

Le Journal du médecin

EBMT 2011
3-6 avril, Paris

35 ans de greffes de cellules souches

L'"European Group for Blood and Marrow Transplantation" vient de tenir son 37^{ème} congrès. Une belle opportunité pour rappeler le rôle crucial tenu depuis 35 ans par la greffe de cellules souches dans le traitement des hémopathies malignes et convier tous les acteurs, équipes de transplantateurs, infirmières de greffe et patients, à s'associer à cet anniversaire.

Dès le début des années 70, le Pr Georges Mathé spécialisé dans le traitement des patients yougoslaves irradiés et le Pr Jean Dausset à l'origine de la découverte des antigènes HLA, jettent les prémices d'une technique qui va révolutionner le devenir des patients leucémiques. Les résultats des premiers essais menés par le Pr Donald Thomas aux Etats-Unis sont en demi-teinte avec 50% des patients qui décèdent rapidement d'infections ou de réactions du greffon contre l'hôte et 50% qui survivent. La limitation de la technique est que seulement 25% des malades ont un espoir de donneur compatible parmi leurs proches. Pour les trois-quarts restant, il n'existe pas de solution thérapeutique d'où l'idée de tenter une autogreffe de moelle chez des patients en rémission complète à partir de leur propre moelle débarrassée des cellules malignes par un traitement in vitro. Si l'approche paraît simple, sa réalisation ne va pas sans poser quelques problèmes dont le plus important est la fragilité des cellules qui doivent être prélevées puis congelées avec le risque que la congélation n'altère la structure par cristallisation des liquides intracellulaires. Norbert Gorin alors chercheur au NCI de Bethesda va mettre au point une technique de congélation basée sur un processus de refroidissement progressif de la moelle (1°/min jusqu'à -140°), couplé à l'utilisation d'un solvant, le DMSO, qui va inhiber la cristallisation des liquides intracellulaires. Le greffon prélevé est préalablement traité en laboratoire avec un dérivé d'endoxan pour détruire les cellules malignes. Le patient est en aplasie médullaire totale et placé en chambre stérile pour éviter tout risque infectieux. En 1977, le Pr Norbert-Claude Gorin et l'équipe du Pr Gérard Duhamel pratiquent la première autogreffe de moelle osseuse chez un patient atteint de leucémie aiguë en rechute et sans espoir de rémission. Cet acte technique va révolutionner le devenir de ces patients. Aujourd'hui environ 50.000 greffes se pratiquent chaque année dans le monde dont 30.000 autogreffes et 20.000 allogreffes.

35 ans d'évolution

La technique a beaucoup progressé pour plusieurs raisons. A côté de l'autogreffe, l'allogreffe est montée en puissance facilitée par la mise en place comme en transplantation d'organes, d'un fichier mondial de donneurs non apparentés comportant près de 12 millions de personnes volontaires disposées à donner un greffon. Le deuxième progrès est la technique de préparation à la greffe avec un conditionnement classique dit myélo-ablatif faisant intervenir une chimiothérapie lourde avec une irradiation corporelle totale qui est devenue beaucoup plus légère pour les sujets les plus fragiles. Ces greffes à conditionnement atténué ou non myélo-ablatif influencent le pronostic du patient. Un dernier élément est la source des cellules souches. Les premiers enrichissements se faisaient au départ de ponction de moelle osseuse au niveau de la crête iliaque avec hospitalisation et anesthésie. Aujourd'hui les cellules souches proviennent essentiellement du sang périphérique (60 à 90% des greffes) dont elles sont extraites par cytophères après utilisation d'un agent mobilisant comme le pléixafor ou le GM-CSF. Il est aussi possible d'utiliser des cellules souches dites mésenchymateuses (MSC) prélevées dans la moelle osseuse ou même dans le tissu adipeux abdominal, puis soumises à des processus d'expansion en laboratoire avant réinjection. Ces MSC produisent énormément de cytokines et accélèrent la prise du greffon hématopoïétique. La dernière alternative est l'utilisation de cellules

souches de sang de cordon prélevé à la naissance et conservé congelé dans les banques de sang de cordon. Mais cette approche toute valable qu'elle soit souffre d'un nombre insuffisant de cellules CD34 nécessitant dans certaines circonstances une double greffe.

Accidents nucléaires

Epoque oblige, une session spéciale était consacrée aux accidents nucléaires et aux travailleurs accidentellement irradiés dont on sait que la greffe de moelle constitue une des principales solutions de survie. Des réunions de consensus du même type que celles organisées en 2006 ont été organisées afin de mettre au point des stratégies futures si d'aventure un accident nucléaire devait se produire en France. Cinq oncologues japonais alertés par le risque encouru par les ouvriers travaillant dans les centrales endommagées ont publié récemment un article dans la revue Lancet dans le but de promouvoir le prélèvement et le stockage des cellules souches pour ces travailleurs du nucléaire. (Tetsuya Tanimoto. Lancet 2011, Publish on line 15 Avril DOI:10.1016/S0140-6736(11)60519-9).

Cette attitude est toutefois controversée, certains experts estimant que cette opération de stockage de cellules souches sera peu utile étant donné que le nombre de patients à greffer sera peu important. La greffe n'est en effet indiquée que pour des irradiations sévères mais dans ce cas d'autres organes sont affectés irréversiblement et ne seront pas sauvés en pratiquant une greffe de cellules souches.

De multiples indications

Aujourd'hui les indications de l'autogreffe de cellules souches sont multiples : les maladies auto-immunes, la leucémie aiguë myéloïde si l'allogreffe est impossible, les lymphomes de haut grade en rechute ou première ligne si agressifs, la maladie de Hodgkin en rechute, le myélome en première, deuxième ou troisième ligne. A quel résultat peut-on s'attendre ? Dans la LMC, les allogreffes sont le meilleur traitement du sujet jeune en phase chronique avec 50 à 60% de guérisons et c'est le seul traitement curatif de l'affection. Les autogreffes remettent les patients en phase chronique après une acutisation. La survie en est significativement améliorée, les résultats sont meilleurs si le traitement a débuté dans les 12 mois après le diagnostic. Le traitement bénéficie de nouveaux médicaments comme les inhibiteurs de tyrosine kinase et les interférons qui permettent non seulement une rémission hématologique mais aussi parfois une rémission cytogénétique. Dans le myélome, l'autogreffe est le traitement de référence en première ligne du malade de moins de 65 ans. La première étape est un traitement d'induction, classiquement le VAD aujourd'hui remplacé par l'association bortézomib et dexaméthasone qui se révèle plus efficace. L'autogreffe permet un meilleur contrôle dans le temps de la maladie par rapport à la chimiothérapie conventionnelle. Il existe quelques rares cas où l'autogreffe a réussi à faire disparaître la maladie mais la plupart du temps il subsiste une affection résiduelle asymptomatique. Il est parfois nécessaire de compléter l'autogreffe par un deuxième traitement intensif soit par un traitement de consolidation ou d'entretien avec de nouvelles molécules qui permettent d'améliorer les résultats, soit par une allogreffe.

Tous les acteurs réunis

Les organisateurs de ce 37^{ème} congrès de l'EBMT ont voulu cette année réunir les oncologues, les hématologues, les équipes de transplantations, les infirmières de greffe. Une journée d'exposés et d'ateliers était aussi organisée pour les patients et leurs familles. L'ensemble témoigne de la volonté des organisateurs de promouvoir le côté multidisciplinaire de l'acte de greffe. Il faut dire que la technique est en plein développement bien au-delà du cadre des seules hémopathies malignes. Des traitements par cellules souches sont en évaluation dans des maladies comme le Parkinson, le diabète, la myasthénie, des formes d'encéphalite avec des résultats limités mais prometteurs.

Dr Claude Biéva