

## Automne 2014, nouveau chapitre de la thérapie génique des «bébés-bulle»

C'était il y a quatorze ans dans *Science*.<sup>1</sup> Une équipe française dirigée par Alain Fischer et Marina Cavazzana-Calvo (Inserm, Unité d'immunologie et d'hématologie pédiatriques, Hôpital Necker, Paris) annonçait une percée considérable dans le champ de la thérapie génique. Elle signalait avoir réussi à corriger, par cette technique, un déficit immunitaire (le DICS-X1). On parlait alors des «bébés-bulle». Des enfants ainsi nommés car placés dans un environnement stérile quelque temps après leur naissance: des victimes d'une grave immunodéficience, due à une anomalie génétique affectant des cellules souches de la moelle osseuse et les différenciations lymphocytaires.

Après dix mois de suivi, la publication de *Science* faisait état du succès de la technique chez deux patients. Ce résultat remarquable fut toutefois suivi de deux échecs (sur dix tentatives) dont un décès. L'essai clinique fut alors suspendu en urgence en 2002. Des recherches ultérieures démontrèrent que les échecs (le développement d'une forme de leucémie) étaient dus à l'insertion aléatoire du gène-médicament au sein d'un proto-oncogène. L'essai fut alors repris en 2004

avant d'être à nouveau interrompu en 2005 suite à de nouvelles complications. Au total, cinq cas de leucémie ont été recensés parmi les vingt malades traités en France et en Angleterre. Sans remettre en cause les fondements de cette approche thérapeutique: dix-huit enfants ont grandi en menant une vie normale, dont dix-sept grâce à la thérapie génique.

Automne 2014. On retrouve Alain Fischer et Marina Cavazzana bien présents dans la suite de cette formidable aventure que constitue ce chapitre de la thérapie génique appliquée aux déficits immunitaires. Ils co-signent, dans le *New England Journal of Medicine*,<sup>2</sup> un nouveau travail – un travail mené avec un gène-médicament de deuxième génération chez neuf nourrissons. Avec un recul de seize à quarante-trois mois, sept des neuf enfants traités mènent désormais une vie pratiquement normale avec un déficit immunitaire presque corrigé. Sans complications de type leucémique. La publication du *New England* réunit une cinquantaine de chercheurs, américains et français pour la plupart.

On sait que le «déficit immunitaire com-

biné sévère, lié au chromosome X» (DICS-X1) ne touche que les garçons. Il se caractérise par des infections sévères et récurrentes débutant dès les premiers mois de vie – infections associées à une diarrhée et un retard staturo-pondéral. L'étude immunologique révèle une lymphopénie avec absence de lymphocytes T et des cellules NK alors que les lymphocytes B sont présents en nombre normal ou augmenté. Ce déficit est dû à une anomalie du gène codant pour la chaîne gamma commune.

«L'absence d'expression de cette chaîne à la surface des cellules hématopoïétiques des



### lu pour vous

Coordination : Dr Jean Perdrix, PMU (Jean.Perdrix@hospvdd.ch)

#### Prise en charge de l'insuffisance cardiaque: changement de paradigme majeur ou petit pas ?

L'insuffisance cardiaque est fréquente, associée à une morbidité/mortalité significatives, et sa prise en charge, qui n'a cessé d'évoluer depuis 25 ans, au rythme des découvertes de nouveaux médicaments et thérapies, est bien codifiée et permet une amélioration significative du pronostic. Comment améliorer encore cette prise en charge? La piste de l'inhibition des endopeptidases, responsables de la dégradation des peptides natriurétiques, comme la nêprilysine, est intéressante, car elle renforce les mécanismes endogènes de contre-régulation de l'activation neuro-humorale responsable des symptômes et de la progression de l'insuffisance cardiaque. La combinaison d'un inhibiteur de la nêprilysine (LCZ696) et d'un IEC

étant associée à des effets secondaires significatifs, les auteurs de l'étude randomisée et contrôlée PARADIGM-HF ont utilisé la combinaison avec le valsartan, afin d'en démontrer la supériorité sur le traitement de référence d'IEC. Plus de 8000 patients présentant une insuffisance cardiaque symptomatique (NYHA II à IV) avec une dysfonction systolique (FEVG < 35%) ont été suivis pendant une médiane de 27 mois, avec comme issue primaire composite la survenue d'un décès cardiovasculaire ou d'une hospitalisation pour une décompensation cardiaque. L'étude a été interrompue précocement, du fait d'une supériorité significative du traitement actif (hazard ratio : 0,8, intervalle de confiance 95% : 0,73-0,87 ; p < 0,001), également

mise en évidence sur les issues secondaires et sans évidence d'effets secondaires significatifs. Les auteurs concluent que l'association LCZ696-valsartan est supérieure au traitement de référence, avec la même amplitude que la supériorité de ce dernier sur le placebo, suggérant fortement que cette association doit devenir le standard de traitement. **Commentaire :** Ces résultats peuvent-ils être accueillis comme un changement de paradigme dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque? Même si certains points méthodologiques peuvent être critiqués, comme par exemple le choix d'une issue composite associant le décès cardiovasculaire et l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (qui n'ont ni le même poids pour le patient ni la même force méthodologique), ou l'arrêt précoce de l'étude (avec un risque significatif de surévaluation du bénéfice effectif du traitement), la robustesse des résultats (sur

chaque composante de l'issue primaire, sur les issues secondaires, et dans tous les sous-groupes) laisse penser que la prochaine commercialisation de l'association sera immédiatement suivie d'une large prescription. Ceci permettra rapidement de vérifier à la fois l'efficacité du traitement sur une population de patients «de la vraie vie», mais également de s'assurer de l'absence d'effets secondaires significatifs. Affaire à suivre, mais c'est probablement un grand pas thérapeutique que nous pourrons franchir prochainement pour nos patients.

**Drs Noah Tafer et Thierry Fumeaux**  
Service de médecine, Hôpital de Nyon

McMurray JJ, et al. Angiotensin-nepri-  
lysin inhibition versus enalapril in heart  
failure. *N Engl J Med* 2014;371:993-  
1004.

sujets permet de faire le diagnostic dans la plupart des cas, précise le site Orphanet. Un diagnostic anténatal de cette affection peut être proposé. L'incidence est de l'ordre de 1/200000 naissances. La greffe de moelle osseuse est le seul traitement actuel de ce déficit immunitaire sévère. Avant l'avènement de la thérapie génique, ces petits malades étaient contraints de vivre confinés dans une bulle stérile afin d'éviter toute infection. La seule option thérapeutique était une greffe de moelle osseuse, sous réserve d'un donneur compatible.»

Le premier essai clinique de thérapie génique, lancé à la fin des années 1990 par l'équipe française, consistait à insérer le gène-médicament dans les cellules de la moelle osseuse des jeunes patients après l'avoir inséré dans un rétrovirus inactivé. Et c'est bien pour pallier les difficultés rencontrées qu'une équipe internationale avait, ces dernières années, modifié le vecteur viral afin de le rendre plus sûr. C'est ainsi qu'au terme d'une longue et étroite collaboration, ils ont pu proposer un gamma-rétrovirus modifié, très proche du premier vecteur. A l'exception, notable, de la séquence dangereuse, remplacée par une autre.

«Ce principe de vecteur viral auto-inactivé est déjà utilisé dans des essais de thérapie génique pour d'autres maladies, comme l'adrénoleucodystrophie, et il n'y a eu aucun effet secondaire grave avec un recul qui atteint sept ans chez certains patients» précise aujourd'hui le Pr Alain Fischer.

Parmi les neuf bébés-bulle qui ont participé au nouvel essai, cinq ont été traités en France et quatre aux Etats-Unis. Ils avaient entre 4 et 10 mois et demi, la plupart souffrant d'infections sévères. Un enfant est décédé rapidement après la thérapie. Un autre a dû recevoir une greffe de sang de cordon et il a été retiré de l'essai (il est vivant). Les sept autres enfants vont bien et ont pu surmonter leurs infections. «La thérapie génique a corrigé leur déficit immunitaire, mais pas tout à fait», a clairement expliqué le Pr Fischer au *Monde*. Il se refuse à user du terme de guérison. «Ce traitement est efficace sur les lymphocytes T, mais peu sur les lymphocytes B, précise-t-il. Ces enfants doivent donc recevoir des injections d'immunoglobulines toutes les quatre semaines. A part cela, leur vie est normale.»

Les auteurs de l'article restent également

## recherche clinique

### Grands prématurés : l'érythropoïétine réduit les lésions cérébrales

Les progrès de la médecine permettent de sauver des bébés de plus en plus prématurés, mais à quel prix ? Des injections d'érythropoïétine (EPO) à des prématurés dans les 42 heures suivant leur naissance permettent de limiter les lésions cérébrales. Il s'agit d'une découverte de l'équipe de Petra Hüppi, du Service de développement et croissance du Département de pédiatrie aux HUG, spécialisée dans l'imagerie cérébrale des nourrissons.

Dans cette nouvelle étude, ce sont trois hautes doses d'EPO recombinante humaine qui ont été injectées à 77 enfants nés prématurés : à 3 heures, entre 12 et 18 heures et entre 36 et 42 heures après la naissance. 88 enfants ont quant à eux reçu un placebo. Tous ces enfants, nés à un terme moyen de 29,5 semaines, ont ensuite subi un examen d'IRM à la date correspondant au terme initial, soit à 40 semaines et 5 jours en moyenne. Les

résultats sont probants : les enfants ayant reçu de l'EPO présentaient moins d'anomalies et de pertes de la matière blanche, caractéristiques de l'encéphalopathie de la prématurité, et moins de lésions de la matière grise que ceux du groupe placebo.

Le succès du traitement ne pourra être réellement déterminé que par les tests effectués à 24 mois, qui détermineront le développement neurocognitif de ces enfants. «Ces tests devraient confirmer l'effet du traitement par EPO sur les troubles neurodéveloppementaux que présentent souvent les grands prématurés au cours de leur enfance. Si c'est bien le cas, nous aurons fait un pas décisif dans la prévention des lésions cérébrales chez les bébés prématurés», souligne le Pr Petra Hüppi.

Marina Casselgn

Ha-Vinh Leuchter R, Gui L, Poncet A, et al. Association between early administration of high-dose erythropoietin in preterm infants and brain MRI abnormality at term-equivalent age. *JAMA* 2014;312:817-24

prudents, soulignant que l'efficacité et l'innocuité ne peuvent être raisonnablement évaluées qu'à plus long terme. «Nous pourrions continuer avec ce vecteur, dont les résultats sont très bons, pour aboutir à un médicament. Mais nous pensons qu'il est possible de faire encore mieux, avec d'autres vecteurs. Ainsi, les lentivirus semblent plus efficaces pour corriger les cellules-souches, et donc restaurer à la fois ainsi les lymphocytes T et B», souligne encore le Pr Fischer.

Ce dernier vient d'être nommé professeur à la chaire de médecine expérimentale du Collège de France, une chaire créée en 1855 pour Claude Bernard et où il succède à Jean Dausset et Pierre Corvol. Dans un entretien accordé il y a quelques mois, au *Monde*, il était revenu sur ses travaux et les échecs relatifs du début des années 2000. «Après cette épreuve, la communauté scientifique internationale a décidé qu'il fallait poursuivre ces travaux en modifiant ce type de vecteur pour le rendre plus sûr, expliquait-il. Depuis trois ans, un nouvel essai international a démarré, avec un vecteur rétroviral modifié sur neuf enfants atteints de DICS-X. Nous avançons de façon très méthodique : il y a un énorme travail d'évaluation. Soumis à publication, les résultats de cet essai se montrent très encourageants et rassurants.»

Ce spécialiste était aussi revenu sur la thérapie génique en général. «A la fin des années 1990, la thérapie génique a été l'objet d'espoirs insensés. D'où un "retour de bâton" : ce champ a ensuite été décrié, expli-

quait-il. Aujourd'hui, grâce à une approche rigoureuse, elle prend son envol pour quelques maladies : des déficits immunitaires rares et des maladies de la moelle osseuse plus fréquentes, mais aussi l'hémophilie et des rétinites pigmentaires. Des essais sont conduits dans quelques maladies métaboliques neuromusculaires, mais c'est plus compliqué. Dans le domaine du cancer, une équipe américaine est parvenue à modifier la réponse immune des malades contre certains lymphomes.»

Il ajoutait : «Quant aux perspectives offertes par les cellules souches, on ne peut les ignorer ! Ces approches déboucheront sans doute sur des applications thérapeutiques, mais dans quel délai ? En attendant, elles offrent de fantastiques modèles pour l'étude des maladies. Je pense toutefois que les médicaments classiques conserveront une place prédominante. Mais ils seront le fruit de ciblage biologique plus précis.» On peut résumer : l'aventure thérapeutique continue.

Jean-Yves Nau  
jeanyves.nau@gmail.com

1 Cavazzana-Calvo M, Fischer A, et al. Gene therapy of human severe combined immunodeficiency (SCID)-X1 disease. *Science* 2000;288:669-72.

2 Hacen-Bey-Abina S, et al. A modified  $\gamma$ -retrovirus vector for X-linked severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med* 2014;371:1407-17.