**Chapitre 5 : Risques et problèmes liés à la thérapie génique**

**Introduction**

Avant que la thérapie génique puisse devenir un traitement permanent pour une condition, l'ADN thérapeutique introduit dans les cellules cibles doit rester fonctionnel et les cellules contenant l'ADN thérapeutique doivent être stables. Les problèmes liés à l'intégration de l'ADN thérapeutique dans le génome nucléaire et la nature à division rapide de nombreuses cellules empêchent d'obtenir des avantages à long terme. Les patients nécessitent plusieurs traitements.

1. **Risques de la thérapie génique**

Si la thérapie génique est très prometteuse, elle présente également des risques importants. Il est tout aussi crucial de comprendre ces risques que les avantages potentiels.

* 1. **Les risques de la thérapie génique**

Il s'agit notamment des dangers potentiels pour la santé tels que les réactions immunitaires indésirables, les infections et la possibilité que les gènes nouvellement insérés se comportent de manière erratique. Ils pourraient même augmenter la probabilité de développer un cancer, dans certaines conditions. Ces risques, bien qu'ils représentent un défi, ouvrent également la voie à de nouvelles recherches et à des améliorations technologiques. Il est important de noter que les scientifiques développent constamment de nouvelles techniques pour rendre la thérapie génique plus sûre et plus efficace. Des mesures sont prises pour concevoir de meilleurs vecteurs, améliorer les méthodes d'administration des gènes et s'assurer qu'ils ciblent des cellules spécifiques. Ces progrès pourraient potentiellement élargir le champ d'application de la thérapie génique au-delà du traitement des maladies, en ouvrant des voies pour prévenir les maladies avant même qu'elles ne se déclarent.

* + 1. **Réaction immunitaire indésirable**

Le système immunitaire du corps peut reconnaître les vecteurs nouvellement introduits comme des envahisseurs étrangers et monter une attaque. Cela peut entraîner une inflammation et d'autres problèmes de santé. Un exemple grave est celui d'un cas survenu à la fin des années 1990, lorsqu'un jeune patient soumis à une thérapie génique pour une maladie métabolique héréditaire a subi une grave réaction immunitaire qui a entraîné sa mort prématurée.

* + 1. **Infection par le virus vecteur**

Bien que les vecteurs soient conçus pour être exempts de maladies, il est possible qu'ils reviennent à leur état pathologique d'origine. Dans ce cas, le patient peut souffrir de la maladie que le vecteur était censé provoquer à l'origine.

* + 1. **Gènes insérés qui se comportent mal**

Les gènes intrus peuvent s'insérer à des endroits non désirés de l'ADN, ce qui perturbe le fonctionnement normal des gènes et peut provoquer un cancer. On en trouve un exemple dans les premiers essais de thérapie génique pour le SCID (Severe Combined Immunodeficiency - déficit immunitaire combiné sévère). Bien que la thérapie ait corrigé le trouble, elle a activé par inadvertance des oncogènes, provoquant une leucémie chez certains patients.

* + 1. **Avantages à court terme**

Comme les cellules du corps se divisent et se remplacent naturellement, les avantages de la thérapie génique pourraient n'être que temporaires. Cela pourrait nécessiter des thérapies répétées, ce qui augmenterait les risques potentiels et le fardeau des patients.

* + 1. **Préoccupations éthiques**

La thérapie génique dans les cellules reproductrices, ou thérapie génique germinale, peut influencer les générations futures. Cela soulève d'importantes questions éthiques, notamment en ce qui concerne l'utilisation abusive potentielle et les risques d'initier des changements qui ne pourront pas être annulés dans les générations futures.

1. **Facteurs de risque spécifiques à la thérapie génique**

En matière de thérapie génique, certains patients présentent des facteurs de risque plus élevés que d'autres. C'est souvent l'intersection de ces facteurs de risque avec la procédure globale qui fait grimper les enchères pour certaines personnes.

**2-1 Les problèmes de santé sous-jacents**

Les patients dont l'état de santé général est fragile ou ceux qui souffrent de plusieurs maladies peuvent être confrontés à des risques accrus en matière de thérapie génique.

**2-2 L'âge**

Les patients plus âgés et plus jeunes peuvent présenter des risques particuliers en raison de leur âge. Alors que les patients plus âgés peuvent avoir un système immunitaire affaibli, les enfants en bas âge ont un système immunitaire encore en développement.

**2-3 Prédispositions génétiques**

Certaines prédispositions génétiques à des conditions spécifiques peuvent également constituer une forme de facteur de risque pour la thérapie génique.

1. **Comparaison : Avantages et risques de la thérapie génique**

Une évaluation des avantages et des risques de la thérapie génique est essentielle pour élaborer des stratégies fructueuses.

**3-1 Avantages**

La thérapie génique permet de corriger les gènes défectueux responsables de troubles et de maladies génétiques, y compris le cancer. Au-delà de la simple prise en charge des symptômes, elle recherche la cause génétique profonde d'une maladie, ce qui peut permettre une guérison unique et à vie. Par exemple, **Luxturna** est un produit de thérapie génique approuvé par la FDA qui cible un type spécifique de maladie héréditaire de la rétine causée par des mutations dans un gène. En délivrant une version corrigée du gène directement aux cellules de la rétine, il restaure la vision ou ralentit la progression de la perte de vision.

* 1. **Risques**

Du côté des inconvénients, les facteurs dont nous avons parlé précédemment, tels que les réactions immunitaires, les effets hors cible, la réversion du virus vecteur, les effets de courte durée et les préoccupations éthiques, ajoutent une couche importante de complexité. Un exemple tristement célèbre est celui de l'essai de 1999 dont nous avons parlé plus haut - malheureusement, le système immunitaire du patient a réagi violemment contre le vecteur viral utilisé dans le traitement génétique, ce qui a entraîné sa mort. Cet événement tragique a réaffirmé la nature volatile des risques liés à la thérapie génique.

Même s'il existe des risques, les avantages potentiels de la thérapie génique continuent d'alimenter des recherches approfondies dans ce domaine. Grâce à une combinaison de réglementation, de transparence et de progrès scientifiques, l'objectif est de continuer à libérer le potentiel de transformation de la thérapie génique tout en gérant et en minimisant les risques qui y sont associés. Mais n'oublie jamais qu'il s'agit d'un processus continu et que la compréhension de ces avantages et de ces risques continue d'évoluer.

1. **Approfondir les risques de la thérapie génique**

À mesure que on progresse dans la connaissance de la thérapie génique, il est essentiel de mieux comprendre les risques qui y sont associés. Comprendre ces risques permet d'accélérer les efforts de la science et de la technologie pour gérer, voire éliminé, les risques associés à la thérapie génique.

* **Exemples de cas très médiatisés et de risques liés à la thérapie génique**

Une compréhension globale des risques associés à la thérapie génique peut être obtenue en étudiant des cas très médiatisés où les choses ont mal tourné. Ces exemples offrent non seulement une vision de ce qui pourrait mal tourner au cours d'une thérapie génique, mais aussi des stratégies d'atténuation potentielles. Cette richesse d'expérience fournit des indications précieuses sur l'interaction complexe des facteurs qui soulignent les risques.

**Jesse Gelsinger**, un patient de 18 ans, est décédé en 1999 au cours d'un essai clinique de thérapie génique par adénovirus à l'université de Pennsylvanie. Il souffrait d'un déficit en ornithine transcarbamylase, une maladie métabolique. Alors que l'on s'attendait à ce que Gelsinger présente une légère réaction immunitaire au vecteur adénovirus utilisé, sa réaction a été violente et rapide, entraînant la défaillance de plusieurs organes et finalement la mort. Ce triste incident a en effet constitué un revers pour la thérapie génique et a braqué les projecteurs sur les risques potentiels qu'elle comporte.

**Enfants atteints de déficit immunitaire combiné sévère (DICS)** : Un certain nombre d'enfants atteints de SCID ont participé aux essais de thérapie génique en 2002. Bien que le traitement ait été couronné de succès et qu'il ait permis aux enfants de ne plus vivre dans une bulle, il a eu des conséquences à long terme. Quelques années après le traitement, certains de ces enfants ont développé une leucémie car le vecteur utilisé pour la thérapie avait déclenché la suractivation d'un oncogène. Il s'agit d'un effet indésirable grave qui a entraîné la mort de certains enfants, soulignant ainsi les risques potentiels à long terme associés à la thérapie génique.

1. **Moyens de limiter les risques de la thérapie génique**

S'il est clair que les risques associés à la thérapie génique sont vastes et complexes, et que certains sont même mortels, les scientifiques du monde entier travaillent sans relâche à l'élaboration de stratégies visant à atténuer ces risques.

**5-1 Optimiser la conception du vecteur**

La plupart des risques liés à la thérapie génique sont attribués aux vecteurs utilisés. C'est pourquoi la conception de vecteurs plus sûrs et plus efficaces a été l'un des principaux axes de recherche. Les scientifiques tentent de concevoir des vecteurs moins susceptibles de déclencher des réactions immunitaires indésirables, d'améliorer leur distribution dans l'organisme, de contrôler l'endroit du génome où ils s'insèrent et de réguler l'activité des gènes transférés.

**5-2 Évaluations préalables au conditionnement**

Des examens approfondis et des évaluations de la santé sont effectués pour comprendre l'état de santé actuel du patient avant la thérapie. Cela permet aux professionnels de la santé de juger si la thérapie génique présente plus d'avantages que de risques.

**5-3 Suivi post-thérapeutique**

Les patients qui suivent une thérapie génique sont étroitement surveillés après le traitement pour détecter les effets secondaires ou les réactions indésirables.

Bien qu'il n'y ait pas de garantie absolue de sécurité, l'adoption de telles mesures réduit considérablement les risques liés à la thérapie génique.

1. **L'avenir de la thérapie génique compte tenu des risques potentiels**

La thérapie génique, bien que chargée de l'ombre des risques potentiels, a progressé à un rythme rapide. La promesse de guérir les maladies génétiques et le cancer à leur racine génétique, d'améliorer la qualité de vie des patients et de réduire les coûts de santé associés, a permis de poursuivre les recherches et les essais cliniques sur la thérapie génique.

La science moderne est armée d'une technologie de pointe qui permet de développer des stratégies thérapeutiques efficaces et plus sûres. Les progrès de la technologie du génie génétique ont permis de créer des vecteurs plus efficaces et moins nocifs. Des méthodes sophistiquées de test et de suivi sont mises en œuvre, ce qui permet de détecter et de traiter rapidement tout signe de complication post-thérapeutique.

Cependant, la clé d'un avenir plus sûr en matière de thérapie génique ne repose pas uniquement sur les avancées technologiques, mais aussi sur une réglementation efficace visant à préserver les intérêts des patients. Les organismes de réglementation comme la Food and Drug Administration (FDA) et l'Agence européenne des médicaments (EMA) ont mis en place des directives pour vérifier la crédibilité et la sécurité des produits de thérapie génique. Il est impératif de trouver un équilibre, la surveillance devant garantir la sécurité sans pour autant entraver l'innovation.