

ANNEXE 6 : Documents ressources pour l'Étude de cas n°3 = La thérapie génique

DOCUMENT 1 : CRISPR-Cas9 et thérapie génique : un premier essai clinique approuvé

Le 21 Juin 2016, le comité consultatif de l'Institut National américain de la Santé (NIH) a approuvé le **lancement d'un premier essai clinique utilisant la technique CRISPR-Cas9 sur l'homme**, dans un **protocole de thérapie génique à visée anticancéreuse**.

L'essai inclura 18 patients souffrant de mélanome malin, de sarcome (cancer des tissus mous comme le muscle), ou de myélome multiple (cancer de la moëlle osseuse). Il vise à modifier génétiquement des cellules immunitaires, appelées lymphocytes T, pour qu'elles combattent plus efficacement les cellules cancéreuses. Concrètement, ces cellules seront prélevées chez les malades, modifiées puis réinjectées.

Mais au cours de ces modifications (une vise à intégrer un nouveau gène, pour que les cellules expriment un récepteur capable de mieux cibler les cellules tumorales afin de les éliminer. L'autre prévoit de modifier l'ADN pour supprimer l'expression d'une protéine, naturellement présente dans les cellules T, qui peut interférer avec ce processus. Le troisième vise à supprimer le gène codant pour une protéine qui identifie les cellules T comme étant des cellules immunitaires, pour éviter que les cellules cancéreuses ne les reconnaissent et ne les désactivent) réalisées in-vitro, il est probable que toutes les cellules ne seront pas, totalement ou en partie, modifiées par CRISPR-Cas9 ; ou parfois même, l'ADN pourrait être modifié à un mauvais endroit (effet appelé « off-target, c'est-à-dire « hors-cible »). Avec cet essai clinique, il s'agit donc surtout de tester l'innocuité de ce type de traitement innovant.

Première mondiale : il s'agit du premier essai clinique approuvé dans le monde avec CRISPR-Cas9. *Editas médecine*, basée à Cambridge dans le Massachusetts, a également annoncé prévoir de demander au comité en 2017 une approbation pour des essais cliniques sur l'homme avec CRISPR-Cas9 pour traiter une forme rare de cécité. et essai clinique doit encore être formellement approuvé par les comités d'éthique des hôpitaux concernés ainsi que par l'agence sanitaire américaine, la FDA (Food and Drug Administration). es perspectives thérapeutiques que laissent entrevoir la technique CRISPR-Cas9 suscitent un espoir réel, notamment pour le traitement de certaines formes de cancer.

Source : article du site alliancevita.org/, rédigé le 24/06/2016.

Complément sur l'étude de cas

Jesse Gelsinger était le premier mort officiel de la thérapie génique. Dans les jours suivants, le Washington Post révélait que la Food and Drug Administration (FDA), chargée de contrôler les thérapies géniques, avait tenu secrets six autres décès suspects. Inévitablement, l'affaire a gagné l'arène politique. Le sénateur républicain William Frist, président du sous-comité à la santé, **a lancé une audition sur l'encadrement des essais cliniques de thérapie génique, et Bill Clinton a demandé un rapport à son secrétariat d'Etat à la Santé**. En attendant, la FDA a suspendu, les 7 essais en cours au prestigieux Institut de thérapie génique de James Wilson.

Mais faut-il avoir peur des progrès de la génétique en matière

✍ Ci-après quelques exemples de réponses :

OUI Il faut être prudent car avec les progrès de la génétique, les risques sont de créer un « **nouvel eugénisme** » : les progrès accélérés des techniques de séquençage du génome humain ouvrent la voie à des marchés très lucratifs. L'entreprise américaine Genepeeks propose à ses clients de passer au peigne fin le génome d'une mère et de donneurs de sperme pour repérer des incompatibilités qui causeraient au futur enfant des maladies graves ou mortelles. La frontière avec l'eugénisme et les "bébés à la carte" est de plus en plus floue.

NON La recherche peut être stimulée par des pratiques non contraires à la dignité humaine, et **dans le but d'alléger la souffrance et d'améliorer la santé**. La biologie n'est pas une science théorique ; c'est par l'expérience (rencontre) et l'expérimentation (que l'on produit volontairement) que le vivant montre certaines caractéristiques. La part d'inconnu est nécessaire dans l'expérience. Expérimenter, c'est accepter quelque chose que l'on n'a pas encore maîtrisé. En matière de génétique, l'expérience scientifique n'est pas technologie, elle est purement technique.

✍ Compléments d'information sur les modifications du génome humain

En novembre 1997, l'Unesco a adopté une **Déclaration universelle sur le génome humain et les droits de l'homme**. Premier instrument du genre, cette déclaration marque l'engagement politique et moral de la communauté internationale à faire respecter, dans le domaine de la génétique humaine, des principes éthiques inspirés de ceux qui sont au fondement de la création des Nations unies.

Pour l'Unesco, le génome humain est un concept multiforme qui renvoie à la fois à l'ensemble des gènes de chaque individu – sous le double aspect du matériel génétique (molécules d'ADN) et d'information génétique – et à l'ensemble des gènes qui, globalement, caractérisent l'espèce humaine. Les dispositions principales de ce concept sont les suivantes :

-le génome humain est « patrimoine commun de l'humanité » ;

–l'individu est protégé à l'égard des conséquences des recherches sur le génome humain, en établissant les droits et libertés découlant de sa dignité propre, dont il peut se prévaloir « quelles que soient ses caractéristiques génétiques » ;

– une solidarité doit exister entre pays riches et pays pauvres afin de ne pas réserver les avancées médicales aux seuls individus qui ont des moyens financiers suffisants.

Mais, inversement, des **industriels** insistent sur l'idée que la brevetabilité des inventions génétiques est indispensable à la **mise au point de nouvelles thérapeutiques** ; les brevets et licences transforment les inventions en produits commercialisables. Grâce à cela, des milliers d'entreprises de biotechnologies se sont créées et l'industrie biopharmaceutique a gagné en efficacité et en dynamisme. La multiplication des brevets n'a pas non plus fait obstacle à la recherche-développement comme beaucoup le craignaient, si l'on en juge par le nombre et la complexité des brevets concernant les inventions biotechnologiques qui ont été déposés depuis le début des années 1990.

Source : *Thèmes d'actualité économiques, politiques et sociaux - Vuibert*

DOCUMENT 2 : Thérapie génique : la grande illusion ?

La recherche en médecine est depuis toujours intimement liée à la notion de « progrès de l'humanité ». Mais cette vision aveuglante fait oublier que la thérapie génique, tout comme les OGM, a tendance à réduire la complexité du vivant en l'assimilant à une sorte de Meccano dont on pourrait changer les pièces. En suscitant de faux espoirs, la thérapie génique pourrait conduire à un échec d'autant plus douloureux qu'il aura été coûteux.

La génétique moléculaire permet de modifier un animal ou une plante en lui conférant une certaine propriété inconnue dans son espèce. En manipulant le génome de la cellule initiale, il est possible de créer des « organismes génétiquement modifiés » (OGM). Cette technique porte le nom de transgénèse. Dans ce cas, toutes les cellules de l'organisme acquièrent cette modification dans leur ADN, et les cellules sexuelles peuvent alors la transmettre aux générations suivantes. Mais, dans le cas de l'espèce humaine, on peut aussi tenter de compenser un défaut génétique (mutation ou délétion) en introduisant dans les cellules de l'organe déficient un gène « normal » : c'est ce qu'on appelle la thérapie génique, laquelle reste localisée et non héréditaire (sauf si on modifiait les cellules procréatrices). Il s'agit donc de deux techniques bien distinctes. Les OGM créés par génétique moléculaire sont des êtres chimériques inédits puisque, par définition, le gène introduit (également appelé transgène) est issu d'un autre organisme avec lequel le receveur est incapable de procréer (exemples : fraise et poisson, homme et maïs,...). Au contraire, la thérapie génique réalisée dans le but de corriger l'ADN humain défectueux et de restaurer un génome « normal », n'est (en théorie) qu'une technologie très sophistiquée pour exercer la médecine - appliquer un traitement pour soigner et guérir une personne particulière. Pourtant, ces projets scientifico-commerciaux mettent en œuvre la même conception réductionniste du vivant, laquelle prétend que le génome serait détenteur du « programme » vital, alors qu'il n'est qu'une source importante d'informations, et ignore la complexité de tout être vivant en ramenant son fonctionnement à celui d'un Meccano auquel on pourrait ajouter telle ou telle pièce. La thérapie génique a été expérimentée pour des pathologies très diverses, depuis les cancers jusqu'aux maladies cardiovasculaires en passant par les myopathies ou la mucoviscidose. Pour cette dernière, par exemple, des dizaines de protocoles cliniques ont déjà administré à des malades divers vecteurs (viraux ou synthétiques) portant le gène normal. Mais l'expression du transgène demeure aléatoire et transitoire, ce qui oblige à répéter le traitement avec le risque d'induire une réponse immunitaire contre le vecteur lui-même.

Des thérapies risquées

Une nouvelle stratégie a été proposée il y a quelques années : puisque la mort naturelle des cellules ayant incorporé le transgène ruine l'effet initié, il faudrait plutôt modifier les cellules souches, lesquelles sont capables d'auto renouvellement. La transgénèse est alors effectuée ex vivo : c'est en réalité une thérapie cellulaire réalisée sur des cellules souches prélevées chez le patient puis réintroduites par autogreffe après correction génétique. Cette stratégie ne concerne actuellement que les maladies sanguines parce que des cellules souches (cellules hématopoïétiques de la moelle osseuse) peuvent alors être prélevées dans l'organisme du patient. Ceci explique l'engouement récent des chercheurs pour les cellules souches embryonnaires, totipotentes, ou pour le clonage thérapeutique, source de précurseurs cellulaires que l'on pourrait corriger avant de les transplanter dans divers organes du patient.

Du gène à la protéine active, il y a beaucoup d'imprévus dans le processus puisque même un gène « normal » peut générer une protéine pathologique – comme dans le cas des maladies à prion. Une thérapie génique, même « réussie », comporte le risque que le transgène s'insère à un certain emplacement sur un chromosome (locus) dont la proximité avec d'autres gènes peut entraîner des effets redoutables. Ainsi, chez 3 des 11 nourrissons traités pour déficit immunitaire à l'hôpital Necker, le transgène a provoqué une leucémie car il se serait inséré (avec son vecteur viral) à côté d'un proto-oncogène (gène favorisant un cancer) dont il aurait activé l'expression.

La même manipulation réalisée ultérieurement sur des souris a permis de vérifier la haute fréquence de tels accidents puisque 30 % des animaux souffraient d'un lymphome 18 mois après la transgénèse . Contrairement à l'hypothèse initiale, chez l'homme, ce n'est pas le vecteur du gène mais le gène transféré lui-même qui induit alors la pathologie, et ceci sans relation avec l'endroit où il s'insère dans le génome. Dans d'autres essais, c'est le vecteur viral, pourtant supposé inactivé, qui a déclenché de graves affections. De plus, des interférences sont possibles entre des molécules exprimant le transgène et celles issues du gène « anormal » ou d'autres parties du génome, et les conséquences en sont imprévisibles.

Le prix Nobel de médecine a été accordé en 2006 à des travaux qui intéressent fortement l'industrie des biotechnologies et sont présumés révolutionner la thérapie génique, en particulier en l'élargissant aux maladies virales. Il s'agit du phénomène d'interférence de l'ARN par lequel la cellule bloque naturellement l'expression de certains gènes. D'une part, ce mécanisme expliquerait la réaction de l'organisme quand il reconnaît un transgène aberrant apporté par une thérapie génique. D'autre part, par l'injection de certains ARN (ce qui ne constitue pas réellement une thérapie génique puisque le gène ne contient pas d'ARN) on espère bloquer des infections comme le sida. Il reste que les premiers essais conduisent à des dysfonctionnements cellulaires chez les souris traitées. Les OGM sont disséminés sans nécessité puisqu'ils n'ont pas démontré leur potentiel et présentent des risques réels pour l'environnement, la santé et l'économie. Ils ne sont donc que des avatars de l'agriculture intensive qui permettent aux industriels de faire fructifier les brevets sur le vivant. Au contraire, les essais thérapeutiques sur les humains sont justifiés quand ils sont la seule chance, même minime, de sauver une vie. Mais il est contraire à l'éthique scientifique (et médicale) de faire miroiter des succès imminents des uns ou des autres. Malgré la persistance des échecs, les tenants de la thérapie génique (qui sont souvent les mêmes que ceux des OGM) affirment que « ça va finir par marcher », et ont su créer une telle attente sociale que la « mystique du gène » s'impose partout, jusque dans l'imaginaire de chacun. Le succès constant du Téléthon démontre cet effet puisqu'à coups de promesses toujours réitérées, et grâce à la complicité de personnalités médiatiques et scientifiques, cette opération recueille des dons dont le montant avoisine celui du budget de fonctionnement de toute la recherche médicale en France . Cette manne affecte dramatiquement la recherche en biologie puisque le lobby de l'ADN dispose alors du quasi monopole des moyens financiers (crédits publics, industriels, et caritatifs) et intellectuels (focalisation des revues, congrès, contrats, accaparement des étudiants,...). Alors, la plupart des autres recherches se retrouvent gravement paupérisées - une conséquence qui paraît échapper aux généreux donateurs de cette énorme opération caritative... La thérapie génique pourrait, peut-être, finir par « marcher ». Mais peut-être, avec les OGM, apparaîtra t-elle finalement comme un gigantesque bluff, animé par des industriels et des chercheurs, et se nourrissant de la foi dans le progrès et de la détresse des familles affectées.

Source :Le point de vue de Jacques Testart *Technology Review* 3, 67-68, septembre-octobre 2007

AUTRES DOCUMENTS

Voici des liens vers des pages de sites apportant des informations complémentaires pour développer votre argumentation :

- **Sur le site de l'INSERM**

Institut national
de la santé et de la recherche médicale



- **Sur le site du généthon**

Généthon



- **Sur le site du CCNE**

Avis sur la thérapie génique

