

Syndrome de Wiskott-Aldrich : une nouvelle avancée de la thérapie génique

C'est une nouvelle et spectaculaire étape franchie dans le domaine de la thérapie génique. Une étape franchie par une équipe franco-britannique et qui vient de faire l'objet d'une publication dans le *JAMA*.¹ Elle concerne le syndrome de Wiskott-Aldrich (WAS). Il s'agit ici d'un déficit immunitaire primitif caractérisé par une micro-thrombocytopénie, un eczéma, des infections et un risque accru de manifestations auto-immunes et/ou onco-hématologiques.

L'incidence précise de ce syndrome est méconnue. Elle est toutefois estimée à 1/250 000 naissances vivantes. Le WAS touche quasi exclusivement les garçons. Il se manifeste généralement pendant l'enfance (avec parfois une symptomatologie présente dès la période néonatale). Les premières manifestations sont hémorragiques (pétéchies, ecchymoses, purpura, épistaxis, saignements buccaux, intracrâniens, diarrhées sanglantes). La deuxième caractéristique est un eczéma aigu ou chronique. Le déficit immunitaire fait qu'il existe des manifestations infectieuses (voies aériennes, digestives, peau) dues à des pathogènes courants ou opportunistes. On observe des manifestations auto-

Aldrich (WASp) exprimée dans les cellules hématopoïétiques, qui joue un rôle majeur dans la réorganisation du cytosquelette d'actine, la transduction de signaux et l'apoptose, expliquent le Pr Alain Fischer et le Dr Nizar Mahlaoui sur le site Orphanet.² Les mutations habituellement hypomorphes du gène *WAS* peuvent provoquer une forme modérée de WAS: la "thrombocytopénie liée à l'X avec plaquettes normales" (XLT). Elle est caractérisée par une thrombopénie, un eczéma et un risque d'auto-immunité ou de malignités (moindre que dans la forme classique). Récemment, une mutation sur le gène *WIPF1* (famille de protéines interagissant avec *WAS/WASL*, membre 1;2q31.2) a été identifiée chez un patient avec un phénotype proche du WAS.»

Le diagnostic repose sur l'histoire familiale, l'examen clinique et la démonstration d'une thrombocytopénie (plaquettes de taille réduite, nombre normal de mégacaryocytes), et une production altérée d'anticorps (surtout en réponse aux antigènes polysaccharidiques). Une expression nulle (ou réduite) de la WASp associée au résultat du test génétique confirment le diagnostic. Dans ce

récessive liée à l'X. Les femmes vectrices ont 50% de risques de transmettre la maladie à leurs fils. Il a été observé quelques mutations *de novo*. Jusqu'à présent, le seul traitement curatif consistait en une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) – greffe réalisée le plus tôt possible avec un donneur HLA (*Human Leucocyte Antigens*) de la meilleure compatibilité possible. La greffe de CSH assure un taux de survie d'au mieux environ 80%, mais, sans donneur compatible, le pronostic est moins favorable et l'espérance de vie est réduite. «Pour les enfants jeunes sans donneur avec compatibilité HLA satisfaisante, une greffe de CSH avec un donneur haplo-identique peut donner des résultats satisfaisants» précisent le Pr Fischer et le Dr Mahlaoui. Ils ajoutaient, en 2013, que la thérapie génique, «bien qu'encore au stade expérimental», pourrait être une solution prometteuse pour les patients sans donneur compatible.

L'expérience commence à porter ses fruits. Après des premiers essais cliniques menés en Italie et publiés dans *Science* en 2013,³ l'étude de phases I/II, qui vient d'être publiée dans le *JAMA*, a été lancée en décembre 2010 (à Paris et à Londres) pour traiter des malades sévèrement atteints, sans donneur compatible. Ce travail est toujours en cours et vise à évaluer la faisabilité et l'efficacité d'une thérapie génique dans cette indication. La publication du *JAMA* rapporte les résultats obtenus chez les sept premiers patients traités, âgés de 8 mois à 16 ans. Pour six d'entre eux, la durée du suivi permet d'évaluer les premiers effets du traitement.

Le traitement consiste à prélever chez les malades des cellules souches sanguines porteuses de l'anomalie génétique, puis à les corriger au laboratoire en introduisant le gène *WAS* sain grâce à un vecteur lentiviral spécifique (le «LV-w1.6WASp vector»⁴ développé et produit par Généthon). C'est ce vecteur qui, comme toujours dans la thérapie génique, constitue la clef de voûte de l'entreprise. Les cellules ainsi génétiquement modifiées sont ensuite injectées aux malades préalablement traités par chimiothérapie. A ce stade, les patients traités ont montré des «améliorations cliniques significatives». L'eczéma sévère et les infections graves ont disparu dans tous les cas. «L'un des patients a vu disparaître son arthrite, un autre a vu une amélioration majeure de sa vascularite des membres inférieurs qui l'obligeait à se déplacer à l'aide d'un fauteuil roulant. Il a pu retrouver une activité physique normale, résumement les auteurs. Il faut toutefois préciser que les taux plaquettaires sont variables selon les malades traités.

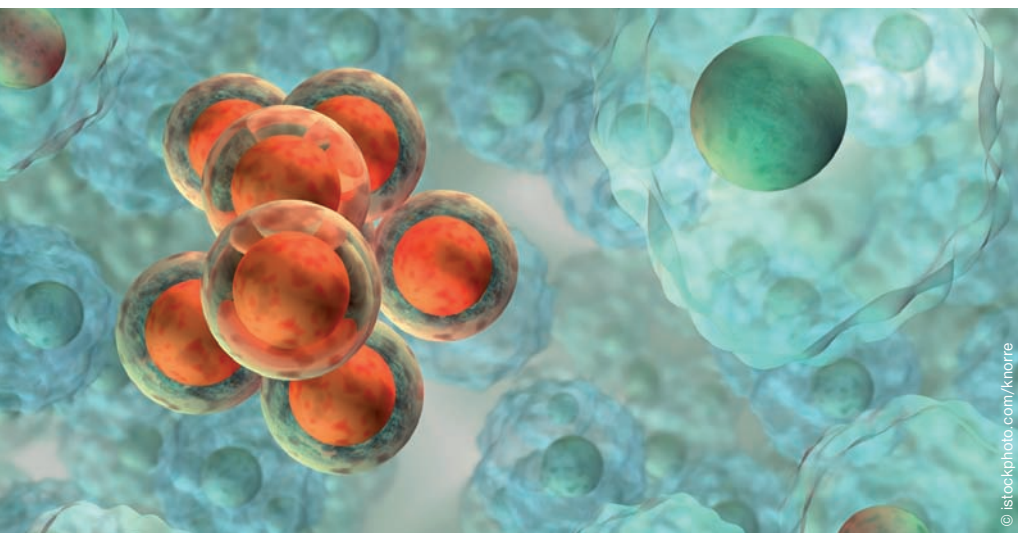
immunes dans 40% des cas (anémie hémolytique et/ou neutropénie auto-immune, vascularite, colite inflammatoire, atteinte rénale, articulaire). Les patients atteints de WAS ont un risque accru de développer des lymphomes à cellules B à tout âge.

«Le WAS est dû à des mutations hémizygotiques du gène *WAS* (Xp11.4-p11.21) codant pour la protéine du syndrome de Wiskott-

contexte, le diagnostic différentiel principal est le purpura thrombocytopénique «idiopathique» (aigu ou chronique) chez les garçons et l'allo-immunisation plaquettaire (chez les nouveau-nés).

Un diagnostic prénatal est réalisable pour les fœtus masculins quand la mutation causale a été identifiée dans la famille.

Le WAS est une maladie à transmission



lu pour vous

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

Céphalées médicamenteuses : impact d'une intervention brève en médecine de premier recours

Les céphalées chroniques, définies dans l'*International Classification of Headache Disorders* – 2^e édition (ICHD-II) – comme des céphalées présentes au moins quinze jours par mois, touchent 2 à 5% de la population générale. La moitié de ces patients souffrent de céphalées médicamenteuses, c'est-à-dire de céphalées chroniques associées à un abus chronique de médicaments antécéphalées (plus de quinze jours/mois pour les antalgiques simples, plus de dix jours/mois pour les dérivés de l'ergot, triptans, opiacés). La consommation chronique de ces médicaments contribue à entretenir les céphalées, mais il est difficile de convaincre les patients de les arrêter car leur sevrage s'accompagne dans un premier temps d'une augmentation des maux de tête. Une équipe de chercheurs norvégiens, regroupant des neurologues et des généralistes, a développé une intervention brève inspirée de l'entretien motivationnel, visant à donner aux généralistes un outil de communication pour informer leurs patients souffrant de céphalées médicamenteuses et les encourager au sevrage médicamenteux. L'intervention brève consistait essentiellement à appliquer au patient souffrant de céphalées chroniques un score de dépendance médicamenteuse, puis à lui expliquer les liens entre l'abus d'antalgiques

et la chronicisation des céphalées. La durée moyenne de l'intervention brève était estimée à 9 minutes, et la formation des médecins de premier recours durait une journée. 75 patients souffrant de céphalées médicamenteuses ont ensuite été inclus dans une étude randomisée contrôlée en double aveugle. La moitié des patients a été prise en charge par des médecins de premier recours formés à l'intervention



CC BY Sashia Wolff

brève, tandis que l'autre moitié était prise en charge de manière standard. Après trois mois, dans le bras intervention brève, la consommation de médicaments avait diminué de 24 à 13 jours par mois, et la fréquence des céphalées de 25 à 17 jours par mois, alors qu'il n'y avait pas de changement significatif dans le bras contrôle.

Commentaire : Cette étude très bien conduite, au design original, a plusieurs mérites : tout d'abord, elle nous rappelle que les céphalées médicamenteuses sont un problème fréquent et sous-estimé en médecine de premier recours. Ensuite, elle nous fournit un outil efficace et facile d'utilisation pour

encourager nos patients céphalalgiques à réduire leur consommation médicamenteuse. Enfin, elle montre qu'il est possible de faire de la recherche de qualité en médecine de premier recours.

Dr Ariane Gonthier
Policlinique médicale
universitaire
Lausanne

Kristoffersen ES, et al. Brief intervention for medication-overuse headache in primary care. The BIMOH study: A double-blind pragmatic cluster randomised parallel controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014 ; epub ahead of print.

«Les résultats obtenus dans cet essai clinique multicentrique constituent une avancée thérapeutique importante car ils concernent une pathologie complexe qui affecte la quasi-totalité des cellules sanguines avec des conséquences cliniques dramatiques, précisent Marina Cavazzana et Salima Hacein-Bey Abina (Département de biothérapie, Hôpital Necker Enfants-Malades, Paris, respectivement dernier et premier auteurs de la publication). Après transfert de gène, les patients ont montré une amélioration clinique significative liée à la restauration de l'expression de la protéine WASp dans les cellules du système immunitaire et les plaquettes. L'efficacité du traitement d'un tel déficit, pour lequel un niveau de correction élevé des cellules souches hématopoïétiques est requis, indique qu'il est désormais légitime d'espérer traiter d'autres maladies génétiques complexes comme celles affectant les globules rouges.»

«C'est un exemple très fort de la façon dont la thérapie génique peut offrir un traitement très efficace pour les patients atteints de maladie génétique grave et complexe. C'est aussi une démonstration enthousias-

mante de son potentiel pour le traitement d'un grand nombre d'autres maladies pour lesquelles les traitements existants sont soit insatisfaisants, soit indispensables» complète le Pr Adrian Trasher (Section of Molecular and Cellular Immunology, University College London Institute of Child Health).

Cette publication marque sans conteste une nouvelle étape dans la thérapie génique. Elle s'inscrit aussi dans un contexte que l'on pourrait qualifier d'apaisé. On se souvient peut-être de l'enthousiasme débridé des années 1990 et de la multiplication presque exponentielle des essais cliniques de thérapie génique dans de multiples champs de la pathologie cancéreuse, cardiovasculaire ou immunitaire. En France, ce phénomène a pris une dimension toute particulière avec le développement, en parallèle du phénomène «Téléthon» qui se nourrissait de ces nouvelles espérances tout en les finançant. C'est d'ailleurs provenant de ces dons qui, pour partie, a permis de mener le travail aujourd'hui publié dans le *JAMA*.

On retiendra encore que ce travail a été en partie mené par l'équipe du Pr Alain Fischer, qui fut à l'origine du premier succès⁵ de la

thérapie génique, obtenu chez des «enfants-bulles» (*Severe combined immunodeficiency-X1 – SCID-X1*) – un succès suivi de difficultés inhérentes à la technique même de la thérapie génique. D'autres essais sont en cours visant des pathologies, désormais bien ciblées. Rien n'interdit d'espérer de nouveaux et remarquables succès dans ce domaine.

Jean-Yves Nau
jeanyves.nau@gmail.com

- 1 Hacein-Bey Abina S, Gaspar HB, Blondeau J, et al. Outcome following gene therapy in patients with severe wiskott-Aldrich syndrome. *JAMA* 2015;313:1550-63.
- 2 Orphanet: www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=144&Maladie%28s%29/groupe%20de%20maladies=Syndrome-de-Wiskott-Aldrich&title=Syndrome-de-Wiskott-Aldrich&search=Disease_Search_Simple
- 3 Aiuti A, Biasco L, Scaramuzza S, et al. Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy in patients with Wiskott-Aldrich syndrome. *Science* 2013;341:1233151.
- 4 Merten OW, Charrier S, Laroudie N, et al. Large-scale manufacture and characterization of a lentiviral vector produced for clinical ex vivo gene therapy application. *Hum Gene Ther* 2011;22:343-56.
- 5 Cavazzana-Calvo M, Hacein-Bey S, de Saint Basile G, et al. Gene therapy of human severe combined immunodeficiency (SCID)-X1 disease. *Science* 2000;288:669-72.