



Un bref historique de la généthérapie

Déjà considérée comme le traitement le plus prometteur après celui des antibiotiques, la généthérapie a été confrontée à des problèmes d'ordre technique et éthique d'envergure. Aujourd'hui, la généthérapie reprend progressivement sa place dans le domaine des solutions thérapeutiques.

Adrienne J. Larocque

Au départ, l'idée était simple, mais des plus avant-gardistes : si un gène absent ou défectueux est à la source d'une maladie, il suffit de le remplacer par une copie en bon état. Le concept de la génothérapie a vu le jour dans les années soixante, mais faisait les manchettes dans les années quatre-vingt-dix, suscitant ainsi de grands espoirs dans le traitement de maladies comme l'arythmie cardiaque, le cancer, la fibrose kystique, la dystrophie musculaire et les maladies immunitaires. Il était fréquent de lire des titres accrocheurs, comme celui paru dans le Washington Post en 1990, qui se lisait comme suit : *Researchers Seek to replace defective gene in blood cells* (Des scientifiques cherchent à remplacer des gènes défectueux dans les cellules du sang).

LA MÉTHODE

Le plan consistait à repérer les gènes défectueux, à en fabriquer une copie en utilisant la nouvelle technologie de l'ADN recombiné et de l'introduire dans le corps du patient. L'intervention serait réalisée au moyen de tissus humains modifiés en laboratoire ou par l'entremise d'un virus adapté au nouveau gène. Mais des problèmes d'ordre technique et éthique n'ont pas tardé à survenir, expulsant cette biotechnologie de pointe hors de la scène des traitements médicaux.

OÙ A-T-ON FAIT FAUSSE ROUTE ?

« La génothérapie a soulevé énormément d'enthousiasme, mais elle s'est révélée beaucoup plus ardue qu'on ne l'avait cru », de dire le D^r Jacques Tremblay, professeur à l'Université Laval à Québec et chercheur spécialisé en dystrophie musculaire. « En réalité, le travail nécessaire pour mettre au point un traitement susceptible de guérir les maladies humaines est beaucoup plus ardu qu'on ne l'avait imaginé. »



Alors que s'est-il passé pour que les espoirs et l'enthousiasme de la première heure s'envolent ainsi en fumée ? « Un des principaux obstacles dans le transfert des gènes est ce que nous appelons l'intégration aléatoire », de dire le Dr Tremblay, ce qui signifie que les gènes introduits dans le corps ne se posent pas nécessairement sur le bon segment d'ADN et que leurs effets sur les gènes avoisinants ne sont pas toujours prévisibles.

LES RISQUES DE CANCER

Un transfert génétique effectué à Paris en 1999 en est un bon exemple. Onze garçons ont été traités pour le syndrome du bébé-bulle, une grave déficience immunitaire héréditaire liée au chromosome X, connu sous le nom de X-SCID. Le gène corrigé a été introduit dans le corps des jeunes patients au moyen d'un rétrovirus, permettant ainsi de rétablir l'immunité de neuf d'entre eux. Malheureusement, en 2002, deux des garçons avaient développé une leucémie, car « le virus inoculé s'est fixé juste avant un gène promoteur de cancer et associé à la leucémie, déclenchant la maladie », d'expliquer le Dr Tremblay.

RÉACTIONS IMMUNITAIRES

En 1999, la génothérapie a subi un recul important après le décès de Jesse Gelsinger, un adolescent américain atteint d'une maladie du foie causée par une carence enzymatique d'origine génétique. Le patient a été victime d'une violente réaction immunitaire à la suite du traitement, qui consistait

à introduire dans l'organisme le vecteur adéno-viral du virus du rhume. Le jeune Jesse a succombé au traitement quatre jours plus tard, des suites de la défaillance de plusieurs organes. Il a fallu revoir à la baisse les attentes quant aux possibilités de la technologie et la rapidité avec laquelle on pensait y parvenir. « Même aujourd'hui, nous éprouvons de la déception en pensant que cette technologie prometteuse n'aura eu, jusqu'à présent, aucun impact significatif au plan clinique », de dire le Dr Jonathan Kimmelman, généticien moléculaire et professeur au département d'éthique biomédicale de la Faculté de médecine de l'Université McGill à Montréal.

DES PROBLÈMES ÉTHIQUES ET BIEN D'AUTRES ENCORE

Comme pour toutes les technologies d'avant-garde, les problèmes abondent. Hormis le manque de précision du ciblage, les réactions immunitaires et la genèse du cancer, il arrive que les gènes thérapeutiques ne réussissent pas à s'intégrer à la constitution génétique d'un patient. Celui-ci doit alors subir une thérapie en plusieurs étapes, s'exposant ainsi à des réactions immunitaires de plus en plus fortes, attribuables aux contacts répétés avec des vecteurs génétiques étrangers.

De plus, le transfert génétique soulève des problèmes distincts sur le plan de l'éthique. D'une part, il peut modifier de manière irréversible les cellules d'un patient. « Si la radiothérapie ou la médication ne convient pas, vous pouvez

toujours suspendre le traitement, mais avec le transfert génétique, il est souvent difficile, voire impossible, de retirer les gènes, si bien que le patient devra composer pour le reste de ses jours avec des effets secondaires indésirables latents. » Il y a une autre possibilité, moins probable mais réelle, que la thérapie génique affecte les générations suivantes, puisque le gène transféré pourrait dériver vers les ovaires ou les testicules et entraîner la modification des cellules germinales, c'est-à-dire les ovules et les spermatozoïdes.

Un autre problème inhérent au transfert génétique est celui qui cible des problèmes de santé fort répandus, comme la maladie d'Alzheimer, le diabète et l'hypertension, ces fléaux qui affectent des millions de personnes et qui impliquent l'interaction de plusieurs gènes avec des facteurs environnementaux.

LES PRESSIONS COMMERCIALES

Aux nombreuses limitations techniques se sont ajoutées des pressions provoquées par l'empressement à créer des entreprises génothérapeutiques. « La génothérapie a souffert de cette phase trop rapide de commercialisation », d'affirmer le Dr Evangelos Michelakis, directeur du département d'hypertension pulmonaire de l'Université de l'Alberta à Edmonton. Le plus petit des progrès suscitait le désir frénétique pour des entrepreneurs de lancer une entreprise, de diffuser au plus vite les essais cliniques dans le but d'attirer des fonds d'investissement pour la recherche.

Comme s'il n'y avait que cela, la recherche était souvent simpliste et isolée, sans la moindre planification stratégique. « Nous avions une équipe en Allemagne qui se consacrait à la recherche cellulaire, une autre en France dont les travaux portaient sur les chiens, une troisième aux États-Unis où l'on étudiait les réactions des rats, et une quatrième équipe au Canada qui mettait au point la phase 1 d'une série d'essais cliniques effectués sur les êtres humains. Chaque équipe ne s'intéressait à rien d'autre qu'à son propre champ d'expertise », d'ajouter le Dr Michelakis.

L'AVENIR : LES CELLULES SOUCHES

Mais tout n'est pas perdu, de dire le chercheur Jacques Tremblay. La génothérapie effectue un retour d'une nouvelle façon. « L'avenir repose sur le transfert de cellules souches dont les gènes auront été modifiés en laboratoire par culture cellulaire », de dire le Dr Jacques Tremblay.

Les cellules souches sont des cellules maîtresses (ou primordiales) immatures dont la propriété est de se transformer en cellules de type spécialisé, afin de produire ou de régénérer des composantes spécialisées du corps humain, comme le sang ou le tissu cardiaque ou cérébral. Ces cellules génériques se regroupent en deux grandes familles : les cellules souches embryonnaires (qui ont suscité de grands débats éthiques puisqu'elles sont générées par les tissus fœtaux) et les cellules souches adultes, présentes dans les tissus matures et dans le sang.

DE NOUVELLES RESTRICTIONS

Toutefois, en réponse aux leçons tirées des erreurs du passé, Santé Canada et le comité d'éthique de l'Université Laval ont imposé de nouvelles restrictions. En 2008, la Société internationale pour la recherche sur les cellules souches, en Illinois, a elle aussi publié des lignes directrices qui



mettent l'accent sur l'irréfutabilité des preuves pré-cliniques, l'évaluation par un expert, la supervision par un tiers indépendant, le consentement éclairé de patients dûment informés et la plus grande transparence dans la diffusion des résultats des essais.

Malgré ces obstacles réglementaires, il y a de l'espoir. « De nombreuses études fascinantes sont en cours et les premiers médicaments de transfert génique devraient être homologués avant longtemps par les organismes de réglementation des médicaments », de dire le D^r Kimmelman. Un produit déjà homologué en Chine, Gendicine, est destiné au traitement des cellules squameuses cancéreuses de la tête et du cou, et plusieurs entreprises occidentales ont soumis des résultats scientifiques dans le but d'obtenir des brevets.

DE NOUVELLES TECHNOLOGIES PORTEUSES D'ESPOIR

Le D^r Tremblay de l'Université Laval entretient de grands espoirs pour les cellules connues sous le nom de cellules souches pluripotentes induites (des cellules souches adultes modifiées génétiquement pour ressembler à des cellules souches embryonnaires) qui permettraient d'échapper à la controverse entourant l'utilisation de cellules issues de l'embryon humain. « Et comme nous pourrions commencer l'expérience avec les propres cellules du patient, nous n'aurions pas besoin de recourir à l'immunosuppression », de dire le D^r Tremblay. Toutefois, les questions d'éthique seraient

toujours en cause, puisque les cellules souches pluripotentes induites peuvent aussi servir à produire des ovules et des cellules spermatiques capables de concevoir des vies humaines.

La thérapie génomique — qui consiste à corriger les gènes défectueux d'un patient à l'aide de médicaments ou de cassures de l'ADN — constitue, elle aussi, un autre domaine prometteur.

Les espoirs des chercheurs se portent aussi sur les nouveaux médicaments moléculaires, qui peuvent émettre un faux signal génétique pour corriger une défectuosité.

LES LEÇONS BIEN APPRISSES

Les chercheurs comprennent mieux aujourd'hui la nécessité de recueillir des données solides sur les animaux, d'obtenir du patient un consentement pleinement éclairé et de prendre en main les conflits d'intérêt de nature financière dans le cadre des études sur le transfert génétique.

De plus, les chercheurs ont sans contredit des attentes plus réalistes quant au temps nécessaire pour transformer des concepts scientifiques en applications médicales efficaces. « Il faut beaucoup plus que trois à cinq ans pour en arriver là. Par exemple, les chercheurs ont consacré des décennies à la mise au point de médicaments immunosuppresseurs qui ont rendu les greffes d'organes possibles », de dire le D^r Kimmelman.

Sans vouloir susciter de faux espoirs, des chercheurs d'aujourd'hui prévoient un brillant avenir au trio constitué par la génothérapie et les thérapies cellulaires et génomiques. Les leçons du passé ainsi que des lignes directrices plus sévères devraient contribuer à éclairer leur chemin.



Les moments marquants de la génothérapie

Les années 1960 L'évolution du marquage génétique des lignées cellulaires donne naissance au concept du transfert génique.

Les années 1970 Des scientifiques proposent de procéder à des « chirurgies » génétiques afin de remplacer des gènes défectueux par des copies fonctionnelles.

1980 Martin Cline de l'Université de Californie dirige les premières recherches sur le transfert génétique sur deux patients souffrant d'une maladie du sang, la thalassémie.

1983 Des chercheurs du Texas injectent avec succès une enzyme essentielle dans des cellules humaines.

1989 Aux  tats-Unis, on administre des globules blancs marqués génétiquement à cinq patients atteints d'un mélanome en phase terminale.

1990 Une fillette de quatre ans subit une thérapie génique visant à traiter un trouble du système immunitaire causé par une carence en adénosine désaminase, une enzyme essentielle.

1995   la suite de l'approbation de cent essais cliniques liés à la génothérapie aux  tats-Unis, Wall Street fait une prédiction erronée à l'effet qu'un produit révolutionnaire sera lancé sur le marché au cours de l'année suivante.

1997 Un Torontois de 66 ans atteint d'un cancer du cerveau en phase terminale meurt à l'étape de l'administration d'un médicament antiviral, lors d'un essai de transfert génique avec vecteur viral.

1999 La génothérapie essuie un autre revers : le décès d'un jeune homme de 18 ans de Philadelphie, traité pour une insuffisance enzymatique. La mort est provoquée par une réaction immunitaire aiguë.

2002 Deux des onze garçons soignés avec succès par transfert génique avec vecteur rétroviral pour traiter une immunodéficience grave développent une leucémie.

2003 La Food and Drug Administration des  tats-Unis d cr te un moratoire sur les études génétiques chez l'humain au moyen de vecteurs rétroviraux.

2005 Des scientifiques de l'Université du Michigan rendent l'ouïe à des cochons d'Inde sourds grâce à un adénovirus crée génétiquement.

2006 Des scientifiques du National Cancer Institute des  tats-Unis modifient des globules blancs, de manière à ce qu'ils attaquent un mélanome métastatique à un stade avancé. Il s'agit d'un premier pas dans le traitement génique du cancer chez l'humain.

2008 Des chercheurs du Royaume-Uni annoncent une amélioration de la vue chez des patients atteints d'une maladie des yeux héréditaire rare et ayant suivi une thérapie génique.

2009 Des chercheurs américains publient des résultats encourageants au sujet de la cécité héréditaire.

2010   ce jour, aucun produit de transfert génique n'est encore sur le marché en Occident.