

Histoire de la greffe de moelle

Origine de la greffe de Moelle

Le premier évènement nucléaire à l'origine du développement de l'intérêt pour la greffe de moelle fut la première détonation en 1945 au Nouveau Mexique, de l'énergie nucléaire et les effets de la bombe atomique sur les populations d'Hiroshima et Nagasaki.

Tandis qu'il étudiait les effets de l'irradiation mortelle sur la souris en 1949, Jacobson découvrait l'effet protecteur de la rate, rate contenant du tissu hématopoïétique. Une année plus tard, Lorenz montrait que cette protection pouvait aussi être apportée par la transfusion intraveineuse de moelle osseuse.

Dans un premier temps, on pensait que la protection contre les radiations était due aux éléments humoraux de la greffe de moelle de la souris donneuse. Cinq ans plus tard, en 1955, un grand nombre de chercheurs démontrait non seulement que la protection était due à des éléments cellulaires, mais ont démontré aussi que les cellules du donneur, transfusées, repeuplaient la moelle irradiée.

En 1958, survint un accident d'irradiation à Vinca (Yougoslavie), et six médecins développèrent une aplasie induite par l'irradiation. En 1959, J.Mathé décrit le succès d'une transfusion de moelle osseuse allogénique chez ces 5 médecins et démontra la prise de greffe transitoire en étudiant les antigènes des globules rouges du receveur.

Première tentative de greffe

Au début des années 1960, plusieurs études font alors état de l'échec de la transplantation pour traiter des malades atteints de leucémie.

En 1959, E. Donall Thomas (Etats-Unis) décrit le succès d'une prise de greffe. Des concepts commencent à être émis : l'irradiation mortelle n'élimine pas la possibilité de récupération de fonction de la moelle, la transfusion de moelle s'accompagne, dans certains cas, de la maladie du greffon contre l'hôte.

Problèmes rencontrés

Le premier problème rencontré après la greffe de moelle fut le rejet. Prévenir le rejet fut envisagé par le traitement par des drogues immuno-suppressives, tel que méthotrexate.

Le second problème rencontré fut la maladie du greffon contre l'hôte avec des symptômes tels que diarrhée, perte de poids, lésions de la peau et nécrose hépatique. La gravité de ces signes cliniques est proportionnelle à la quantité de cellules lymphoïdes transfusées.

En 1966, 417 cas de greffe de moelle allogénique familiale étaient publiés, mais seulement trois d'entre eux étaient associés avec une survie prolongée du patient.

Amélioration de la survie

Un point critique dans l'histoire de la greffe de moelle et de l'amélioration de ses résultats fut la découverte du système d'histocompatibilité ou système HLA.

La première transplantation avec donneur HLA compatible fut réalisée en 1968 chez un malade présentant un déficit immunitaire. D'autres greffes HLA compatibles furent réalisées en 1970 chez des malades atteints de leucémie ou d'aplasie. Les cas d'incompatibilité de groupe sanguins ABO furent traités par plasmaphérèse.

Le traitement de la maladie du greffon contre l'hôte, utilisant les corticoïdes, améliora la survie, de même l'introduction, en 1980, de la cyclosporine. Durant les années 1970, le développement du conditionnement du patient réduisant la toxicité, a limité le taux de rechute, survenant quelques mois après le traitement.

Le taux de rechute étant moins élevé lorsque les patients étaient greffés en phase de rémission de leur maladie, cette procédure est devenue la procédure standard.

Développement de l'activité de transplantation

Dès les années 1980, le développement de la greffe de moelle s'est accru dans le monde entier, non seulement à partir de donneur familial, mais aussi à partir de donneur non apparenté. En effet, dans l'ensemble des familles d'un pays tel que la France, seul un patient sur quatre aura un donneur familial HLA géno-identique.

Dès 1970, s'était développé en Grande Bretagne, un Registre de donneurs volontaires appelé "Anthony Nolan".

1980, Prix Nobel de médecine attribué à Monsieur le Professeur Jean DAUSSET pour sa découverte du système HLA.

En 1987, a été créé le Registre Français, à l'initiative des Professeurs Jean Dausset et Jean Bernard.

Le Registre Américain, dénommé "National Marrow Donor Program" (NMDP) et l'association "World Marrow Donor Association" (WMDA), ont permis la mise en place de procédures applicables au niveau mondial.

L'ensemble des caractéristiques HLA, représentées dans les différents Registres, est résumé, à l'initiative de J.J. Van Rood (Pays-Bas), dans un document utilisable par les médecins greffeurs soit sous forme de disquettes soit interrogeable par Internet.

Des études statistiques permettant de prédire la probabilité de trouver un donneur (et la probabilité de survie d'un patient) sont à l'heure actuelle développées par la plupart des Registres.

L'autogreffe de moelle osseuse s'est développée de façon conjointe, en particulier pour les tumeurs solides après des fortes doses de chimiothérapie, pour traiter les lymphomes et les leucémies. Plus récemment, les cellules souches périphériques ont été utilisées comme traitement alternatif à l'utilisation des cellules souches médullaires.

Récents progrès

Dans les 10 dernières années, les progrès dans le domaine de la greffe de moelle ont été réalisés dans 4 directions :

- les indications telles que les maladies non malignes (thalassémie, drépanocytose et maladies métaboliques),
- recherche dans le domaine de l'insertion d'un gène sain en remplacement d'un gène déficient (Thérapie génique),
- la greffe de cellules souches à partir de sang de cordon qui pourrait peut-être transfusées avec un certain degré d'incompatibilité HLA, sans développer de maladie contre l'hôte sévère,
- amélioration dans la moindre toxicité de la greffe, due :
 - à la meilleure sélection HLA du donneur,
 - au développement d'une nouvelle génération d'antibiotiques, d'antifongiques et d'agents antiviraux,
 - aux facteurs de croissance pour accélérer la maturation des cellules souches,
 - à l'utilisation d'anticorps monoclonaux permettant de sélectionner les cellules CD34+.

L'effet anti-leucémique de la greffe de moelle a été confirmé par différents travaux. Le contrôle de la balance entre l'effet délétère "maladie du greffon contre l'hôte" et "l'effet anti-leucémique" bénéfique de la greffe sera un pas décisif dans les progrès de cette thérapeutique. L'utilisation de cytokines, tels que IL.2 (interleukine-2) ou la transfusion de leucocytes du donneur, pourront contrôler cette réactivité