

Le traitement des déficits immunitaires combinés sévères par transplantation de cellules souches hématopoïétiques

Un article récent de R.H. Buckley [1] indique que les résultats de la greffe de cellules souches hématopoïétiques comme traitement des déficits immunitaires combinés sévères (DICS) sont aujourd'hui excellents. Plusieurs centaines de patients ont ainsi été traités depuis maintenant 30 ans. Les DICS constituent un ensemble de maladies héréditaires rares caractérisées par un défaut profond de différenciation des lymphocytes T (figure 1). Les bases moléculaires de la plupart de ces DICS sont identifiées (figure 1). Ces informations contribuent à la compréhension de certaines étapes du développement des lymphocytes T. Elles ont permis la mise au point de méthodes

fiables de diagnostic de ces maladies et leur utilisation dans le conseil génétique. Enfin, elles ouvrent des perspectives de traitement par transfert de gènes.

Le traitement des DICS par greffe de cellules souches hématopoïétiques comporte deux particularités: la possibilité de succès en l'absence de préparation du receveur par chimiothérapie ou traitement immunosuppresseur, et la très faible fréquence de survenue de réaction du greffon contre l'hôte lorsque le donneur et le receveur sont HLA identiques. Ces conditions constituent une situation privilégiée pour étudier la cinétique de développement lymphocytaire chez des patients transplantés et ce dans deux

circonstances: greffe de cellules souches hématopoïétiques et de lymphocytes T en situation d'identité HLA entre donneur et receveur, greffe de cellules souches hématopoïétiques dépourvues de lymphocytes T lorsque donneur et receveur sont HLA haplo-incompatibles. L'étude de R.H. Buckley *et al.* confirme que le résultat des greffes HLA identiques chez les patients atteints de DICS est excellent puisque, dans cette série, 12 patients sur 12 ont survécu. Le résultat des greffes à partir de donneurs HLA partiellement incompatibles est bon puisque 60 patients sur 77 ont survécu avec un recul de 5 ans ou plus. Ce travail montre qu'une déplétion efficace des lymphocytes T mûrs du greffon évite le risque de réaction du greffon contre l'hôte sans perturber la possibilité de prise de greffe.

Le développement des fonctions immunitaires chez les patients receveurs de greffe HLA identique est rapide: on observe l'émergence de lymphocytes T en une quinzaine de jours. Il se développe ainsi un *pool* de lymphocytes T mémoires par prolifération des lymphocytes T du donneur. Une question non résolue est de savoir si, à très long terme (au-delà de 20 à 30 ans), ce *pool* de lymphocytes T mémoires persiste ou s'il s'épuise progressivement. Il est aujourd'hui essentiel de suivre les patients transplantés depuis plus de 20 ans en étudiant soigneusement l'étendue du répertoire de reconnaissance antigénique des lymphocytes T présents par les techniques disponibles (immunoscope et utilisation des tétramères). Chez les patients receveurs de greffe de cellules souches hématopoïétiques déplétées

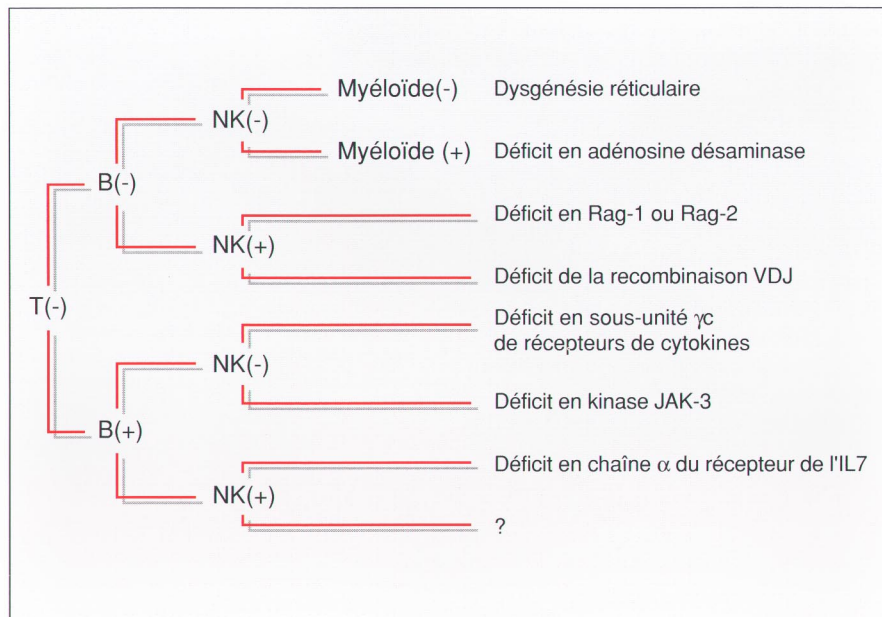


Figure 1. **Classification des déficits immunitaires combinés sévères (DICS).** T: lymphocytes T; B: lymphocytes B; NK: lymphocytes natural killer; Myéloïde: cellules myéloïdes.

en lymphocytes T, le développement des populations de lymphocytes T fonctionnels nécessite environ 3 à 4 mois. Aucune explication physiologique ne permet aujourd'hui d'expliquer le temps nécessaire au développement de lymphocytes T dans le thymus. Chez la majorité des patients, à long terme, on observe que seuls les lymphocytes T circulants proviennent du donneur alors que l'ensemble des autres cellules sanguines (lymphocytes et populations myéloïdes) proviennent du système hématopoïétique du receveur. On ne sait donc pas s'il y a vraiment chez ces patients implantation de cellules souches hématopoïétiques du donneur capables de donner naissance directement dans le thymus aux précurseurs de lymphocytes T ou si, en fait, seuls des précurseurs lymphoïdes communs [3] s'implantent et donnent naissance à une vague de développement lymphocytaire. Cette discussion n'a pas qu'un intérêt théorique dans la mesure où, si la seconde hypothèse est correcte, on peut craindre au long cours un épuisement de la production de nouveaux lymphocytes T par le thymus. En effet, les cellules précurseurs des populations lymphocytaires n'ont probablement pas de capacité d'auto-renouvellement. La possibilité de détection des lymphocytes récemment produits dans le thymus, grâce à l'identification des cercles d'excision de l'ADN liés au réarrangement du locus des chaînes α et δ du récepteur T pour l'antigène [4], permettra de répondre à cette question.

Une faille partielle du traitement des DICS par greffe de cellules souches hématopoïétiques, en particulier chez des patients receveurs de greffe partiellement HLA incompatible, consiste en la persistance environ une fois sur deux d'un déficit de production d'immunoglobulines. Celui-

ci n'est pas observé lorsque les lymphocytes B du donneur s'implantent. L'explication du caractère inconstant de ce déficit n'est pas connue aujourd'hui. Le rôle de la maladie génétique pour les lymphocytes B, de facteurs liés à l'environnement (destruction plus ou moins importante des organes lymphoïdes secondaires...) sont des éléments explicatifs possibles.

Dans l'étude de R.H. Buckley *et al.*, il apparaît que le résultat à long terme de greffe de cellules souches hématopoïétiques est identique quel que soit le diagnostic moléculaire de DICS. Cependant, dans une étude collaborative européenne récente, le résultat des greffes effectuées chez des patients atteints de DICS, dont les cellules NK sont présentes et actives, est moins bon. Il en résulte un défaut plus fréquent de prise de greffe lorsque celle-ci est effectuée en situation partiellement HLA non compatible [5]. De plus, il n'est pas exclu que, chez les patients atteints d'un DICS avec défaut de recombinaison des éléments VDJ des gènes du TCR et des gènes Ig (voir Tableau II) associé à un défaut de réparation des cassures d'ADN double-brin [6], cette anomalie aggrave les conséquences des lésions provoquées par la chimiothérapie, la réaction du greffon contre l'hôte ou les infections. Ces constatations indiquent qu'à l'avenir le traitement de ces patients devra de plus en plus tenir compte du diagnostic moléculaire précis du DICS. Compte tenu du résultat globalement très favorable des allogreffes de cellules hématopoïétiques chez les patients atteints de DICS, y a-t-il encore la place pour de futurs progrès ? La réponse est sans doute positive. Deux pistes paraissent aujourd'hui intéressantes : la première consiste à chercher à accélérer la cinétique de développement des lymphocytes T, et éventuellement B, lors des greffes effectuées en situation HLA partiellement incompatible. L'utilisation de cytokines comme l'interleukine 7 ou la réinjection de lymphocytes T mûrs du donneur dépourvus de réactivité contre le receveur sont des voies de recherche actuelles. Enfin, il est possible que l'utilisation du transfert de gènes couplée éventuellement à l'emploi de l'interleukine-7 soit particulièrement efficace dans une situation où un avantage sélectif conféré aux cellules transduites est attendu [7].

Alain Fischer

Inserm U. 429, Hôpital Necker-Enfants Malades, Pavillon Kermisson, 149, rue de Sévres, 75743 Paris Cedex 15, France.

1. Buckley RH, Schiff SE, Schiff RI, *et al.* Hematopoietic stem cell transplantation for severe combined immunodeficiency: analysis of 89 patients. *N Engl J Med* 1999; 340: 508-16.
2. Fischer A, Cavazzana-Calvo M, De Saint-Basile G, *et al.* Naturally occurring primary deficiencies of the immune system. *Annu Rev Immunol* 1997; 15: 93-124.
3. Kondo M, Weissman IL, Akashi K. Identification of clonogenic common lymphoid progenitors in mouse bone marrow. *Cell* 1997; 91: 661-75.
4. Douek DC, McFarland RD, Keiser PH, *et al.* Changes in thymic function with age and during the treatment of HIV infection. *Nature* 1998; 396: 690-5.
5. Haddad E, Landais P, Friedrich W, *et al.* Long-term immune reconstitution and outcome after HLA-nonidentical T-cell-depleted bone marrow transplantation for severe combined immunodeficiency: a European retrospective study of 116 patients. *Blood* 1998; 10: 3646-53.
6. Nicolas N, Moshous D, Cavazzana-Calvo M, *et al.* A human severe combined immunodeficiency (SCID) condition with increased sensitivity to ionizing radiations and impaired V(D)J rearrangements defines a new DNA recombination repair deficiency. *J Exp Med* 1998; 188: 627-34.
7. Stephan V, Wahn V, Le Deist F, *et al.* Atypical X-linked severe combined immunodeficiency due to possible spontaneous reversion of the genetic defect in T cells. *N Engl J Med* 1996; 335: 1563-7.