

4. SESSION IV : THERAPIE GENIQUE

La thérapie génique utilise des gènes comme médicaments. Classiquement, la thérapie génique vise à corriger certains de nos gènes lorsque ceux-ci sont altérés – soit dès la naissance, soit au cours de la vie. Mais des applications récentes débordent ce cadre et l'on va voir que la thérapie génique pourra aussi servir comme nouveau moyen de vaccination ou comme traitement de certaines maladies infectieuses. Entre espoir et retards, la thérapie génique qui avait suscité beaucoup d'espoirs au départ, émerge d'une longue période de tâtonnement technologique et apporte maintenant des résultats très encourageants.

4.1 Thérapie génique : thérapie par les gènes

4.1.1 Nos gènes

On peut expliquer l'ADN, les gènes, les protéines et les cellules, en établissant une comparaison avec une maison. Si l'on file cette métaphore, la cellule est une maison, les protéines sont les briques, le bois, les câbles et les tuyaux qui constituent la maison, l'ADN est le plan de la maison. Les gènes sont de petits fragments du plan (donc des petits bout d'ADN) qui détaillent la forme des différentes briques ou la couleur des câbles électriques, etc. L'organisme humain est formé d'environ 10 000

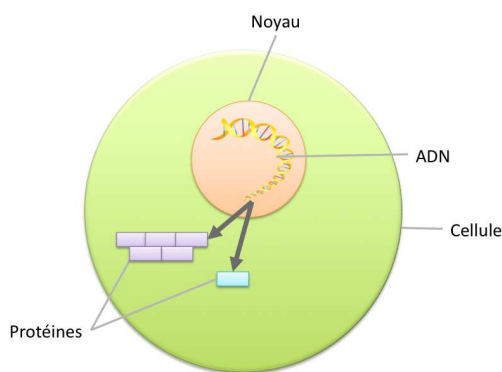


Figure 6 : La cellule, le noyau, l'ADN et la synthèse des protéines.

000 000 000 cellules (10^{13} cellules), on peut donc comparer l'organisme à une ville constituée de l'assemblage de milliards de petites maisons. La comparaison s'arrête là, et il convient de noter que chaque cellule contient le plan de la ville entière ! En effet, l'ADN est identique dans chacune des 10^{13}

cellules. Donc l'ADN, qui est compacté dans le noyau de la cellule sous forme de structures en croix appelées

chromosomes, comporte les instructions pour construire l'intégralité de l'organisme, du premier jour de l'existence jusqu'à l'âge adulte. Tout y est consigné : comment construire l'embryon, comment construire les organes, comment les placer les uns par rapport aux autres et les relier, comment sculpter les doigts, positionner les

oreilles, où implanter des cheveux, etc. L'expression de ce programme génétique, confronté aux influences de l'environnement et les interactions avec autrui construit l'être humain. Il a été recensé **20 500 gènes** (seulement !). Les gènes donnent les instructions pour construire les matériaux qui composent la cellule, c'est à dire les protéines. On dit que les gènes « codent » pour des protéines, selon un alphabet propre à l'ADN, le « code génétique ».

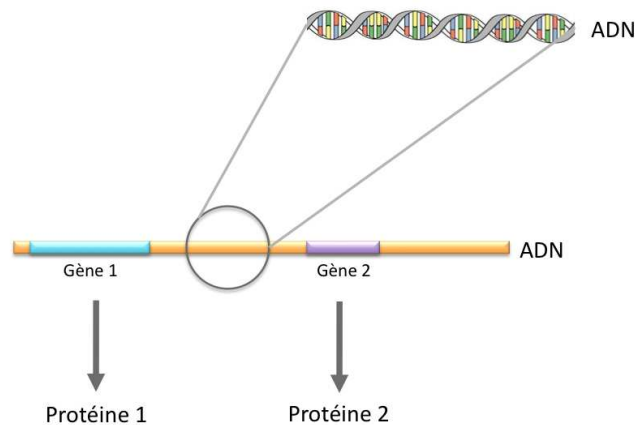


Figure 7 : L'ADN et les gènes. Les gènes sont de petits morceaux d'ADN qui codent pour des protéines.

4.1.2 Les maladies génétiques

Quand les hommes ont compris que l'ADN et les gènes étaient le plan pour la construction et le fonctionnement de l'organisme, ils ont aussi compris que si un gène était altéré (on dit « *muté* »), la protéine qui résulte de ce gène, la cellule qui est construite avec cette protéine, et donc l'organisme qui est construit avec ces cellules, peuvent être défectueux : ce sont les *maladies génétiques héréditaires*. Héréditaires car nous transmettons nos gènes à nos enfants, y compris nos gènes défectueux. Heureusement, chacun de nos gènes arrivent en double : une copie vient de maman, une copie de papa ! Donc souvent, mais pas toujours, le gène normal arrive à compenser le gène anormal, et l'on a beau avoir un gène qui ne fonctionne pas, on ne présente pas de maladie liée à cette mutation. Parfois, hélas, chaque parent transmet à sa progéniture une version mutée du gène : dans ces cas là les deux copies sont défectueuses – aucune ne peut compenser l'autre - et les conséquences sur l'enfant peuvent alors être dévastatrices.

Il existe de nombreuses formes de maladies génétiques héréditaires (dominantes, récessives, récessives liées à l'X), dont l'énumération et la classification sortent du

cadre de cette formation. Mais voici, à titre d'exemple, trois maladies génétiques héréditaires :

- la mucoviscidose : une maladie héréditaire récessive due à un gène CFTR muté. Elle se traduit par des atteintes principalement du poumon et du pancréas.
- la myopathie de Duchenne : une maladie héréditaire récessive liée à l'X, due à des mutations sur le gène DMD localisée sur le chromosome X. Elle se traduit par une faiblesse musculaire croissante.
- l'hémophilie A : également une maladie héréditaire récessive liée à l'X due à des mutations sur le gène du facteur de la coagulation VIII. Elle se traduit par des saignements graves à répétition.

Une autre catégorie de maladies génétiques, **non** héréditaires, sont les cancers. Les tumeurs malignes sont formées en effet par la prolifération d'une cellule qui a accumulé des anomalies génétiques. C'est pourquoi on peut dire que le cancer est une maladie génétique acquise, par opposition aux maladies génétiques héréditaires.

4.1.3 La thérapie génique

La thérapie génique vise à utiliser les gènes, donc des petits bouts d'**ADN**, comme médicament.

La première utilisation qui a été envisagée est la correction des maladies génétiques puisque leur cause première est un gène défectueux ! Remplacer le gène défectueux par une copie normale permettrait de corriger définitivement la maladie. On verra plus loin, que ce but très simple s'est révélé une entreprise ardue.

Une autre application a été de traiter le cancer. Et plus récemment, d'autres applications potentielles ont vu le jour, tel que la vaccination, le traitement de certaines maladies infectieuses, voire ... le dopage !

4.1.4 Les vecteurs : des virus qui vous veulent du bien !

Les gènes sont localisés au plus profond de la cellule, dans le noyau. Si vous voulez corriger un gène défectueux, la première étape est de faire entrer une version

normale du gène dans la cellule, pour compléter ou corriger le gène défectueux. Or l'organisme a mis en place des barrières étanches qui protègent la cellule de tout ce qui pourrait y entrer sans y être autorisé. Tout particulièrement les petits bouts d'ADN qui sont considérés par la cellule jusqu'à preuve du contraire comme des virus pathogènes ! Le médecin qui cherche à faire entrer un gène dans les cellules d'un patient se heurte donc à une difficulté technique majeure. Il met en contact un gène avec une cellule pour la corriger et ... rien ne se passe ! Et pour cause, le gène n'a pas pu entrer dans la cellule. Pour résoudre ce problème fondamental, les chercheurs ont découvert l'utilisation des « vecteurs ».

En effet, la nature a déjà résolu ce problème. De tous petits organismes ont développé des moyens très sophistiqués pour faire entrer un ou plusieurs gènes dans une cellule. Ces petits organismes, ce sont les virus ! C'est pourquoi, le meilleur moyen de faire entrer des gènes dans une cellule pour faire de la thérapie cellulaire, c'est d'utiliser des virus que l'on aura auparavant domestiqués pour transporter le gène médicament à l'intérieur de la cellule ! Ce sont les vecteurs viraux.

Différents virus ont ainsi été « domestiqués », c'est à dire modifiés génétiquement dans le but d'éviter qu'ils ne se reproduisent et provoquent la maladie du virus sauvage, tout en permettant de véhiculer un ou plusieurs gènes. Voici les virus, ou vecteurs viraux, les plus fréquemment utilisés pour la thérapie génique :

- rétrovirus de souris (« rétrovirus murins »)
- adénovirus (le « virus du rhume »)
- AAV (Adeno Associated Virus)
- HIV (Human Immunodeficiency Virus, le virus du SIDA, faisant partie de la catégorie des « lentivirus »)
- et bien d'autres virus encore tel que le virus Herpes simplex, les poxvirus, etc.

Les difficultés liées à l'utilisation des virus en thérapie génique tiennent aux facteurs suivants :

- o Leur modification pour qu'ils soient sans danger pour les patients à qui on les injecte. Une des précautions essentielles pour que ces virus ne soient pas dangereux est de les modifier de telle façon qu'ils ne soient plus capables de se reproduire après injection aux patients. On dit que ces virus sont « non répliquatifs ».
- o Leur production en grande quantité pour une utilisation en médecine
- o La réaction immune qui peut être déclenchée (voir 4.2.7).

Mais les virus ne sont pas indispensables, et d'autres systèmes ont été imaginés pour faire entrer un gène dans une cellule. Ils sont appelés vecteurs non viraux. Ces vecteurs non viraux sont associés au gène médicament pour faciliter sa pénétration dans la cellule :

- des agents chimiques
- des particules d'or propulsées par canon : le gène d'intérêt est lié à de microscopiques particules d'or qui sont accélérées dans un appareil qui imite un canon à l'échelle microscopique et percutent les cellules afin que les particules d'or ainsi que les gènes qui leur sont liés pénètrent la cellule.
- etc.

Les avantages des vecteurs non viraux sont la facilité de fabrication et le danger moindre par rapport aux autres vecteurs de modifier le patrimoine génétique du patient (cf paragraphe 4.1.7), mais les inconvénients sont une efficacité souvent beaucoup plus basse que pour les vecteurs viraux. Selon la thérapie génique envisagée, le choix du vecteur sera une étape cruciale.

Il est important de noter, que selon le vecteur choisi, les effets de la thérapie génique seront définitifs (dans le cas où le gène administré se mélange à l'ADN de la cellule du patient, on parle alors « d'intégration » dans l'ADN,) ou provisoires (dans le cas où le gène est rapidement perdu par la cellule car il n'y a pas eu « d'intégration »). Pour les vecteurs viraux de type rétrovirus de souris et virus HIV humain, la thérapie génique est définitive.

4.1.5 Modes d'administration

Quel que soit le vecteur choisi, reste à administrer la préparation de thérapie génique au patient ! Deux stratégies différentes sont envisageables : la modification des cellules du patient *ex vivo*, ou l'administration du traitement directement au patient.

Dans le cas de la modification des cellules du patient *ex vivo*, on prélève tout d'abord les cellules du patient que l'on souhaite modifier génétiquement. Par exemple, dans le cas d'une maladie génétique qui touche les cellules sanguines, on va choisir de modifier les cellules souches qui fabriquent le sang, les **cellules souches hématopoïétiques**. Après prélèvement des cellules, on applique le vecteur viral contenant le gène réparateur sur ces cellules, et après une culture de quelques jours, ces cellules sont injectées au patient par une simple perfusion dans la veine du pli du coude. Les cellules ainsi réparées vont proliférer et se répandre dans le

sang du patient et contribuer à une correction de la maladie. L'avantage de cette approche est que l'on ne modifie, par thérapie génique, qu'une population de cellule bien précise, celle qui a été prélevée puis réinjectée. Cette technique est un concentré de technologie, mélangeant à la fois thérapie cellulaire et thérapie génique ! Mais il n'est pas toujours facile de prélever les cellules qu'il faut corriger comme par exemple les cellules du cœur, du cerveau ou du poumon !

L'alternative est d'injecter le virus ou le vecteur non viral directement dans un organe, in vivo. C'est une procédure plus simple, mais dans ce cas-là la dissémination du gène est moins maîtrisée : où va le gène, dans quelles cellules, etc.?

4.1.6 Ne pas confondre thérapie génique et OGM !

La fabrication d'organismes génétiquement modifiés (« OGM ») suppose la modification définitive du patrimoine génétique de tout l'organisme (l'intégralité d'une plante ou d'un animal). Dans le cas de la thérapie génique, ces deux conditions ne sont pas remplies car la modification ne touche qu'une partie des cellules. Pour certains vecteurs, les modifications peuvent être même être transitoires.

Cependant, si au cours du traitement par thérapie génique les cellules reproductrices (« les cellules germinales ») du patient étaient involontairement modifiées génétiquement, ses futurs enfants seraient alors porteurs de la modification génétique ! Ils seraient alors génétiquement modifiés ! C'est pourquoi une exigence essentielle d'un traitement par thérapie génique est l'absence de toute modification des cellules reproductrices du patient.

Comme les vecteurs viraux ont potentiellement une action radicale sur des cellules, il faut les manier avec précaution et éviter leur dissémination dans l'environnement. Pour cela, les vecteurs viraux sont fabriqués dans des pièces confinées – appelés laboratoires L3 - dont les déchets et l'air sortant sont décontaminés : les déchets sont stérilisés à la chaleur et l'air est filtré. Ainsi, les virus produits ne s'échappent pas par la voie des airs. Et le jour de l'injection au patient, celui-ci est en général – cela dépend de la thérapie génique utilisée – confiné dans une pièce dont les déchets et l'air sont également décontaminés, et le patient ne sort de cette enceinte de protection que plusieurs jours après. Ces précautions évitent efficacement la dispersion de virus transportant des gènes humains.

4.2 Exemples d'applications

La thérapie génique n'a pas encore atteint le statut d'une médecine de routine. Aucun traitement par thérapie génique n'est encore incontournable. Des succès ont été rapportés, mais des tests sont encore nécessaires pour permettre de trouver les bonnes maladies à soigner, les bons vecteurs et les bonnes stratégies. Les patients qui bénéficient aujourd'hui de la thérapie génique sont traités uniquement dans le cadre d'essais cliniques. Quelques essais remarquables et leurs résultats sont rapportés ci-dessous.

4.2.1. Essais cliniques

Plusieurs succès récents de la thérapie génique ont montré que cette discipline est en plein essor et ont rappelé que la France est un des pays leaders dans ce domaine. Ceci grâce aux associations françaises qui ont particulièrement soutenu les recherches expérimentales puis des essais cliniques qui concernaient des pathologies génétiques souvent rares, dites « orphelines » et qui ne bénéficient pas de l'intérêt des industriels.

Depuis les premiers essais cliniques il y a environ 20 ans, plus de 1500 essais cliniques de thérapie génique ont déjà eu lieu depuis 20 ans. Actuellement, environ 100 nouveaux essais de thérapie génique démarrent dans le monde chaque année (Figure 8).

Comme pour la thérapie cellulaire, le succès d'un traitement de thérapie génique nécessite de définir :

- la pathologie candidate
- pour les maladies génétiques : le gène atteint qui doit être corrigé
- les cellules malades à cibler
- le vecteur le mieux adapté
- la stratégie de modification des cellules adéquate: *ex vivo* ou *in vivo* (cf. 4.1.5)
- les critères de sécurité
- les critères de succès : pourcentage de correction des cellules d'un organe, capacité à assurer la fonction qui faisait défaut, persistance dans le temps des cellules corrigées

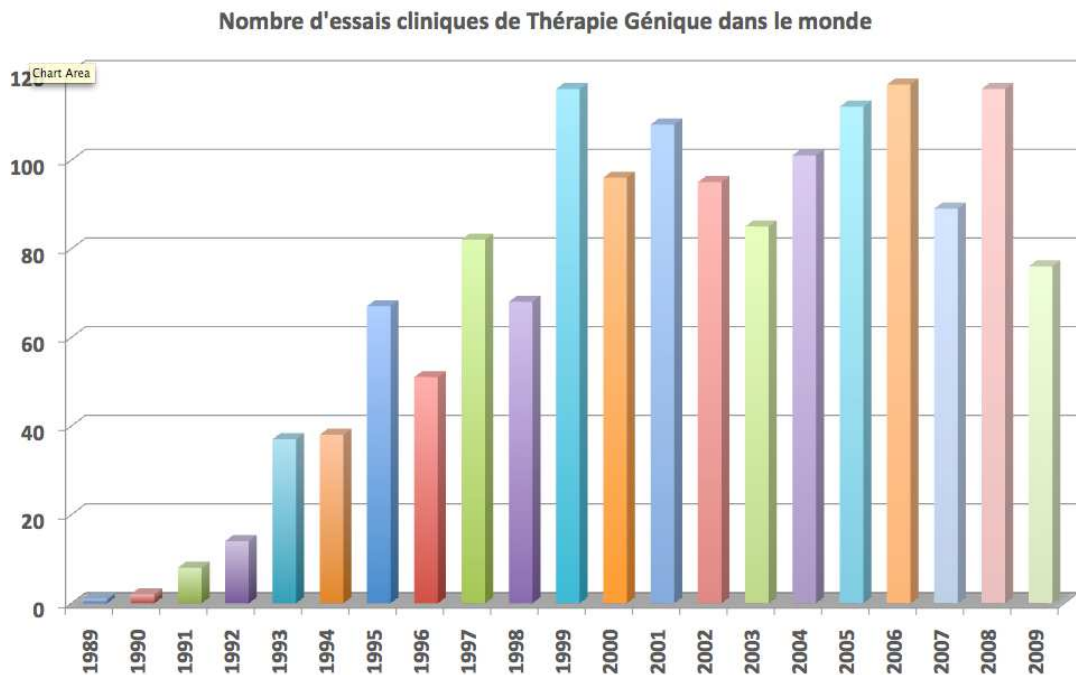


Figure 8 : Essais cliniques de thérapie génique par année depuis 1989.

4.2.2. Corriger les erreurs de la nature : les maladies génétiques

Les maladies génétiques héréditaires ont été parmi les premières maladies candidates pour une thérapie génique, selon la logique suivante : une maladie = un gène muté = un gène médicament.

Un des premiers succès notables fut le traitement des « bébés bulle » par une équipe française. Les enfants bulle sont des enfants dépourvus de système immunitaire. Ils n'arrivent donc pas à se défendre contre les infections car leurs globules blancs sont déficients. La seule possibilité de survie de ces enfants est de les protéger contre les virus, bactéries et moisissures en les maintenant dans des espaces clos et stériles, isolés du monde extérieur (« bulle ») à l'hôpital. En effet, des infections bénignes pour les humains en bonne santé peuvent se révéler mortelles pour ces enfants. Il existe de nombreuses pathologies se traduisant par des déficits immunitaires sévères (« enfants bulle »), chaque forme correspondant à un gène muté particulier. La forme correspondant à la mutation du gène IL2RG est appelée « déficit immunitaire combiné sévère (DICS) lié au chromosome X ». L'équipe des Pr. Marina Cavazzana-Calvo et Alain Fischer de l'hôpital Necker-Enfants Malades à Paris a mené il y a 10 ans un essai clinique pour corriger cette

mutation⁹. Dans cet essai, certaines cellules du sang (et plus précisément les *cellules souches hématopoïétiques*) ont été collectées et mises en culture *in vitro*, chez ces enfants âgés d'environ 1 an. Ces cellules ont alors été complémenté par une copie normale du gène IL2RG grâce à l'utilisation d'un vecteur rétro viral de souris dans lequel le gène IL2RG normal était inséré (correction *ex vivo*). Grâce à ce vecteur, le gène IL2RG normal a été intégré dans l'ADN des cellules en culture, ce qui les a corrigé. Ensuite ces cellules ont été réinjectées au bébé par simple perfusion. De manière spectaculaire, les cellule souches hématopoïétiques réparées ont commencé à fabriquer les globules blancs qui faisaient défaut. Dans les semaines qui ont suivi le traitement, les enfants ont vu un système immunitaire en état de fonctionnement apparaître. Grâce à ces nouveaux globules blancs, les enfants ont pu sortir de leur bulle et retourner chez eux vivre une vie normale. Avec 10 ans de recul, sur les 9 patients qui ont participé à cet essai clinique, 8 sont vivants, à domicile et ont suivi une scolarité normale. C'est le premier essai clinique dans lequel une maladie génétique héréditaire est corrigée définitivement et le devenir des patients est radicalement modifié.

Cependant, un événement indésirable sévère est apparu chez 4 des 9 enfants, entraînant le décès de l'un d'entre eux : une leucémie aiguë. Ces leucémies sont directement dues à la thérapie génique, par insertion du gène normal dans l'ADN de l'enfant, à côté d'un gène favorisant le cancer, qui a induit la prolifération incontrôlée des cellules sanguines et donc une leucémie. Trois des 4 enfants ayant développé une leucémie ont pu être guéris de la leucémie par chimiothérapie. De nouveaux essais sont prévus, mais le vecteur viral sera modifié pour minimiser le risque de leucémie. Cet essai clinique illustre donc très bien : (i) le potentiel curatif des thérapies géniques, mais aussi (ii) le danger des thérapie nouvelles, et la difficile balance entre les bénéfices et les risques (voir 2.6).

D'autres essais ont aussi récemment montré l'efficacité de la thérapie génique tel que le traitement de l'adrenoleucodystrophie, une mutation dans le gène ABCD1 qui se traduit par des troubles nerveux sévères. Trois patients atteints de cette pathologie ont été traités par une version « domestiquée » du virus HIV et qui véhicule une version normale du gène ABCD1.

⁹ Marina Cavazzana-Calvo, Salima Hacein-Bey-Abina, Alain Fischer. Dix ans de thérapie génique : réflexions. *Medecine Science*. 2010 Feb;26(2):115-8.

D'autres maladies génétiques des cellules sanguines, une maladie de la peau (épidermolyse cutanée), une forme héréditaire de maladie de la rétine, etc. ont été traitées par thérapie génique.

4.2.3. Une technique particulière : le saut d'exon

Dans certaines maladies génétiques, le gène qui est responsable de la pathologie est trop grand pour qu'il puisse être incorporé dans les vecteurs cités dans le chapitre 4.1.5. C'est le cas par exemple de la dystrophie de Duchenne. Cette pathologie est due à des mutations du gène de la dystrophine qui code pour une protéine essentielle à la formation de la cellule musculaire. Dans le cas de la dystrophie de Duchenne, la mutation de la dystrophine se traduit par une disparition progressive des cellules musculaires du patient. Or le gène de la dystrophine est extrêmement long et il est totalement impossible de l'introduire dans une cellule avec les techniques actuelle.

L'équipe d'Olivier Danos du Généthon à Evry a développé une technique originale qui permet de réparer le gène endommagé par une technique intitulée « saut d'exon ». Cette technique introduit dans les cellules pathologiques à l'aide d'un vecteur viral basé sur le virus AAV (voir chapitre 4.1.5) un petit morceau d'ARN qui va perturber le processus par lequel l'ADN est transformé en protéine de telle manière que la partie muté est esquivée (« sautée ») tout en permettant la synthèse d'une dystrophine réparée et fonctionnelle. La technique a été validée chez un modèle de souris de la pathologie et ces résultats ouvrent la porte à des applications à l'homme.

Dans la technique du saut d'exon, le gène n'est pas réparé mais c'est la lecture de l'ADN qui est corrigée pour aboutir à une protéine corrigée. Une autre approche serait de pouvoir réparer le gène endommagé, sans apporter une copie neuve. Cette voie est encore balbutiante, mais sa réalisation pourrait alors aboutir à une véritable **chirurgie du gène**.

4.2.4. Autres exemples : les maladies fréquentes et chroniques

Mais la thérapie génique ne s'adresse pas qu'aux maladies rares. Les maladies coronariennes qui touchent les vaisseaux du cœur, ou encore les maladies des vaisseaux des jambes, qui sont des maladies chroniques sévères et fréquentes pourraient également bénéficier de cette thérapie. L'idée est de faire pénétrer dans les cellules des vaisseaux malades le gène VEGF qui est un facteur de croissance

pour les vaisseaux. Sa fabrication à l'intérieur des vaisseaux malades pourrait réparer ceux-ci et des essais cliniques sont en cours.

Un autre exemple est le traitement de la maladie de Parkinson. Une série de patients a bénéficié de l'injection dans la partie atteinte de leur cerveau d'un virus (adeno associated virus, AAV) transportant le gène GAD qui est bénéfique pour les cellules malades dans la maladie de Parkinson, c'est à dire les neurones « dopaminergiques ». Trois mois après cette injection, les patients étaient améliorés, et cette amélioration a duré au moins 12 mois. Ces résultats ont été rapportés en 2007.

4.2.5. Peut-on traiter le cancer par thérapie génique ?

Comme nous l'avons évoqué plus haut, le cancer est une maladie génétique acquise. L'idée d'intervenir dans le cours de cette maladie en manipulant les gènes par thérapie génique paraît très séduisante. Aussi, de très nombreux essais thérapeutiques ont testé différentes stratégies de thérapie génique dans le cancer. Par exemple, le gène P53 est un gène qui bloque normalement la croissance des tumeurs et qui est muté dans certains cancers. Lorsque l'on remet la forme normale de P53 dans les cellules tumorales, celles-ci meurent. Des adénovirus (« virus du rhume ») modifiés pour transporter le gène P53 normal ont été injectés dans la tumeur de patients atteints de cancers de la tête et du cou. En conjonction avec la chimiothérapie et la radiothérapie, des réductions de volume tumoral ont été rapportées dans certains sous-groupes de patients. Des améliorations restent cependant à apporter, en particulier pour rendre le vecteur moins immunogène. En effet, nous sommes tous immunisés contre le rhume, et le système immunitaire ne fait pas la différence entre le virus sauvage du rhume et celui qui a été domestiqué pour servir la thérapie génique. Dans les deux cas, le système immunitaire est capable de détruire le virus. Dans le cas de la thérapie génique, c'est malheureux car le virus est détruit avant qu'il ait pu agir dans sa lutte contre la tumeur. Cette réaction immunitaire empêche également toute utilisation ultérieure de ce traitement pour le patient.

D'autres approches ont été testées ou sont en cours en phase d'essai, telle que des gènes pouvant bloquer la formation des vaisseaux sanguins dans la tumeur, ou l'injection d'autres formes de gène suicide, etc.

Mais malgré certains succès, l'approche par thérapie génique dans le cancer s'est révélée décevante. D'une part parce qu'il s'avère que le cancer est une maladie génétique très complexe, qui touche de nombreux gènes simultanément et qui est donc difficile à traiter par thérapie génique. Et d'autre part parce qu'il suffit que quelques cellules aient été épargnées par la thérapie génique pour que la tumeur redémarre. Or une des faiblesses de la thérapie génique est qu'il est difficile de toucher 100% des cellules d'une tumeur par les vecteurs actuellement utilisés.

4.2.6. La thérapie génique comme vaccin !

Une application potentiellement très importante de la thérapie génique est la vaccination. En effet, pour vacciner un patient, il faut injecter un morceau de la bactérie ou du virus, par exemple sous forme d'une protéine, contre lequel on souhaite vacciner le patient. Une alternative au vaccin classique serait d'injecter, par exemple dans le muscle, le gène qui code pour une protéine de la bactérie ou du virus. La cellule musculaire du patient se mettrait alors à produire la protéine de l'agent infectieux, c'est à dire le vaccin. Le patient fabrique lui-même son vaccin ! Cette technique est appelée la vaccination génétique ou vaccination par ADN. Comme les cellules du muscle ne se renouvellent que très peu, elles conserveraient longtemps le gène du vaccin et produiraient longtemps la protéine du vaccin. Les avantages sont d'une part le coût qui serait plus bas, et d'autre part une meilleure efficacité car les cellules musculaires produiraient la protéine vaccinale pendant un temps prolongé (et les rappels ne seraient plus nécessaires !). En revanche, il faudra s'assurer de l'absence de risque de modification de l'ADN du patient avant d'envisager une utilisation à grande échelle de ce type de vaccin. A noter : l'ADN ne serait pas conditionné dans un vecteur viral ou non, mais utilisé tel quel : on parle d'ADN nu. Cette recherche est activement menée actuellement, notamment par les fabricants de vaccins.

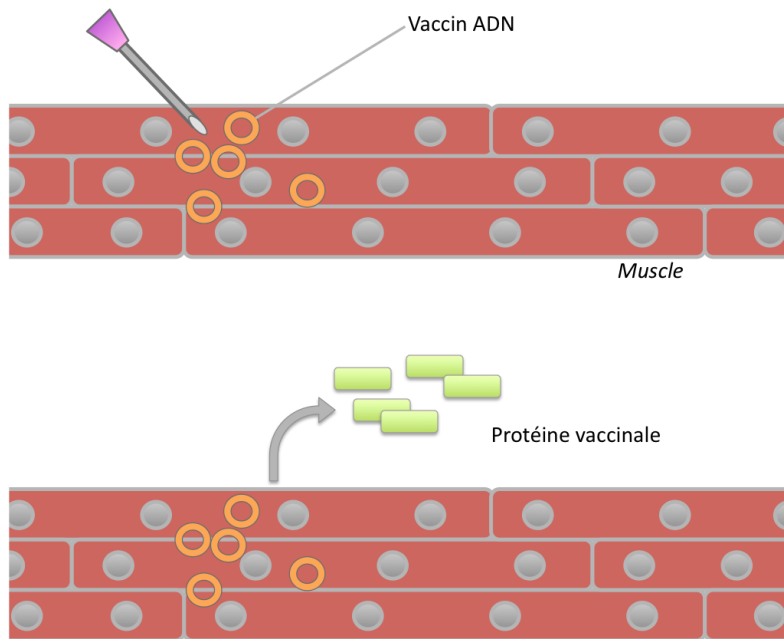


Figure 9 : Vaccination par ADN : l'injection d'ADN nu dans le muscle résulte en la synthèse d'une protéine correspondant à cet ADN et ayant des propriétés vaccinales.

4.2.7. La thérapie génique s'attaque au SIDA

La vaccination est un traitement préventif contre les infections. Mais pour certaines maladies infectieuses, un traitement curatif peut également être envisagé par thérapie génique. Un exemple prometteur est celui des patients atteints du virus HIV (qui provoque le SIDA). Le virus HIV se reproduit principalement dans certaines cellules du sang, les lymphocytes T4 qui sont essentiels pour les défenses immunitaires. En se reproduisant, le virus HIV détruit les lymphocytes T4 et cette destruction entraîne un déficit immunitaire qui peut être fatal. La stratégie envisagée est de modifier les lymphocytes T4 afin de les rendre résistants à l'infection. A cette fin on prélève des cellules sanguines du patient, en particulier les cellules souches hématopoïétiques, et par thérapie génique on modifie les cellules sanguines en y intégrant un gène qui rend ces cellules insensibles au virus (plusieurs gènes sont possibles et ont été testés avec succès *in vitro*). Puis on réinjecte ces cellules sanguines modifiées au patient. Les cellules souches hématopoïétiques modifiées fabriquent alors des lymphocytes T4 résistants au virus qui survivent alors que les cellules non modifiées sont détruites par le virus. Des essais chez l'animal, et récemment un essai clinique chez l'homme ont été publiés et sont très encourageants.

Complément d'information – ... le dopage par thérapie génique !

Par rapport aux pathologies qui viennent d'être citées, le dopage est une activité assez vaine et anecdotique. Il est malgré tout intéressant de noter que la thérapie génique pourrait être le dopage ultime. L'injection de gènes favorisant l'endurance ou le développement des muscles, tels que le gène PPAR-gamma, ou encore le gène EPO qui augmente le nombre de globules rouges du sang, pourraient très significativement améliorer les performances des sportifs. Et comme les cellules seraient modifiées avec des copies normales des gènes, les protéines synthétisées seraient identiques aux protéines normales : le dopage serait indétectable ! Des voix affirment que ce type de dopage a déjà commencé. Mais comme cela se fait bien évidemment en dehors de tout essai clinique et qu'il s'agit d'un dopage théoriquement indétectable, il est difficile de distinguer la suspicion de la réalité !

4.2.8. Les contraintes

Les contraintes qui freinent le développement des thérapies géniques sont multiples.

Elles sont d'abord techniques et scientifiques, car si l'idée de la thérapie par les gènes est simple, elle s'est heurtée à des difficultés techniques qui avaient été initialement sous-estimées. Cela explique le délai qui s'est écoulé entre les années 70 où l'on a commencé à comprendre le fonctionnement des gènes et imaginé comment on pouvait les modifier pour guérir les maladies génétiques, et les années 2000 avec les premiers résultats significatifs de thérapie génique.

Les contraintes sont également une question de sécurité, avec plusieurs écueils à éviter : la modification des cellules reproductrices (voir 4.1.6), le risque de cancers secondaires (les leucémies apparues après thérapie génique des enfants bulle sont une illustration de ce risque, voir 4.2.2), ainsi que d'autres risques comme la réaction du système immunitaire face au vecteur viral (voir 4.2.4). Un point important pour la sécurité est que les vecteurs viraux soient fabriqués et manipulés uniquement dans des environnements très contrôlés (voir 4.1.6).

Enfin, une autre contrainte est le financement de la recherche et des essais cliniques. Dans le monde du médicament, les grandes industries pharmaceutiques financent une grande partie de la recherche. Mais dans le monde de la thérapie génique, les grandes entreprises pharmaceutiques sont restées très frileuses : soit qu'elles ne croyaient pas au succès de ces approches, soit parce que cela touche

souvent des maladies orphelines concernant très peu de patients – les maladies génétiques héréditaires, soit parce que c'est moins facile à breveter que les molécules chimiques.

4.2.9. Le rôle des associations

De fait, le rôle des associations dans la recherche sur la thérapie génique et la transposition des résultats de cette recherche en essais cliniques est essentiel. Elles jouent un rôle pour :

- le financement de la recherche, y compris le développement et la production des nouveaux vecteurs, par la promotion et la collecte des dons pour la recherche
- la participation aux instances qui encadrent ces pratiques
- la conception des protocoles cliniques
- la mise à disposition du matériel biologique pour la recherche
- le recrutement des patients
- la sensibilisation des patients à ces thérapeutiques
- la communication entre chercheurs et patients

4.3 Conclusions

La thérapie génique a peut-être généré plus de promesses que de résultats, mais les succès récents illustrent bien tout le potentiel de cette technique médicale. Si les résultats des plus de 1500 essais cliniques restent globalement mitigés, c'est peut-être une fois de plus parce que les chercheurs et le public ont fait une mauvaise estimation du temps nécessaire pour résoudre tous les problèmes scientifiques, technologiques et de sécurité avant d'arriver à des thérapeutiques efficaces et sûres. Après 20 ans d'essais thérapeutiques, la thérapie génique devient une technique médicale parmi les autres, avec des contraintes très spécifiques mais aussi des potentialités uniques se traduisant par des résultats spectaculaires.