

THÉRAPIE GÉNÉRIQUE

Encore plus d'espoir pour les « bébés bulles »

Jusqu'alors, la thérapie génique destinée à traiter les enfants atteints de DICS-X1, et donc dépourvus de système immunitaire, était associée à un risque important de leucémie. Mais, aujourd'hui, la technique s'est perfectionnée jusqu'à devenir inoffensive. Les petits malades ont donc toutes les chances de retrouver une vie normale.

Cellule souche hématopoïétique

Cellule mère des cellules sanguines présentes dans la moelle osseuse et le sang du cordon ombilical

Greffe allogénique

ou allogreffe
Greffe d'un organe provenant d'un autre individu de la même espèce.

Rétrovirus

Virus dont le génome est constitué d'ARN : copié en ADN, il s'insère dans les gènes de la cellule infectée.

Greffe autologue

Les cellules greffées sont prélevées sur le patient receveur.

◀ Salima Hacein-Bey Abina : département de Biothérapies/CIC-BT 1416 Inserm/Hôpital Necker - Université Paris-Descartes - service d'immunologie biologique, hôpital Bicêtre

■ S. Hacein-Bey Abina et al. *New England Journal of Medicine*, 9 octobre 2014 ; 371 (15) : 1407-17 doi: 10.1056/NEJMoa1404588

Dès qu'une maladie ou qu'un corps infectieux est détecté, toute une armée de globules blancs œuvre pour protéger l'organisme. Sans ce processus, une maladie, même bénigne, peut être fatale. Et c'est le principal risque encouru par les enfants atteints d'un déficit immunitaire combiné sévère lié au chromosome X (DICS-X1). Mieux connus sous le nom de « bébés-bulles », ces enfants doivent par conséquent toujours évoluer dans un environnement stérile. À l'origine de leur maladie : une mutation d'un gène de leur chromosome X empêche la formation d'un composant essentiel au bon fonctionnement des lymphocytes T. Or, ces derniers font partie des cellules immunitaires responsables de la lutte contre les pathogènes. Les enfants atteints de cette forme létale de déficit immunitaire sont hospitalisés dans le service d'immunohématologie pédiatrique dirigé par Alain Fischer et traités par greffe de cellules souches hématopoïétiques (☞). Cependant, si la greffe allogénique (☞) donne de très bons résultats lorsque le donneur fait partie de la fratrie, les chances de survie sont beaucoup plus faibles lorsque le patient ne peut pas bénéficier d'un donneur compatible. Si aujourd'hui, cette option reste la plus privilégiée, la solution de la thérapie génique donne de l'espoir aux enfants atteints de DICS-X1 sans donneurs compatibles.

« Dans une greffe autologue, il n'y a aucun risque de rejet »,



Les enfants atteints de déficit immunitaire font l'objet de soins en milieu stérile, ici à l'hôpital Necker.

Le principe ? Prélever sur le patient les cellules souches de la moelle osseuse déficiente pour en modifier directement l'ADN. Comment ? En insérant une version fonctionnelle du gène défectueux. Pour cela, on utilise un vecteur viral : un rétrovirus (☞) débarrassé de sa virulence et dans lequel les chercheurs ont introduit le gène-médicament. Puis, le vecteur ainsi mis au point infecte les cellules déficientes. Par sa nature même de virus, il intègre alors l'ADN-médicament dans le génome des cellules du patient. « À la différence du virus original, ce vecteur n'est pas capable de se répliquer, rassure Salima Hacein-Bey Abina (☛), et ne peut pas déclencher d'infection. » Enfin, les cellules génétiquement modifiées sont réinjectées dans le sang du patient. « C'est une greffe autologue (☞) de cellules du patient, il n'y a aucun risque de rejet ! », explique la chercheuse. Aux prémices de l'utilisation de cette thérapie, certains patients ont développé des leucémies, des



© INSERM / PATRICE LATRON

cancers de la moelle osseuse : le vecteur viral utilisé faisait s'insérer les séquences génétiques modifiées en des lieux inappropriés de l'ADN des cellules, notamment près d'oncogènes (🔑)

Travail de comptage et de tri des cellules dans ce laboratoire Inserm dédié au développement du système immunitaire, à l'hôpital Necker

qui se trouvaient alors malencontreusement activés, d'où le développement de leucémies. Depuis quelques années, la méthode a évolué et fait désormais appel à un vecteur viral amélioré, dit « sécurisé » : une fonction d'« auto-inactivation » réduit la capacité du vecteur viral à déclencher l'expression inopportune d'un gène proche du site où il s'est inséré avec, pour conséquence, un risque limité de leucémie.

La récente publication, qui rend compte des résultats obtenus chez les malades traités avec ce vecteur par l'équipe d'Alain Fischer, Marina Cavazzana* et Salima Hacein-Bey Abina, à l'hôpital Necker, et par l'équipe américaine de David Williams de l'université Harvard est très encourageante. En effet, sur neuf garçons ayant reçu le traitement, un seul a malheureusement succombé à une infection. Les huit autres ont survécu grâce à la reconstitution d'un système immunitaire fonctionnel. En d'autres termes, ces « bébés-bulles » ont désormais plus de chance de retrouver un système immunitaire efficace et, par conséquent, une vie normale.

Mais, ce progrès thérapeutique manque encore de recul, selon Salima Hacein-Bey Abina. « *Si nous sommes certains de l'efficacité de ce protocole établi il y a déjà 15 ans, nous devons être prudents car seul un suivi à plus long terme des patients permettra d'exclure les risques liés à cette thérapie* », précise-t-elle. Néanmoins, ce traitement demeure celui qui permet de propulser les enfants atteints de DICS-X1 en dehors de leurs bulles. ■

Nadège Joly



Oncogène

Gène dont l'expression favorise l'apparition de cellules cancéreuses.

* Voir S&S n° 12, Têtes chercheuses « Marina Cavazzana-Calvo – Génie des gènes », p. 14-15