

Soigner avec les gènes

Autor(en): **Heuss, Christian / Rusconi, Sandro**

Objekttyp: **Article**

Zeitschrift: **Horizons : le magazine suisse de la recherche scientifique**

Band (Jahr): - **(2005)**

Heft 64

PDF erstellt am: **11.08.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-971154>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern. Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.



Jules Spinatsch

Soigner avec les gènes

PAR CHRISTIAN HEUSS

Au début des années 90, de grands espoirs ont été placés dans la thérapie génique. Les applications concrètes se faisant attendre et plusieurs volontaires étant décédés, cette démarche thérapeutique a ensuite perdu de son crédit. Mais les premiers succès se profilent aujourd'hui.

Il y a quinze ans, on se disait : « Pour une guérison définitive, il suffit d'introduire un gène sain. » Grande promesse de la thérapie génique oblige, on n'allait plus combattre les maladies sur le plan des symptômes à l'aide d'une pharmacopée, mais prendre le mal à la racine au niveau des gènes défectueux. Le procédé allait révolutionner la médecine en quelques années, disait-on en Suisse aussi. « Cette vision des choses était malheureusement assez naïve », reconnaît Sandro Rusconi, directeur du Programme national de recherche « Thérapie génique somatique » (PNR 37) et professeur de biochimie à l'Université de Fribourg.

En 1995, la Suisse a elle aussi sauté dans le train en marche de la thérapie génique. Le PNR 37, « Thérapie génique somatique », devait permettre d'étudier des thérapies en laboratoire et surtout de les tester en clinique. Entre 1996 et 2002, plus de trente équipes de chercheurs ont ainsi mené des expériences de thérapie génique, avec plus ou moins de succès. Aujourd'hui, quelques années après la clôture du programme, quelques rares

projets ont abouti à une première phase d'essais cliniques.

Euphorie

Au début des années 90, le corps était perçu, du point de vue génétique, comme une construction relativement simple. Un gène n'était rien de plus qu'une directive pour une protéine avec une fonction définie. Les dernières technologies de biologie moléculaire donnaient à croire qu'il suffirait de corriger ces directives. L'ambiance était à l'euphorie et au renouveau.

On se voyait bientôt recourir à la thérapie génique dans le cas de maladies héréditaires liées à la modification d'un gène isolé, par exemple la mucoviscidose ou la dystrophie musculaire. « Or, paradoxalement, c'est justement dans ces domaines qu'elle ne fonctionne toujours pas », relève Sandro Rusconi.

En thérapie génique, la grosse difficulté – à l'époque comme aujourd'hui – est de transférer les gènes souhaités dans les bonnes cellules et les bons organes. « Il faut que les cellules soumises à la thérapie puissent survivre, explique le chercheur. Pour être efficace contre une maladie

chronique, une thérapie génique doit donc toucher des cellules souches. Ce concept n'était pas encore aussi développé, il y a dix ans. »

Pour procéder à un transfert génique, on se sert de la capacité biologique des virus à introduire clandestinement des gènes dans les cellules. Les adénovirus ou aujourd'hui les lentivirus, par exemple, ont été modifiés pour perdre leurs propriétés pathogènes tout en restant capables de transférer efficacement des gènes dans la cellule. Les premiers essais cliniques au début des années 90 ont échoué en raison de l'inefficacité des transferts. Aujourd'hui, on connaît toute une palette de vecteurs de gènes dotés des propriétés les plus variées en fonction de la thérapie souhaitée. « Aucun vecteur de gènes n'est idéal pour tous les cas de figure. Mais l'obstacle du transfert de gènes dans le corps a en grande partie été surmonté », affirme le professeur Rusconi.

Lors des premiers essais cliniques de thérapie génique, les chercheurs avaient alors surtout dans le collimateur les défauts enzymatiques congénitaux comme l'adénosine désaminase (ADA) qui provoque de

graves déficits immunitaires ou certaines formes d'hémophilie. Mais entre-temps, la majorité des quatre mille patients et volontaires soumis jusqu'à aujourd'hui à une thérapie génique ont été traités contre le cancer, sans qu'aucun des traitements puisse aller au-delà du stade expérimental. Les effets secondaires, les problèmes techniques ou une efficacité insuffisante ont montré et montrent encore que nombre de concepts qui semblent simples sur le papier (mettre un gène sain = guérison) s'avèrent beaucoup plus complexes dans un contexte cellulaire ou physiologique.

Rejet total

Jusqu'à aujourd'hui, la défense immunitaire reste l'un des problèmes majeurs. Des virus modifiés utilisés comme vecteurs de gènes peuvent provoquer une réaction de rejet total. Le système immunitaire s'efforce d'emblée d'éliminer les particules virales et les cellules qu'elles ont infectées. Il est par ailleurs arrivé que la défense immunitaire se dirige contre le produit du gène introduit. «C'est un aspect que nous avons sous-estimé au début», reconnaît le biochimiste fribourgeois.

Jesse Gelsinger, première victime de thérapie génique, est mort en 1999 en deux jours suite à une violente réaction de son système immunitaire à l'adénovirus qu'on lui avait injecté dans le foie. Ce décès a débouché sur une surveillance renforcée des réactions immunologiques. «Nous sommes devenus beaucoup plus prudents», note Reinhard Seger, immunologiste à la Clinique universitaire de pédiatrie de Zurich.

Reinhard Seger est l'un des rares chercheurs en Suisse à participer à des essais cliniques de thérapie génique. Son objectif est de soigner la granulomatose chronique. En raison d'un déficit enzymatique congénital de certains globules blancs (les granulocytes), les personnes touchées ne

«L'obstacle du transfert de gènes dans le corps a en grande partie été surmonté.»



«Une énorme pression»

La thérapie génique est l'affaire des universités car elle nécessite encore beaucoup de recherche fondamentale, affirme Sandro Rusconi de l'Université de Fribourg, qui a dirigé le Programme national de recherche «Thérapie génique somatique» (PNR 37).

L'histoire de la thérapie génique a été marquée par de gros revers. Dans quelle mesure lui ont-ils porté préjudice?

Ces revers étaient malheureusement nécessaires pour écarter les spéculateurs inutiles. Evidemment, l'argent est aussi venu à manquer et certaines bonnes idées de recherche n'ont plus trouvé de soutien financier. Mais cela a mis fin aux espoirs exagérés et au jeu pervers lié à l'argent.

Mais il y a aussi eu des morts...

Oui. On a connaissance de trois décès. C'est évidemment tragique. Chaque mort a été une mort de trop. Mais beaucoup plus de

personnes sont décédées lors d'autres avancées médicales comme les premiers essais de transplantations.

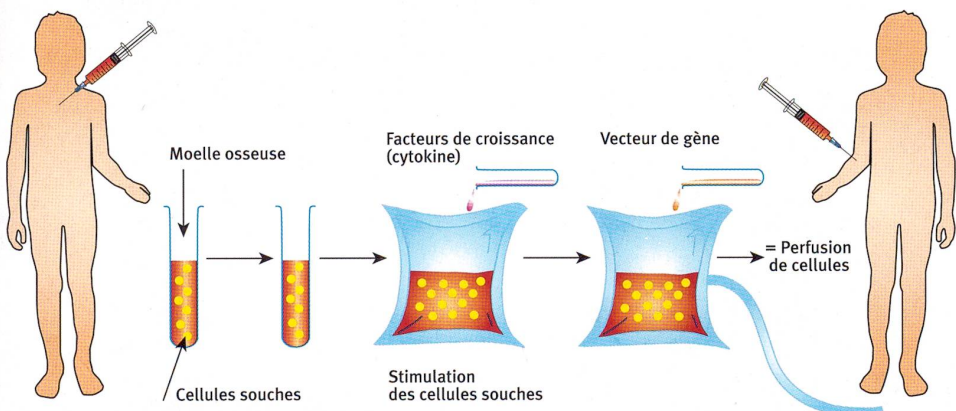
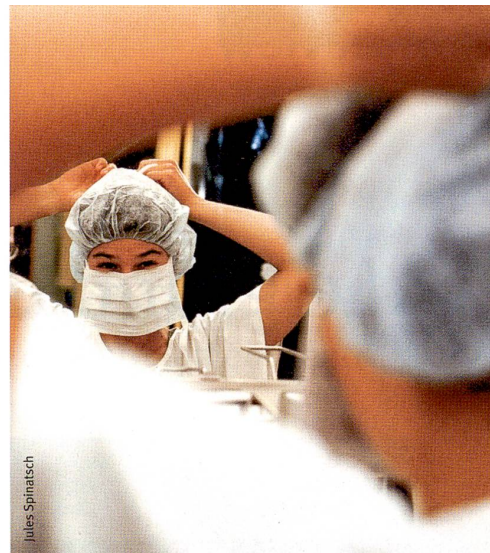
La montée et le déclin de l'engouement pour la thérapie génique ont suivi le même mouvement que la bulle de la Nouvelle économie. Y voyez-vous un rapport?

La pression des investisseurs de capital-risque en thérapie génique a eu un effet dévastateur. La recherche a été soumise à une pression énorme et arrachée au monde académique. Alors qu'il faut du temps pour pouvoir étudier calmement des systèmes expérimentaux de ce type. L'université est aujourd'hui le seul endroit approprié pour la thérapie génique.

Avec le PNR «Thérapie génique somatique», la Suisse ambitionnait de se retrouver à la pointe dans le domaine. A-t-elle réussi?

Le plus grand mérite du programme a été la formation de quelque quarante doctorantes et doctorants. Et même si seul un petit nombre d'entre eux continue de travailler dans la thérapie génique, cela représente déjà un gain important. Il y a eu par ailleurs entre cinq et sept brevets déposés. Mais sur le plan clinique, le programme n'a pas pu apporter grand-chose de neuf.

Masques et installations parfaitement stériles sont indispensables lorsqu'on travaille en thérapie génique, comme ici à la Clinique universitaire de pédiatrie de Zurich.



Thérapie génique lors de déficiences immunitaires congénitales

Des cellules souches sanguines de la moelle osseuse du patient sont enrichies dans une éprouvette et stimulées au moyen de facteurs de croissance (cytokine). Le gène manquant est introduit dans le patrimoine de la cellule souche à l'aide d'un vecteur de gène. Les cellules traitées sont transférées dans l'organisme du patient au moyen d'une perfusion. Elles se fixent dans la moelle osseuse et forment un système immunitaire intact.

Comment devrait se présenter un PNR «Thérapie génique» aujourd'hui?

De la même manière qu'à l'époque. Il devrait être orienté sur la recherche fondamentale. L'avantage aujourd'hui c'est que l'on disposerait déjà de davantage d'expérience et que l'on pourrait s'appuyer sur une base plus solide. Un PNR «Thérapie génique» aurait de bonnes chances de faire de la recherche de pointe et d'aboutir à des résultats concrets, utilisables sur le plan clinique. A l'époque, c'était un peu trop tôt.

Où se situe aujourd'hui la Suisse dans ce domaine?

Je dirais à un bon niveau. Il y a approximativement au moins une équipe qui s'occupe de thérapie génique par hôpital universitaire. ■

peuvent pas se défendre contre les infections à champignons et elles meurent jeunes. Deux de ses anciens patients ont suivi l'an passé une thérapie génique à l'Université de Francfort. Jusqu'ici avec succès car ils peuvent maîtriser les infections graves. Des essais cliniques avec des enfants qui n'ont pas trouvé de donneurs appropriés pour une transplantation de moelle osseuse sont également prévus. «Mais seulement lorsque nous saurons à quel endroit le gène s'est intégré dans le patrimoine génétique», souligne l'immunologiste.

Réactions incontrôlables

Une prudence fondée. Car avec les technologies actuelles, les gènes s'insèrent plus ou moins au hasard dans le patrimoine des cellules traitées. Ce qui peut entraîner des réactions incontrôlables, par exemple une leucémie. C'est ce qui est arrivé à trois des

«Nous savons que cela fonctionne. Aujourd'hui, nous devons avant tout augmenter la sécurité.»

dix enfants traités en 1999 par thérapie génique pour une déficience immunitaire congénitale par le médecin parisien Alain Fischer. L'un d'entre eux est décédé. On sait entre-temps que cette leucémie avait été provoquée par le gène introduit, lequel avait activé un gène qui provoque le cancer. Ce risque, Reinhard Seger veut le réduire. C'est pourquoi un laboratoire américain examine si le nouveau gène a été placé au bon endroit dans le patrimoine génétique des patients traités à Francfort. Si la méthode pratiquée à Francfort fait ses preuves, la décision sur d'autres essais cliniques pourra encore être prise cette année.

Parallèlement, de nouveaux vecteurs sont développés en laboratoire, des vecteurs qui introduisent le gène thérapeutique sans activer des gènes voisins. Ces vecteurs de gènes améliorés ne devraient cependant pas trouver une application avant quelques années. «Si nous commençons déjà plus tôt avec des essais cliniques, c'est pour sauver des enfants gravement malades qui n'ont pas trouvé de donneur approprié pour une transplantation de moelle osseuse», fait valoir le chercheur.

«Nous savons que cela fonctionne, conclut Sandro Rusconi. Mais aujourd'hui, nous devons avant tout diminuer les risques et augmenter la sécurité. Et cela demande encore beaucoup de temps et de ressources.» ■