

Chapitre II : Types de la thérapie génique

1- Historique

La thérapie génique a été appliquée pour la première fois à l'homme en 1989, aux États-Unis, mais c'est en 1990 seulement que la première expérience à visée véritablement thérapeutique a eu lieu, dans le même pays, au bénéfice d'un enfant atteint d'une maladie héréditaire rarissime, le déficit en adénosine désaminase. Peu après, cette nouvelle méthode gagne. Plus de 80 % des recherches menées actuellement concernent le traitement du cancer. Les tentatives de thérapie génique de maladies héréditaires sont moins nombreuses

2- Indications

La thérapie génique n'a pas d'indications, au sens habituel du terme, puisqu'elle n'est encore qu'au début de sa phase expérimentale : un médecin qui ne participe pas à un travail de recherche ne peut proposer à ses patients de les soigner par thérapie génique. On peut cependant citer les maladies qui ont donné lieu à des expériences thérapeutiques chez l'homme ou qui semblent sur le point d'en faire l'objet :

- maladies héréditaires (déficit en adénosine désaminase, hémophilie, hypercholestérolémie familiale, mucoviscidose),
- cancers (leucémie, mélanome malin, cancer des bronches, du cerveau, du côlon, de l'ovaire, du rein, du sein),
- maladies infectieuses (hépatite virale grave, sida),
- maladie de Parkinson etc.

Des essais sont également engagés de stimulation du développement du circuit vasculaire par thérapie génique, ceci afin de contrebalancer les effets ischémiques de l'athérosclérose coronaire sur le myocarde. D'autres tentatives sont menées dans le traitement de certaines affections hématologiques touchant les cellules circulantes, ainsi que dans celui de certains déficits immunitaires chez l'enfant.

3- Différents types de thérapie génique

La thérapie génique utilise un gène qu'elle introduit dans des cellules du malade. Selon la nature des cellules touchées, on distingue deux méthodes:

3-1 La thérapie génique germinale (thérapie génique sexuelle)

Consisterait à appliquer la thérapie génique à un embryon, au stade où celui-ci est formé d'un amas de cellules, ou aux cellules germinales (ovules, spermatozoïdes) d'un adulte.

Le gène introduit serait alors transmis à toutes les cellules filles des premières cellules embryonnaires, c'est-à-dire à toutes les cellules du futur individu : il y aurait donc modification du patrimoine génétique de l'espèce humaine. De plus, les cellules germinales du futur individu étant touchées comme les autres, le nouveau patrimoine serait transmis héréditairement à toute sa descendance.

Une telle approche thérapeutique viole le principe qui veut qu'on ne touche jamais au patrimoine héréditaire d'un individu et est donc formellement interdite, de peur qu'elle ne soit progressivement utilisée pour des indications non justifiées (par exemple pour corriger des défauts non invalidants mais simplement disgracieux), puis à des fins d'eugénisme.

3-2 La thérapie génique somatique

Toutes les cellules du corps, à l'exception des cellules germinales ou sexuelles, sont des cellules somatiques. La thérapie génique somatique consiste à introduire les gènes exclusivement dans ces cellules somatiques. C'est à cette technique que se limite actuellement le champ d'activité et de recherche en thérapie génique.

La thérapie génique somatique repose sur le fait que, dans l'organisme, chaque cellule est spécialisée et ne possède que quelques fonctions qui lui sont propres : ainsi, une cellule du foie peut éliminer certaines substances toxiques (produites par l'organisme ou d'origine alimentaire, comme l'alcool) ou fabriquer de l'albumine mais est incapable de fabriquer des anticorps (ceux-ci étant exclusivement fabriqués par les lymphocytes).

Pour soigner une maladie héréditaire, il n'est donc pas nécessaire de corriger le défaut génique dans toutes les cellules de l'organisme mais simplement dans celles des organes touchés : ainsi, en cas de myopathie, maladie congénitale résultant d'une altération des fibres musculaires, la correction du défaut n'est nécessaire que dans les muscles.

4- Technique d la thérapie génique somatique

Dans la pratique, la technique à employer dépend entièrement de l'organe (ou des organes) en cause. Plus il est difficile d'accès (comme par exemple le cerveau), plus la thérapie sera techniquement difficile.

Le cas le plus simple est celui où le défaut se manifeste dans le sang, comme cela se produit dans l'hémophilie, maladie caractérisée par l'absence d'une protéine (le facteur VIII) qui participe au mécanisme de la coagulation. Il suffit alors d'introduire le bon gène, produit en laboratoire, soit dans une cellule du sang de très longue durée de vie (lymphocyte, par exemple), soit dans les cellules qui constituent les parois des vaisseaux. Les cellules qui

auront reçu le bon gène liront l'information qu'il porte, fabriqueront en conséquence la protéine manquante et la rejetteront dans le sang : le défaut sera ainsi corrigé.

Le problème est plus complexe lorsque le défaut est situé dans une partie très difficilement accessible du corps. Dans le cas de la myopathie, le bon gène doit être introduit dans une grande proportion des cellules musculaires (au moins 20 % dans la myopathie de Duchenne, par exemple). Dans quelques cas particuliers, cependant, la modification d'un très petit nombre de cellules est suffisante, par exemple lors de certains déficits immunitaires de l'enfant, pour lesquels la manipulation génétique est amplifiée par la prolifération des quelques cellules auxquelles la thérapie génique a été appliquée.

La nécessité d'introduire le gène favorable dans un grand nombre de cellules constitue néanmoins dans la plupart des cas l'une des difficultés principales de la thérapie génique. À cette fin, il est indispensable de confier le gène à un vecteur, élément capable de l'apporter à toutes les cellules qui en ont besoin.

5- Limites de la thérapie génique

Il est actuellement difficile de parler des résultats de la thérapie génique, puisque celle-ci n'est encore qu'en phase expérimentale. Même si l'on connaissait un pourcentage global d'efficacité, il serait seulement indicatif et n'aurait aucune valeur statistique, étant donné le nombre infime de malades traités. On peut néanmoins indiquer que certaines expériences ont été interrompues à cause d'effets indésirables, et que l'on parle pour l'instant, pour les expériences en cours ou terminées, davantage d'amélioration des symptômes que de guérison.

Même si la thérapie génique somatique en est encore à un stade expérimental, on ne s'attend pas qu'elle devienne un moyen thérapeutique efficace. Les problèmes techniques qui se posent comprennent, entre autres, la méthode d'insertion, l'accessibilité au tissu, et la réglementation du produit génique (la quantité à produire, comment désactiver l'expression du gène, etc.).

6- Le clonage

Le clonage est la production d'un organisme possédant exactement la même constitution génétique qu'un autre organisme, vivant ou mort. Ce phénomène se produit couramment dans la nature. L'exemple le plus fréquent de clonage est celui de **jumeaux identiques**. Ces derniers sont en effet le résultat de la division d'un embryon en deux peu de temps après la fertilisation, ce qui constitue un événement assez rare. En théorie, un nombre indéfini de clones peuvent être produits de cette manière. Un autre exemple de clonage naturel est la

reproduction asexuée. De nombreux organismes, comme les unicellulaires, se reproduisent simplement en se divisant en deux et d'autres, comme les végétaux, s'autofécondent.

Le clonage artificiel est un produit de la biotechnologie. En 1997, les chercheurs ont cloné un mouton et en 1999, ont annoncé le clonage de bovins. Au début, les scientifiques ont pensé que le clonage ne peut être effectué que des femelles car ils ont corroyé que seules les cellules des tissus reproducteurs des femelles pouvaient être utilisées. Par la suite, ils ont toutefois démontré qu'il est également possible de cloner des mâles. En effet, ils ont réussi à cloner des souris mâles en utilisant des cellules de leur queue.

Le processus de clonage actuel s'effectue en retirant le noyau d'une cellule et en le remplaçant par le noyau d'une cellule de l'animal à cloner. L'œuf est ainsi forcé à se comporter comme s'il était fertilisé et à poursuivre son développement comme embryon. On appelle ce processus **transfert de noyau d'une cellule somatique**, mais à vrai dire, il ne produit pas un clone identique. En effet, certaines informations génétiques sont contenues dans des organites que l'on appelle mitochondries et qui sont situées à l'extérieur du noyau. Au moment du transfert du noyau d'une cellule somatique, la cellule dont on a retiré le noyau conserve ses propres mitochondries.

Le taux de réussite des techniques de clonage est très bas. Seuls 1 à 2 % des embryons survivent et naissent, et bon nombre des descendants n'atteignent jamais l'âge adulte. Malgré les faibles chances de réussite, les scientifiques croient au potentiel du clonage pour la recherche médicale et le secteur pharmaceutique. Pour poursuivre la recherche médicale, il est ainsi possible de créer des animaux comportant des mutations génétiques précises qui imitent les maladies humaines. Les animaux qui contiennent la mutation voulue sont ensuite clonés, ce qui évite d'avoir à recommencer la modification. Les questions morales soulevées par une telle approche sont manifestes. Le secteur pharmaceutique envisage une utilisation similaire de ces techniques génétiques. Des animaux comme les chèvres et les bovins peuvent être génétiquement modifiés puis clonés; ceux-ci contiendraient le codage génétique d'une protéine recherchée. On pourrait faire en sorte que la protéine se manifeste dans le lait de l'animal d'où elle serait simplement extraite.