

Santé/La drépanocytose

Greffe de moelle de cellules souches placentaires : premières expériences de la guérison d'une maladie génétique au Gabon

Par le Pr Alain ONDO *

Libreville/Gabon



Photo : Joseph MANIANGA

Pr Alain Ondo-Ndong.

OBSERVATION médicale : Gérémi B. est un nourrisson né le 1er avril 2012 d'un couple dont le père est hétérozygote AS, et la mère également AS. Les parents ont déjà une adolescente homozygote S. La première électrophorèse de Gérémi montre qu'il est homozygote SS, avec un taux d'hémoglobine S de 97%. Il est donc candidat à une greffe de moelle, soit des cellules souches périphériques, soit des cellules souches placentaires, prélevées à partir du sang de cordon.

Nous avons procédé à une greffe de cellule souches placentaires en décembre 2012. Le contrôle de l'électrophorèse de l'hémoglobine, fait trois mois plus tard, montre un taux d'hémoglobine S de 38%, une apparition de l'hémoglobine A, à 48 %, une apparition de l'hémoglobine F à 9 %. La diminution du taux d'hémoglobine S en dessous de 50%, objective la réussite de cette opération, et la guérison de cet enfant, qui mènera désormais une vie normale.

La drépanocytose est une maladie héréditaire de l'hématie, de transmission autosomique et récessive.

Au Gabon, la maladie drépanocytaire touche 2% de la population, alors que les porteurs du gène de la drépanocytose ou hétérozygotes représentent 25% de la population soit 1 gabonais sur 4.

La drépanocytose est l'hémoglobinopathie (maladie de l'hémoglobine) la plus fréquente et la plus grave en Afrique noire quant à ses conséquences en termes de santé publique. Au plan moléculaire, cette génopathie (mutation génétique du gène de la globine) se traduit par la substitution d'un acide aminé hydrophile, l'acide glutamique, par un acide aminé hydrophobe, la valine, en position 6 de la chaîne bêta de l'hémoglobine. Cette substitution confère à la molécule d'hémoglobine des propriétés physico-chimiques, rendant compte, en anoxie de la cristallisation et de la déformation en faucille du globule rouge. A l'état désoxygéné les molécules d'hémoglobine drépanocytaire vont se polymériser, se cristalliser, et engendrer le phénomène de la falciformation des hématies, qui s'agglutinent, deviennent rigides, plus fragiles aboutissant à la thrombose (obstruction des vaisseaux sanguins). Les hémoglobinopathies sont réparties en trois groupes majeurs : les troubles qualitatifs dont le prototype est la drépanocytose, les troubles quantitatifs dont les thalassémies et les syndromes intermédiaires appelés thalasso-drépanocytose. Plus de 700 variants structuraux d'hémoglobine ont été identifiés. La plupart sont rares, mais certains, incluant quelques cas sévères arrivent avec une haute fréquence dans certaines populations.

Sur le plan clinique, la drépanocytose est une anémie hémolytique chronique émaillée de

crises diversifiées, entrecoupées par des états stationnaires asymptomatiques. On distingue quatre tableaux de crises cliniques que sont la crise vaso-occlusive, la crise hémolytique, la crise de séquestration hépatosplénique et la crise d'érythroblastopénie. La sévérité clinique de la drépanocytose est liée au profil des haplotypes.

Ainsi donc sur le plan des thérapeutiques curatives, des approches sont multiples et diversifiées : inhiber la polymérisation de l'hémoglobine S, action sur la déformabilité des globules rouges par l'intermédiaire de la membrane, réduire l'hyper-adhésivité des drépanocytes, les inhibiteurs calciques, la greffe de cellules souches périphériques, la thérapie génique et enfin l'apport de la tradimédecine. Fort de toutes ces données récentes scientifiques, les chercheurs africains s'orientent aujourd'hui vers l'étude des facteurs de modulation de l'expression de la maladie que sont : l'hémoglobine fœtale (HbF), l'alpha-thalassémie, l'association thalasso-drépanocytose, l'hétérozygote composite SC et les différents haplotypes.

La greffe de sang de cordon.

Le sang est un tissu liquide, dont les cellules se renouvellent perpétuellement. La principale usine de fabrication du sang est la moelle osseuse. Les cellules sanguines sont synthétisées de manière permanente par les cellules souches hématopoïétiques qui se trouvent dans l'érythron (moelle osseuse).

En proliférant, ces cellules souches donnent naissance à un petit nombre de cellules légèrement différenciées appelées progéniteurs. Les progéniteurs hématopoïétiques sont à l'origine de toutes les lignées des cellules sanguines matures. L'ensemble de ce processus est contrôlé par des substances de régulation, appelés facteurs de croissance hématopoïétiques. Le sang représente environ 7% du poids du corps humain, soit un volume d'environ 4 à 5 litres chez l'adulte normal. Il se compose de cellules que sont les hématies (globules rouges), les leucocytes (globules blancs), les plaquettes (thrombocytes), et de plasma.

L'utilisation de sang fœtal que

l'on peut facilement extraire des cordons ombilicaux et des placentas, habituellement détruits après les accouchements, présente un double intérêt : le sang fœtal est riche en cellules souches hématopoïétiques et ses cellules immunitaires sont encore naïves. Depuis 1988, des banques de sang de cordon se sont constituées un peu partout dans le monde, dont le Canada, les USA, l'Europe et le Japon

Les recherches en immunologie néonatale sur le sang de cordon, prélevé à partir du placenta par le cordon ombilical après que celui-ci ait été coupé, ont connu une avancée impressionnante. Le sang de cordon peut être obtenu sans difficulté technique : le sang de cordon est estimé à un volume d'environ 50 à 100 ml.

Dans les conditions physiologiques normales, le système immunitaire du nouveau-né n'a jamais été en contact avec un antigène étranger : il est dit naïf. Ces lymphocytes T sont caractérisés par l'expression de l'isoforme CD45RA et une faible expression de CD28. La proportion de cellules présentant ces caractéristiques est plus importante dans le sang de cordon, comparativement à celui de l'adulte [1].

Cependant, la diversité du répertoire pré-immun des lymphocytes T néonataux est normale [1]. Les caractéristiques du système immunitaire du nouveau-né sont mises à profit pour la greffe de sang de cordon. En effet, utilisée depuis 1988 comme source de cellules souches hématopoïétiques, la greffe de sang de cordon a permis de traiter avec succès des immunopathies, ou maladies immunologiques, tels les déficits immunitaires congénitaux.

La greffe de sang de cordon présente plusieurs avantages par rapport à une greffe de moelle osseuse. Le principal avantage tient à la disponibilité du sang de cordon. Parmi les enfants en attente d'une greffe non apparentée, 68% seulement trouvent un greffon si la recherche est restreinte à la moelle osseuse ; ce chiffre atteint 99% si les greffons provenant de sang de cordon sont inclus dans la recherche. En effet, une moins grande compatibilité HLA (human leucocyte

antigen) entre donneur et receveur peut être acceptée pour une greffe de sang de cordon. De plus, la logistique de la greffe de sang de cordon est plus simple, puisque le greffon est cryo-prélevé dans des banques de sang, alors que la moelle osseuse, doit être préservée à partir d'un donneur vivant, juste avant la greffe. Le temps entre la prise de décision et la transplantation est beaucoup plus court avec le sang de cordon : 25 jours pour le sang placentaire contre 61 jours pour la moelle osseuse (1).

Un autre important avantage de sang de cordon est le faible taux de maladie du greffon contre l'hôte (GvHd ou Graft versus host disease), complication parfois fatale de la greffe de cellules souches hématopoïétiques. La GvHd est une réaction allogénique engendrée par le système immunitaire du donneur qui reconnaît comme étrangères les cellules du receveur. La moindre incidence et la moindre sévérité de la GvH dans la greffe de sang de cordon sont habituellement attribuées à l'immaturation du sang de cordon.

La greffe de sang de cordon, comme toute greffe hématopoïétique, est caractérisée par une production majeure de cytokine de type Th1 (lymphocyte T helper 1) dès les premiers jours de la greffe. En revanche, le caractère tolérant du sang de cordon explique le faible taux de GvHd.

L'équilibre Th1/Th2 est dévié vers Th2 dans le sang de cordon, avec une forte production d'IL-10 (interleukine 10) par le cytotrophoblaste placentaire et par les cellules B CD5+ néonatales. L'abondance de Treg (cellules T régulatrices) joue également un rôle important.

La production de cytokines de type Th2 et l'abondance des cellules T régulatrices (Treg) suggèrent que le système immunitaire néonatal est caractérisé par une tolérance aspécifique. Le sang du cordon représente ainsi une excellente source de Treg et leur isolement y est plus facile. Caractérisé par l'expression concomitante des marqueurs CD4 et CD25 et un haut niveau de la protéine nucléaire Fox P3, les Treg issus du sang du cordon sont plus puissantes et plus constantes.

Les lymphocytes B CD5, abondants dans le sang de cordon, sont de grands producteurs d'IL-10. Cette interleukine est capable d'induire l'apoptose des cellules dendritiques plasmacytoïdes et de réduire leur production d'IFN-alpha (interféron alpha) en réponse à une stimulation. Ainsi, le déficit fonctionnel complet des cellules dendritiques plasmacytoïdes qui est observé dans le sang de cordon est dépendant de l'IL-10 ou interleukine 10. D'autres études immunologiques montrent que, l'IL-10 inhibe l'activation des monocytes, des macrophages, des cellules T (lymphocytes T) et NK (Natural killer) et la production de cytokines de type Th1. L'IL-10 stimule la production de cellules T régulatrices capable de produire

par mécanisme de feed-back de grandes quantités d'IL-10 et de supprimer les réponses spécifiques à un antigène in vivo et in vitro.

Ces différences sont attribuables à des propriétés particulières : abondance de cellules T régulatrices, réponse faible des cellules dendritiques plasmacytoïdes et forte production d'IL-10. Cela expliquerait le faible taux de réaction allogénique lors d'une greffe de sang de cordon. L'activité cytotoxique spontanée est faible, et l'expression de perforine et granzyme, deux molécules effectrices de l'activité cytolytique, est normale. Il existe une faible activité cytolytique des cellules NK du sang de cordon.

Les différences entre les systèmes immunitaires du nouveau-né et de l'adulte concernent aussi les propriétés des cellules dendritiques présentatrices d'antigène. Il existe deux principales sous-populations de cellules dendritiques : les cellules dendritiques myéloïdes et les cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC). Les pDC constituent la principale source d'interféron-alpha (IFN - α), qu'elles produisent en réponse à un antigène. Cette production d'IFN - α est considérée comme la première réaction du système immunitaire

Chez l'adulte, les cellules dendritiques myéloïdes représentent 60 % des cellules dendritiques sanguines ; en revanche, dans le sang de cordon, elles ne composent que 25 % des cellules dendritiques.

Par ailleurs, elles expriment faiblement les molécules HLA et les molécules d'adhésion, et leur capacité à produire l'IL-12 est réduite ; en revanche, elles sont capables d'entrer en maturation et de produire des cytokines, si elles reçoivent des signaux pro-inflammatoires combinés appropriés.

Les pDC, elles, représentent 75 % des cellules dendritiques du sang de cordon, mais leur production d'IFN- α en réponse à un antigène est nulle. Cette absence de production d'IFN- α peut expliquer la faible cytotoxicité des cellules NK du sang de cordon.

En revanche, le système immunitaire du nouveau-né est caractérisé par de puissants mécanismes de tolérance reposant sur l'existence conjointe d'un grand nombre de cellules T régulatrices et d'une forte production d'IL-10, partiellement d'origine placentaire. Ces propriétés particulières pourraient expliquer le faible taux de GvH observé après une greffe de sang de cordon.

* Professeur émérite de Pédiatrie des universités, directeur du Centre de recherches appliquées sur la drépanocytose à la fondation Jean-François Ondo-Ndong, chef de département d'hématologie à la Faculté de médecine de l'Université des sciences de la santé, professeur associé à titre étranger à la Faculté de médecine de l'Université de Montréal (Canada), président de la Société africaine d'hématologie.