

Le 25 janvier 2022

Communiqué de presse

## Syndrome de Wiskott-Aldrich : étude du traitement par thérapie génique consistant à transplanter chez le patient ses propres cellules souches hématopoïétiques génétiquement modifiées

Des équipes de l'AP-HP, d'Université de Paris, de l'Inserm, au sein de l'Institut Imagine, de l'University College of London, et de Généthon, ont mené des travaux sur le traitement par thérapie génique consistant à transplanter chez le patient ses propres cellules souches hématopoïétiques génétiquement modifiées dans le cadre d'un essai clinique de phase I/II, promu par Généthon, chez 8 patients atteints du syndrome de Wiskott-Aldrich (WAS).

Les résultats de ces travaux, menés en parallèle à l'Hôpital Necker-Enfants malades AP-HP, au Great Ormond Street Hospital et au Royal Free Hospital à Londres et coordonnés par le Pr Marina Cavazzana, le Pr Adrian Thrasher et le Pr Emma Moris, ont fait l'objet d'une publication le 24 janvier 2022 dans [Nature Medicine](#).

Le syndrome de Wiskott-Aldrich (WAS) est un déficit immunitaire complexe lié au chromosome -X et causé par des mutations du gène WAS qui code pour la protéine WAS (WASp). Cette protéine est clef dans la régulation de l'actine du cytosquelette<sup>1</sup> dans les cellules hématopoïétiques.

Le défaut de cette protéine est responsable d'une thrombocytopenie à plaquettes de petite taille<sup>2</sup> et d'une mauvaise fonction des globules blancs, spécialement des lymphocytes T, B, Natural killer et des cellules dendritiques.

Le phénotype clinique plus grave se caractérise par des infections sévères, saignements, eczéma et manifestations d'auto-immunité avec un risque important de développer des complications tumorales. La gravité de l'expression clinique est liée au niveau d'expression de la protéine WAS. Sans traitement curatif les patients ne survivent pas au-delà de la deuxième-troisième décennie de vie.

Le traitement de choix est constitué par la greffe allogénique<sup>3</sup> de cellules souches hématopoïétiques HLA-geno-identiques qui a de très bons résultats surtout si elle est réalisée précocement (<5 ans).

Le pronostic de la greffe allogénique dépend effectivement d'un certain nombre de paramètres en plus de l'âge du patient, dont le degré de compatibilité HLA entre donneur et receveur et le niveau de prise hématopoïétique.

En l'absence d'un donneur HLA-compatible, les équipes de recherche ont proposé un traitement par thérapie génique qui consiste à prélever chez les malades des cellules souches sanguines porteuses de l'anomalie génétique (cellules souches hématopoïétiques CD34+), puis à les corriger au laboratoire en introduisant le gène WAS sain grâce à un vecteur lentiviral développé par l'équipe d'Anne Galy, à Généthon où ont également été produits les lots cliniques de vecteurs. Les cellules corrigées sont ensuite injectées aux malades, au préalable traités par chimiothérapie afin d'éliminer les cellules malades et faire place aux cellules autologues corrigées in vitro qui vont alors donner naissance aux diverses cellules qui composent le sang (globules blancs et rouges, plaquettes).

Dans l'article qui vient d'être publié dans Nature Medicine, les résultats cliniques et biologiques à long terme (suivi médian de 7,6 ans) de l'essai de phase I/II chez 8 patients atteints de WAS sont décrits avec une attention particulière portée à deux complications graves de cette maladie : la thrombocytopenie et l'auto-immunité. Il est à souligner que tous les patients inclus dans cet essai présentaient la forme plus sévère de ce déficit immunitaire et n'étaient pas éligibles à une greffe de moelle osseuse allogénique.

**Après thérapie génique, les cellules hématopoïétiques génétiquement corrigées ont montré une greffe stabilisée, confirmant ainsi les premiers résultats rapportés dans [JAMA](#) il y a quelques années pour 6 d'entre eux.**

La stabilité des cellules souches génétiquement modifiées greffées a permis de corriger les principaux symptômes de la maladie comme les infections sévères récurrentes ou l'eczéma et a permis d'améliorer ou de résoudre les hémorragies et les signes d'auto-immunité. La fonction des lymphocytes T a été complètement restaurée comme cela est démontré par le nombre total de lymphocytes T naïfs, la restauration de la synapse immunologique ainsi que des fonctions de ces cellules indispensables pour combattre les infections.

**Aucun effet adverse lié à l'utilisation d'un vecteur rétroviral n'a été rapporté ni une absence de stabilité de la greffe de cellules génétiquement modifiées.**

L'analyse de sites d'intégration lentivirale révèle un profil polyclonal sans aucune expansion clonale ou intégration dangereuse du vecteur (risque de transformation néoplasique). En effet, grâce aux vecteurs lentiviraux, la nouvelle information génétique est introduite d'une façon stable et aléatoire dans le génome du patient. La capacité à séquencer le génome entier permet de suivre exactement les sites d'intégration du nouveau matériel génétique et de s'assurer de leur innocuité au regard des fonctions physiologiques de la cellule cible. Ce séquençage a permis de valider à long terme la sécurité de ces vecteurs rétroviraux car aucune perturbation génétique n'a été observée.

A noter : un patient âgé de 30 ans a été traité dans cet essai montrant ainsi l'efficacité de ce traitement chez des patients adultes avec un thymus qu'on pouvait penser peu ou pas fonctionnel après des longues années de maladie. De même une correction complète du compartiment lymphocytaire B a été obtenu, ce qui a permis d'arrêter la substitution d'immunoglobuline chez 5 patients traités et de voir une diminution significative voire une disparition des signes d'auto-immunité.

Tous les patients traités ont vu leurs épisodes de saignements spontanés diminuer d'une façon significative en fréquence et sévérité même si pour 5 patients, le nombre des plaquettes reste au-dessous des valeurs normales.

Au total, la thérapie génique par addition des gènes confirme son intérêt thérapeutique pour un déficit complexe de l'immunité cellulaire tel que le syndrome de Wiskott Aldrich. De nouvelles études sont en cours pour essayer de continuer à optimiser ces résultats cliniques à long terme.

<sup>1</sup>Il s'agit d'une protéine de la membrane cellulaire dont l'activité de contraction et relâchement permet à chaque cellule sanguine de bien faire son travail comme les déplacements d'un endroit à l'autre ou d'éliminer une cellule « malade » dans le cas des cellules tueuses.

<sup>2</sup>Il s'agit de la diminution pathologique du nombre de plaquettes qui en plus ont une taille diminuée par rapport à la valeur physiologique.

<sup>3</sup>Le terme allogénique fait référence aux cellules, tissus ou organes prélevés chez un donneur sain pour être greffés à un receveur qui est fortement, mais non entièrement, compatible avec le donneur sur le plan génétique.

**Référence:**

**Long-term Safety and Efficacy of Lentiviral Hematopoietic Stem/Progenitor Cell Gene Therapy for Wiskott-Aldrich Syndrome**– Nature Medicine

A. Magnani, M. Semeraro, F. Adam, C. Booth, L. Dupré, E. C. Morris, A. Gabrion, C. Roudaut, D. Borgel, A. Toubert, E. Clave, C. Abdo, G. Gorochov, R. Petermann, M. Guiot, M. Miyara, D. Moshous, E. Magrin, A. Denis, F. Suarez, C. Lagresle, A. M. Roche, J. Everett, A. Trinquand, M. Guisset, J. Xu-Bayford, S. Hacein-Bey-Abina, A. Kauskot, R. Elfeky, C. Rivat, S. Abbas, H.B Gaspar, E. Macintyre, C. Picard, F. D. Bushman, A. Galy, A. Fischer, E. Six, A. J. Thrasher and M. Cavazzana.

doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01641-x>

**A propos de Généthon :** Créé par l'AFM-Téléthon, Généthon est un centre de recherche et de développement à but non lucratif dédié à la thérapie génique des maladies rares, de la recherche à la validation clinique. Un premier produit intégrant des technologies issues de recherches pionnières dans ses laboratoires a obtenu une autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis, en Europe et au Japon pour l'amyotrophie spinale. 12 autres produits issus de la R&D de Généthon, seul ou en collaboration, sont aujourd'hui en essai clinique, et 7 autres sont en préparation pour les phases cliniques.

Suivre Généthon [Twitter](#) et [LinkedIn](#) et ses actualités dans la [Newsroom](#). [www.genethon.fr](http://www.genethon.fr)



**Université de Paris** : Université de recherche intensive pluridisciplinaire, labellisée « Initiative d'Excellence », Université de Paris se hisse au meilleur niveau international grâce à sa recherche, à la diversité de ses parcours de formation, à son soutien à l'innovation, et à sa participation active à la construction de l'espace européen de la recherche et de la formation. Université de Paris est composée de trois Facultés (Santé, Sciences et Sociétés et Humanités), d'un établissement-composante, l'Institut de physique du globe de Paris et un organisme de recherche partenaire, l'Institut Pasteur. Université de Paris compte 63 000 étudiants, 7 500 enseignants-chercheurs et chercheurs, 21 écoles doctorales et 119 unités de recherche. [www.u-paris.fr](http://www.u-paris.fr)



**À propos de l'AP-HP** : Premier centre hospitalier et universitaire (CHU) d'Europe, l'AP-HP et ses 39 hôpitaux sont organisés en six groupements hospitalo-universitaires (AP-HP. Centre - Université de Paris ; AP-HP. Sorbonne Université ; AP-HP. Nord - Université de Paris ; AP-HP. Université Paris Saclay ; AP-HP. Hôpitaux Universitaires Henri Mondor et AP-HP. Hôpitaux Universitaires Paris Seine-Saint-Denis) et s'articulent autour de cinq universités franciliennes. Étroitement liée aux grands organismes de recherche, l'AP-HP compte trois instituts hospitalo-universitaires d'envergure mondiale (ICM, ICAN, IMAGINE) et le plus grand entrepôt de données de santé (EDS) français. Acteur majeur de la recherche appliquée et de l'innovation en santé, l'AP-HP détient un portefeuille de 650 brevets actifs, ses cliniciens chercheurs signent chaque année près de 9000 publications scientifiques et plus de 4000 projets de recherche sont aujourd'hui en cours de développement, tous promoteurs confondus. L'AP-HP a obtenu en 2020 le label Institut Carnot, qui récompense la qualité de la recherche partenariale : le Carnot@AP-HP propose aux acteurs industriels des solutions en recherche appliquée et clinique dans le domaine de la santé. L'AP-HP a également créé en 2015 la Fondation de l'AP-HP pour la Recherche afin de soutenir la recherche biomédicale et en santé menée dans l'ensemble de ses hôpitaux. <http://www.aphp.fr>



**Inserm**

