

Guérir un déficit immunitaire congénital

Nizar Mahlaoui*, Marina Cavazzana-Calvo**

Les déficits immunitaires primitifs regroupent un grand nombre de maladies liées à une anomalie génétique du système immunitaire. Les déficits immunitaires combinés sévères représentent la forme la plus sévère des déficits immunitaires primitifs. Il existe un blocage de la différenciation des lymphocytes T avec absence de lymphocytes T circulants et un défaut de l'immunité humorale médiée par les lymphocytes B.

La symptomatologie clinique des déficits immunitaires combinés sévères se manifeste dès les premiers mois de vie : infections sévères et/ou répétées – en particulier des voies respiratoires et digestives – souvent dues à des germes opportunistes (cytomégalo-virus, adénovirus, *Pneumocystis jirovecii*, *Aspergillus*...) et une cassure franche de la courbe staturo-pondérale. Les déficits immunitaires combinés sévères sont donc une urgence médicale diagnostique et thérapeutique. En l'absence de prise en charge adaptée (isolement en enceinte stérile, support nutritionnel intensif, transfusions, traitements anti-infectieux larges), ces enfants décèdent dans la première année de vie.

ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES

C'est la seule thérapeutique permettant de guérir un déficit immunitaire combiné sévère. Elle a pour objectif de corriger durablement le déficit immunitaire en remplaçant la moelle osseuse malade de ces enfants par une moelle saine, permettant ainsi à ces enfants d'avoir une vie normale. Chez le donneur, les cellules souches hématopoïétiques sont isolées à partir d'un prélèvement de moelle osseuse ou de sang périphérique (par cytophérèse après mobi-

lisation par un facteur de croissance, le G-CSF). Elles peuvent aussi provenir du sang placentaire (appelé aussi «sang de cordon») prélevé lors d'un accouchement : cette unité de sang placentaire est ensuite phénotypée et congelée pour être conservée dans des banques de sang placentaire.

Les cellules souches hématopoïétiques sont injectées par voie sanguine et atteignent la niche hématopoïétique dans les os plats notamment. Afin d'une part de créer de l'espace dans cette niche hématopoïétique et d'autre part d'éviter le rejet de la greffe, une préparation du receveur peut être réalisée en administrant un traitement à la fois myélo-ablateur et immunosuppresseur. La réalisation ou non de ce conditionnement dépend de la pathologie initiale, de l'état général du patient, du degré de compatibilité du donneur dans le système majeur d'histocompatibilité (HLA [*human leukocyte antigen*]). Une allogreffe réalisée à partir d'un donneur compatible – idéalement apparenté issu de la fratrie, ou non apparenté (issu des registres de donneurs de cellules souches hématopoïétiques) – a une chance élevée de guérison, entre 70 à 90%.¹⁵

En l'absence de donneur HLA compatible, et compte tenu de l'urgence thérapeutique, une allogreffe peut être réalisée avec un donneur apparenté partiellement compatible (en pratique, un des parents de l'enfant). Dans ce cas, la fréquence accrue de différents types de complications induit une morbidité notable diminuant à 50% le taux de guérison de ces enfants. À court terme, le pronostic vital est mis en jeu du fait des infections présentes au moment de la greffe et des complications toxiques liées à la chimiothérapie (maladie veino-occlusive hépatique). À moyen et long terme, des

complications infectieuses, auto-immunes et inflammatoires (cutanées, digestives, hématologiques, endocriniennes...) peuvent survenir du fait d'une réaction aiguë ou chronique du greffon contre l'hôte (GVH [*graft versus host reaction*]) ou de la reconstitution tardive et/ou partielle du système immunitaire.⁶ Afin d'accélérer la reconstitution immunitaire après une allogreffe HLA partiellement compatible et de réduire le risque de réaction du greffon contre l'hôte, des pistes thérapeutiques sont en cours d'investigation sans qu'aucune ne puisse pour l'instant résoudre toutes ces difficultés (manipulation du greffon pour enlever les lymphocytes T allo-réactifs envers le receveur, immunothérapie par des lymphocytes T spécifiquement capables de tuer des cellules infectées par certains *Herpesviridæ*, conditionnement atténué pour diminuer la toxicité liée à l'emploi des molécules actuelles).⁷

THÉRAPIE GÉNIQUE

Pour essayer d'éviter ces complications, une approche de correction du déficit immunitaire combiné sévère, par thérapie génique est réalisée depuis 1999.⁸ Il s'agit d'introduire dans les cellules souches hématopoïétiques des patients une copie normale du gène défectueux à l'aide d'un vecteur viral défectif (v. figure). Ces cellules sont ensuite réinjectées au patient sans conditionnement. Cette approche a fait la preuve de son efficacité dans les déficits immunitaires combinés sévères liés à l'X et le déficit en adénosine déaminase.^{9,10} Une trentaine d'enfants atteints par ces deux déficits ont été traités en Europe, et 27 d'entre eux ont repris une vie normale après avoir restauré une immunité cellulaire normale. Il s'agit d'un progrès important pour ces enfants malgré des com-

* Unité d'immuno-hématologie et rhumatologie pédiatriques, hôpital Necker-Enfants-malades, 75743 Paris Cedex 15.

** Département de biothérapie, Inserm unité 768, université Paris-Descartes, faculté de médecine René-Descartes, hôpital Necker-Enfants-malades, 75743 Paris Cedex 15.

Courriel : nizar.mahlaoui@nck.aphp.fr ; m.cavazzana@nck.aphp.fr

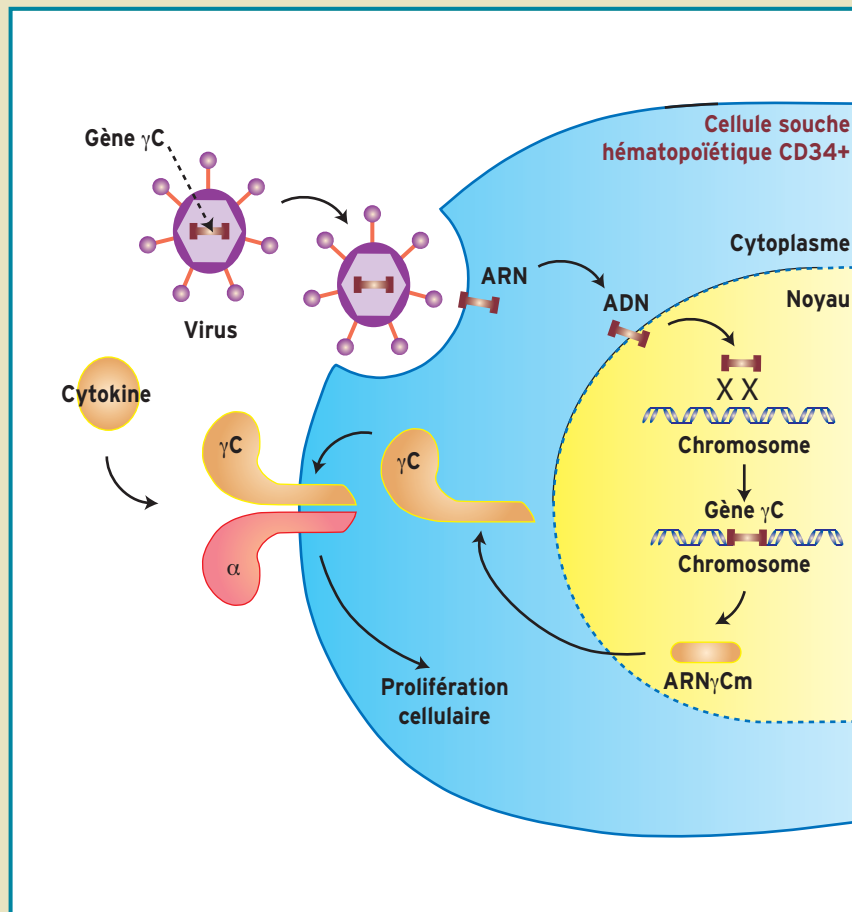


Figure Principe de la thérapie génique ex vivo du déficit immunitaire combiné sévère X1.

► plications chez trois d'entre eux (prolifération clonale de lymphocytes T) dont une a été fatale malgré les traitements entrepris. Ces événements ont été causés par l'insertion du virus à côté d'un proto-oncogène (tel que LMO2), qui, ainsi dérégulé, a pu entraîner deux de ces lymphoproliférations monoclonales.¹¹ Dans l'avenir, de nouveaux vecteurs dépourvus de la capacité d'activer l'expression de gènes proches du site d'intégration devraient permettre de préserver les effets favorables de la thérapie génique tout en limitant la toxicité.

CONCLUSION

Les déficits immunitaires congénitaux restent, malgré le défaut profond de l'immunité adaptative qui les caractérise, des maladies difficiles à traiter.

Leur prise en charge doit être confiée à des centres spécialisés.

Une amélioration des résultats cliniques est attendue à court et à moyen terme grâce aux progrès de la manipulation des cellules souches hématopoïétiques et du système immunitaire.

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

1. Antoine C, Muller S, Cant A, et al. Long-term survival and transplantation of haemopoietic stem cells for immunodeficiencies: report of the European experience 1968-99. *Lancet* 2003;361:553-60.
2. Caillat-Zucman S, Le Deist F, Haddad E, et al. Impact of HLA matching on outcome of hematopoietic stem cell transplantation in children with inherited diseases: a single-center comparative analysis of genodisordered, haploidentical or unrelated donors. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:1089-95.
3. Grunebaum E, Mazzolari E, Porta F, et al. Bone marrow transplantation for severe combined immunodeficiency. *JAMA* 2006;295:508-18.
4. Bertrand Y, Landais P, Friedrich W, et al. Influence of severe combined immunodeficiency phenotype on the outcome of HLA non-identical, T-cell-depleted bone marrow transplantation: a retrospective European survey from the European group for bone marrow transplantation and the European society for immunodeficiency. *J Pediatr* 1999;134:740-8.
5. Buckley RH, Schiff SE, Schiff RI, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for the treatment of severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med* 1999;340:508-16.
6. Cavazzana-Calvo M, Carlier F, Le Deist F, et al. Long-term T cell reconstitution after hematopoietic stem cell transplantation in primary T cell immunodeficient patients is associated with myeloid chimerism and possibly the primary disease phenotype. *Blood* 2007;109:4575-81.
7. Rao K, Amrolia PJ, Jones A, et al. Improved survival after unrelated donor bone marrow transplantation in children with primary immunodeficiency using a reduced-intensity conditioning regimen. *Blood* 2005;105:879-85.
8. Fischer A, Le Deist F, Hacein-Bey-Abina S, et al. Severe combined immunodeficiency. A model disease for molecular immunology and therapy. *Immunol Rev* 2005;203:98-109.
9. Cavazzana-Calvo M, Lagresle C, Hacein-Bey-Abina S, Fischer A. Gene therapy for severe combined immunodeficiency. *Annu Rev Med* 2005;56:585-602.
10. Gaspar HB, Bjorkegren E, Parsley K, et al. Successful reconstitution of immunity in ADA-SCID by stem cell gene therapy following cessation of PEG-ADA and use of mild preconditioning. *Mol Ther* 2006;14:505-13.
11. Hacein-Bey-Abina S, Von Kalle C, Schmidt M, et al. LMO2-associated clonal T cell proliferation in two patients after gene therapy for SCID-X1. *Science* 2003;302:415-9.