



GRAND ANGLE

# LE SANG

Soigner  
ses maladies  
et plus encore

Dossier réalisé par  
**Françoise  
Dupuy Maury**

On connaît tous le sang, ou du moins on croit le connaître, car à y regarder de plus près, il se révèle bien plus complexe qu'il n'y paraît. En effet, quand il est malade, les conséquences ne touchent pas que ses fonctions bien établies – la coagulation et l'oxygénation des organes – et on peine à le soigner. Et lorsqu'on espère y trouver des informations sur notre santé, il faut parfois chercher longtemps avant de mettre le doigt sur une caractéristique fiable et robuste de ce qui dysfonctionne dans notre organisme. Plongée dans ce fluide vital, aux multiples facettes et jusque-là irremplaçable.



**E**n décembre dernier, l'Établissement français du sang (EFS) sonnait l'alarme : il manque chaque jour 1 500 dons de sang sur les 10 000 nécessaires quotidiennement. Or, rien ne remplace le sang, qui assure de nombreuses fonctions vitales, mais peut être aussi « malade » et même refléter notre santé. Autant de facettes qui font l'objet de nombreuses recherches car le sang n'a pas encore révélé tous ses mystères. Mais c'est quoi exactement le sang ? Son élément majoritaire est le plasma. Composé à 90 % d'eau, il transporte des nutriments, des immunoglobulines (anticorps), diverses protéines et bien sûr les cellules sanguines – les plaquettes ou thrombocytes, les globules blancs ou leucocytes, et les globules rouges ou érythrocytes –, qui ont une origine unique : les cellules souches hématopoïétiques (CSH). Celles-ci se différencient dans la moelle osseuse en deux lignées qui vont engendrer, étape par étape, des cellules de plus en plus spécialisées ; un phénomène appelé « hématopoïèse ». Ainsi, la lignée lymphoïde donne naissance à certains globules blancs, les lymphocytes, tandis que la lignée myéloïde est à l'origine d'autres leucocytes dont les polynucléaires, mais aussi des mégacaryocytes précurseurs des plaquettes, et des érythroblastes précurseurs des globules rouges. Chacun possédant des fonctions différentes. Les plaquettes sont impliquées dans la coagulation. Les globules blancs sont des cellules du système immunitaire. Ils assurent la défense de l'organisme contre les agents pathogènes : virus, bactéries... Enfin, les globules rouges transportent l'oxygène des poumons vers les tissus grâce à une protéine, l'hémoglobine. En résumé donc, à chaque cellule son rôle, ou plutôt son rôle « principal » car la réalité n'est pas aussi simple, notamment pour les plaquettes et les globules rouges dont la polyva-

lence a été longtemps sous-estimée. Une des raisons ? Leur nature singulière. En effet, les plaquettes sont des cellules sans noyau tout comme les globules rouges qui, eux, n'ont

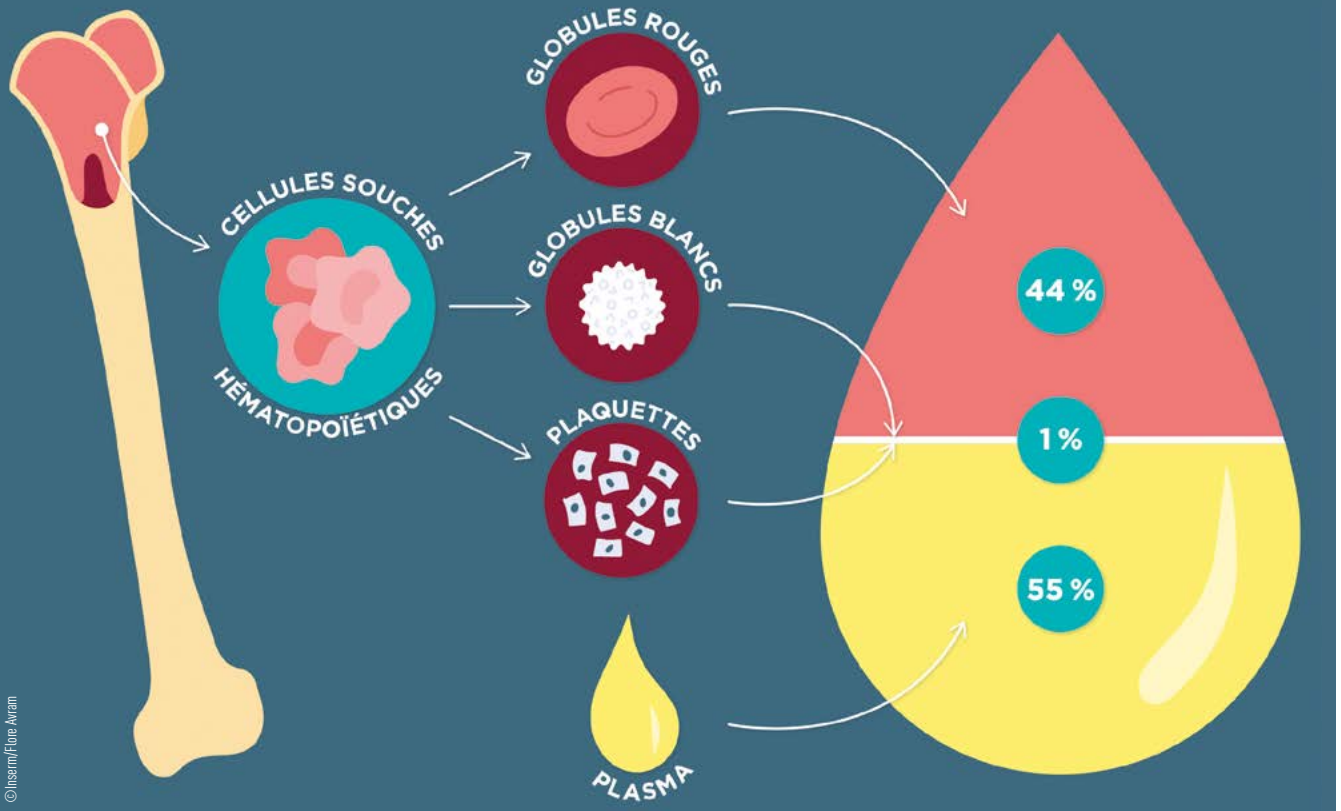


© Adina Stock

⬇ Le don de sang permet de recueillir globules rouges, plasma (ici) et plaquettes, mais il est aussi possible de donner ces deux derniers uniquement. Ces dons ont des usages différents, mais tout aussi importants.

lence a été longtemps sous-estimée. Une des raisons ? Leur nature singulière. En effet, les plaquettes sont des cellules sans noyau tout comme les globules rouges qui, eux, n'ont

## Les différents acteurs du sang



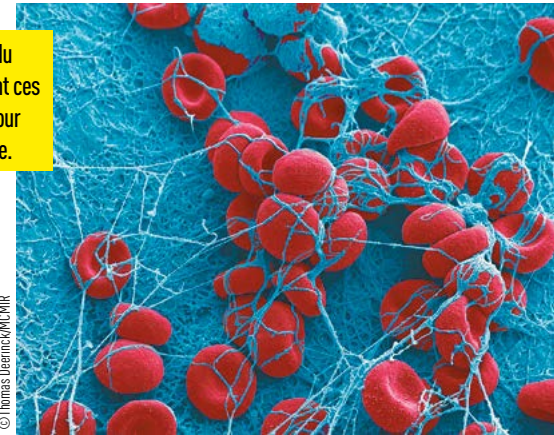
aucun organite, c'est-à-dire pas d'organe cellulaire ! « *Les deux ont donc longtemps été méprisés*, explique **Olivier Hermine**, directeur de recherche Inserm à l'institut Imagine à Paris, cofondateur et coordinateur du laboratoire d'excellence du globule rouge (labex GR-Ex). *Mais aujourd'hui, on les redécouvre.* »

## Plaquettes et globules rouges, des cellules multitâches

« *Les plaquettes naissent des mégacaryocytes, les plus grandes cellules de la moelle osseuse, capables de libérer 2 000 à 3 000 plaquettes chacune* », explique **Catherine Strassel**, chercheuse de l'EFS à Strasbourg. Sans noyau, les plaquettes contiennent de nombreuses protéines qui leur permettent d'assurer leur rôle principal : l'arrêt des saignements. « *Cependant, on leur connaît aujourd'hui d'autres fonctions. Ce sont des médiateurs de l'inflammation, de l'immunité, et elles sont impliquées dans la dissémination des cancers et le développement embryonnaire* », précise la chercheuse. Les plaquettes tiennent ainsi plus de Dr Jekyll et Mr Hyde que du « simple » agent de coagulation... Les globules rouges « *sans lesquels il n'y a pas de vie* », souligne Olivier Hermine, proviennent quant à eux de la différenciation des érythroblastes, qui repose sur deux piliers.

➔ **Globules rouges dans un caillot sanguin du tissu pulmonaire. Le pigment que contiennent ces globules, l'hémoglobine, se lie à l'oxygène pour l'apporter à toutes les cellules de l'organisme.**

D'une part, les érythroblastes synthétisent l'hémoglobine, qui est composée de l'hème – une molécule qui renferme un atome de fer, sorte d'aimant à oxygène – piégé dans quatre globines, qui sont des protéines. D'autre part, pour devenir des globules rouges à part entière, ils se vident de leurs organites : les noyaux renfermant l'ADN, les mitochondries, centrales énergétiques des cellules, les ribosomes, qui servent à traduire les gènes en protéines... « *Ils lancent un programme de mort cellulaire sans mourir, du moins pas avant 120 jours* [durée de vie des globules rouges, ndlr.] », complète Olivier Hermine. Or, cette métamorphose singulière doit être finement orchestrée et régulée. « *Deux millions de globules rouges sont produits par seconde et autant sont détruits car le taux d'hémoglobine dans le sang doit rester constant. De plus, au-delà de l'oxygénation des tissus, les globules rouges et les érythroblastes ont d'autres interactions avec leur environnement – détoxification de l'organisme, interaction avec les macrophages – qui commencent à faire l'objet de recherches.*

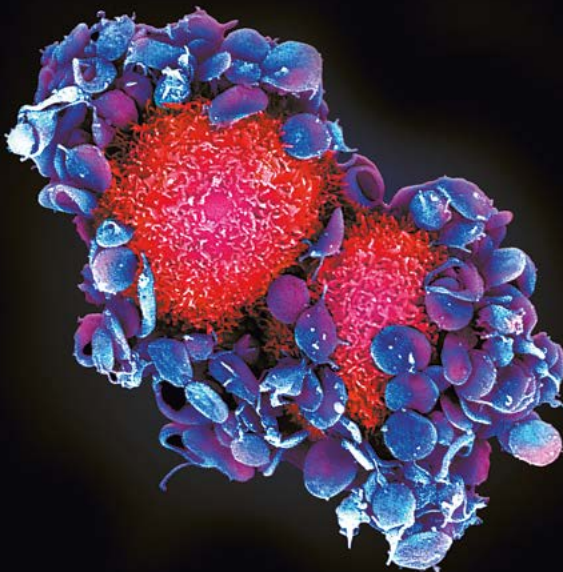


© Thomas Diermick/MCMR

*Enfin, leur étude montre que ce sont des modèles, voire des biomarqueurs pour certaines maladies* », résume l'hématologue. La dernière particularité des globules rouges réside dans les groupes sanguins présents sur leur membrane, qui forment en quelque sorte leur « carte d'identité ».

La membrane des globules rouges renferme en effet pléthore de molécules parmi lesquelles certaines appelées « antigènes » car elles peuvent déclencher la production d'anticorps qui provoquent l'agglutination des globules rouges, voire leur hémolyse, c'est-à-dire leur destruction. Chaque groupe sanguin se définit par un ou plusieurs antigènes. Les groupes A, B, AB ou O et le Rhésus positif ou négatif sont les plus connus. Mais « *à ce jour, on a identifié 385 antigènes répartis dans 44 groupes sanguins. Et la liste ne cesse de s'allonger...* Ainsi, notre équipe a repéré 8 des 13 derniers groupes sanguins découverts », précise **Thierry Peyrard** de l'unité Biologie intégrée du globule rouge à Paris dirigée par **Caroline Le Van Kim** et directeur du département national de référence en immuno-hématologie et sang rare à l'ESF Île-de-France. Or, le système

⬇ **Plaquettes attachées à des cellules tumorales**



© Maria Jesus Garcia Leon/Inserm

⚡ **Macrophage.** Globule blanc capable de détruire des cellules ou des molécules

⚡ **Biomarqueur.** Paramètre physiologique ou biologique mesurable qui permet de suivre l'évolution *in vivo* d'une maladie ou d'un processus

**Olivier Hermine :** unité 1163 Inserm/Université Paris-Cité

**Catherine Strassel :** unité 1255 Inserm/Université de Strasbourg/EFS, Biologie et pharmacologie des plaquettes sanguines : hémostasie, thrombose, transfusion

**Thierry Peyrard, Caroline Le Van Kim :** unité 1134 Inserm/Université Paris-Cité/Université des Antilles

## Les principaux groupes sanguins : « l'identité » complexe du globule rouge

### ABO

Toute transfusion nécessite que le donneur et le receveur soient compatibles au niveau de ce groupe sanguin.

### H

Cet antigène est très rarement absent. Si c'est le cas, on parle du sang rare Bombay.

### GLOBULE ROUGE

### KELL

Seulement 2/1000 Français sont négatifs pour l'antigène k. Trouver un donneur de sang compatible est complexe.

### RHESUS

L'antigène D donne le rhesus positif, ou négatif (s'il est absent).

Les antigènes C, c, E, e sont codés par un autre gène.

Une quarantaine de personnes dans le monde n'ont aucun antigène Rhésus (Rh null).



### MNS

L'absence de l'antigène U est exceptionnelle en France alors qu'elle touche 10 à 30 % des personnes d'origine afro-caribéenne.

### DUFFY

L'absence des antigènes Fy<sup>a</sup> et Fy<sup>b</sup> est rarissime chez les Européens, alors qu'elle concerne 70 à 95 % des personnes d'origine afro-caribéenne.

### KIDD

Les anticorps dirigés contre les antigènes Jk<sup>a</sup> et Jk<sup>b</sup> sont très toxiques pour les globules rouges.

### CARTE DE GROUPE SANGUIN

ÉMILIE

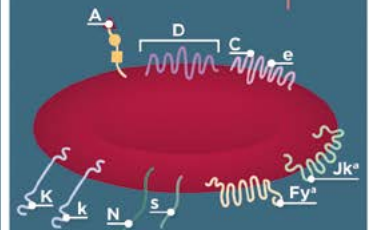
Date : 20.06.23

ABO RHD  
A +

D C E c e K k  
+ + - - + + + +

M N S s Fy<sup>a</sup> Fy<sup>b</sup> Jk<sup>a</sup> Jk<sup>b</sup>  
- + - + - - + -

ÉMILIE



GLOBULES ROUGES D'ÉMILIE

© Inserm/Flore Avram

immunitaire d'une personne ne connaissant que les antigènes présents sur ses globules rouges, s'il est confronté à des antigènes différents, il développe des anticorps dirigés contre ceux-ci et détruit les globules rouges qui les portent. Lors d'une transfusion, tout un chacun ne peut donc recevoir que des globules rouges qui ont la même identité que les siens... ou presque. « En effet, seuls certains antigènes sont très immunogènes, c'est-à-dire que, même à faible dose, ils peuvent déclencher une hémolyse potentiellement massive, explique Thierry Peyrard. C'est pourquoi, avant toute transfusion ou lors d'une grossesse – car la mère et le fœtus n'ont pas forcément les mêmes groupes sanguins –, on concentre les recherches, dans



⬇ Les échantillons de sang total doivent être maintenus à une température comprise entre 18 et 24 °C.

© Antonio Trazzi/Althea Stock

le sang du receveur ou de la future mère, uniquement sur certains anticorps : les anti-A et B, qui sont présents dès la naissance, sauf chez les personnes AB, et ceux dirigés contre une quinzaine d'antigènes majeurs des groupes Rhésus, Kell, Duffy, Kidd et MNS, qui sont les plus immunogènes. » La compatibilité sanguine ne nécessite donc pas que les 385 antigènes des groupes sanguins soient les mêmes, mais trouver le bon sang pour une transfusion n'est pas aisé. « Certains groupes dépendent de l'origine ethnique. Par exemple, quasi 100 % des Européens sont "Duffy positifs", mais les Afro-Caraïbéens sont majoritairement "Duffy négatifs", et en Afrique sub-saharienne, plus on se rapproche de l'équateur, plus ce pourcentage augmente,



← Comparaison entre des globules rouges normaux et un globule rouge drépanocytaire (à gauche). La déformation des globules rouges malades les rend fragiles et rigides, ce qui favorise l'anémie, des crises vaso-occlusives douloureuses et un risque accru d'infections.

© Jackie George/Sickle Cell Foundation of Georgia/CDC

complète le biologiste. Par conséquent, en France, les donneurs de sang étant à majorité d'origine européenne, certains groupes sont rares, et même très rares, ce qui pose problème pour les malades régulièrement transfusés qui ne sont pas de même origine. »

### Quand l'hémoglobine normale manque à l'appel

En matière d'incompatibilité sanguine, de globules rouges défectueux et d'inflammation, la drépanocytose et la bêta-thalassémie, des maladies génétiques de l'hémoglobine, cochent toutes les cases. Elles sont dues à des mutations du gène qui code pour une des quatre protéines de l'hémoglobine : la

globine bêta. Dans la drépanocytose, l'hémoglobine est mal formée. On l'appelle alors l'hémoglobine S (HbS), un nom hérité de l'anglais car elle déforme les globules rouges, qui prennent l'aspect d'une faucille (*sickle*), se rigidifient et sont fragilisés. Il y a donc moins d'hémoglobine normale dans le sang (anémie) et les globules rouges falciformes obstruent les vaisseaux sanguins. Cela provoque des crises vaso-occlusives très douloureuses et une atteinte progressive du cœur, du cerveau, des reins et des poumons, qui sont moins bien oxygénés. Dans la bêta-thalassémie, la synthèse de la globine bêta est réduite, donc l'hémoglobine manque et de facto l'oxygène.

Ces deux maladies sont dites « rares ». Mais, si c'est vrai pour « les formes sévères de la bêta-thalassémie, qui touchent moins de 1 000 personnes en France », indique **Isabelle Thuret**, coordinatrice du centre de référence des syndromes drépanocytaires majeurs et thalassémiques à Marseille, « la drépanocytose est la maladie génétique rare la plus fréquente dans le pays avec 30 000 malades », sou-

« La drépanocytose est la maladie génétique rare la plus fréquente en France avec 30 000 malades »

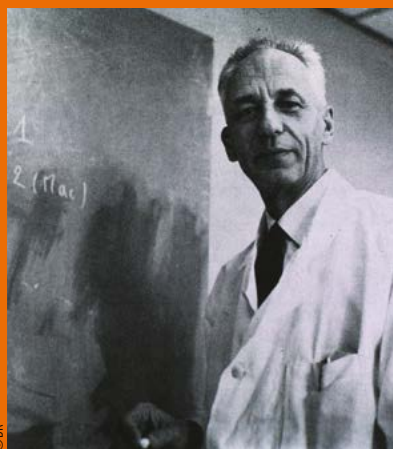
ligne **France Pirenne**, directrice de l'équipe Transfusion et maladies du globule rouge à l'institut Mondor de recherche biomédicale (IMRB) à Créteil et directrice médicale de l'EFS Île-de-France. En outre, malgré une prise en charge qui s'améliore, elles restent complexes à traiter et « l'espérance de vie des malades est réduite de 30 ans par rapport à la population générale, complète **Pablo Bartolucci**, son collègue à l'IMRB et coordinateur du centre de référence des syndromes drépanocytaires à l'hôpital Henri-Mondor à Créteil.

Pour les malades les plus sévèrement atteints – ceux qui ont le moins d'hémoglobine normale –, le traitement repose sur des transfusions qui leur apportent des globules rouges sains. « Il s'avère qu'en France, la majorité des patients est d'origine afro-caribéenne, leurs groupes sanguins sont donc souvent rares. De plus, la drépanocytose, très inflammatoire, favorise la production d'anticorps. Les patients tendent donc à s'immuniser, indique France Pirenne. Or, ces anticorps peuvent provoquer une hémolyse des globules

**Isabelle Thuret** : service d'hématologie, hôpital La Timone Enfant (AP-HM)

**France Pirenne, Pablo Bartolucci** : unité 955 Inserm/Université Paris-Est Créteil

↳ S. L. Thein et al. *Haematologica*, mars 2020 ; doi : 10.3324/haematol.2019.224709



© DR

## Jean Dausset et le système HLA : un visionnaire nobélisé

Dès la fin des années 1940, la baisse des globules blancs ou leucocytes chez certains malades intrigue Jean Dausset. Son hypothèse : des anticorps s'attaquent à leurs globules blancs. L'étude de ce phénomène l'amènera à démontrer, dès 1958, « qu'il existe entre les leucocytes humains des différences antigéniques importantes, donc des groupes leucocytaires, différents des groupes sanguins », et à identifier la première famille d'antigènes, appelée MAC, du

système HLA (pour *Human Leukocyte Antigen*). Dans cette même publication, il en déduit qu'au-delà du risque de choc transfusionnel, l'étude de ces antigènes « pourrait avoir une grande importance pour les greffes tissulaires ». Dès lors, le système HLA sera au cœur de ses recherches, menées notamment dans l'unité Inserm Immunogénétique de la transplantation humaine au sein de l'hôpital Saint-Louis à Paris, qu'il a dirigée de 1968 à 1984, et saluées par le prix Nobel de médecine en 1980.

↳ J. Dausset. *Acta Haematol.*, octobre-juillet 1958 ; doi : 10.1159/000205478

rouges du donneur à laquelle s'ajoute celle de ceux fragiles du malade. Cette hémolyse intervient via le complément, un ensemble d'enzymes du système immunitaire, qui de plus lèse le système vasculaire des organes, ce qui peut conduire au décès du patient. » Néanmoins, si cette hémolyse massive est diagnostiquée à temps, l'équipe a démontré que l'éculizumab, un traitement qui inhibe l'activation du complément, est bénéfique. Autre problème soulevé par les transfusions : en apportant des globules rouges, on apporte aussi le fer qu'ils renferment et qui s'accumule dans les organes. Pour éviter cette surcharge en fer, « principale complication de la bêta-thalassémie », précise Isabelle Thuret, et potentiellement fatale à terme, les malades sont traités avec des chélateurs qui captent le fer et permettent son élimination par les urines et les selles.

La deuxième option thérapeutique repose sur la greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), le plus souvent à partir d'un frère ou d'une sœur dont les CSH ont les mêmes antigènes du système HLA (pour *Human Leucocyte Antigen*). Ces protéines situées à la surface des cellules permettent au système immunitaire de distinguer les cellules du soi des cellules étrangères. « En France, 30 % des enfants atteints de thalassémie majeure sont traités ainsi et le taux de succès est de 90 %, souligne Isabelle Thuret. C'est donc une modalité importante de traitement et la seule thérapie curative en pratique courante. » Un autre traitement repose sur la synthèse de l'hémoglobine fœtale (HbF), qui transporte l'oxygène comme son homologue adulte l'hémoglobine A (HbA), mais qui

contrairement à cette dernière est composée de globine gamma et non bêta. Chez les malades drépanocytaires et bêta-thalassémiques, elle est donc normale. De fait, durant les six premiers mois après la naissance, les malades n'ont pas de symptômes car HbF est majoritaire et HbA minoritaire, mais ensuite le rapport s'inverse et les atteintes s'enchaînent. Depuis 1995, l'hydroxyurée, un médicament qui augmente la synthèse de HbF, a considérablement amélioré le quotidien et le pronostic vital des malades, « mais un certain nombre y répondent insuffisamment et d'autres ne souhaitent pas le prendre, notamment à cause de son effet négatif sur la fertilité masculine », précise Pablo Bartolucci. D'où la nécessité de traitements alternatifs.

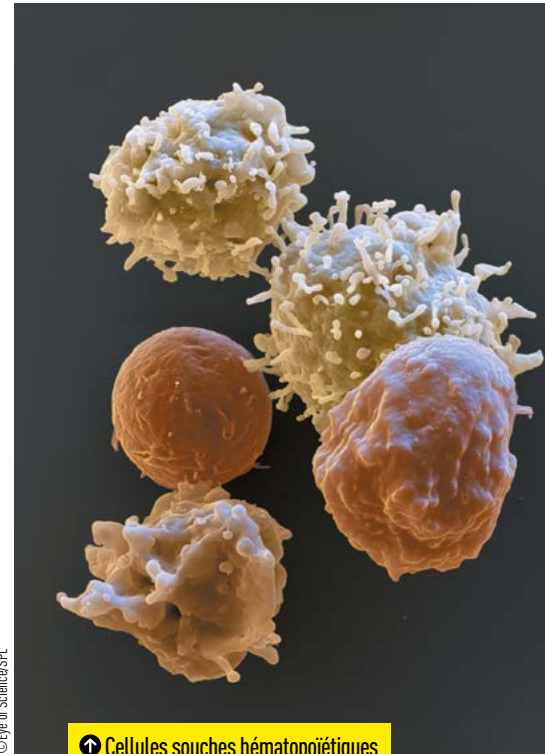
« En France, 30 % des enfants atteints de thalassémie majeure sont traités par greffe de cellules souches hématopoïétiques et le taux de succès est de 90 % »

### Des thérapies géniques prometteuses

Depuis les années 2010, des thérapies géniques sont développées. Des CSH sont prélevées au malade puis génétiquement corrigées en laboratoire à l'aide d'un virus rendu inoffensif, appelé « vecteur viral », qui ren-

ferme le gène thérapeutique. En parallèle, le patient est « conditionné », c'est-à-dire que ses CSH anormales sont éliminées pour faire de la place à celles corrigées qui lui sont réinjectées.

« Deux grands types d'approches sont évaluées chez les malades, explique Marina Cavazzana de l'institut Imagine. L'une apporte un gène, la seconde corrige un gène grâce à CRISPR-Cas9, des "ciseaux" qui permettent de corriger l'ADN. » En l'occurrence, le Zynteglo®, un médicament développé par la société de biotechnologie spécialisée dans la thérapie génique Bluebird Bio, apporte le gène d'une globine bêta saine. Sept ans après avoir reçu ce traitement à l'hôpital Necker, deux des trois jeunes drépanocytaires et les quatre bêta-thalassémiques sont soignés, toujours libérés des transfusions et des médicaments anti-douleur. Et en 2021, une autorisation de mise sur le marché lui a été délivrée en Europe. Mais les États ayant refusé de payer les 1,5 million d'euros par injection demandés par



© Eye of Science/SPL

Cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse à différents stades de maturité

Bluebird Bio, le laboratoire a renoncé au marché européen... Suite à ce coup d'arrêt, Marina Cavazzana, en collaboration avec sa collègue Annarita Miccio, chercheuse Inserm, a développé un traitement qui a un double effet. Il apporte un gène qui code une globine bêta saine et un micro-ARN, une petite molécule d'ARN, qui diminue l'expression de la globine bêta mutée et limite donc la synthèse de l'hémoglobine S (HbS). Les chercheuses espèrent débiter un essai clinique chez les malades fin 2024. « L'approche avec CRISPR-Cas9 donne aussi des résultats encourageants, mais le risque d'une coupure dans un mauvais endroit de l'ADN existe, ce qui pourrait engendrer des effets secondaires », précise Marina Cavazzana. C'est pourquoi Annarita Miccio étudie une autre stratégie, l'édition de base, qui corrige l'ADN sans le couper. Schématiquement, une base de l'ADN est remplacée par une autre. Elle a ainsi corrigé une des mutations les plus fréquentes de la bêta-thalassémie dans des CSH de malades. « L'autre avantage est qu'on peut faire entrer cet outil moléculaire dans les cellules sans l'aide d'un virus. Mais il va être difficile de corriger

Marina Cavazzana, Annarita Miccio : unité 1163 Inserm/Université Paris-Cité

A. Floch et al. *Haematologica*, 1<sup>er</sup> novembre 2020 ; doi : 10.3324/haematol.2020.253856

E. Magrin et al. *Nat Med.*, janvier 2022 ; doi : 10.1038/s41591-021-01650-w

M. Brusson et al. *Mol Ther Nucleic Acid.*, 22 mars 2023 ; doi : 10.1016/j.omtn.2023.03.012

G. Hardouin et al. *Blood*, 9 mars 2023 ; doi : 10.1182/blood.2022016629

les 400 mutations à l'origine de cette maladie. Nous nous orientons donc vers une réactivation de l'hémoglobine fœtale en ciblant le promoteur, une sorte d'interrupteur du gène de la globine gamma, ce qui permettrait de traiter aussi la drépanocytose, indique la chercheuse. Enfin, l'idéal serait d'injecter ces traitements directement dans l'organisme. Cela éviterait aux malades la phase de conditionnement très lourde. Cela permettrait aussi de ne pas manipuler en laboratoire les CSH, très fragiles car inflammatoires, notamment dans la drépanocytose. »

Plus largement, **Béregère Koehl**, pédiatre à l'hôpital Robert-Debré à Paris et membre de l'unité Biologie intégrée du globule rouge, est convaincue que « la drépanocytose est certes une maladie du globule rouge, mais également une maladie inflammatoire chronique ». Et les preuves en la matière s'accumulent. **Thiago Trovati-Maciel** et **Slimane Allali** dans le laboratoire d'Olivier Hermine à l'institut Imagine ont démontré que l'HbS libérée lors de l'hémolyse se fixe aux globules blancs, qui libèrent des cytokines<sup>❦</sup> pro-inflammatoires. De même, « certains malades ont à tort des mitochondries, ou des bouts de mitochondries, dans leurs globules rouges », indique **Mariano Ostuni**, également à l'unité Biologie intégrée du globule rouge, qui étudie justement comment ces organites sont éliminés de l'érythroblaste. Or, l'ADN mitochondrial contribue à l'inflammation ». Béregère Koehl a, quant à elle, montré que chez les

❦ **Cytokine.** Molécule de médiation cellulaire synthétisée par les cellules du système immunitaire

❦ **Immoglobulines de type G (IgG).** Classe d'anticorps détectant et neutralisant les agents pathogènes, présents en abondance dans le sang

**Béregère Koehl, Mariano Ostuni :** unité 1134 Inserm/Université Paris-Cité/Université des Antilles

**Thiago Trovati-Maciel, Slimane Allali :** unité 1163 Inserm/Université Paris-Cité

**Sébastien Lacroix-Desmazes :** unité 1138 Inserm/Université Paris-Cité/Sorbonne Université

**Cécile Denis :** unité 1176 Inserm/Université Paris-Saclay

📄 P. Antoniou *et al. Nat Commun.*, 4 novembre 2022 ; doi : 10.1038/s41467-022-34493-1

📄 S. Allali *et al. Blood*, 3 novembre 2022 ; doi : 10.1182/blood.2021014894

📄 P. Hermand *et al. Haematologica*, 1<sup>er</sup> décembre 2020 ; doi : 10.3324/haematol.2019.238295

📄 A. K. Dembélé *et al., Blood Adv.*, 14 février 2023, doi : 10.1182/bloodadvances.2022007464

jeunes malades, des globules blancs habituellement dirigés contre les bactéries sont anormalement activés et que l'inflammation chronique persiste malgré des transfusions régulières. Or, lorsque les cellules souches hématopoïétiques (CSH) sont dans un environnement inflammatoire, elles « croient » qu'il y a une infection. Elles produisent alors plus de globules blancs au détriment des autres cellules sanguines, donc le système s'auto-alimente. Et au niveau des vaisseaux sanguins, c'est un peu comme s'il y avait une lésion qui cicatrissait en permanence, ce qui finit par le détruire. « Traiter les globules rouges ne suffit probablement pas. L'enjeu est de trouver des moyens pour museler l'inflammation avant que les dégâts sur les tissus et les vaisseaux soient trop importants », assure la pédiatre chercheuse.

### Lorsque la coagulation est mise à mal

D'autres maladies génétiques rares du sang affectent quant à elles la coagulation. C'est le cas des hémophilies et de la maladie de Willebrand. « Schématiquement, la coagulation est une cascade de dominos qui permet aux plaquettes de se coller entre elles, explique **Sébastien Lacroix-Desmazes**, directeur de l'équipe Immunopathologie et immuno-intervention thérapeutique au centre de recherche des Cordeliers à Paris. *Donc quand un domino manque, la coagulation n'a pas lieu.* » Dans les hémophilies A et B, il manque respectivement les facteurs VIII et IX, dans la maladie de Willebrand, c'est le facteur du même nom qui fait défaut. On pourrait donc croire que ces trois pathologies rares

ont les mêmes symptômes, mais il n'en est rien. « Dans les hémophilies, le sang ne se voit pas. Les saignements touchent les articulations, les muscles, le cerveau... Dans la maladie de Willebrand, le sang est visible : par exemple, les femmes ont des règles très abondantes, longues et douloureuses ou les malades saignent du nez spontanément, indique **Cécile Denis**, directrice de recherche Inserm et responsable de l'équipe Hémostase, inflammation, thrombose à l'hôpital du Kremlin-Bicêtre. *Mais la différence majeure réside dans le fait que depuis dix ans, les hémophilies connaissent une véritable révolution thérapeutique alors que c'est encore le marasme pour la maladie de Willebrand.* »

Ainsi, depuis 2019, le traitement de l'hémophilie A repose en première intention sur l'emicizumab, un anticorps qui mime l'action du facteur VIII. « C'est la star des traitements », assure Sébastien Lacroix-Desmazes. Et pour cause. Le facteur VIII recombinant, c'est-à-dire produit en laboratoire, utilisé jusque-là doit être injecté par voie intraveineuse, plusieurs fois par semaine, et déclenche des réactions immunitaires. L'emicizumab est quant à lui injecté en sous-cutané par le malade lui-même, environ tous les quinze jours, et il est mieux toléré.

Pour l'hémophilie B, l'avancée est venue du facteur IX recombinant associé à un fragment Fc d'immunoglobuline de type G<sup>❦</sup>. Cet anticorps présente la particularité d'être naturellement protégé de la dégradation grâce au Fc. En dotant le facteur IX de ce même fragment, son élimination est retardée et les injections peuvent être espacées d'une semaine environ.

➔ L'hémophilie entraîne des saignements importants, spontanés ou dus à un choc ou à une blessure. Cela se manifeste notamment par l'apparition d'hémarthroses (ici, du genou). Cette affection est douloureuse et l'accumulation de sang entraîne une raideur et une restriction des mouvements de l'articulation.



Enfin, en août 2022 et en février 2023, l'Agence européenne des médicaments a délivré une autorisation de mise sur le marché conditionnelle à deux thérapies géniques, le Roctavian® développé par BioMarin Pharmaceutical pour l'hémophilie A et l'Hemgenix® de CSL Behring pour la B. Dans les deux cas, le gène normal du facteur qui fait défaut chez les malades est placé dans un vecteur, c'est-à-dire un virus rendu inoffensif, en l'occurrence un AAV5 (pour virus adéno-associé 5), qui lui sert de « véhicule ». Injecté au malade, le vecteur délivre le gène dans les cellules du foie, qui synthétisent alors le facteur normal. Une stratégie qui semble payante au vue des premiers résultats des essais cliniques. Dix-huit mois après avoir reçu l'Hemgenix®, 53 des 54 hémophiles B traités n'avaient plus besoin d'injections de facteur IX au long cours. Avec le Roctavian®, 36 mois après le traitement, 92 % des 134 hémophiles A étaient aussi libérés de cette contrainte.

« Cet arsenal thérapeutique change le quotidien des malades, mais il reste des défis à relever, notamment pour obtenir un taux de protection suffisant et éviter les micro-saignements, qui détruisent peu à peu les articulations et sont à l'origine de douleurs intenses », tempore Cécile Denis. « À cela s'ajoute la question de la réponse immunitaire car certains malades sont immunisés contre les facteurs recombinants et en impasse thérapeutique », complète Sébastien Lacroix-Desmazes dont l'équipe tente d'éliminer cet écueil. Une de ses approches est l'éducation du système immunitaire au plus tôt, dès la vie fœtale. L'équipe a injecté du facteur VIII recombinant associé au fragment Fc à des souris hémophiles gestantes, puis du facteur VIII à leurs souriceaux sept semaines après la naissance. Bilan : la réponse immunitaire des petits a diminué de 80 %. Dans la même veine, l'équipe a mis au point des anticorps qui captent le facteur VIII chez la femelle gestante et le font passer aux fœtus. La deuxième approche de l'équipe consiste à museler temporairement le

système immunitaire grâce à l'imlifidase. Cette enzyme neutralise spécifiquement les immunoglobulines G en cause dans la réaction immunitaire. « Nous venons de démontrer qu'en traitant avec l'imlifidase des souris hémophiles immunisées au facteur VIII, on peut leur injecter ce dernier, explique Sébastien Lacroix-Desmazes. L'imlifidase permettrait donc d'ouvrir une fenêtre thérapeutique durant laquelle les malades immunisés pourraient recevoir à nouveau le facteur manquant, en vue par exemple d'une opération chirurgicale. »

Une fenêtre thérapeutique qui intéresse aussi la thérapie génique. « Pour l'instant, les hémophiles A qui ont des anticorps anti-AAV5, le "véhicule" du gène thérapeutique, ce qui est très fréquent, en sont exclus. De plus, le gène thérapeutique semble perdre de son efficacité au fil du temps. Il faudrait donc pouvoir le réinjecter aux malades, ce qui est impossible puisque le premier traitement les a immunisés contre l'AAV5... » complète-t-il. Or, l'immunologiste et Federico Mingozzi, directeur de recherche Inserm de Généthon à Évry, ont démontré qu'en traitant avec

l'imlifidase des souris immunisées contre ce même type de virus, il est possible de les leur injecter sans déclencher de réponse immunitaire.

« Pour la maladie de Willebrand, les innovations tardent car le facteur manquant est beaucoup plus complexe, indique Cécile Denis. En outre, la forme sévère ne touche qu'une personne sur un million [au regard des 9,5/100 000 pour l'hémophilie A et 1,5/100 000 pour l'hémophilie B selon le rapport 2021 de la Fédération mondiale de

**Federico Mingozzi** : unité 951 Inserm/Université d'Évry, Approches génétiques intégrées de découvertes thérapeutiques pour les maladies rares

↳ S. W. Pipe et al. *N Engl J Med.*, 23 février 2023 ; doi : 10.1056/NEJMoa2211644

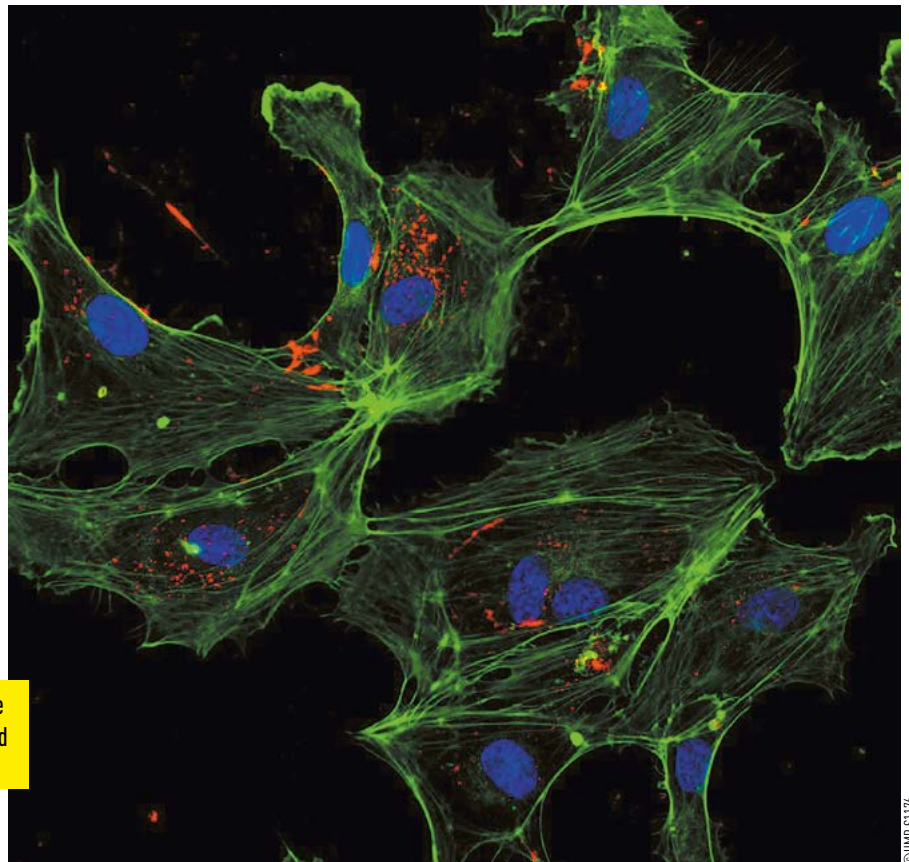
↳ J. Mahlangu et al. *N Engl J Med.*, 23 février 2023 ; doi : 10.1056/NEJMoa2211075

↳ N. Gupta et al. *Sci Transl Med.*, 18 février 2015 ; doi : 10.1126/scitranslmed.aaa1957

↳ M. Bou-Jaoudeh et al. *Haematologica*, 1<sup>er</sup> mai 2023 ; doi : 10.3324/haematol.2022.281895

↳ C. Leborgne et al. *Nat Med.*, juillet 2020 ; doi : 10.1038/s41591-020-0911-7

↳ Fédération mondiale de l'hémophilie, *Sondage annuel mondial 2021*, octobre 2022



➔ Cellules endothéliales humaines de cordon ombilical. Le facteur Willebrand apparaît en rouge, les noyaux, en bleu.



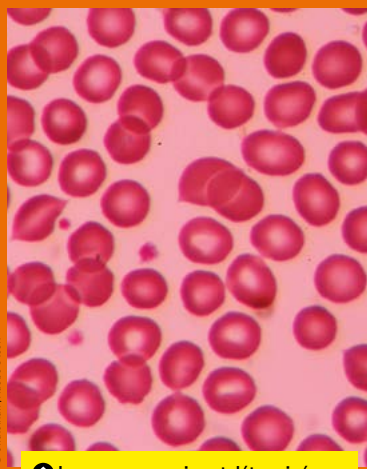
## Le sang rare, source de diagnostics et de soins

« Dès la découverte d'un groupe sanguin rare, nous recherchons si l'absence de l'antigène correspondant est corrélée à une maladie », explique **Slim Azouzi** de l'unité Biologie intégrée du globule rouge à Paris. Une quête qui aboutit parfois à des découvertes thérapeutiques. Après avoir identifié un nouvel antigène, ENT1, impliqué dans la production des globules rouges, l'équipe a trouvé par quelle voie les personnes qui ne l'ont pas en produisent tout de même. Elle a ensuite testé avec succès une molécule qui reproduit ce phénomène dans des souris anémiques. Autre exemple, l'identification puis l'étude d'un nouveau groupe sanguin, EMM, a montré que l'absence de la molécule à laquelle il est fixé sur les globules rouges est associée à des pathologies neurologiques sévères. Identifier les groupes sanguins n'est donc pas qu'une question de transfusion, c'est aussi un puissant marqueur de maladies.

**Slim Azouzi** : unité 1134 Inserm/Université Paris-Cité/Université des Antilles

M. Mikdar et al. *Blood*, 24 juin 2021 ; doi : 10.1182/blood.202007281

S. Azouzi et al. *Blood*, 6 février 2020 ; doi : 10.1182/blood.2019002320



Le groupe sanguin est déterminé par les antigènes présents à la surface des globules rouges.



Peu invasive et onéreuse, la recherche de biomarqueurs sanguins pourrait permettre d'établir de nombreux diagnostics à partir d'une simple prise de sang.

l'hémophilie, ndlr.]. Elle intéresse donc peu les industriels. Enfin, la séquence génétique du facteur Willebrand est trop grande pour entrer dans un virus de type AAV utilisé pour l'hémophilie. » Aujourd'hui, les malades reçoivent donc en prévention 3 à 4 injections en intraveineuse de facteur de Willebrand par semaine, et « leur qualité de vie est dégradée », souligne la chercheuse. Mais des alternatives thérapeutiques se dessinent, comme l'attestent les travaux de son équipe. Elle vient en effet de démontrer que les nanoparticules SynthoPlate®, développées par Haima Therapeutics, ont réduit les saignements chez deux modèles murins de la maladie de Willebrand, dont un qui présente la forme la plus sévère. Ces nanoparticules sont décorées de peptides qui permettent la liaison du facteur de Willebrand, du collagène et des plaquettes, favorisant ainsi la formation du caillot sanguin. Par ailleurs, « nous venons de déposer un brevet sur une approche qui augmente la demi-vie du facteur de Willebrand produit naturellement par l'organisme et qui s'adresserait donc aux malades qui en ont un peu mais à un taux trop faible », indique la chercheuse. Pour ceux qui n'en n'ont pas du tout, nous développons des anticorps qui mimet une des fonctions du facteur : l'interaction avec les plaquettes. C'est en effet la première étape indispensable de la coagulation, mais elle ne doit intervenir que lorsqu'il y a une brèche dans un vaisseau. Et c'est

bien là la difficulté : tout est une question d'équilibre entre trop de coagulation et pas assez. » Le moindre déficit de l'un des composants du sang peut donc entraîner de graves maladies, en témoignent ces quelques exemples.

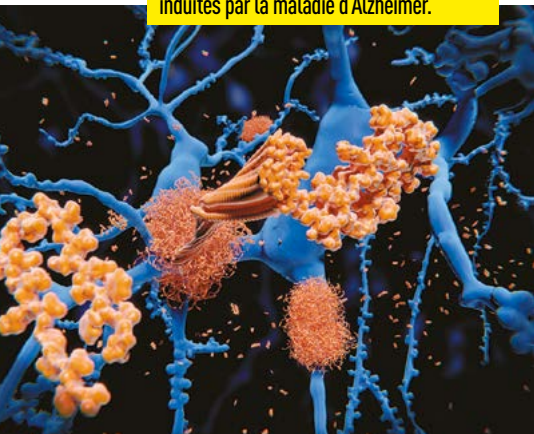
### Le sang, bon indic de notre santé

Mais le sang est aussi source de précieuses informations sur l'ensemble du métabolisme de l'organisme, et il est facile d'accès. C'est pourquoi on fait de fréquentes analyses de sang, dès la naissance avec le dépistage néonatal, qui vient d'être étendu à tous les nouveau-nés pour la drépanocytose, puis tout au long de la vie, pour diagnostiquer des maladies, suivre leur évolution avec ou sans traitement, voire les anticiper. Mais si certaines maladies – diabète, hypercholestérolémie, certains cancers... – sont bien caractérisées au niveau sanguin, d'autres peinent à l'être. C'est le cas des pathologies du cerveau, un organe difficile d'accès et dont les atteintes sont souvent progressives, pour lesquelles disposer d'analyses sanguines utilisables en routine serait une réelle avancée. Concernant le diagnostic des maladies neurodégénératives comme Alzheimer et Parkinson, de nombreuses études ont identifié pléthores de molécules dont les taux varient dans le sang des malades, or aucune n'a encore décroché le « label » biomarqueur. « Le problème est qu'une même molécule peut refléter plusieurs maladies,

S. Rouillet et al. *Blood*, 17 mars 2023 ; doi : 10.1182/blood.2022018956

neurologiques ou non, ce qui complique l'interprétation des résultats », explique **Susanna Schraen** du centre de recherche Lille neurosciences & cognition. « Mais la situation évolue comme en témoigne l'intérêt pour ces dosages de la part de grands industriels du diagnostic, depuis un an environ », relate **Sylvain Lehmann**, directeur de l'Institut des neurosciences de Montpellier. Pour Alzheimer, qui fait la course en tête, « on commence à doser dans le sang des marqueurs de la maladie similaires à ceux que nous analysons en routine dans le liquide céphalorachidien<sup>❧</sup> prélevé par ponction lombaire », indique le biologiste. Il s'agit des peptides bêta-amyloïdes, qui forment des plaques toxiques autour des neurones, et de la protéine tau anormale, qui déstabilise la structure interne des neurones, « mais il reste à déterminer qu'elle est la forme de tau la plus informative », précise le biologiste lillois. L'équipe montpelliéraine a quant à elle validé une technique pour doser la chaîne légère des neurofilaments (NFL), une protéine libérée dans le sang par le cerveau en souffrance. Les chercheurs ont démontré que ce dosage a une valeur prédictive sur l'évolution de la sclérose latérale amyotrophique, aussi appelée « maladie de Charcot ». « À partir d'une certaine valeur, la survie des patients est inférieure à un an, indique Sylvain Lehmann. Par ailleurs, nous avons observé que la protéine NFL prédit les poussées dans la sclérose

⬇ Aujourd'hui, les peptides bêta-amyloïdes, qui forment des plaques toxiques (en rose) autour des neurones (en bleu), peuvent être dosés dans le sang, permettant de repérer plus facilement ces lésions induites par la maladie d'Alzheimer.



© Juan Gartner/Albide Stock



© Albide Stock

⬆ Les biomarqueurs protéiques sont sur le point d'émerger dans la prise en charge des patients présentant un traumatisme crânien, ce qui permettrait de limiter le recours au scanner.

en plaques, et que son taux est très élevé dans l'atrophie multisystémique<sup>❧</sup>, ce qui permet de la différencier de la maladie de Parkinson. »

En matière de diagnostic de cette dernière, **Sabrina Boulet** et **Florence Fauvelle** du Grenoble Institut des neurosciences pourraient avoir découvert un marqueur sanguin précoce. L'équipe de Sabrina Boulet a en effet développé un modèle de rat qui mime finement la période avant l'apparition des symptômes moteurs de la maladie. Pour le caractériser, elle a sollicité sa collègue, directrice de recherche Inserm et spécialiste de métabolomique. « Grâce à cette technique, nous avons identifié toutes les molécules présentes dans le cerveau et le sang du modèle au cours de son entrée dans la maladie, puis nous les avons comparées à celles de rats non malades », décrit Florence Fauvelle. Elles ont ainsi établi une combinaison de six métabolites<sup>❧</sup> sanguins capable de différencier le rat modèle du rat sain. Ce résultat a été confirmé dans deux autres modèles animaux et en comparant les sérums de malades tous juste diagnostiqués à ceux de témoins. La « signature » métabolique a diagnostiqué les animaux et les individus malades avec une précision de 82,6 % et « nous avons établi une valeur seuil au-dessus de laquelle on est en présence de Parkinson », complète Florence Fauvelle. Prochaine étape : valider cette signature, qui a été brevetée, pour un usage clinique. À cette fin, « nous avons débuté une étude sur les sérums de malades atteints de la maladie d'Alzheimer, mais aussi d'atrophie multisystémique ou de paralysie supranucléaire progressive<sup>❧</sup> dont les symptômes sont très proches de Parkinson. Les premiers résultats suggèrent que notre mar-

queur est spécifique de cette dernière, relate Sabrina Boulet. Nous attendons maintenant la réponse de l'Institut du cerveau à Paris afin de l'évaluer sur des sérums prélevés chez des patients en amont de l'apparition des symptômes moteurs. » Enfin, « il pourrait aider les recherches de traitements pour ralentir l'évolution de la maladie, certains métabolites étant associés à des mécanismes physiologiques soupçonnés d'y être impliqués », complète Florence Fauvelle. Le traumatisme crânien léger, une autre atteinte cérébrale, est quant à lui une des principales causes de passage aux urgences dans le monde. En plus de l'examen clinique, un scanner cérébral est

❧ **Liquide céphalorachidien.** Liquide transparent dans lequel baignent le cerveau et la moelle spinale

❧ **Atrophie multisystémique.** Maladie neurodégénérative rare qui se traduit par des atteintes motrices (lenteur, rigidité, tremblements), une ataxie (perte d'équilibre) et des problèmes de régulation de la pression sanguine ou du système urinaire

❧ **Métabolite.** Composé stable, résultat de la transformation biochimique – le métabolisme – d'une molécule initiale

❧ **Paralysie supranucléaire progressive.** Maladie neurodégénérative rare qui associe des atteintes des muscles oculomoteurs, une lenteur et une rigidité des mouvements, une instabilité posturale, des symptômes cognitifs et comportementaux

**Susanna Schraen** : unité 1172 Inserm/Université de Lille/CHU de Lille

**Sylvain Lehmann** : unité 1298 Inserm/Université de Montpellier

**Sabrina Boulet, Florence Fauvelle** : unité 1216 Inserm/Université Grenoble Alpes

📄 C. Delaby et al. *Rev Neural (Paris)*, mars 2023 ; doi : 10.1016/j.neuro.2022.09.003

📄 M. Brousse et al. *Eur J Neurol*, juillet 2023 ; doi : 10.1111/ene.15813

📄 D. Mallet et al. *J Clin Invest*, 15 février 2022 ; doi : 10.1172/JCI146440

souvent réalisé. Afin de limiter celui-ci aux seuls patients susceptibles d'avoir des lésions cérébrales, un consortium européen a mené un essai clinique afin d'évaluer l'intérêt de doser deux marqueurs sanguins de la souffrance cérébrale, GFAP (pour *Glial fibrillary acid protein*) et UCH-L1 (pour *Ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1*). « Cette approche a un double avantage : ces protéines sont présentes pendant 12 à 16 heures après le traumatisme, et l'analyse pourrait être faite en 30 minutes », indique **Jean-François Payen**, anesthésiste réanimateur au CHU de Grenoble et membre du consortium. *Par ailleurs, nous avons fait une évaluation clinique une semaine et trois mois après le passage aux urgences pour voir si GFAP et UCH-L1 sont aussi de bons prédicteurs de l'évolution du trauma.* » Les résultats sont attendus pour cet automne, mais deux nouvelles études ont débuté pour évaluer cette stratégie chez les enfants et les personnes de plus de 65 ans.

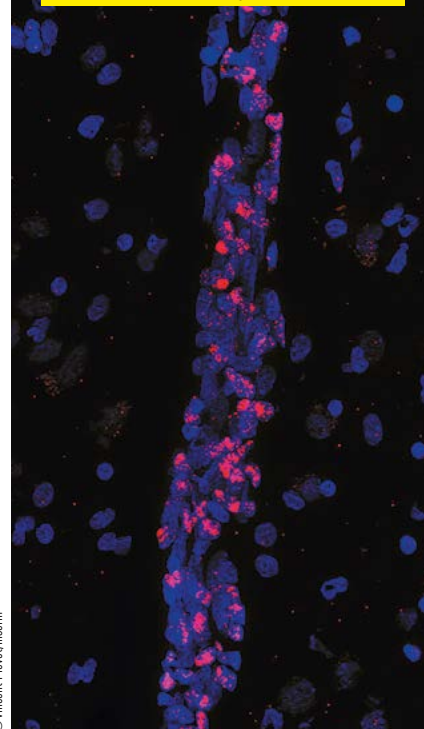
## Guetter les maladies mentales

« En psychiatrie, nous avons aussi besoin de biomarqueurs pour constituer des sous-groupes de malades et mettre en place une médecine de précision pour, par exemple, proposer les bons traitements au bon moment ou suivre l'évolution des patients à risque de basculer dans la psychose, explique **Boris Chaumette** de l'Institut de psychiatrie et neurosciences de Paris. *C'est pourquoi, il faut aussi qu'ils soient associés à un mécanisme physiopathologique.* » Son équipe vient justement d'identifier com-

ment la répartition de trois sortes de lipides présents sur les globules rouges permet de distinguer, parmi les jeunes dits à très haut risque, ceux qui vont développer une psychose. Une répartition qui semble être le reflet de ce qu'il se passe dans le cerveau. « *En effet, les membranes des neurones renferment ces mêmes lipides, qui sont importants pour réguler les récepteurs aux neurotransmetteurs* », complète le psychiatre. La prochaine étape sera donc d'évaluer si un traitement à base d'oméga-3 influe sur la membrane des neurones et améliore la santé mentale de ces jeunes qui ont développé une psychose. Dans le même temps, l'équipe développe une stratégie similaire autour de l'inflammation. **Raoul Belzeaux**, psychiatre à l'hôpital universitaire de Marseille, a en effet démontré que trois interleukines, des molécules de l'inflammation, permettent de différencier le trouble bipolaire de la « simple » dépression.

Enfin, dans un tout autre domaine, dès le début de la pandémie de Covid-19, de nombreuses études ont été lancées pour identifier des biomarqueurs pronostiques de la sévérité de l'infection. Très vite, il a été observé la présence de caillots sanguins dans les vaisseaux et une prolifération vasculaire anormale dans

### ⬇ SARS-CoV-2 dans les cellules épithéliales d'un vaisseau sanguin cérébral



© Vincent Prevot/Inserm

⚡ **Neurotransmetteur.** Molécule libérée par un neurone au niveau d'une synapse pour transmettre une information à un autre neurone

**Jean-François Payen** : unité 1216 Inserm/Université Grenoble Alpes

**Boris Chaumette** : unité 1266 Inserm/Université de Paris

**Raoul Belzeaux** : service de psychiatrie, hôpital La Timone (AP-HM)

**David Smadja** : unité 1140 Inserm/Université Paris-Cité, Innovations thérapeutiques en hémostase

📄 A. Frajerman *et al.* *Nutrients*, 7 mai 2023 ; doi : 10.3390/nu15092215

📄 E. Martinuzzi *et al.* *Brain Behav Immun Health*, 10 mars 2022 ; doi : 10.1016/j.bbih.2021.100232

📄 B. Kerleroux *et al.* *Stroke*, juillet 2020 ; doi : 10.1161/STROKEAHA.120.030373

📄 M. Ackermann *et al.* *N Engl J Med*, 9 juillet 2020 ; doi : 10.1056/NEJMoa2015432

📄 Santé publique France, *L'affection post-Covid-19 (appelée aussi Covid long) en France. Point au 21 juillet 2022, 21 juillet 2022*

## Le groupe O protège de la Covid-19 : info ou intox ?

« De nombreuses études confirment que les personnes du groupe O sont un peu moins infectées par le SARS-CoV-2, le virus responsable de la Covid-19, indique **Jacques Le Pendu** de l'unité Immunologie et nouveaux concepts en immunothérapie à Nantes. *Par ailleurs, une étude que nous avons menée suggère que l'incompatibilité ABO protégerait partiellement de la transmission du virus, c'est-à-dire que les anticorps anti-A ou anti-B contribueraient à le neutraliser.* »

**Jacques Le Pendu** : unité 1302 Inserm/Nantes Université/Université d'Angers/CNRS

📄 R. Boukhari *et al.* *Front Microbiol*, 5 janvier 2022 ; doi : 10.3389/fmicb.2021.799519



© R. Villain/Adone Stock

les poumons. « *Il est maintenant avéré que la Covid-19 est associée à l'activation des cellules endothéliales qui tapissent la paroi des vaisseaux sanguins, ce qui provoque la coagulation, et que sa sévérité est corrélée au taux de facteur de Willebrand, relate David Smadja*, hématologue à l'hôpital européen Georges-Pompidou à Paris. *Le facteur PLGF (pour Placental Growth Factor) est quant à lui un marqueur de la prolifération des vaisseaux dans les poumons.* » La vaccination a fait baisser la dangerosité de la maladie, mais selon Santé publique France, 4 % de la population souffre d'un Covid long. L'hématologue mène donc une étude afin d'évaluer si ces marqueurs sanguins sont présents chez ces malades et espère leur proposer un traitement dans les mois à venir. Force est de constater que, malade ou témoin privilégié de notre santé, le sang est loin d'avoir livré tous ses secrets. Les chercheurs ont encore du travail devant eux pour en appréhender toute la complexité et exploiter pleinement son potentiel. ■