

# Diversité génétique et greffe de moelle osseuse

## Genetic diversity and bone marrow transplantation

E. Marry

Reçu le 28 mai 2011 ; accepté le 28 février 2012

© Société de pathologie exotique et Springer-Verlag France 2012

**Résumé** L'origine génétique des patients pour lesquels une indication de greffe de moelle osseuse est posée est un élément déterminant dans la possibilité d'identifier ou non un donneur compatible en dehors de la fratrie et donc de réaliser la greffe. En effet, compte tenu de l'histoire génétique des populations, de leur évolution et de l'immense diversité actuelle du système HLA, la probabilité de trouver un donneur non apparenté pour un patient considéré varie en fonction de la fréquence et de la combinaison des antigènes HLA exprimés chez ce patient, marqueurs génétiques hérités de ses parents mais, bien au-delà, hérités de ses ancêtres. Dans le contexte non apparenté, le donneur compatible ne peut que partager la même histoire génétique que le patient et donc appartenir au même groupe de population. La génétique des populations explique les difficultés à identifier un donneur non apparenté compatible dans les groupes de populations migrantes, en particulier celles d'origine africaine, voire proche et moyenne orientale, du fait de leurs spécificités HLA et du faible nombre de donneurs partageant ces mêmes origines, et inscrits sur les fichiers de donneurs volontaires de moelle osseuse dans le monde.

**Mots clés** Diversité HLA · Génétique des populations · Compatibilité · Greffe de moelle osseuse · Donneur · Population migrante · France

**Abstract** The genetic origin of the patients, for whom a bone marrow transplantation has been proposed, is a key determinant in the possibility of identifying or not a compatible unrelated donor, and consequently in the possibility of performing the bone marrow transplantation. The required strict HLA compatibility, in the context of a bone marrow transplantation, increases the difficulty. A patient has one chance

over four to have a compatible donor within his brothers and sisters, if any. This chance becomes one over a million, as an average, in the context of unrelated donor search. Taking into consideration the genetic history of the populations, their evolution and the large actual HLA diversity, the probability of finding an unrelated donor for a defined patient varies according to the frequency and the combination of the patient's HLA antigens, genetic markers inherited not only from his parents, but also from his ancestries. In the unrelated context, the HLA compatible donor most probably shares the same genetic history than the patient, and consequently belongs to the same population group. The study of the genetic of populations explains the difficulties in finding an unrelated compatible donor in the migrant populations, particularly those originated from Africa and from the middle east, due to their HLA specificities and to the small number of donors sharing the same origins registered on a volunteer bone marrow donors' file worldwide.

**Keywords** HLA diversity · Genetic of the populations · Compatibility · Bone marrow transplantation · Donor · Migrant population · France

## Introduction

La greffe de moelle osseuse représente une option thérapeutique dans le traitement de maladies graves du sang, telles que les leucémies, les lymphomes, les myélodysplasies, mais aussi les aplasies médullaires, les maladies génétiques du système immunitaire et parfois les maladies touchant la qualité des globules rouges. La possibilité de réaliser une telle greffe repose sur le système HLA et sur l'indispensable compatibilité entre le donneur et le receveur.

Dans ce contexte très particulier, la compatibilité HLA entre donneur et receveur revêt une importance primordiale et se doit d'être la plus proche possible. Or, en dehors du contexte familial, il est extrêmement rare de pouvoir identifier un donneur compatible. Cette possibilité reste liée à

E. Marry (✉)

Registre France greffe de moelle,  
Agence de la biomédecine, 1 avenue du stade de France,  
93212 Saint-Denis La Plaine, France  
e-mail : evelyne.marry@biomedecine.fr

l'existence d'un donneur inscrit sur un fichier de volontaires au don de moelle osseuse et à la condition que celui-ci partage le même système HLA et donc la même histoire génétique que le receveur.

Plus le système HLA du receveur est rare, plus il est difficile de trouver un donneur identique génétiquement. La génétique des populations explique les difficultés à identifier un donneur non apparenté compatible dans les groupes de populations migrantes, en particulier celles d'origine africaine voire proche et moyenne orientale, du fait de leurs spécificités HLA et du faible nombre de donneurs partageant ces mêmes origines et inscrits sur les fichiers de donneurs volontaires de moelle osseuse dans le monde.

## Contexte

Les cellules souches hématopoïétiques issues de la moelle osseuse sont présentes dans tous les os et sont à l'origine de la production de toutes les cellules sanguines (globules rouges, globules blancs, plaquettes sanguines), grâce à un processus de différenciation et de maturation qui se fait au cœur des os.

Lorsqu'il existe une anomalie quantitative ou qualitative de la moelle osseuse, tout ou partie des cellules sanguines peuvent être affectées, donnant ainsi naissance à des maladies graves du sang.

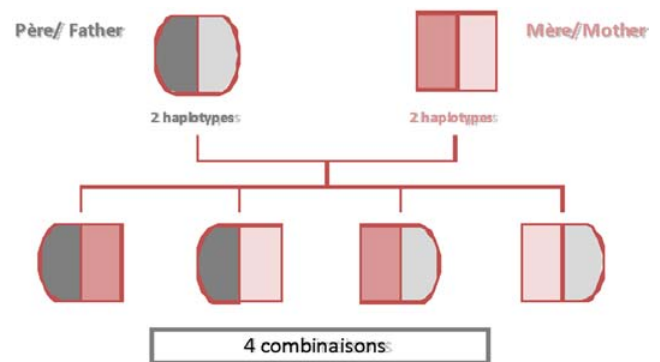
Le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), ou système HLA, représente la carte d'identité génétique tissulaire de tout individu. Ce système (Fig. 1), présent sur le bras court du chromosome 6, est hérité des deux parents et s'exprime à la surface de toutes les cellules nucléées de l'organisme (antigènes). Il est unique et est à l'origine de la reconnaissance du soi et du non-soi, participant ainsi activement à la défense de l'organisme. Il est à l'origine des réac-

tions immunologiques, en particulier observées lors de toutes les greffes réalisées dans le contexte allogénique, c'est-à-dire lorsque le greffon provient d'un donneur, et qui en constituent la complication majeure. Il revêt une importance capitale dans la réalisation des greffes de moelle osseuse.

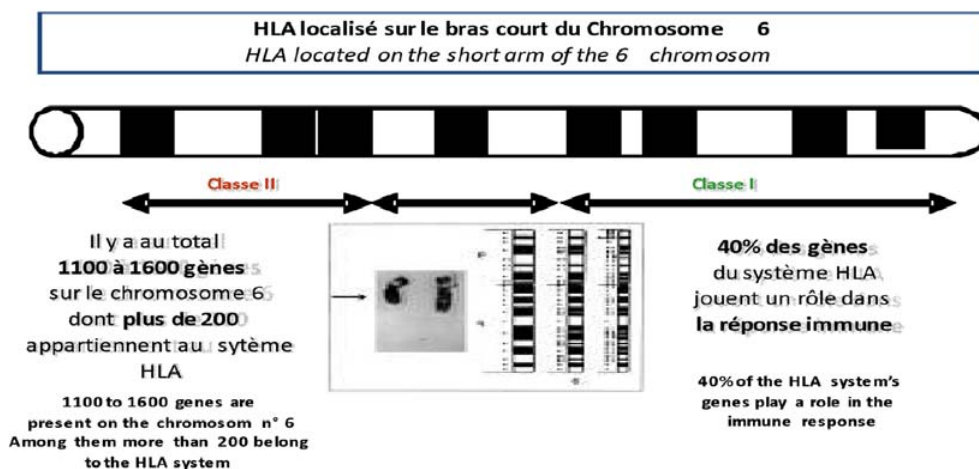
Les gènes HLA (Fig. 2) se transmettent en haplotypes, l'un venant du père et l'autre de la mère. Il existe donc quatre combinaisons possible, qui expliquent les possibilités de compatibilité intrafamiliale entre frères et sœurs. Une personne a ainsi une chance sur quatre d'avoir hérité de la même combinaison d'haplotypes parentaux et ainsi d'être compatible au niveau du système HLA avec l'un de ses frères et sœurs.

Le système HLA est le pivot de toute greffe, et en particulier celui de la greffe de moelle osseuse, car les critères de compatibilité y sont particulièrement exigeants et contribuent sans conteste à la qualité des résultats cliniques obtenus (3,6).

Directement liée à la compatibilité ou l'incompatibilité des systèmes HLA donneur/receveur, la réaction de rejet, qui est



**Fig. 2** Mode de transmission des antigènes HLA par haplotype/  
*Haplotype transmission of the HLA antigens*



**Fig. 1** Cartographie simplifiée du système HLA/  
*Simplified cartography of the HLA system*

l'une des complications majeures de la greffe d'organes, est peu fréquente dans les greffes de moelle osseuse. Par contre, la réaction du greffon contre l'hôte, réaction inverse au rejet, est une réaction propre aux greffes de moelle osseuse, et en représente la complication majeure et la complexité : elle se décline en quatre grades d'intensité croissante, pouvant aboutir au décès du patient. Sa prévention est donc particulièrement importante et passe avant tout par le strict respect des critères de compatibilité HLA sur les antigènes considérés (HLA A, B, C, DR, DQ, voire DP) Cette réaction, lorsqu'elle est mineure et/ou maîtrisée, a cependant un effet bénéfique recherché, puisqu'elle induit un effet positif destructeur du greffon contre les cellules leucémiques résiduelles, contribuant ainsi à optimiser les chances de guérison du patient.

Pour pouvoir réaliser une greffe de moelle osseuse en dehors de la fratrie (greffe allogénique non apparentée), il est donc nécessaire d'identifier un donneur compatible, c'est-à-dire une personne qui partage les mêmes caractéristiques HLA que le patient et qui, de plus, s'est inscrite sur un fichier de donneurs volontaires quelque part dans le monde.

Alors que la probabilité de trouver un donneur intrafamilial est de un sur quatre, elle n'est que de un sur un million en moyenne, dans le contexte non apparenté. Plus les haplotypes du patient sont rares et/ou complexes, plus il est difficile de trouver un donneur non apparenté compatible.

La diversité du système HLA est expliquée par la génétique des populations (Fig. 3) qui étudie, entre autres, les variabilités d'origine génétique des populations, appelées polymorphismes (plusieurs formes alléliques). Les variabilités génétiques sont le résultat de l'évolution et font apparaître de nouveaux allèles qui conduisent à des différences génétiques de plus en plus importantes. Cette évolution se fait sous l'influence de multiples facteurs : mutations, sélection naturelle, dérive génétique, migrations...

Il existe donc un vaste polymorphisme des gènes HLA, du fait d'un très grand nombre de variants alléliques sur chaque

antigène considéré (plus de 2000 à ce jour). Le nombre de combinaisons HLA alléliques théoriques possible est, en effet, supérieur à  $10^{12}$ .

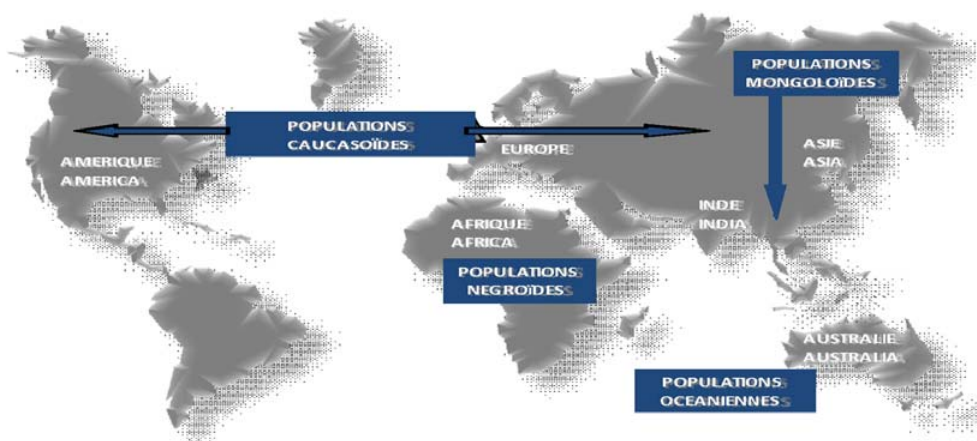
Malgré la grande diversité du système HLA, l'étude de celui-ci permet d'apporter une information sur l'histoire génétique de chaque individu, car la fréquence observée de certains antigènes, de certains haplotypes HLA, s'observe plus particulièrement dans tel ou tel groupe de population.

Il existe, en effet, des combinaisons préférentielles dans certaines populations qui ont permis de définir, en génétique de populations, quatre grands groupes dont le berceau est l'Afrique il y a 200 000 ans : les groupes négroïde (africain), mongoloïde (asiatique), caucasioïde (indo-européen) et, enfin, océanien.

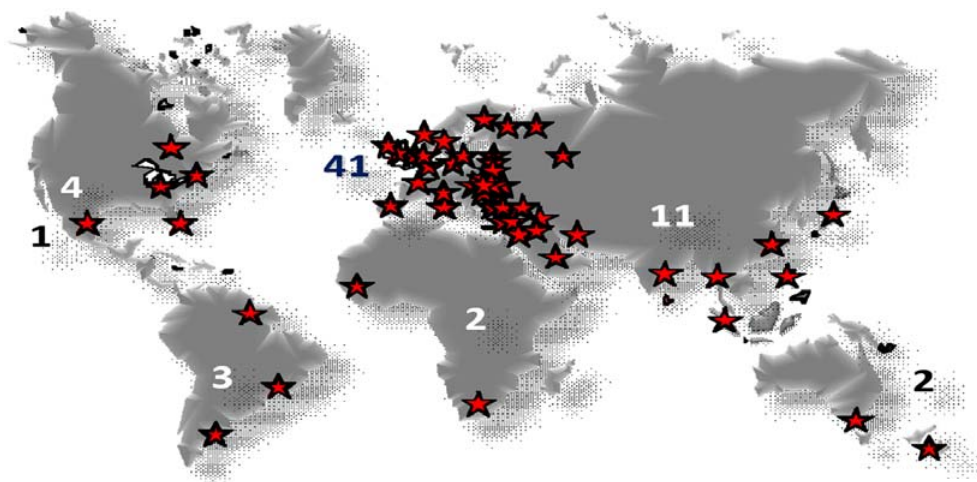
Les groupes africains et asiatiques se sont séparés il y a environ 100 000 ans, le groupe océanien s'est séparé du groupe asiatique il y a environ 60 000 ans et le groupe indo-européen du groupe asiatique, entre 35 000 et 40 000 ans. Le groupe africain présente donc la plus grande distance génétique. Il existe, dans chaque groupe considéré, des haplotypes très fréquents qui correspondent à un avantage sélectif favorisant une meilleure survie de ces individus au cours de l'évolution. Ils peuvent être combinés entre eux ou bien avec des haplotypes moins fréquents. Ils augmentent la probabilité de trouver un donneur non apparenté compatible dans la population considérée.

## Résultats

Actuellement, plus de 18 millions de donneurs volontaires sont inscrits sur les 64 registres répertoriés dans le monde entier (Fig. 4), mais la vaste majorité de ces donneurs est d'origine indo-européenne, même si le nombre de donneurs d'origine asiatique augmente constamment.



**Fig. 3** Migration et génétique des populations / *Migration and genetic of populations*



**Fig. 4** Localisation des 64 registres répertoriés dans le monde, 31 décembre 2010 / *Location of the 64 bone marrow donor registries in the world, 31 December 2010*

Les registres de donneurs volontaires de moelle osseuse se sont développés à la fin des années 1980, tout d'abord dans les pays occidentaux (Europe et Amérique du Nord), puis dans les pays asiatiques (Asie du Sud-Est) et en Australie.

La plupart des registres de donneurs non apparentés sont donc localisés sur le continent européen (N=41) et répertorient 7,1 millions de donneurs, soit plus du 1/3 des volontaires inscrits dans le monde.

Le continent américain affiche, lui, plus de 8,6 millions de donneurs dont 6 millions sont inscrits en Amérique du Nord. Les registres nord-américains sont essentiellement composés eux aussi de donneurs d'origine indo-européenne (cf. le contexte historique de l'histoire génétique de ces populations) et font de gros efforts pour diversifier la représentativité de leur population au sein de leurs fichiers de donneurs, afin de répondre de façon plus adaptée aux besoins de leurs patients (5).

Quant au continent asiatique, en très forte expansion, il rassemble à ce jour près de 2,6 millions de volontaires dont plus d'un million inscrits en Chine.

Les registres sud-américains sont en cours de développement, mais il est à noter que le registre brésilien répertorie à lui seul déjà près de 2 millions de donneurs accessible à la communauté internationale depuis fin décembre 2010 et devrait contribuer, de par la grande diversité génétique de sa population, très métissée, à offrir de nouvelles potentialités aux patients.

Néanmoins, on observe que les registres sont quasiment absents du continent africain. En effet, il en existe seulement deux : l'un en Afrique du Sud qui comporte surtout des donneurs volontaires d'origine indo-européenne (cf. la composante historique) et l'autre au Ghana, qui vient de débiter ; il fait face à d'énormes difficultés et ne dispose que de quelques centaines de donneurs volontaires.

Il n'y a aucun registre dans les pays du Maghreb, ni au Proche-Orient et Moyen-Orient, hormis en Israël. Les patients africains (en dehors des patients sud-africains) n'ont pas accès, sur leur continent, à la greffe de moelle osseuse, du fait de la très haute technicité requise pour ce type de greffe, sauf dans le contexte apparenté pour certains pays du Maghreb et du Proche-/Moyen-Orient.

On observe par ailleurs que la population africaine migrante est largement sous-représentée dans les fichiers de donneurs et, lorsque les patients souffrant de maladies graves du sang n'ont pas de donneur compatible dans leur fratrie, la probabilité de leur trouver un donneur non apparenté apparaît alors extrêmement faible.

Les causes principales d'absence de donneurs sont donc liées à la rareté des antigènes HLA, à la rareté des haplotypes et/ou de leur combinaison, à la rareté des allèles voire à des déséquilibres de liaison rares, présentés par les patients pour lesquels l'identification d'un donneur non apparenté compatible s'avère impossible (1,5,6).

Les registres effectuent régulièrement des études portant sur la composition de leurs fichiers de donneurs, en terme de spécificité et/ou de représentativité HLA, dans le but de mieux définir leurs profils et d'orienter leur développement, de manière à contribuer à améliorer l'accès à la greffe de cellules souches hématopoïétiques des patients sans donneur HLA compatible (2,4,7,8,9,10,11).

Une étude préliminaire, actuellement en cours de publication, réalisée par le Registre France greffe de moelle de l'Agence de la biomédecine, portant sur 96 patients n'ayant strictement aucun donneur compatible sur l'ensemble des fichiers mondiaux, montre que 62 de ces patients ont indéniablement des caractéristiques génétiques HLA très rares : en particulier africaines (pour 24 de ces patients),

asiatiques (pour 13 patients) et enfin métissées inter-groupes de populations (pour 25 patients au total).

## Discussion

Dans le contexte très particulier de la greffe de moelle osseuse, de ses indications et de l'indispensable et stricte compatibilité HLA exigée, les populations migrantes, selon leurs origines géographiques et surtout leurs origines génétiques, n'ont pas la même chance de trouver un donneur compatible, en dehors de leur famille.

En l'absence de registres nationaux de donneurs dans certains pays, seules les populations migrantes issues de ces pays, confrontées aux maladies susceptibles de bénéficier d'une greffe de moelle osseuse, peuvent être prises en charge dans leur pays d'accueil, si celui-ci a développé l'accès à ce type de greffe.

La présence fréquente de grandes fratries dans ces populations (à la différence de la plupart des populations caucasoïdes, dont les fratries sont de taille de plus en plus réduite) permet souvent de trouver un donneur apparenté compatible. Néanmoins, si tel n'est pas le cas, et cela s'avère le cas pour environ la moitié d'entre eux, l'accès à la greffe non apparentée est extrêmement complexe, du fait de la difficulté à identifier un donneur HLA compatible, c'est-à-dire un donneur partageant la même histoire génétique que ces patients.

Ainsi, compte tenu de la spécificité des antigènes HLA de la population africaine, par rapport aux autres populations, seul un donneur d'origine africaine, provenant de la même région géographique que le patient pourrait s'avérer compatible et donner sa moelle osseuse. Or, ce profil de donneur n'existe quasiment pas sur les registres internationaux de donneurs. Les donneurs afro-américains sont très majoritairement métissés et contribuent peu aux patients, du fait du petit nombre d'inscrits sur les fichiers de volontaires au don de moelle osseuse et de leur histoire spécifique.

Depuis 2005 se développe un nouveau type de greffe, la greffe à partir de cellules souches hématopoïétiques issues du sang placentaire, cellules immatures à fort potentiel de développement et de différenciation. Elles peuvent être prélevées à la naissance d'un enfant, qualifiées comme greffon et cryo-préservées dans le but de servir à des patients pour lesquels une indication de greffe de moelle osseuse a été posée, mais qui n'ont pas de donneurs parfaitement compatibles inscrits sur les fichiers. Compte tenu de leur immaturité immunologique, il n'est pas indispensable de rechercher une compatibilité HLA aussi parfaite que celle requise pour un donneur non apparenté. Ceci contribue donc à offrir une chance supplémentaire de bénéficier d'une greffe, à des patients sans donneur compatible.

## Conclusion

Le développement constant des registres, tant sur le plan quantitatif (nombre total de donneurs répertoriés) que qualitatif (diversité génétique des donneurs, précision des typages HLA effectués, engagement fort des donneurs et traçabilité de ceux-ci, mais aussi développement et optimisation des connexions informatiques et des échanges sécurisés de données entre les registres), devrait permettre d'augmenter la chance de trouver, dans les meilleurs délais, un donneur compatible là où il se trouve dans le monde, pour un nombre croissant de patients.

La spécificité génétique présentée par la plupart des populations migrantes, lorsqu'elle s'avère très éloignée de celle des populations d'accueil, représente un critère de difficulté pour identifier, en dehors de la famille, un donneur volontaire compatible susceptible de donner sa moelle osseuse à un patient souffrant d'une maladie grave du sang et susceptible de bénéficier d'une greffe de moelle osseuse.

Cette difficulté ne peut être levée qu'en sensibilisant ces populations à l'importance du don, et en particulier du don de moelle osseuse ou de sang placentaire. Cette sensibilisation, qui passe par une information régulière et par une levée des freins culturels, éducationnels voire religieux (même si aucune des grandes religions du monde ne s'oppose au principe du don altruiste et gratuit), est en effet essentielle pour développer le nombre de dons possibles et par-delà, l'accès à la greffe de moelle osseuse pour les populations migrantes.

**Conflit d'intérêt :** les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

## Références

1. Gourraud PA, Lamiroux P, El-Kadhi N et al (2005) Inferred HLA haplotype information for donors from hematopoietic stem cells donor registries. *Hum Immunol* 66(5):563–70. Epub 2005 mar 3
2. Klitz W, Gragert L, Maiers M et al (2009) Four-locus high-resolution HLA typing in a sample of Mexican Americans. *Tissue Antigens* 74(6):508–13. Epub 2009 Oct 21
3. Lee SJ, Klein J, Haagenson M et al (2007) High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood* 110(13):4576–83. Epub 2007 Sep 4.
4. Lonjou C, Clayton J, Cambon-Thomsen A, Raffoux C (1995) HLA -A, -B, -DR haplotype frequencies in France - Implications for recruitment of potential bone marrow donors. *Transplantation* 60(4):375–83
5. Maiers M, Gragert L, Klitz W (2007) High-resolution HLA alleles and haplotypes in the United States population. *Hum Immunol* 68(9):779–88. Epub 2007 May 24.
6. Petersdorf EW, Malkki M, Gooley TA et al (2007) MHC haplotype matching for unrelated hematopoietic cell transplantation. *PLoS Med* 4(1): e8

7. Rendine S, Borelli I, Barbanti M et al (1998) HLA polymorphisms in Italian bone marrow donors: a regional analysis. *Tissue Antigens* 52(2):135–46
8. Saji H (2010) HLA haplotype Frequencies in Japanese Bone Marrow Donor Registry. In: <http://www.hla.or.jp/hapro/dl.html>. Kyoto, 2010.
9. Schipper RF, D'Amaro J, Bakker JT et al (1997) HLA gene haplotype frequencies in bone marrow donors worldwide registries. *Hum Immunol* 52(1):54–71
10. Schmidt AH, Baier D, Solloch UV et al (2009) Estimation of high-resolution HLA-A, -B, -C, -DRB1 allele and haplotype frequencies based on 8862 German stem cell donors and implications for strategic donor registry planning. *Hum Immunol* 70(11):895–902. Epub 2009 Aug 13.
11. Yang KL, Chen SP, Shyr MH, Lin PY (2009) High-resolution human leukocyte antigen (HLA) haplotypes and linkage disequilibrium of HLA-B and -C and HLA-DRB1 and -DQB1 alleles in a Taiwanese population. *Hum Immunol* 70(4):269–76. Epub 2009 Feb 21.