

VII. Le 20^{ème} et 21^{ème} siècles: « La thérapie génique »

Qu'est ce que la thérapie génique?

La thérapie génique est une nouvelle méthode visant à traiter une maladie en modifiant l'information génétique. C'est donc un transfert de gène à visée thérapeutique.

Les acteurs de la Thérapie Génique

La thérapie génique suppose le transfert d'un **gène** dans une cellule par un **vecteur**. Ce gène sera alors exprimé dans la **cellule transduite**.

Il existe de nombreuses méthodes permettant de transporter les gènes à l'intérieur des cellules. Le transfert du gène lui-même peut recourir à de nombreux vecteurs. On peut les séparer en deux catégories de vecteurs: les **vecteurs viraux** et les **vecteurs non viraux** (physico-chimiques).

- **Les techniques virales:** méthodes utilisant des **virus** ou des éléments viraux pour introduire les gènes (Ex : rétrovirus, adénovirus). Les virus offrent l'avantage de transférer assez facilement le gène étranger car, on le sait, ils infectent facilement les cellules. Malheureusement, ils ont l'inconvénient de déclencher des réactions inflammatoires.
- **Les techniques non virales :** ensemble des méthodes n'impliquant pas l'utilisation de virus. Parmi ces vecteurs non viraux, l'ADN nu (injection directe d'ADN plasmidique contenant le gène thérapeutique) et les liposomes (petites vésicules formées de lipides servent de moyen de transport au gène médicament). L'intérêt pour l'utilisation des vecteurs non-viraux demeure très élevé (sécurité, plus simples à construire et à produire industriellement).

Champs d'applications de la thérapie génique

Les différentes maladies sur lesquelles des essais de la thérapie génique ont été effectuées: Mucoviscidose, Hémophilie, Myopathie, Immunodéficiences, Cancer.....

Historique de la thérapie génique

La découverte de l'ADN par **James Watson** et **François Crick** en **1953**, marquera une véritable révolution dans les recherches sur la génétique

En **1966**, les premiers scientifiques à évoquer la thérapie génique furent des spécialistes en bactériologie: **Edward Tatum** et **Joshua Lederberg**.

- ✓ En **1973**, la première expérience de véritable transfert de gènes est tentée sur E. Coli, une bactérie largement utilisée aujourd'hui dans ce domaine.
- ✓ En **1978**, isolement des premiers gènes humains s'effectua. On découvrit que l'on pouvait associer le fonctionnement de certains gènes à l'apparition de maladies.
- ✓ Au début des années **1980**, pour la première fois, le Professeur **Martine Cline** (USA), tenta d'introduire le gène fonctionnel de l'hémoglobine à deux patients souffrant de

thalassémie (anémie importante). Cette expérience échoua, Pr. Cline perdit son autorisation de pratiquer des expériences sur des sujets humains.

- ✓ La toute première procédure approuvée de thérapie génique sur des patients humains fût effectuée en **1990** aux Etats-Unis par les scientifiques **Michael Blaese** et **W. French Anderson**.

1990 : Premier **succès partiel** de thérapie génique chez une fillette atteinte de déficit immunitaire.

- ✓ En **1993**, des chercheurs scientifiques Américains réalisèrent des tentatives de thérapie génique de la **mucoviscidose** par administration nasale d'un vecteur adénoviral contenant le gène thérapeutique. Les résultats pas suffisamment encourageants.
- ✓ Ce n'est qu'en **1999** qu'un professeur d'immunologie français, le professeur **Alain Fisher** et ses **collaborateurs**, obtiennent les premiers succès réels de thérapie génique pour une dizaine d'enfants atteints **d'immunodéficiences combinées sévères (SCID)** connus sous le nom « **enfants bulles** ».

Exemple d'application de la thérapie génique «Bébés-bulles»

- Enfants **sans défense** immunitaire.
- ils doivent vivre dans un **environnement stérile** : « bulle » stérile
- Longtemps, le seul traitement proposé : la **greffe de moelle osseuse**.
- manque de donneur compatible
- rejet de greffe
- **Recours à la thérapie génique**

Les chercheurs prélèvent des cellules souches immunitaires dans la moelle osseuse des enfants malades, les modifient génétiquement grâce à un vecteur transportant une copie du gène thérapeutique, puis les réinjectent dans la circulation sanguine des patients.

Le succès de cette première mondiale est entaché par la survenue de la **leucémie** chez plusieurs enfants traités.

- Le **vecteur** utilisé pour transporter le gène « médicament », un rétrovirus, a **déclenché** l'expression de **gènes tumoraux** dans leur organisme

- A ces effets indésirables graves, s'ajoute le décès d'un patient soigné par thérapie génique aux Etats-Unis, pour une **maladie hépatique rare**.
- Ce décès est lui aussi attribué au **vecteur utilisé**, un adénovirus qui s'est retrouvé dans différents organes avec une activité incontrôlée.
- En **2002**, les **essais** thérapeutiques sont aussitôt **suspendus**.

- Les **protocoles sont alors révisés**, les essais thérapeutiques sont de nouveau autorisés en **2004**.
- Nette **amélioration** des résultats de la thérapie génique à partir de **2007**.
- En **2010**, un nouvel essai est lancé en France, en Grande-Bretagne et aux États-Unis avec une thérapie utilisant un **vecteur** tout aussi **efficace** mais **plus sûr**.

Conclusion

- La **thérapie génique** a suscité **prudence** et **scepticisme** en raison d'**échecs répétés**.
- développement aujourd'hui des **protocoles efficaces et sûrs**, destinés à la prise en charge de différentes maladies.
- Reste encore à voir ces traitements arriver sur le marché sous la forme de **médicaments** qui permettront de soigner le plus grand nombre de patients.
- Dans le domaine du **cancer** les résultats sont encore **confus**, mais les recherches sont très actives.

Futurs enjeux

- aspects sécuritaires **Rapport RISQUE / BENEFICE**
- compréhension des effets biologiques induits
- meilleure caractérisation des cellules souches
- Développement de nouveaux systèmes vecteurs