettre à leur juste place les problèmes qui les guettent et à partager l'expérience sur les questions souvent essentielles de la vie quotidienne.

Ce projet sera plus largement présenté lors du congrès d'IRIS le 17 janvier prochain. Notons à ce propos que des personnels soignants se sont inscrits au congrès mentionnant dans leurs attentes à propos du soutien psychologique une question qu'ils se posent : " Comment aider les familles ? " D'emblée les familles leur sont reconnaissantes de la poser et nulle doute que l'échange sur de telles questions ne peut être que profitable à l'ensemble des acteurs. Des points de vue croisés dont IRIS ne peut que se féliciter ! n

## Le soutien psychologique

### Le groupe de parole

- Fréquence : une fois par mois, de préférence le samedi
- Durée : 3 heures
- Lieu Paris : des locaux sont en cours de réservation à proximité de l'hôpital Necker
- Démarrage : mars 2004

Pour s'inscrire dès à présent : tel : 03 29 83 48 34

Vous pouvez aussi nous faire-part de vos questions et attentes.

### Le soutien téléphonique

Lundi et mercredi : de 9 heures à 11h 30

- Démarrage : janvier 2004

Tel : 03 29 83 48 34

## Les Bouill'ry 2004, An II !

L'an I était celui de la création du concept ... L'an II sera celui de son déploiement. Les Bouill'ry, fortes de leur premier succès, font école. Et les enfants qui s'évadent des salles de classes apprécient ... Cette année, le festival donne la parade dans plusieurs villes : Verdun bien sûr, mais également Briey (54), Rombas (57), Sochaux, Orléans et Lille ! Maryvonne Collignon et Martine Rembert font équipe sur ce grand projet destiné à faire connaître les DIP et à recueillir des fonds pour financer le soutien psychologique aux familles. Tout en partageant un moment de bonheur ...

Que de chemin parcouru en une année ! Maryvonne Collignon et Martine Rembert ont écumé les manifestations de spectacle vivant du grand Est de la France, à l'affût des coups de cœurs à même de figurer au programme des Bouill'ry 2004. Le résultat ? Un joli carnet d'adresses et une programmation nourrie et diversifiée pour le programme 2004. " Nous proposons aux enseignants et aux familles de Verdun et de sa région onze spectacles, soit trente représentations sur la semaine ", annonce Maryvonne. Le festival débutera par une inauguration le 15 mars au Centre mondial de la Paix de Verdun où IRIS a mis en place une exposition de Créa Théâtre : des marionnettes qui ne jouent plus mais se donnent à voir pour faire durer le plaisir des petits et de leurs aînés. " Il est vrai que cette année, notre programmation est tournée vers les marionnettes et le théâtre d'objets avec une attention particulière aux spectacles destinés aux tout petits. Ainsi par exemple, avon-nous choisi la troupe Nomade qui propose un spectacle musical très intimiste, accessible aux enfants dès l'âge de 18 mois. " Cette initiative s'inscrit dans notre programme de soutien aux familles, rappelle Martine Rembert. Le bénéfice du festival nous aide à le financer, c'est une forme d'échange ". Pour ce faire, nos deux organisatrices ne ménagent pas leur peine : outre la recherche d'artistes, il leur faut également trouver les fonds publics et privés qui assurent à

ce projet une garantie de bonne fin. Démarcher les entreprises et les collectivités locales, et inlassablement expliquer IRIS, les DIP, le besoin des familles. Et l'enjeu de ce festival qui sert simultanément les intérêts des enfants localement en leur offrant de beaux spectacles et au niveau national en les accompagnant dans l'épreuve de la maladie. " Nous rencontrons généralement un écho favorable, constate Martine Rembert. Nos interlocuteurs apprécient cette idée d'échange et sont sensibles à une démarche qui prend en compte la dimension locale tout en s'ouvrant à des aspects plus généraux... " Et généreux.

### Cinq initiatives

Mais l'ambition des Bouill'ry est également de faire écho en France. Un appel entendu puisque d'ores et déjà cinq autres " Bouill'ry " se préparent sur le territoire national pour 2004. Au plan Lorrain, des contacts positifs sont pris pour une journée à Briey (54), et un partenariat se renforce avec la maison de l'enfance à Rombas (57) d'une journée Bouill'ry. Le 18 mars, Mme Bagaini, une adhérente organise dans sa ville de Sochaux, deux spectacles, un en matinée pour les scolaires et un en soirée destiné au grand public. Elle a obtenu l'appui de la municipalité qui met le théâtre à disposition de ces Bouill'ry sochaliennes et finance la moitié des entrées des scolaires. IRIS de son côté fournit le spectacle (grâce au fameux carnet d'adresse !). C'est Kamyléon, grand illusionniste qui sera de la par-

tie. " J'en profite pour saluer au passage cet artiste, confie Martine, pour sa générosité et la fidélité qu'il nous témoigne. C'est un véritable partenaire d'IRIS. "

A Orléans, Sophie Vanel, une autre adhérente d'IRIS, s'engage dans les Bouill'ry. A ses côtés, l'union départementale des donneurs de sang bénévoles du Loiret, le Rotary Club, présidé cette année par un médecin pédiatre et la mairie d'Orléans. Les différents acteurs se sont rencontrés lors d'une journée de collecte de sang. Ils ont " accroché " au projet qui s'avère aujourd'hui en bonne voie...

Enfin, le laboratoire LFB étudie un autre type d'hypothèse. Il imagine des Bouill'ry lilloises à destination notamment de son personnel qui travaille sur la métropole du Nord de la France. Une initiative originale ! Indépendamment de cette initiative, le LFB a apporté un concours précieux aux Bouill'ry et, notamment, à la professionnalisation de sa communication. Grâce au suivi et aux moyens déployés en 2003 lors de la première des Bouill'ry, (reportage photos et film), IRIS dispose désormais d'un CD-rom et d'une affiche de présentation de son festival. Enfin, pour marquer ses 10 années d'existence, le LFB a réalisé un calendrier sur ce thème afin d'en faire un cadeau souvenir destiné à son personnel



### Déclinaisons

Rosa, rosa, rosam ... Tout commence, en effet, avec l'histoire d'une jolie petite plante choisie un beau jour par un enfant dans une jardinerie. Petite plante deviendra grande si ... Thomas Baas, l'illustrateur, égrène ainsi une histoire tendre au fil des mois d'un calendrier pour nous mener en décembre au dénouement d'une épopée jardinière qui pourrait bien en rappeler d'autres ...

et proposé également à l'usage d'IRIS...

Plus de doute, les bonnes fées, en 2003, s'étaient penchées sur le berceau des Bouill'ry ! n

=> Si vous aussi, vous avez un projet dans la tête, n'hésitez pas à contacter IRIS pour en parler !

## Andrée Kupp montreuse dresseuse de Légumes



**Thérapie génique : la reprise des essais en vue**

(suite de la page 1)

les plus jeunes du groupe d'enfants traités : leurs antécédents familiaux étant connus, le diagnostic de DICS-X n'avait pas tardé comme dans trop d'autres cas et ils ont pu être pris en charge très tôt : respectivement à 1 et 3 mois. Dès lors, les chercheurs formulent l'hypothèse que la maladie et l'âge se conjuguent pour augmenter la proportion de cellules dans la moelle osseuse de ces enfants pour une intégration du rétrovirus proche d'un gène dangereux. n

**Un protocole légèrement modifié**

Depuis, les études conduites sur des modèles animaux ont apporté aux chercheurs de précieuses indications qui pourraient les conduire à reprendre les essais dès 2004. Avec deux évolutions envisagées du protocole : restreindre la thérapie génique de DIP à des enfants de plus de 6 mois puis modifier le rétrovirus afin de réduire encore les risques.

Quoi qu'il en soit, ce traitement, avec plus de quatre années de recul, démontre une efficacité supérieure à la greffe de moelle osseuse pour les patients n'ayant pas de donneur HLA identique. L'objectif reste le même : étendre l'utilisation de ce traitement à plusieurs formes de DICS puis, à d'autres DIP. Les patients, quant à eux, continuent de voir un espoir dans cette thérapie et ne peuvent qu'encourager les chercheurs dans cette voie, qu'ils savent, par nature, de long terme. n

**Une enquête d'IRIS sur l'administration d'Ig auprès de patients atteints de DIP**

L'idée a germé lors du congrès d'IRIS d'octobre 2000. En présence des pouvoirs publics de santé, un laboratoire avait évoqué des modalités d'administration d'Ig inexistantes en France. Les immunoglobulines administrées par voie intraveineuse disposent en France d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) à l'hôpital mais pas à domicile. Par ailleurs, il existe dans d'autres pays, des immunoglobulines sous-cutanées (IgSc), elles ne disposent pas d'AMM en France. Depuis, des patients français ont eu l'occasion d'échanger avec des homologues scandinaves, allemands ou britanniques pour constater une forme d'exception française... et se sont pris à penser que le fait de disposer de plusieurs modalités pouvait être un plus... Une idée à creuser !

L'association a décidé de lancer une enquête auprès de patients atteints de DIP recevant des Ig afin d'appréhender l'environnement de l'acte thérapeutique, dans toutes ses dimensions : médicale, bien sûr, mais également technique, sociale, financière et pratique. Ce, afin d'apporter l'expérience et les attentes des patients à ceux, médecins, laboratoires et pouvoirs publics qui œuvrent dans ce domaine. Tel est l'enjeu de cette enquête. IRIS a en effet bon espoir que ces nouvelles AMM soient prochainement délivrées mais considère qu'une autorisation, si indispensable soit elle, ne fait pas tout.

Cette enquête poursuit trois objectifs :

- recueillir l'expérience qu'ont du traitement par Ig les patients atteints de DI ;
- définir les conditions d'accompagnement liées à la possibilité de recevoir les IgIv à la maison ou des IgSc ;
- compléter éventuellement l'information des patients sur ces produits et leurs modalités d'administration.

Cette enquête doit contribuer, à terme, à offrir aux patients et aux médecins le choix des modalités thérapeutiques les mieux adaptées en fonction de l'âge, des besoins et des contraintes de chacun.

L'enquête a été conduite par questionnaire auto-administré auprès de patients atteints de DIP en France entre le 15 avril et le 31 août 2003. Les questionnaires ont été adressés aux adhérents d'IRIS et à des médecins suivant des patients

atteints de DIP dans 45 hôpitaux en France. Merci à ceux qui y ont contribué : aux médecins et personnels soignants qui l'ont relayée, aux patients ou à leur famille qui ont pris le temps de répondre. Merci à ceux qui se l'approprieront dans l'intérêt des patients.

Merci enfin au laboratoire OCTAPHARMA qui a financé la logistique de cette étude.

**Les résultats**

79 personnes issues de 31 départements ont répondu à l'enquête. Tous les répondants reçoivent des Ig sous forme intraveineuse et 70 d'entre eux sont substitués à l'hôpital. L'enquête fournit de nombreuses informations sur l'expérience des patients, leur perception des produits et les degrés d'acceptation qu'ils ont des différentes contraintes de l'administration d'Ig : fréquence, durée, attentes, tolérance, ...

Pour ce qui concerne les IvIg à domicile et les IgSc, l'enquête montre une relativement faible information des patients. Elle établit, par ailleurs, leurs motivations et freins pour les IvIg à domicile et les IvSc et les conditions qu'ils mettraient à envisager un changement de lieu ou de type d'administration. Données récapitulées dans le tableau ci-dessous. n

**Pour en savoir plus :**

L'enquête sera disponible courant janvier sur le site d'IRIS : [www.associationiris.org](http://www.associationiris.org)

	Iglv à domicile	IgSc
<b>Freins</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Crainte de choc ou réaction allergique</li> <li>• Crainte d'une complication technique</li> <li>• Perte de sécurité que représente l'équipe soignante</li> <li>• Moins bon suivi médical</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fréquence des injections</li> <li>• Craintes de réactions locales</li> <li>• Crainte d'une moindre efficacité</li> </ul>
<b>Motivations</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pouvoir continuer ses activités pendant le traitement</li> <li>• Pouvoir choisir jour, heure, moins d'attente</li> <li>• Gain de temps</li> <li>• " Ras le bol " de l'hôpital</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Facilité technique</li> <li>• Vie normale pendant le traitement</li> <li>• Moins rater l'école, voyager...</li> </ul>
<b>Conditions</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pouvoir compter sur une infirmière</li> <li>• Suivi médical</li> <li>• Recevoir une formation sérieuse</li> <li>• Ne pas assurer de pose ni dépose de la perfusion</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recevoir une formation sérieuse</li> <li>• Le suivi médical</li> <li>• Avoir l'aval de son médecin</li> <li>• Être assuré d'une prise en charge financière du matériel et des produits</li> </ul>

# La greffe de CSH\* : biologie et pronostic

par le Pr Marina Cavazzana-Calvo, Hôp. Necker

**La greffe allogénique de moelle osseuse représente l'expérience la plus ancienne dans le domaine de la thérapie cellulaire.**

**Les premières greffes ont été réalisées à la fin des années 60 dans le but de remplacer le système hématopoïétique " malade " du receveur par celui " sain " provenant d'un individu donneur de la même espèce dans l'espoir de le guérir d'une façon définitive.**

À partir des premiers essais cliniques (1967), cette procédure s'est rapidement développée comme le démontrent les chiffres publiés par l'Établissement Français de Greffe. Le nombre des patients traités par greffe de CSH allogéniques en France est passé de 415 en 1986 à 855 en 2001 avec une certaine variation dans la répartition du type de donneur et de la source de cellules souches. On peut en effet aujourd'hui utiliser les CSH de la moelle osseuse, du sang périphérique ou du sang placentaire provenant d'un donneur familial ou bien d'un donneur volontaire non familial. Le développement de fichiers internationaux de donneurs volontaires explique au moins en partie le doublement du nombre de greffes dans les dix dernières années. L'indication principale de cette approche thérapeutique est représentée par les hémopathies malignes (85 %) et bénignes (15 %).

## Qu'est-ce que le système hématopoïétique ?

C'est l'usine capable de garantir la production des cellules matures et fonctionnelles du sang pendant toute la durée de vie d'un individu. Cette usine se différencie des autres organes solides (ex : rein, cœur, foie) par sa structure (ensemble de cellules ordonnées à l'intérieur d'un tissu de support), sa localisation (à l'intérieur des os plats, ex : crêtes iliaques antérieures et postérieures, sternum), la modalité de prélèvement car la moelle osseuse est facilement accessible par ponctions multiples sous anesthésie générale ou, plus récemment, par mobilisation dans le sang grâce à des facteurs de croissance spécifique. Les cellules qui forment l'ensemble du système hématopoïétique présentent des degrés différents de maturation et plus une cellule est immature, plus elle est capable de se diviser et de produire des cellules filles. On l'appelle alors " cellule souche hématopoïétique ". Les cellules souches du donneur injectées par voie intraveineuse au receveur sont capables de retourner aux os plats et de s'y arrêter pour fabriquer des cellules matures qui seront libérées dans la circulation en fonction des besoins : c'est la greffe de moelle osseuse. Si ce parcours ainsi résumé peut sembler relativement aisé, il est parsemé d'obstacles à franchir. Ce sont ces obstacles que nous avons cherché à résoudre à travers trente

ans de pratique médicale.

## La greffe de CSH : un parcours d'obstacles

Les obstacles sont multiples, car d'une part liés au receveur et, d'autre part, liés au donneur.

- Du côté receveur, ils dépendent :
  - 1- du type de maladie
  - 2- de l'âge du patient
  - 3- de l'état clinique au moment de la prise de décision
- Du côté donneur :
  - 1- du degré de compatibilité vis-à-vis du receveur
  - 2- de l'âge
  - 3- du statut virologique.

Bien que les meilleurs résultats sont obtenus aujourd'hui dans le cas d'une greffe compatible intra-familiale (entre frères et sœurs) et lorsque le receveur est diagnostiqué précocement et qu'il n'est pas porteur d'une infection grave au moment de la greffe, de nombreux progrès ont été réalisés au cours des derniers 30 ans et tous ont contribué à l'amélioration des résultats cliniques.

## Le pronostic

Voici le pourcentage de survie avec guérison des patients traités par greffe de CSH, selon le degré de compatibilité avec le donneur :

Degré de compatibilité du donneur	Survie à long terme
• Familial totalement compatible : un frère ou une sœur	70 à 80 %
• Non familial compatible : donneur issu d'un fichier de donneurs	60 à 70 %
• Familial partiellement compatible : le père ou la mère	environ 50 %

Ces résultats sont globaux et doivent être modulés en fonction de chaque situation. Il semble que les pronostics soient légèrement plus favorables pour les maladies d'origine génétique (dont les DIP) que pour les pathologies malignes acquises surtout dans les situations de compatibilité partielle entre le donneur et le receveur.

Dans les faits, les médecins établissent les risques patient par patient, au regard des paramètres liés au receveur et au donneur présentés plus haut.

Dans de nombreux cas, la décision de greffer est très difficile à prendre, c'est d'ailleurs pourquoi, elle n'est jamais prise individuellement, mais dans le cadre de discussions réunissant les points de vue des médecins et infirmiers de services cliniques, des différents laboratoires et de la famille. Quand il existe un donneur compatible familial, la décision est facilitée.



Pr. Marina Cavazzana-Calvo - Inserm U429

Dans le cas de DICS, la greffe est une indication, formelle car le risque de décès à court terme du patient est tel qu'il s'agit d'une urgence vitale. D'ailleurs, la survie d'un patient atteint de DICS qui a un donneur HLA identique est supérieure à 80 %.

## Des progrès importants

Avec un recul de 30 ans, il est indéniable que des progrès importants sont réalisés pour toutes les maladies. Mais ces progrès ne sont pas perceptibles (à court terme, car ils agissent sur les multiples facteurs en jeu : les cliniciens et les chercheurs font des petits pas, il n'y a pas d'avancée spectaculaire. En revanche, l'ensemble du travail réalisé au fil des ans améliore la procédure.

Par ordre d'importance, ces progrès concernent :

- 1- le support nutritionnel,
- 2- le traitement anti-infectieux,
- 3- la meilleure caractérisation en biologie moléculaire des antigènes d'histocompatibilité du donneur (ce qui a permis d'améliorer le choix du donneur volontaire sain non-familial),
- 4- les traitements ex-vivo du greffon permettant d'injecter seulement les cellules souches hématopoïétiques et d'enlever en grande partie les cellules potentiellement dangereuses.

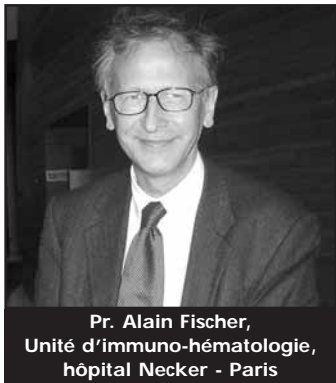
Les manipulations ex vivo, auxquelles les CSH peuvent être soumises, visent deux objectifs différents : le premier est représenté par la réduction des conséquences de la cytopénie chimio et/ou radio-induite ; le second est un but thérapeutique lié à l'action immunologique des lymphocytes T matures contaminants le greffon. La possibilité de manipuler le système immunitaire du donneur afin de séparer ses actions bénéfiques (antivirales, par exemple) des actions néfastes (réaction du greffon contre l'hôte) laisse espérer d'autres progrès dans les années futures.

**Ces progrès permettent aujourd'hui de proposer cette approche thérapeutique à la presque totalité des patients atteints de déficits immunitaires, même en l'absence d'un donneur de la fratrie HLA génétiquement.** n

# L'allogreffe de moelle osseuse ou de CSH\* : un traitement curatif de certains DIP

L'allogreffe de moelle osseuse ou de CSH\* est un traitement complexe et à haut risque de certains DIP. Il vise à remplacer la moelle osseuse (tissu hématopoïétique) du patient par celle d'un donneur en bonne santé. Les médecins prennent la décision de greffer lorsque ce traitement offre les meilleures possibilités de guérison en sachant toutefois qu'il peut échouer et même être mortel.

Quelques repères sur ce traitement. Article rédigé suite à un entretien avec le Pr. Alain Fischer- Hop. Necker



Pr. Alain Fischer,  
Unité d'immuno-hématologie,  
hôpital Necker - Paris

## Les indications

Dans tous les cas, la décision d'envisager une greffe intervient lorsque la vie du patient est en danger. La première greffe a été réalisée avec succès sur un patient atteint d'un déficit immunitaire combiné sévère (DICS) en 1968 (voir notre encadré sur Robert GOOD). Depuis, ce traitement est également envisagé sur les déficits immunitaires des lymphocytes T (les DICS ainsi que des formes partielles, le syndrome de Wiskott-Aldrich), les déficits en protéines d'adhésion leucocytaires, les déficits immunitaires avec activation lymphohistiocytaire prédominante (maladie de Griscelli, syndrome de Chediak-Higashi, lymphohistiocytose familiale), le syndrome hyper IgM, la maladie de Purtilo. La greffe est envisagée, plus rarement, pour les cas graves de granulomatose septique chronique ou pour les neutropénies résistantes au traitement par facteur de croissance (G-CSF).

Chaque année une quarantaine d'enfants atteints de DIP sont greffés en France, dont une bonne trentaine à l'hôpital Necker à Paris. Les DICS représentent entre 5 et 10 de ces patients selon les années.

## La décision de greffer

La décision de greffe est prise quand le médecin a la conviction que le bénéfice à tirer de ce traite-

ment est supérieur au risque encouru. Cette conviction s'établit à partir d'une balance avantages-inconvénients qui envisage plusieurs paramètres essentiels :

- le pronostic vital de l'enfant à court terme,
  - l'existence d'un donneur compatible familial ou compatible non apparenté ou encore partiellement compatible familial,
  - l'état général de l'enfant et notamment, l'existence de conséquences viscérales de sa maladie.
- Enfin, les greffes réalisées sur des enfants jeunes (quelques mois) augmentent les chances de succès.

## La recherche d'un donneur

Pour procéder à une greffe, il faut trouver un donneur le plus compatible possible. Le meilleur donneur pour une greffe de moelle osseuse est un frère ou une sœur qui a hérité des mêmes antigènes d'histocompatibilité HLA. En effet, des enfants nés de mêmes parents ont une chance sur quatre d'hériter des mêmes antigènes HLA et d'être donc HLA identiques. Les parents peuvent également être donneurs, mais la compatibilité sera nécessairement moindre, et parfois insuffisante pour garantir à la greffe toutes ses chances de succès. C'est pourtant la solution choisie lorsque la greffe est urgente (DICS) et ne laisse pas le temps d'une recherche sur le fichier mondial des donneurs de moelle osseuse.

Lorsqu'il n'existe pas de donneur familial identique, les médecins lancent en effet une recherche de donneur non apparenté sur le fichier mondial. Cette démarche complexe consiste en une requête sur un fichier qui comporte 7 à 8 millions de personnes et peut prendre de trois à six mois. Le fichier détient des informations parcellaires sur les donneurs volon-

taires qui sont inscrits à partir de tests relativement limités (compte tenu de la complexité du système immunitaire et du coût d'un typage HLA poussé). Lorsque des donneurs potentiels sont identifiés (quand il y en a plusieurs), il faut alors pousser les tests pour valider l'histocompatibilité avec le patient ou déterminer celui qui présente la plus grande histocompatibilité.

Actuellement, pour les greffes réalisées, les donneurs se répartissent grosso modo par tiers entre les trois types possibles : frère ou sœur, parent ou donneur non familial.

## La préparation du receveur

Un bilan " pré-greffe " très complet (prises de sang, radio, ...) valide l'aptitude du patient à recevoir ce traitement. Il permet également d'adapter les modalités de la greffe : le conditionnement, la préparation du greffon... Enfin, il permet de collecter les informations nécessaires pour offrir des comparaisons aux résultats d'examen post-greffe et pour gérer les éventuelles complications qui pourront survenir. Par ailleurs, on pose un cathéter dans une grande veine sous anesthésie générale. Il permettra de véhiculer dans le corps de l'enfant la chimiothérapie, les médicaments (antibiotiques), la nourriture, l'hydratation, ... et la greffe. Il permettra aussi des prélèvements sanguins.

## Les différents types de greffes

Dans tous les cas, il s'agit de prélever des cellules souches hématopoïétiques qui constitueront le greffon. Avec une règle qui est que, plus on dispose de cellules, plus on réduit le risque de GvH. Trois possibilités se présentent. Si le donneur est un enfant, on prélève directement de la moelle osseuse,

par ponction dans les os du bassin. Le prélèvement est réalisé sous anesthésie générale.

Si le donneur est adulte, on peut appliquer la même méthode, soit recueillir des CSH par voie veineuse. Le donneur reçoit durant cinq jours par injections sous cutanées un facteur de croissance (G-CSF) qui fait migrer des cellules souches dans le sang. On procède alors au prélèvement de ces cellules par voie veineuse grâce à un appareil de cytophèrese. Pas d'anesthésie générale pour cette méthode qui présente en outre, pour le donneur, l'intérêt de mobiliser un grand nombre de cellules. Une dernière méthode, enfin, mais assez marginale dans les pratiques pour les DIP, consiste à conserver dans une banque- du sang placentaire ou sang de cordon prélevé à la naissance d'un enfant.

## Le conditionnement ou chimiothérapie

La chimiothérapie est un processus, " un conditionnement ", destiné à préparer le corps à recevoir les cellules souches collectées. Sa fonction est de détruire les cellules de la moelle osseuse défectueuse.

Selon la nature du DIP traité et du type de greffon reçu, le conditionnement diffère. Il peut être total, partiel, parfois même inexistant pour les DICS. Plus le conditionnement est " léger ", moindre est la toxicité. En revanche, le risque de rejet s'accroît d'autant.

La chimiothérapie est un processus toxique : il produit de nombreux effets secondaires qui ne peuvent être évités et peuvent rendre le patient très malade. Les plus fréquents sont les nausées et vomissements surtout en début de chimiothérapie. Une altération de la muqueuse buccale peut également intervenir qui conduit parfois le patient à refuser de manger ou boire. Pour autant, il n'existe

pas de règle générale dans la façon de supporter une chimiothérapie, et aucun patient ne ressemble à un autre.

### La chambre stérile

En raison de la chimiothérapie, le patient se trouve mis progressivement dans une situation de grande fragilité face aux agressions de virus, bactéries ou champignons : c'est pourquoi il est placé en "bulle", ou en chambre stérile selon son âge ou sa taille. Les patients atteints de DIP sont en moyenne plus fragiles que les patients greffés pour d'autres pathologies, du fait de leur maladie et de leur histoire. Il faut donc les protéger plus longtemps pour réduire les risques d'infection. La durée d'isolement diffère néanmoins selon les équipes médicales... et selon les lits disponibles.

### La réalisation de la greffe

La greffe, en tant que telle, est une procédure simple : le greffon est acheminé dans le corps du patient par voie veineuse via le cathéter. Dès lors, il reste à attendre, généralement une vingtaine de jours, de voir si la greffe prend. Cette période où l'organisme est sans défense est très critique dans le déroulement de la greffe. Le premier signe positif est l'apparition des neutrophiles qui, de plus, réduisent les risques d'infection par bactéries ou champignons. Viennent ensuite les lymphocytes, les globules rouges et les plaquettes. Les lymphocytes apparaissent en dernier et nécessiteront plusieurs

mois pour remplir à nouveau pleinement leur fonction.

Dans certains cas particuliers, les signes de prise de la greffe sont présents mais insuffisants, les médecins procèdent alors à un "boost" : ils réinjectent des CHS, suite à un nouveau prélèvement, pour tenter de conforter les premiers résultats.

Il arrive que la greffe échoue. On peut alors tenter une seconde greffe avec le même donneur ou en recourant à un autre donneur si l'on est en présence d'un rejet immunologique. Une nouvelle chimiothérapie peut s'avérer nécessaire.

Il arrive très rarement, lorsque la greffe n'a pas pris à 100 %, que les cellules restantes du patient reconquière au fil du temps (plusieurs années) l'organisme aux dépens de celles du donneur, provoquant la réinstallation de la maladie. Dans ces cas, les médecins peuvent être amenés à envisager une seconde greffe également.

Malheureusement, la non prise de la greffe ou le rejet peuvent aussi conduire à des complications fatales.

C'est la raison pour laquelle la greffe de moelle osseuse doit être considérée comme un moyen de traitement certes puissant, puisqu'il peut guérir tout ou partie de la maladie selon les DIP, mais à risque.

### Les complications de la greffe

Il existe divers types de complications. Ne sont présentés ci-dessous

que celles qui, par ordre de fréquence, menacent le plus les patients atteints de DIP.

#### • Les infections

Indéniablement le risque le plus fréquent est celui d'une infection durant la phase d'aplasie puis dans l'attente de la maturité des lymphocytes T qui peuvent mettre plusieurs mois avant de reconnaître à nouveau un virus (CMV, EBV, ...), une bactérie ou un champignon (aspergillus, ...). Ces infections nécessitent une vigilance permanente pour limiter le contact du patient avec ces agents pathogènes. Ils sont recherchés en permanence afin d'administrer les médicaments utiles en cas d'apparition.

#### • La GvH (Graft versus Host ou réaction du greffon contre l'hôte)

Une GvH est provoquée par les lymphocytes T du donneur qui attaquent les cellules du receveur. Les médecins essaient de prévenir cette GvH par des traitements sur le greffon (ils retirent les lymphocytes T notamment pour les donneurs non apparentés non identiques) et/ou par administration d'immunosuppresseurs au receveur. Les patients atteints de DIP font en moyenne un peu moins de GvH que les autres, en raison notamment du fait qu'ils sont greffés jeunes, l'âge étant un facteur aggravant pour l'apparition de GvH.

#### • La toxicité directe de la chimiothérapie

Dans certains cas, la chimiothérapie altère la circulation du sang dans le foie, provoquant une maladie veino-occlusive (MVO). Généralement, les cellules se régénèrent et le problème s'atténue progressivement dès la fin du conditionnement. D'autres complications dues à la chimiothérapie peuvent également intervenir.

### Le retour à la maison

Si le séjour à l'hôpital représente une expérience difficile, angoissante et exigeante pour l'enfant et sa famille, le retour souvent tant attendu à la maison ne s'avère pas moins facile. Paradoxalement. Là encore, la situation est très variable selon les familles, mais néanmoins, ce retour amène à gérer un certain nombre de problèmes :

• l'anxiété à se trouver sans équipe soignante avec un enfant qui peut

présenter encore des difficultés : fatigue, nausées et vomissements, difficultés pour manger, ...

• l'enfant lui-même peut vivre ce retour comme une fin des contraintes qui, pourtant, perdurent : hygiène renforcée, visites, perfusions...

• le regard des autres sur l'enfant qui connaît souvent une transformation physique impressionnante : perte des cheveux, prise de poids due aux corticoïdes, ...

• l'attente des frères et sœurs de davantage de disponibilité des parents pour eux-mêmes,

• les possibles ré-hospitalisation de l'enfant, ...

Bref, tout concourt à faire de ce retour un moment de bonheur, sous réserve, de s'y préparer en famille !

### Les autres questions

#### • La croissance

Ce risque est moindre pour les patients atteints de DIP, du fait qu'ils n'ont pas subi d'irradiation. Dans l'immense majorité des cas, on ne constate d'ailleurs pas de déficit endocrinien chez eux, mais un retard.

#### • La stérilité

La chimiothérapie peut détruire les cellules reproductrices. Cette question est donc très liée au protocole de chimiothérapie qu'a suivi le patient.

#### • Le cancer secondaire

Le risque de cancer secondaire est extrêmement faible. n



Dr. Robert A. Good avec une petite patiente, Kristal Blady, guérie du syndrome d'Omenn par une greffe de moelle osseuse en 1990.

### Un hommage à Robert A. Good, précurseur des greffes de moelle osseuse sur des patients atteints de DIP.

Le docteur Robert A. Good est un pionnier dans le domaine de l'immunologie où il a notamment décrit la granulomatose septique chronique. En 1968, il réussit un premier essai mondial de traitement de déficit immunitaire combiné sévère par greffe de moelle osseuse, à l'université du Minnesota. L'enfant concerné est greffé avec la moelle prélevée sur sa sœur. C'est aujourd'hui un

adulte en pleine santé père de jumeaux. Robert A. Good poursuivit alors ce traitement sur d'autres maladies, notamment, le syndrome de Wiskott-Aldrich. Médecin chef à l'hôpital de St-Petersburg (Floride), directeur de l'institut de recherche médicale du même hôpital et enseignant à l'université de Floride du Sud, le Dr Good était né dans le Minnesota en 1922. Il est décédé le 13 juin 2003. n

### Pour en savoir plus

• Chaque situation est particulière, aussi le dialogue régulier avec l'équipe médicale en charge du suivi de votre enfant est-il essentiel pour envisager tous les aspects de ce traitement dans votre cas et apporter les réponses aux questions que vous vous posez.

• A lire : " Mon enfant va recevoir une allogreffe de moelle ", un ouvrage réalisé par une équipe pluridisciplinaire édité en partenariat Novartis-Espace éthique AP-HP, septembre 2003. Disponible sur simple demande auprès de l'Espace Éthique de l'AP-HP : [www.espace-ethique.org/fr/gr\\_pediatrie.php](http://www.espace-ethique.org/fr/gr_pediatrie.php)

# Témoignages de patients et familles

Par souci de préserver l'anonymat des patients qui le souhaitent, certains témoignages sont faits sous un prénom fictif.

**Sonia Addad, 31 ans, mariée, deux enfants :**

**" Je suis le premier bébé bulle français greffé avec succès "**

Sonia Addad sait qu'elle revient de loin... Atteinte d'un DICS, elle fait l'objet d'une greffe de moelle osseuse à l'âge de 6 mois, alors que le traitement est encore expérimental sur ce type de maladie. Plus de trente ans après, elle savoure sa vie de jeune maman, auprès de son mari et de ses deux fils.

" J'ai été greffée à l'âge de 6 mois, alors évidemment, je ne pourrai pas vous raconter l'histoire, s'amuse Sonia Addad. D'ailleurs ici en Tunisie, je ne suis pas connue, j'ai une vie normale, je ne suis suivie par aucun médecin. " Pourtant, sur les quatre bébés nés avant elle, trois n'ont pas survécu et elle présente à sa naissance les mêmes symptômes. Ses parents vivent alors à Paris et s'en remettent au professeur Claude Griscelli à l'hôpital Necker qui tente une greffe de moelle osseuse le 24 avril 1972 ... et réussit. Sonia est ainsi devenue le premier bébé atteint de DICS greffé et guéri en France.

" J'ai vraiment réalisé la chance que j'avais en mars 2001, lors de la manifestation de la 500ème greffe à Necker. J'ai rencontré tant de familles, tant de gens qui avaient des pro-

blèmes... J'étais alors enceinte et j'ai vu l'espoir dans les yeux des parents ! " Sonia a en effet donné naissance à un premier bébé en 2001 suivi d'un second en novembre 2002. " On m'avait conseillé de ne pas faire un mariage consanguin, se rappelle Sonia. J'ai pourtant quelques pourcentages de consanguinité avec mon mari et le risque de maladie existe. Notre premier bébé est né à Necker. Le professeur Fischer m'avait proposé un test nécessitant une amniocentèse. Nous n'avons pas voulu prendre le risque. Je me disais que, même s'il était atteint, j'avais bien eu, moi, la chance de survivre ! J'étais confiante. Pour le second bébé, qui est né à

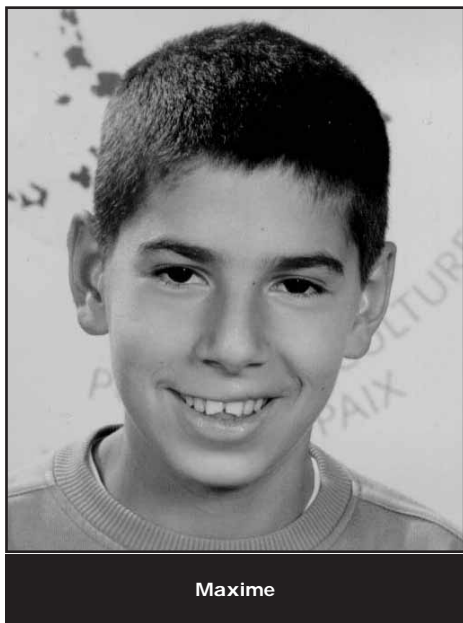


Sonia Addad, son mari et leurs enfants : Saïf-Allah (2 ans) et Hazem (1 an)

Tunis, nous avons eu la même attitude. " Les deux bébés se portent à merveille et leur maman qui prend toute la mesure de ce bonheur a à cœur de transmettre à toutes les familles dans l'épreuve son message d'espoir. n

## Syndrome de Kostmann : greffe à haut risque

Maxime est soigné pour un syndrome de Kostmann. Un jour, il développe des symptômes pré-leucémiques. Sans qu'il soit aisé de savoir s'ils sont dus à la maladie elle-même, ou aux traitements qui ont aidé le jeune garçon à vivre jusqu'à présent, les facteurs de croissance. La greffe est le seul recours, mais un traitement à haut risque ...



Maxime

" Avec du recul, on peut dire que ça a super bien marché, mais, prévient Farida Monard, c'est très dur émotionnellement ! " Maxime, atteint d'un syndrome de Kostmann, est greffé en novembre 2001, il a alors 9 ans. Une nécrose de la lèvre donne l'alerte, ce syndrome de Sweet témoigne d'un probable développement d'une leucémie. Un prélèvement de moelle osseuse confirme le développement de cellules pré leucémiques. Le petit garçon est alors adressé au Pr. Gérard Socié du service d'hématologie de l'hôpital St Louis à Paris. " C'était une greffe ou rien ! se rappelle Farida. Il présentait une leucémie chimio-résistante, pour laquelle une chimiothérapie curative s'avérait inutile et aurait, en plus, altéré l'état général de Maxime. " Le seul point positif reste que le problème a été pris très tôt.

Première déception, Charlotte, la sœur de Maxime n'est pas compatible, les parents ne suffisent pas non plus. " Heureusement, les médecins nous disent que Maxime n'a pas un type de moelle rare et qu'il y a bon espoir de trouver un donneur, poursuit Farida... Toujours ces hauts et ces bas. " Il faut donc se retourner vers le fichier international de donneurs de moelle osseuse. La recherche est lancée début décembre et se finalise en avril. Une première approche détecte trois donneurs potentiels, (un Allemand, un Italien, un Danois). Suite aux examens plus poussés, le choix s'arrête sur le donneur allemand. Le 25 avril, Maxime entre à l'hôpital pour être greffé le 7 mai. " Heureusement, que j'ai pu rester à plein temps auprès de mon fils tout en conservant mes revenus ! Ce n'est pas accessible à tous les parents..."



## Les différentes phases

" Au début, la chimio, c'est très dur pour l'enfant : diarrhées, vomissements, douleurs aiguës au ventre. Plus tard, interviennent des douleurs articulaires au dos et aux membres. Heureusement, il avait eu une bonne préparation avant greffe, il avait visité la chambre stérile. Il faut se préparer à tout cela ! "

Puis vient le moment d'aplasie totale. " C'est un moment extrême, où l'on sent qu'on frôle la mort. Il fallait le stimuler à fond. Il ne voulait plus parler, plus regarder la télé, plus écouter la radio. Il ne fallait pas le laisser tomber là-dedans. Les médecins le disent : le moral et les parents, c'est une partie du traitement ! "

Enfin Maxime connaît une période de révolte, qu'il destine plus précisément à sa maman. " Il était tout le temps insatisfait, une grande révolte : ça se comprend, ce que l'enfant vit est très difficile et c'est le seul moyen qu'il a d'exprimer sa douleur physique et psychique. Mais c'est terrible à vivre. Un jour où il avait particulièrement dépassé les bornes, j'étais en larmes et le professeur m'avait conseillée de m'aérer. Il en a profité pour rendre une petite visite à Maxime et lui dire : " Si tu continues comme cela, c'est ta mère qu'on va devoir soigner ! " "

Pendant ce temps, le traitement suit son cours. Et la greffe prend (à 100 %, ce sera établi plusieurs mois plus tard) et guérit à la fois la leucémie et la maladie de Maxime.

" Maxime fait deux GVH cutanées (grade 2), donc moins graves. En plus, c'est positif car, dans ce cas précis, cela a une fonction anti-leucémique. " À cela s'ajoute néan-

moins " les problèmes classiques chez les immuno déprimés : CMV, EBV, ... "

Le 18 juin, Maxime sort de la chambre stérile et... rentre directement chez lui. " Ça fait la même impression que de sortir avec un nouveau né : on a peur de mal faire. Il faut tout décontaminer en permanence, la vaisselle, les fruits... C'est la course aux microbes. Mais je préférerais cela à l'hôpital ! " Maxime y reçoit néanmoins des soins, au départ, tous les deux jours pour arriver à des consultations de suivi à partir de septembre. " L'autre aspect difficile à vivre pour l'enfant, ce sont les transformations physiques dues aux traitements, l'enfant devient énorme avec la corticothérapie, il a perdu ses cheveux. Et quand on rentre précocement, il est soumis au regard des proches, puis des copains du quartier qui ne sont tendres et le traitent d'handicapé. " Après avoir manqué son CM1, Maxime s'est néanmoins attaqué au CM2, puis est rentré en 6ème. " Il est moyen, mais il ne s'en sort pas mal ", reconnaît sa maman. D'ailleurs, je tiens à faire remarquer le courage de Maxime durant toute cette épreuve, et je pense que les enfants donnent, en ce domaine, de bonnes leçons aux adultes. "

## La décision de dernier recours

Maxime est aujourd'hui suivi en consultation tous les mois et demi et une étude de chimérisme est faite tous les trois mois. " Jusqu'à présent, on ne s'autorisait rien, on le savait en rémission, rien de plus ! Le professeur Socié, d'ailleurs, se montre toujours très prudent. Il y a une semaine, on a arrêté les médicaments anti-rejet ... On commence vraiment à y croire et l'on se dit que Maxime

a eu, pour le moment, beaucoup de chance. Je tiens à remercier vivement tout le personnel du service de greffe de moelle osseuse (des agents hospitaliers aux médecins) qui se sont dévoués avec compétence et humanité pour la survie de Maxime. Car vraiment, même quand tout se passe bien, il faut savoir que la greffe est la décision de dernier recours, qu'il y a risque de mort. Je remercie également toutes les personnes qui nous ont apporté leur soutien durant cette dure période ! n

## Syndrome de Kostmann ou Neutropénie congénitale sévère

Le syndrome de Kostmann est une agranulocytose génétique infantile faisant partie des neutropénies constitutionnelles primitives caractérisées par un taux de polynucléaires bas (< 200/mm<sup>3</sup>) et par l'absence d'anomalie clinique ou biologique spécifique d'une pathologie déjà connue. Au sein du registre français des neutropénies congénitales, en mars 2003, 101 observations ont été colligées. L'incidence annuelle ne dépasse pas 1 cas /300 000 naissances. Les facteurs de croissance hématopoïétiques, le G-CSF en particulier, sont capables de corriger à la fois la neutropénie et la susceptibilité aux infections. Il semble cependant que le risque leucémique auquel ces patients sont exposés augmente au-delà d'une dose cumulée de G-CSF. L'utilisation au long cours du G-CSF doit être discutée dans une perspective avantage-inconvénient, sachant que la transplantation de moelle est une procédure thérapeutique alternative non dénuée d'inconvénient.. n

Dr Jean. Donadieu -  
Hôp. St-Louis-Paris

## \* Glossaire

### Allogreffes

Greffe faisant appel à l'utilisation d'un greffon (moëlle osseuse ou cellules souches hématopoïétiques) prélevé sur une personne qui présente une compatibilité avec le receveur.

A différencier de l'autogreffe où le greffon est prélevé sur le sujet lui-même.

### CMV : cytomégalovirus

Un virus du groupe des herpès virus.

### CSH\* : Cellules souches hématopoïétiques

Les cellules souches sont des cellules indifférenciées dont les fonctions consistent, d'une part à s'autorenouveler pour maintenir un pool permanent de ce type de cellules, d'autre part à fournir, à la demande, des cellules différenciées telles

que les globules rouges, les globules blancs, les hépatocytes ou les cellules musculaires.

Les cellules souches hématopoïétiques présentes dans la moëlle osseuse peuvent donner tous les types de cellules sanguines.

### EBV : Virus d'Epstein Barr

un Herpès virus qui infecte plus de 90 % de la population adulte.

### Facteurs de croissance

Les facteurs de croissance hématopoïétiques sont des substances naturelles responsables de la prolifération et de la différenciation des cellules souches sanguines. Ils sont fabriqués à grande échelle grâce aux techniques de génie génétique. Dans les neutropénies congénitales, le G-CSF est principalement utilisé et il en existe 2 formes commercialisées (Neupogen et Granocyte).

### HLA

Appelé également histocompatibilité, le système HLA (de l'anglais Human Leucocyte Antigens) est le principal système faisant intervenir des antigènes (éléments non reconnus par l'organisme, donc considérés comme étrangers) dont dépend le succès d'une greffe de moëlle osseuse ou de cellules souches hématopoïétiques.

### Syndrome de SWEET

Le syndrome de Sweet est une maladie générale à expression cutanée prédominante. L'un des intérêts du syndrome de Sweet est son association à des hémopathies malignes.

### Thrombopénie

Baisse variable du nombre des plaquettes sanguines, en pratique inférieure à 150 000/µl.

## Lymphohistiocytose familiale : deux greffes en quatre ans

**Benoît a 8 ans et demi et une expérience de vie peu commune. Il a été greffé une première fois à neuf mois et demi, lors du diagnostic de sa maladie, puis une seconde fois, suite à une rechute, quatre années plus tard.**



Benoît et sa sœur Elodie

" 9 avril 1996. C'est le jour où le Dr Stéphane Blanche m'a donné le nom de la maladie de Benoît et m'a dit que l'on commençait le traitement dès le lendemain : pour moi, ça a été le plus beau jour de toute notre histoire, se souvient Rachel de Frémond. L'inconnu, c'est terrible, on ne sait pas quoi combattre ! " Benoît est né en août 1995 et s'est retrouvé à l'hôpital Necker à sept mois et demi, transporté en avion sanitaire depuis le CHU qui n'a pu poser le diagnostic et se décide à passer la main. "Une chance !, s'exclame sa maman. Ils nous ont orientés en hémato. car avec moins de 1000 plaquettes, il était transfusé tous les jours. Mais ils hésitaient alors entre une maladie neurologique, hématologique ou du métabolisme."

Benoît est atteint d'une lymphohistiocytose familiale (LHF) et les médecins envisagent une greffe. Par chance, la consultation du fichier international révèle deux personnes compatibles, en Allemagne. " Tout a été très vite, poursuit Rachel. Il a été greffé le 12 juin 1996. Je n'ai pas eu d'angoisse, il a très bien supporté la chimio. Je ne sais pas si je réalisais vraiment. Et puis, à son arrivée à Necker, on lui avait posé un cathéter. Du coup, il n'était plus piqué tous les jours, et il a retrouvé son sourire, et nous, notre petit garçon. Ça a été un vrai soulagement et une mise en confiance. "

Les choses ne sont pas simples pour autant. Benoît a une " grande " sœur, Elodie, de 15 mois son aînée et les de Frémond résident loin de Paris. Il faut donc s'organiser. Rachel prend un congé parental et fait le choix de partager son temps entre ses deux enfants. Le papa de Benoît, quant à lui, vient chaque week-end. La greffe prend et en juillet, le bébé sort de la bulle. Mais en août, il fait une anorexie. " Nous étions prévenus qu'une phase d'anorexie était possible, mais nous savions que c'était une question de temps. Cela nous a permis de l'accepter. En revanche, plus question de rentrer à la maison, il perdait 100 g par jour. D'ailleurs, cela m'a soulagée, confie sa maman. Mais ce qui a été super, c'est que nous avons pu le sortir deux jours pour son anniversaire que nous avons fêté en famille. Ce sont des choses que l'on n'oublie pas. "

Benoît est finalement autorisé à rentrer chez lui en décembre 1996, après un passage au CHU " où l'on a été traité comme des pestiférés, déplore Rachel, et où les règles de fonctionnement du service étaient incapables de prendre en compte nos contraintes pour les visites de Benoît. Ma fille n'allait pas bien et j'avais besoin que ma mère puisse prendre le relais auprès de Benoît. Or les visites étaient limitées à 2 personnes par 24 h. On a dû se fâcher. "

Août 1997 : l'examen un an post greffe indique que tout va bien. " Alors, on a décidé de faire une très grosse fête pour le second anniversaire de Benoît ", raconte la maman. Pour autant, dans les deux années qui suivent, la santé de Benoît connaît des aléas : une fracture du fémur " peut-être sans rapport ", un bouton qui dégénère " avec une suspicion de lymphome ". " Mais surtout, reprend sa maman, il faisait beaucoup de thrombopénies. Et au fur et à mesure, les cellules du donneur diminuaient en proportion dans sa moelle. "

### La rechute

La rechute intervient en novembre 1999. " La maîtresse de Benoît m'appelle, affolée : il avait une élocution lente et ne parvenait plus à se mettre debout. " Retour au CHU : moult examens mais taux de plaquettes impeccable. Et le lendemain, à l'élocution près, retour à la normale. Benoît rentre chez lui. Une semaine plus tard, sa situation s'aggrave. De retour au CHU, il est traité, en coopération avec Necker, par chimiothérapie dans la moelle épinière pour atteindre le cervelet. Puis transféré en urgence à Necker, début décembre 1999. Le taux de cellules du donneur est alors tombé à 4 % et le Pr. Fischer annonce qu'il faut procéder à une seconde greffe. Rapidement. La greffe est programmée en mars 2000.

" On a passé Noël à la maison, poursuit Rachel, puis on s'est préparé à cette greffe. On savait ce qui nous attendait. On a préparé Benoît à la chimio, les vomissements, le mal de ventre, les cheveux. " Cette fois ci, Benoît ne supporte pas la chimiothérapie et fait un coma. L'équipe change de protocole. " J'avais très peur, mais j'étais en confiance. Je n'ai jamais pensé que cela ne marcherait pas. Pourtant, Benoît allait très très mal, -et moi aussi-, il a passé les 41° de température. Durant cette période, Benoît n'a jamais pleuré, il supportait tout ce qu'on lui avait annoncé. Par contre, sourit sa maman, le jour où il a eu un bouton à la cuisse qui n'était pas prévu, là, il nous en a fait toute une affaire. Quand on les prépare, ils sont plus forts ! Autre point, Benoît recevait beaucoup de courrier et ça le rendait très heureux. Quand il est sorti de la bulle, on a collé toutes les cartes dans un cahier. Il le regarde encore. "

La greffe prend, à 100 % cette fois-ci, et au terme de 10 semaines, Benoît sort de la bulle. " La bulle c'est un cocon. Il aimait bien, malgré sa taille : il était un peu limite. Pour les parents, cela donne une grande proximité. " Mais Benoît fait une GVH très sévère et doit prendre de la cortisone à forte dose. " Il a pelé pendant des mois... Lors de la première greffe, raconte Rachel, j'avais supporté mon gros petit bonhomme. Mais là, je faisais une obsession. Heureusement, grâce aux discussions avec les infirmières ou les psychologues, je réussissais à me dégager de cela. J'ai beaucoup apprécié ce côté informel. " Les différents traitements induisent néanmoins une cascade d'effets, qui rendent la vie dure.

" Mon mari filmait beaucoup, pour notre fille, pour la famille. Je crois que tout cela est particulièrement dur pour les papas. En raison de son travail, il ne pouvait être là que le week-end, où il y a moins d'encadrement avec qui discuter. Il vivait l'état de Benoît à travers les chiffres, que souvent j'oubliais de demander. Moi, je le voyais et je savais tout de suite comment il allait. "

Benoît rentre à la maison le 5 août 2000, via un court passage au CHU en raison cette fois ci d'une cystite hémorragique.

### Près de quatre années après

Benoît est entré au CP en 2001, après avoir connu 3 mois d'école dans sa vie. Il suit un parcours scolaire normal avec quelques difficultés mineures et ... un farouche besoin de jouer. " Il faut du temps, constate sa maman, et puis il faut aussi se surveiller pour ne pas le sur-protéger. J'ai toujours un peu peur pour lui. Pourtant, je le laisse aller à la patinoire, faire de l'escalade ... Aujourd'hui, tout ce qu'il fait, ce n'est que du bonheur. "

Mais que reste t-il de la maladie ? Les de Frémond qui souhaiteraient un troisième enfant ont questionné Benoît : peut-on faire vivre cela à un enfant ? " Non ! ", affirme celui-ci. " Ce qui lui reste de sa maladie, complète sa maman, ce n'est pas la souffrance, il n'en garde pas de souvenir, mais c'est le fait d'être resté seul quand nous étions absents. " Toute la famille a donc fait le choix de rentrer dans une procédure d'adoption " pour un petit troisième et aussi pour que Benoît ne soit pas un petit dernier ayant été malade ", sourit sa maman. Place à l'avenir ! Lors d'un suivi à Necker, Alain Fischer présente à Benoît et sa maman un jeune patient de 19 ans, premier greffé en France pour une lymphohistiocytose. Benoît, très impressionné, souffle à sa maman : " C'est sûr, il doit avoir son permis. " n

**A cinq ans et demi, Thomas est en pleine forme. Pourtant, il est atteint d'un syndrome hyper IgM et suit les traitements qui lui assurent, aujourd'hui, une bonne qualité de vie : antibiotiques et immunoglobulines. Pour sa maladie, la greffe de moelle osseuse peut constituer un traitement curatif, mais de dernier recours. Alors ? Un jour, si besoin ... ou bien jamais ! Impossible à savoir.**

" Nous gérons bien le traitement de Thomas, déclare Philippe, son papa. Il prend un antibiotique tous les trois jours et reçoit des immunoglobulines toutes les trois semaines. Tout cela est bien rôdé, depuis qu'il a quatre mois. " Seule légère ombre au tableau, Thomas, renâcle un peu à prendre ses antibiotiques et la perfusion régulière faite au dos de la main entame son capital veineux. " Heureusement, il bénéficie d'une bonne prise en charge de la douleur avec du protoxyde d'azote qui le rend légèrement euphorique. Il a aujourd'hui 5 ans et demi, et pour lui, tout cela paraît normal. Alors la greffe... "

## La greffe en filigrane

Thomas est atteint d'un syndrome hyper IgM. " Quand Thomas était hospitalisé à l'hôpital Necker, poursuit Philippe, nous avons rencontré des familles dont l'enfant était en greffe, nous avons vu des bébés dans des bulles ... Nous en avons parlé avec le Pr. Jean-Laurent Casanova qui suit Thomas. Il nous a expliqué qu'il y avait des échecs : une greffe est une aventure, chaque enfant est différent, il y a des risques à chaque étape et on ne peut affirmer que cela va marcher. " Dans certains cas, la greffe est pourtant évoquée pour les patients atteints de syndrome hyper IgM et au cas où il existe un donneur compatible.

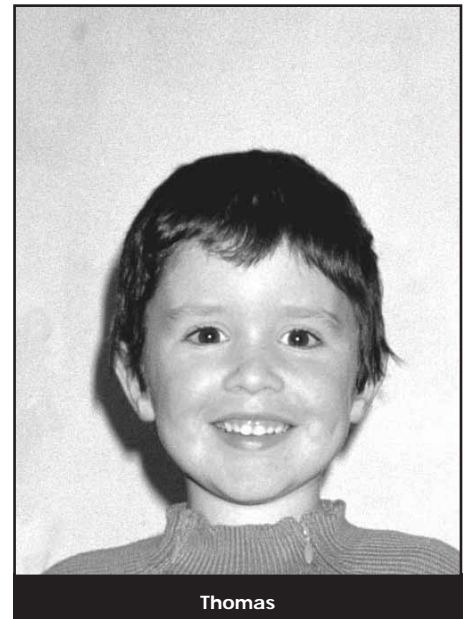
" Nous en étions à cent lieues, affirme le papa du petit garçon, il était en super forme. Et, pour nous, gagner du temps ouvrait l'espoir que les greffes évoluent d'année en année et que le risque diminue. D'ailleurs, si dans de rares pays, les médecins entreprennent des

greffes précoces et assez systématiques, il semble que la règle générale soit plutôt d'attendre quand l'enfant va bien. " Un espoir dans les progrès de la recherche partagé par bien des parents. Aussi, lorsque leur médecin leur demande s'il peut prélever du sang à Thomas pour conduire ses recherches, les parents acceptent et l'assurent de leur disponibilité sur ce point.

Thomas est suivi deux fois par an à Necker et, lors de ces visites, le Pr. Jean-Laurent Casanova les rassure et leur parle d'adolescents ou d'adultes qui vivent quasi normalement sans avoir été greffés. " Mais on sait aussi que chaque enfant est différent et réagit donc diversement à la maladie. Alors on apprend à vivre le présent ", conclut Philippe. Pourtant, des dispositions sont prises. Thomas est inscrit comme demandeur sur le fichier national des donneurs de moelle osseuse. Par ailleurs, le jeune garçon a eu une petite sœur, voilà deux ans. Elle est née à l'hôpital Saint-Vincent à Paris, un des établissements à même de prélever, lors de l'accouchement, le sang du cordon qui contient des cellules souches précieuses en cas de nécessité de greffer Thomas, si sa petite sœur s'avère compatible.. " Le sang est congelé et conservé à l'hôpital Saint-Louis, explique Philippe. Cela fait plus de deux ans maintenant que notre fille est née et nous venons d'avoir les résultats de compatibilité. Cela a tardé, mais c'est vrai aussi que, dans notre cas, il n'y avait pas d'urgence. "

## Plutôt prévenir...

La famille de Thomas s'attache pour le moment à ce que la santé du jeune garçon soit préservée par ses traitements et ses habitudes de vie. " Par exemple, explique Philippe, il faut veiller à ce que Thomas ne consomme pas d'aliments cuits avec de l'eau du robinet, et bien sûr n'en boive pas non plus. La cryptosporidie, un parasite que l'on peut trouver dans l'eau du robinet, peut produire, dans son cas, de graves nuisances au foie et altérer sérieusement sa santé. " Pour la scolarisation de l'enfant, sa famille a donc signé un protocole avec la directrice de l'école, le responsable de la petite enfance à la



Thomas

mairie et le médecin scolaire autorisant le petit garçon à venir à l'école avec son " panier repas " : ses propres aliments et boissons. " Heureusement qu'il existe cette possibilité de prise en charge d'enfants qui ont des restrictions alimentaires en raison de leur maladie, reconnaît Philippe. C'est un dispositif très utile mais pas toujours bien connu. " n

## Syndrome Hyper-IgM

- C'est une maladie caractérisée, d'une part, par une susceptibilité aux infections par les bactéries pyogènes liée à un déficit de production d'IgG et d'IgA, et d'autre part, par une susceptibilité aux infections par des parasites intracellulaires : cryptosporidies, pneumocystis et toxoplasme. Il peut s'y associer une neutropénie. Ce déficit immunitaire est provoqué par des mutations du gène ligand de CD40, CD40L. L'incidence est de l'ordre de 1/500 000. Le traitement consiste en l'administration régulière d'immunoglobulines par voie veineuse et parfois, en une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

- Plus récemment, un syndrome d'hyper-IgM de transmission autosomique récessive (HIGM2). L'incidence de la maladie est faible, estimée à une naissance sur 2 millions, et le traitement consiste en l'administration régulière d'immunoglobulines. n

## Lymphohistiocytose familiale (LHF)

- La LHF est une maladie héréditaire touchant environ 1 enfant sur 50 000 naissances, transmise selon le mode autosomique récessif. Elle est caractérisée par l'apparition d'un syndrome d'activation macrophagique, appelé aussi lymphohistiocytose qui survient en général après un intervalle libre suivant la

naissance de quelques mois ou plus rarement quelques années. Ce syndrome est le plus souvent induit par une infection virale. Les premiers signes sont dans la majorité des cas, une fièvre inexplicable d'intensité croissante, une irritabilité, un enfant globalement douloureux, des œdèmes et une hépatosplénomégalie.

- Seule la greffe de moelle osseuse

permet de guérir cette pathologie.

- Des études récentes révèlent une hétérogénéité génétique de la LHF, avec l'existence d'au moins 3 gènes responsables, l'un localisé en 10q21-22 (gène de la perforine), un deuxième très récemment identifié sur le chromosome 17 dit de Munc 13-4 et un troisième hypothétique sur le chromosome 9. Les mutations des deux gènes identi-

fiés sont retrouvés chez environ 80 % des patients atteints de LHF.

L'identification de ces gènes permet dans les familles à risque de LHF appartenant à ce groupe génétique, d'effectuer un diagnostic prénatal précoce, sur biopsie de trophoblaste à 12 semaines d'aménorrhée lorsque la mutation dans la famille à risque est identifiée.

Pr. Alain Fischer

# Plan Greffes, recrutement de 30 000 donneurs en 3 ans (2001-2003)

Dans le cadre du " Plan Greffes " lancé en 2000 à l'initiative des pouvoirs publics, Bernard Kouchner, signe le 21 juin 2001, une circulaire\* relative à l'extension du fichier français des volontaires au don de moelle osseuse. On peut y lire que " **Le nombre d'allogreffes non apparentées potentielles est de l'ordre de 1 000 par an, alors que seulement moins de 200 par an sont réalisées en France. Sur ce total, seulement une soixantaine l'a été à partir d'une consultation du fichier français des volontaires au don de moelle osseuse. Comme le prévoit le plan " greffe ", il est " impératif d'augmenter la taille et la variété du fichier français des volontaires au don de moelle osseuse, tout en maintenant et en renforçant sa qualité et en conservant le degré de fidélité des donneurs "**. Il est en conséquence

prévu d'augmenter de 10 000 donneurs par an pendant les trois prochaines années le fichier français, qui dispose actuellement de 100 000 donneurs. "

Dans l'état actuel, seuls les 30 % de malades avec donneur HLA compatible dans leur fratrie pourront rapidement bénéficier d'une greffe de moelle osseuse. Les 70 % de malades qui ne sont pas dans ce cas ne pourront compter que sur la moelle osseuse d'un donneur volontaire non apparenté. C'est dire toute l'importance de ce don.

En effet, lorsqu'il n'existe pas de donneur familial, les médecins greffeurs font appel au fichier " France Greffe de Moelle " de donneurs volontaires pour y rechercher un donneur dont le système HLA sera aussi proche que possible de celui du receveur. En 2001, ce fichier compte 107 000 donneurs, dont 59 %

de femmes et 41 % d'hommes. L'âge moyen des donneurs est de 43 ans. Il est fréquent que ce fichier national ne puisse fournir un donneur compatible avec le patient. Il y a alors la possibilité d'élargir la recherche aux fichiers mondiaux.

Actuellement en effet, environ deux tiers des personnes greffées le sont à partir de donneurs recrutés hors de France.

Cependant, malgré la taille de ces fichiers, il reste parfois difficile, voire impossible, de trouver un donneur en raison de la complexité et de la diversité du système HLA.. **Pour l'année 2001, sur les 855 greffes de moelle osseuse allogéniques, toutes maladies confondues, réalisées en France, 74 % (628 personnes) l'ont été avec un donneur familial et malheureusement seulement 26 % (227 personnes) grâce à un donneur non-apparenté.**

## Les enjeux pour le fichier français

L'enjeu est d'améliorer le fichier de donneurs volontaires dans l'espoir que tous les malades aient une plus grande chance d'accéder à la greffe. Le Plan Greffes prévoit de rééquilibrer dans ce fichier la proportion hommes-femmes, de le rajeunir – d'assurer la relève en quelque sorte- et de le diversifier. En effet, la France s'est enrichie au fil des siècles des apports des populations migrantes. Les antigènes HLA y sont donc très divers. Afin que le fichier soit représentatif de cette diversité, il est prévu d'intensifier le recrutement de nouveaux donneurs dans les régions qui possèdent une population d'origines géographiques diverses et où la diversité des groupes HLA est la plus grande (en Ile-de-France, PACA notamment). n

## Les fichiers de donneurs de moelle osseuse ou de CSH

### FGM, le fichier français des donneurs de moelle osseuse non apparentés

Dans l'état actuel, seuls les 30 % de malades avec donneur HLA compatible dans leur fratrie pourront rapidement bénéficier d'une greffe de moelle osseuse.

Les 70 % de malades qui ne sont pas dans ce cas ne pourront compter que sur la moelle osseuse d'un donneur volontaire non apparenté. C'est dire toute l'importance de ce don.

L'association France Greffe de Moelle, avec l'aide des pouvoirs publics, a mis en place le fichier informatisé " France Greffe de Moelle " de volontaires au don. Cette association assure actuellement le rapprochement des demandes concernant les malades et des réponses possibles concernant les donneurs après consultation du fichier français et l'ensemble des fichiers internationaux. n

**Pour en savoir plus : [www.fgm.fr](http://www.fgm.fr)**

### BMDW : Bone Marrow Donors Worldwide

Ce réseau mondial a pour objectif de collecter les typages HLA de donneurs de cellules souches ou les unités de sang placentaire et de coordonner leur diffusion au plan international. 53 registres de donneurs de cellules souches issus de 39 pays et 35 registres de sang placentaire issus de 35 pays y participent. Au 23 décembre 2003, BMDW totalisait 8 878 798 inscrits. n

**Pour en savoir plus : [www.bmdw.org](http://www.bmdw.org)**

## Comprendre l'extrême diversité du système HLA

Les antigènes HLA (Human Leukocytes Antigen) ont été découverts en 1952, apportant ainsi de premières réponses à l'énigme du rejet en matière de greffe. Cette découverte a valu le prix Nobel à Benacerraf, Dausset et Snell. Depuis cette date, l'allogreffe de moelle osseuse est entrée dans la pratique courante des traitements des maladies hématologiques. Un donneur compatible avec un patient pour qui une greffe de moelle osseuse est envisagée est une personne dont les antigènes HLA sont identiques ou sont aussi proches que possible de ceux du patient.

Les antigènes HLA sont des molécules, produits de l'activité de gènes situés sur le même chromosome (le chromosome 6) : les gènes A, C, B, DR, DQ et

DP. Or, nous portons tous deux fois ce chromosome : l'un vient du père, l'autre de la mère (chacune de nos cellules porte, en effet, 23 paires de chromosomes).

De plus il existe des formes différentes de chaque gène A, C, B, DR, DQ et DP ou allèles du gène, produisant une forme particulière d'antigène HLA dans chacune de ces catégories.

Gène	Nombre d'allèles
A	27
B	57
C	10
DR	14
DQ	35
DP	60

La combinaison des différents types d'allèles constitue pour chacun d'entre nous une composition génétique originale. On peut alors comprendre la grande complexité de ce système (que l'on appelle polymorphisme) et la grande diversité dont il est porteur car il existe des milliards de combinaisons possibles. n (source EfG)

# Plan greffes, l'heure d'un premier bilan

France Moelle Espoir (FME), une coordination nationale de 23 associations d'aide aux malades de la moelle osseuse et à leur famille, a activement contribué au Plan Greffes depuis sa genèse début 2000. Philippe Hidden, son président, répond à nos questions.

## LM : Le Plan Greffes est échu, quels premiers constats peut-on en tirer ?

FME : Les objectifs de recrutement étaient de 30 000 nouveaux donneurs sur ces trois années, et nous terminons l'année 2003 avec un retard de près de 10 000 personnes. En effet, si l'année 2003 a été bonne avec 10 000 nouveaux donneurs recrutés, elle n'a pas permis de rattraper le retard accumulé en 2001 (3 300 personnes recrutées au lieu des 10 000 prévues) et 2 200 (7 600 / 10 000 personnes). Il faut bien se dire qu'avec environ 120 000 donneurs inscrits sur son fichier en 2003, la France est très en retard. L'Allemagne par exemple compte plus de 2 millions de donneurs et a réalisé, en 2001, 724 allogreffes non-apparentées contre 227 seulement en France. Elle réalise 3/4 des greffes non apparentées à partir de donneurs issus de ses fichiers nationaux. En France, c'est un petit tiers ...

## LM : Le fichier français ne représente donc pas suffisamment la diversité de la population française ?

FME : Non, cela a d'ailleurs été établi par les pouvoirs publics et

c'est ce qui les a engagés à mettre en place le Plan Greffes. D'ailleurs, sur ce point, un autre constat s'impose : la moitié du déficit de 10 000 donneurs par rapport à l'objectif de fin 2003 provient des Centres de l'Ile-de-France. Malgré la priorité de recrutement définie par le Plan Greffes dans les régions parisiennes et PACA à forte diversité HLA, aucun plan d'action spécifique n'a été mis en œuvre pour mobiliser les Centres EFS d'Ile-de-France sur ces objectifs de recrutement.

FME considère que les carences de mise en œuvre du Plan Greffes et d'un plan de poursuite du développement du Fichier constituent une perte de chance thérapeutique pour les malades ne bénéficiant pas d'un donateur familial.

## LM : Quelle sont les raisons de ce bilan en demi-teinte ?

FME : Les responsabilités pour le plan de recrutement des donneurs sont éclatées : l'EFG est en charge du plan de communication et l'EFS du déploiement du plan et du recrutement effectif des donneurs. Enfin, FGM assure la gestion du fichier.

FME constate que l'EFS n'a pas régulièrement participé aux réunions du groupe de pilotage

mis en place par le Ministère en septembre 2001 et ne s'est pas impliqué au niveau national dans le projet. L'EFG n'a pas réagi et a laissé le projet dériver. Par ailleurs, le problème d'acheminement des fonds, qui a bloqué le Plan Greffes pendant six mois début 2001, n'a jamais été vraiment résolu.

## LM : Quelles perspectives pour 2004 et les années suivantes ?

FME : Nous sommes très préoccupés et ce pour plusieurs raisons. L'EFG a confirmé que le Plan se poursuivra sans interruption sur 2004. Il compte travailler avec l'EFS et FGM à l'analyse des résultats dès les premiers mois de l'année, afin d'être en mesure de poursuivre, voire d'accentuer, le recrutement au second semestre. Mais l'EFG ne souhaite pas que les associations participent aux réunions d'évaluation du Plan Greffes et de définition d'une recommandation pour le Ministère de la Santé pour le développement du Fichier et l'attribution d'un budget pour 2004 et les années à venir pour le typage de nouveaux donneurs. Cette position est choquante et non conforme à la définition de la composition du " Groupe Fichier " - groupe de pilotage du

Plan Greffes - telle qu'établie dans le rapport remis début 2001 par l'EFG au Ministre délégué à la Santé Bernard Kouchner " Allogreffes de cellules souches hématopoïétiques à partir d'un donneur non apparenté : stratégie pour les années 2001-2003 ". On peut légitimement se demander le sens de cette volonté de l'EFG et de l'EFS de travailler seuls.

Une autre source d'inquiétude est qu'en raison de la Loi de Bioéthique, qui sera promulguée en 2004, l'EFG et de FGM seront intégrées au sein de la future Agence de Biomédecine. Mais pas l'EFS. La mise en place de l'Agence de Biomédecine ne résoudra donc pas le problème actuel d'éclatement des responsabilités. Mais surtout, il va être difficile de faire émerger la discussion sur l'avenir du Fichier au moment même de cette intégration pour laquelle une phase transitoire de six mois est prévue.n

**Coordination France-Moelle Espoir**  
  
[www.capucine.org](http://www.capucine.org)  
(voir FME)  
e-mail : [france-moelle-espoir@wanadoo.fr](mailto:france-moelle-espoir@wanadoo.fr)

## Devenir donneur de moelle osseuse ou de CSH

### Les besoins urgents du fichier français

Pour améliorer les résultats des greffes et donc venir plus efficacement au secours des malades, il est urgent de recruter plus d'hommes et de rajeunir la moyenne d'âge du fichier. C'est pourquoi une politique de santé publique a été mise sur pied par l'Etablissement français des Greffes, France Greffe de Moelle et l'Etablissement Français du Sang, en accord avec les associations, pour recruter préférentiellement :

- Des hommes, âgés de 18 à 40 ans,
- En bonne santé,
- Prêts à donner leur moelle à un malade qu'ils ne connaîtront pas,
- Résolus à être donneur volontaire aujourd'hui, demain et après-demain, c'est à dire s'engageant à fournir à France Greffe de Moelle ses modifications de résidence. n

### Où s'adresser ?

#### Etablissement français des greffes (EFG)

Tél : 0 800 20 22 24

[www.efg.sante.fr](http://www.efg.sante.fr)

ou

#### Association Capucine

Tél : 03 28 20 30 49

[www.capucine.org](http://www.capucine.org)



## Quelques Sigles

- BMDW (Bone Marrow Donors Worldwide) Réseau des fichiers internationaux de donneurs
- EFG : Etablissement français des Greffes
- EFS : Etablissement Français du Sang
- FME : coordination France Moelle Espoir
- FGM : France greffe de moelle Fichier français de donneurs

**Un article dans la revue de la Fondation Lenval**

Le poster des "10 signes cliniques d'alerte d'un DIP" sera encarté en format A3 dans le numéro des cahiers de Lenval de janvier 2004.

Un article d'IRIS sur l'importance du diagnostic précoce des patients atteints de DIP accompagnera cet encart.

Ce numéro sera envoyé à 4500 médecins et pédiatres et remis à 2500 ORL lors d'un congrès ORL.

Cette opération est conduite dans le cadre du partenariat entre IRIS, la Fondation Jeffrey Modell et le laboratoire Baxter pour améliorer le diagnostic des DIP.

Merci à nos partenaires ! n

**Le laboratoire Baxter édite un CD-Rom en français sur les déficits immunitaires primitifs**

Ce CD-Rom allie le texte, l'illustration et le son pour délivrer de nombreuses informations sur le fonctionnement du système immunitaire, les principaux DIP et les principaux traitements.

Certains de ces aspects seront repris dans le site internet d'IRIS pour lequel Baxter est partenaire. n

**Un article dans "Top Santé"**

Suite à une interview de Francis Rembert, un article sur les DIP est prévu dans un prochain numéro de "Top Santé". Janvier, sans doute. n

**Hospices de Beaunes**

Le dossier déposé par IRIS auprès de la municipalité de Beaunes pour envisager d'être l'association bénéficiaire de la célèbre vente aux enchères n'a pas abouti.

Ce n'est que partie remise, rendez-vous à l'année prochaine ! n

**International : IRIS participe à la pétition mondiale lancée par IPOPI vers l'OMS**

IRIS a décidé de participer en décembre 2004 à la pétition mondiale destinée à l'Organisation Mondiale de la Santé à Genève.

En voici les termes :

" Nous soutenons la pétition d'IPOPI en direction de l'OMS afin d'inclure les immunoglobulines dans la liste des médicaments essentiels et pressons le comité d'experts en charge de la sélection et de l'usage de ces médicaments essentiels de réintroduire les Ig dans cette liste." De nombreux médecins et chercheurs ont également pris position pour la réintroduction des Ig dans la liste des médicaments essentiels. n

**Une affiche pour remercier les donneurs de sang**

Conçue par le photographe Charles Mallet, cette affiche est destinée à tous les murs où elle peut surprendre le regard d'un donneur de sang, et transmettre ainsi le merci des enfants et de leur famille. Et qui sait ? Susciter de nouvelles vocations de donneurs !



La voilà donc cette affiche à laquelle IRIS tenait tant et qui vient d'être réalisée avec l'appui du laboratoire LFB. Elle se veut un geste simple et chaleureux en direction des donneurs de sang : un "merci" des patients. Ces dons leur permettent de bénéficier de produits dérivés du sang (plaquettes, immunoglobulines) et contribuent à leur donner une meilleure vie.

IRIS souhaite aussi dire aux donneurs à quel point le fait qu'ils donnent leur sang, et le fassent de façon continue et régulière, est important pour les patients. La réalité est qu'aujourd'hui, les donneurs ne savent pas toujours ce que l'on fait de leur sang. Et ils sont peu nombreux à imaginer que des patients en ont un besoin vital, chronique et à vie.

Cette affiche doit pouvoir être affichée dans tous les lieux où elle peut concerner des donneurs bien sûr, mais également là où elle peut susciter des

vocations !

Le laboratoire LFB et la Fédération Française des Donneurs de Sang Bénévoles se chargent d'en diffuser dans leurs réseaux respectifs : les centres de transfusions sanguines, les associations de donneurs, les hôpitaux.

Pour les patients et adhérents d'IRIS, l'affiche peut être l'occasion d'une prise de contact avec l'association locale de donneurs de sang, pour un affichage à l'hôpital, dans un lycée, un lieu d'accueil de jeunes, voire dans la salle d'attente de son médecin ... Ce n'est pas l'imagination qui fera défaut.

IRIS remercie les enfants –et leur parents– qui ont accepté de se prêter au regard du photographe : l'exercice est réussi et le rendu n'en n'est que plus authentique donc plus convaincant ! n

**Pour se procurer cette affiche :**  
Contacter IRIS.

**Social**

**Un document de présentation des DIP à l'usage des médecins de COTOREP et de PDITH**

IRIS édite un document de présentation des DIP destiné aux médecins de Cotorep et des PDITH (Programme Départemental d'Insertion des Travailleurs Handicapés) dont les missions sont respectivement de reconnaître la qualité de travailleur handi-

capé et de coordonner les initiatives locales pour l'emploi de ces personnes. Ce document présente nos maladies, la variété des situations des patients selon la maladie et dans le temps. Enfin, il décrit les répercussions au plan scolaire, social et professionnel. n

## Initiatives : les enfants aussi !



Sacha (à gauche), ses cousins et cousines

En vacances chez les grands-parents, les enfants ne gardent pas les deux pieds dans le même sabot. Preuve en est l'initiative de Sacha (9 ans) : cousins et cousines réunis ont créé des objets décoratifs -peinture sur pierre, bougies, vases,...- et ont organisé une expo-vente sur la place du village ... Avec buvette.

Tout cela au profit d'IRIS, sachant que Louis, le petit frère de Sacha, est atteint d'un DIP. Décidément, la valeur n'attend pas le nombre des années ! n

## Iris au congrès de l'Union des donneurs de sang du Loiret

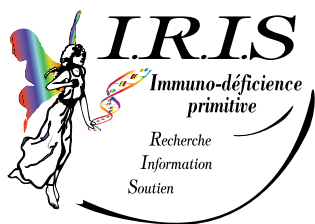
Sophie Vanel, administratrice, et Francis Rembert, président d'IRIS ont pris part au congrès de l'Union des donneurs de sang du Loiret à Orléans.

Présents lors de la collecte de sang, ils ont pu réaffirmer aux donneurs l'importance de leur geste pour les patients atteints de DIP, leur parler des

besoins en produits sanguins et surtout les remercier pour leur don.

Cette manifestation a permis également des échanges chaleureux avec le président de l'Union, un adjoint au maire de la ville et la présidente du Rotary club, par ailleurs pédiatre. Et qui sait, peut-être des projets sortiront-ils de cette rencontre : une journée Bouill'ry à Orléans ?

## Janvier 2004 : c'est le moment d'adhérer ou de renouveler son adhésion



Rituel de début d'année, IRIS relance sa campagne d'adhésion ...

### Pourquoi adhérer ?

Les DIP représentent environ 5000 patients en France, sans doute plus. Chaque semaine, 3 enfants naissent avec un déficit immunitaire primitif. Enfin, les DIP représentent plus de 100 maladies. Ces trois données montrent la complexité qu'il y a à faire connaître et reconnaître ces maladies rares, dont les patients sont si dispersés.

C'est tout l'enjeu de l'existence d'une association de patients, c'est tout l'enjeu de l'adhésion.

Au-delà de cet aspect essentiel de la représentations, adhérer à IRIS offre la possibilité de :

- rencontrer d'autres patients atteints de la même pathologie que soi ou suivant le même type de traitement ou encore rencontrant le même genre de difficultés dans sa vie familiale, sociale ou professionnelle,
- se tenir informé sur les maladies, leurs traitements et l'actualité en la matière,
- accéder à des services.

En un mot votre engagement sert l'association, et par là-même la communauté des patients atteints de DIP.

En effet, le poids d'une association se mesure non seulement au bien-fondé de son projet, à sa capacité à initier des actions concrètes, mais aussi au nombre de ses ambassadeurs. Plus nous serons nombreux, plus nous pourrons peser dans les débats publics, plus nous pourrons apporter notre point de vue sur les questions qui nous concernent directement. n

### Comment adhérer ?

Pour adhérer, il suffit de remplir le formulaire d'adhésion à demander auprès d'IRIS, ou à télécharger sur notre site :

### 3 septembre

Présentation au laboratoire Baxter de l'avancée du site internet d'IRIS et formulation du partenariat

### 5 septembre

Rencontre du directeur de la MJC de Rombas (57) : partenariat Bouill'ry

### 18 sept. - 5 nov. - 2 déc.

Rencontre du laboratoire LFB : les Bouill'ry, le soutien psychologique aux patients

### 20 septembre

Rencontre du directeur du "Grenier théâtre" à Verdun : partenariat Bouill'ry

### 22-26 septembre

Participation au festival de marionnettes de Charleville-Mézières (08) : programmation des Bouill'ry.

### 27 septembre

CA d'IRIS à Paris

### 14 octobre

Rencontre à l'hôpital Necker avec Mme Malbernard, surveillante générale, Mme Elisa, surveillante des soins et Mme Doré, assistante social : présentation du projet de soutien aux familles

### 17 oct. - 1er déc

Rencontre du président du Conseil général de la Meuse puis travail avec les équipes culture et communication : Bouill'ry et développement d'IRIS

### 7 novembre

Rencontre du Grand théâtre de Reims (51) : programmation des Bouill'ry

### 18 novembre

Prise de contact avec IDIR (chanteur) : rencontre plus formelle envisagée en 2004

### 21 novembre

Rencontre du directeur du théâtre de Verdun : programmation des Bouill'ry

### 25 novembre

Présentation de l'enquête sur la substitution d'immunoglobulines au laboratoire Octapharma qui en a assuré le financement.

### 27 novembre

Rencontre du maire de Verdun : Bouill'ry

### 13-29 nov., 9 déc

Rencontre de psychanalystes pour la mise en place du groupe de parole.

# 17 janvier 2004 : IRIS organise son congrès annuel à Paris ... et souffle ses cinq bougies

Ce congrès marque une étape dans la vie de l'association qui fête ses 5 années d'existence.

## Le programme

### IRIS, 5 années d'existence : rétrospective et perspectives

Moments forts et projets phares :

- Les résultats de l'enquête auprès des patients sur l'administration d'Ig
- Les " Bouill'ry " : développement de ce programme culturel de recueil de fonds
- Le site Web : un site dédié aux DIP dans l'espace francophone
- Le programme d'amélioration du diagnostic

### Forum médical

- Quelle actualité ?
- Quels messages aux patients et à leur famille ? animé par le Pr. Alain Fischer, immuno-hématologue pédiatrique (hôpital Necker) en présence du Pr. Marina Cavazzana-Calvo (Inserm), du Dr.

Marianne Debré (hôpital Necker) et, sous réserve, du Pr. Olivier Hermine (hôpital Necker) et du Dr. Eric Oksenhendler (hôpital St-Louis).

### La dimension psychologique de la maladie

- La mise en place d'un groupe de parole patients
- Le soutien psychologique aux patients et à leur famille avec la participation d'un médecin psychanalyste

### La dimension sociale de la maladie

- L'Allocation d'Education Spécialisée (AES)
- La prise en charge des soins et médicaments
- L'action en direction des médecins de COTOREP

### Réunion statutaire

Elections au conseil d'administration d'IRIS n

## 4 décembre

Rencontre du responsable du département cohésion sociale au conseil régional de Lorraine : Bouill'ry

## 13-14 décembre

IRIS au congrès de l'Union départementale des donneurs de sang du Loiret (45)

## 17 janvier

Congrès annuel d'IRIS à l'INTS

## 23 janvier

Rencontre du Préfet de la Meuse : développement d'IRIS

## 15 mars

Inauguration des Bouill'ry

## 15-18 mars

Bouill'ry Verdun

## 18 mars

Bouill'ry Sochaux

## 21-24 octobre

Congrès biennuel d'IPOPI au palais des congrès de Versailles

## International

### Versailles, 21-24 octobre 2004 : IPOPI tient son congrès bisannuel



Le prochain congrès biennuel d'IPOPI (l'organisation internationale qui fédère les associations nationales de patients atteints de DIP, et dont IRIS est membre) se déroulera au palais

des Congrès à Versailles en parallèle du congrès de l'ESID (European Society for Immunodeficiencies : association de médecins) et de l'INGID (International Nurse Group for Immunodeficiencies, association d'infirmier(e)s). Le président d'IPOPI, Kees Waas, souhaite faire de ce congrès un moment de rencontre, d'information, d'échange sur nos pratiques, de partage de nos idées et de nos rêves. Le congrès permettra aussi de définir : tout ce qui peut contribuer à aller de l'avant !

Pour IRIS, ce sera le quatrième congrès international (1998 : Rhodes, 2000 : Genève, 2002 Weimar). C'est toujours un moment exceptionnel, un brassage très productif. Et comme en 2004, c'est en France : prenons ensemble le pari d'une délégation de patients français renforcée. **Alors à vos agendas, cela vaut vraiment le déplacement !** n

des Congrès à Versailles en parallèle du congrès de l'ESID (European Society for

## Sommaire

- Thérapie génique	p1	• Lymphohistiocytose	p10	- Un document pour les médecins	
- Le soutien psychologique	p2	• Syndrome Hyper IgM	p11	de Cotorep et de PDITH	p14
- Les Bouill'ry, an II	p3	- Plan greffes	p12	- Initiatives : les enfants aussi	p15
- Enquête Ig	p4	- Les fichiers de donneurs	p12	- IRIS à l'Union des donneurs	
- La greffe de CSH : biologie et pronostic	p5	- Comprendre l'extrême complexité du système HLA	p12	de sang du Loiret	p15
- La greffe : un traitement curatif de certains DIP	p6	- Plan greffes : premier bilan	p13	- Renouveler son adhésion	p15
- Témoignages de patients	p8	- Devenir donneur de moelle osseuse ou de CSH	p13	- Agenda d'IRIS	p15-16
• Premier bébé bulle greffé	p8	- Communication	p14	- Congrès annuel d'IRIS	p16
• Syndrome de Kostmann	p8	- Une affiche pour remercier les donneurs de sang	p14	- Congrès d'IPOPI à Versailles	p16
• Glossaire	p8				

### Le Messenger

est édité par l'association I.R.I.S.

BP 72 - 55102 Verdun cedex

tél : 03 29 83 48 34

Fax : 03 29 83 48 35

E-mail : [info@associationiris.org](mailto:info@associationiris.org)

Site : [www.associationiris.org](http://www.associationiris.org)

Directeur de publication :

Francis Rembert

Conception, rédaction, réalisation :

Astrolabe - Martine Pergent

Contact " *Le Messenger* " :

[martine.pergent@wanadoo.fr](mailto:martine.pergent@wanadoo.fr)

Tirage : 1 000 exemplaires

ISSN : en cours

Imp. A.G.M. - Belleville