

02.04.2006 – 18:00 Uhr

FNS: Guérison de trois patients immunodéficients souffrant d'infections sévères

Berne (ots) -

Affection sanguine congénitale: succès d'une thérapie génique

Pour la première fois, une équipe de chercheurs suisses et allemands a réussi à traiter une affection sanguine congénitale grâce à une thérapie génique. Un succès que ces scientifiques détaillent dans l'édition en ligne du 2 avril de la revue scientifique « Nature Medicine ».

L'équipe dirigée par Reinhard Seger de l'Hôpital pédiatrique universitaire de Zurich, Dieter Hoelzer de l'Hôpital universitaire de Francfort et Manuel Grez de l'Institut de recherche biomédicale de Francfort, a traité deux patients adultes souffrant de granulomatose septique chronique. Cette affection congénitale du système immunitaire est liée à une déficience génétique qui limite fortement les défenses des cellules sanguines contre les champignons et certaines bactéries (voir encadré).

Les deux patients, âgés de 25 et 26 ans, ont été traités il y a un an et demi par thérapie génique expérimentale à l'Hôpital universitaire de Francfort. Une fois les cellules souches du sang, issues de la moelle osseuse, prélevées sur les patients, ces dernières ont été dotées en éprouvette d'une copie saine du gène défectueux, puis retransplantées. Les cellules sanguines modifiées se sont tout de suite implantées dans la moelle osseuse des patients et produisent depuis des cellules immunitaires saines. Les infections dont souffraient ces malades se sont résorbées et depuis, ils n'ont plus présenté d'affection sévère.

Les chercheurs décrivent le déroulement du traitement dans l'édition en ligne du 2 avril de «Nature Medicine». Le développement de cette thérapie génique contre la granulomatose septique a bénéficié du soutien décisif du Programme national de recherche «Thérapie génique somatique» (1996-2002).

Il y a un an, un troisième patient, un garçon de 5 ans, a été traité par thérapie génique à l'Hôpital pédiatrique universitaire de Zurich. Il souffrait d'une infection à champignons sévère des poumons et de la colonne vertébrale, et ne pouvait pratiquement plus bouger ses jambes. Chez lui aussi, le traitement a bien fonctionné. L'infection s'est résorbée et le patient a récupéré une partie de sa mobilité.

Deux innovations se sont avérées décisives pour le succès du traitement: d'une part, les chercheurs ont développé un vecteur génique amélioré, spécialement conçu pour les cellules souches du sang. Comme dans d'autres thérapies géniques, ce vecteur est constitué d'un virus modifié dont le patrimoine génétique est remplacé par une variante saine du gène humain défectueux. Autre innovation: les patients ont subi une chimiothérapie «douce» peu avant de recevoir les cellules souches modifiées. Les médecins ont ainsi refoulé les cellules souches malades, ce qui a permis aux cellules saines de mieux s'implanter et de mieux se multiplier dans la moelle osseuse.

Le nouveau protocole de thérapie génique suscite l'intérêt au niveau mondial. D'autres affections sanguines liées à un gène défectueux pourraient en effet être traitées selon le même principe, comme la thalassémie ou d'autres maladies de surcharge.

Prolifération soudaine des cellules modifiées, mais pas de leucémie

Cependant, outre ses bénéfices, la thérapie génique de cellules souches du sang présente aussi un risque de leucémie. C'est ce qu'a montré le traitement par thérapie génique à Paris et à Londres de dix-huit enfants atteints d'une autre immunodéficiência appelée SCID (severe combined immunodeficiency). Chez trois patients, les vecteurs porteurs du gène thérapeutique (lui-même stimulateur de croissance) ont activé un autre gène de croissance: ces enfants ont alors développé une leucémie.

Chez les patients traités à Francfort, les cellules sanguines génétiquement modifiées ont également proliféré quelques mois après le traitement, passant de 20 à 50 pour cent (ce qui n'a pas été le cas jusqu'ici avec le garçon de 5 ans à Zurich). Même si cette croissance cellulaire qui améliore les défenses immunitaires est favorable, elle peut aussi être un indice de leucémie. L'équipe de Christof von Kalle du Centre national des affections tumorales à Heidelberg a donc analysé des milliers de cellules sanguines de ces patients. Résultat: les vecteurs ont activé trois gènes de croissance dans certaines cellules, mais sans que l'on assiste à une prolifération incontrôlée de certaines cellules, typique d'une leucémie. Par ailleurs, à la différence des cas de leucémie survenus à Paris, d'autres gènes impliqués dans la formation normale du sang ont été activés. Entre-temps, la part de cellules sanguines modifiées est redescendue chez les deux patients à 20-30 pour cent. Ils restent néanmoins soumis à un contrôle serré, afin de pouvoir être immédiatement traités si une leucémie devait se déclarer.

Autorisation: procédure médicale et éthique sévère

Les traitements par thérapie génique effectués à Francfort ont été autorisés par la Commission d'éthique de l'Hôpital universitaire de Francfort et la Commission «Thérapie génique somatique» de l'Ordre allemand des médecins. Quant au traitement mené à Zurich, il a reçu l'aval de la Commission d'éthique du Canton de Zurich et de la Commission fédérale pour la sécurité biologique. La Commission d'éthique du Canton de Zurich a par ailleurs ordonné que chaque fois qu'un traitement par thérapie génique d'un patient atteint de granulomatose serait envisagé, le cas devait être évalué par un comité d'experts étrangers. Sa mission: estimer si le bénéfice justifie les risques. «Seuls ceux qui souffrent d'une affection mortelle sont aujourd'hui traités avec cette méthode», souligne Reinhard Seger.

Dans le même temps, les chercheurs travaillent à la mise au point d'un vecteur amélioré présentant dix fois moins de risque de prolifération cellulaire indésirable. Reinhard Seger estime que ce vecteur devrait être utilisable sur le plan clinique dans un an, lorsque la phase d'expérimentation animale sera terminée.

Granulomatose septique

La granulomatose septique est une immunodéficiência pouvant provoquer la mort. Ce dysfonctionnement est lié à un gène défectueux responsable de la production d'une enzyme. Chez les patients atteints, certains globules blancs appelés granulocytes ne fonctionnent pas correctement: ils sont en mesure d'ingérer champignons et bactéries, mais pas de les éliminer. Ils transportent donc comme des chevaux de Troie les agents pathogènes dans d'autres organes et les libèrent lorsqu'ils meurent. Résultat: les patients souffrent d'infections sévères à répétition. La maladie touche environ un enfant sur 200 000. Seul un malade sur deux atteint l'âge adulte et leur qualité de vie est fortement entravée. Nombre d'enfants présentent des courbes insuffisantes de croissance et de poids. Ils ne sont pas en mesure non plus de suivre une scolarité régulière, en raison des nombreux séjours hospitaliers. La maladie peut être traitée avec un don de cellules souches du sang, mais la moitié des patients ne trouve pas de donneur compatible. La transplantation de cellules souche du sang

n'est d'ailleurs pas sans danger non plus: elle ne fonctionne que dans 80 pour cent des cas et 15 pour cent des patients ne survivent pas au traitement.

Renseignements:

Prof. Reinhard Seger
Hôpital pédiatrique universitaire
Département d'immunologie/hématologie
Steinwiesstrasse 75
CH-8032 Zurich
Tél. +41 (0)44 266 73 11
Fax +41 (0)44 266 79 14
E-mail: reinhard.seger@kispi.unizh.ch

Rencontre avec les médias à Francfort :

Reinhard Seger et ses collègues s'entreprendront de leur étude avec les médias le mercredi 5 avril à 14h dans l'auditoire de la Maison Georg-Speyer, à Francfort-sur-le-Main.

Autres informations et inscriptions auprès de :

Mark Rupp, Leipziger & Partner PR GmbH, Tel. +49 (0) 69 75 80 42 74
E-Mail: mark.rupp@leipziger.de

Le texte de cette information se trouve dès le 3 avril 2006 sur la page d'accueil du Fonds national suisse:<http://www.snf.ch/communique>

Diese Meldung kann unter <https://www.presseportal.ch/fr/pm/100002863/100507066> abgerufen werden.