

Avis sur l'application des procédés de thérapie génique somatique. Rapport.

N° 36 - 22 juin 1993

Sommaire

[Avis](#)

[Rapport](#)

[Données scientifiques sur les méthodes de thérapie génique somatique](#)

[Les techniques ex vivo](#)

[Les techniques in vivo](#)

[Problèmes éthiques posés par les thérapies géniques somatiques](#)

Avis

La thérapie génique somatique peut-être définie comme l'utilisation de gènes en tant que médicaments destinés à traiter des maladies héréditaires ou acquises sans modifier l'hérédité des malades.

Le traitement peut porter sur des cellules prélevées chez les malades, cultivées hors de l'organisme (ex vivo) et dans lesquelles un gène dont on espère un effet thérapeutique a été introduit. Ces cellules ainsi "génétiquement modifiées" sont ensuite retransplantées chez les malades. C'est à ce type de thérapie génique que le Comité consultatif national d'éthique a donné un avis favorable, le 13 décembre 1990, indiquant cependant qu'il convenait "de limiter les possibilités de thérapie génique aux seules cellules somatiques, et d'interdire formellement toute tentative de modification délibérée du génome des cellules germinales et toute thérapie génique comportant le risque d'une telle modification. Dans cet esprit, il convient d'interdire le transfert de gènes par des vecteurs viraux dans l'embryon humain du fait des risques d'atteinte des cellules germinales. Dans le domaine des maladies héréditaires, les recherches de thérapie génique ne doivent être envisagées que pour des maladies résultant d'une anomalie concernant un seul gène (maladies monogéniques), et entraînant une pathologie particulièrement grave".

Cependant, de nombreuses maladies ne pourraient être traitées par une telle approche d'autogreffe de cellules génétiquement modifiées ex vivo, car les cellules à atteindre dans ces cas sont disséminées dans tout le corps, ne peuvent être prélevées et (ou) cultivées. Seul l'apport du gène thérapeutique directement dans l'organisme (in vivo) serait alors possible, utilisant des vecteurs viraux ou inertes.

Appliqués après la naissance à des malades souffrant d'affections sévères, ces protocoles de thérapie génique somatique in vivo ne semblent pas poser de problèmes fondamentalement nouveaux par rapport aux essais thérapeutiques en général, aux règles desquelles ils doivent se conformer, en particulier à celles définies par la loi du 20 décembre 1988 sur la protection des personnes qui se prêtent à la recherche biomédicale. Les comités institués par cette loi (CCPPRB) doivent ainsi être systématiquement consultés. En outre, s'agissant d'opération utilisant les méthodes du génie génétique, les protocoles des essais doivent aussi se conformer aux dispositions de la loi du 13 juillet 1992 sur l'utilisation d'organismes génétiquement modifiés et être soumis aux commissions mises en place par cette loi.

Pour ce qui le concerne, le Comité consultatif national d'éthique rappelle que toute intervention dont le but serait, en dehors de toutes maladies graves, de changer les caractères généraux physiques ou psychiques d'une personne est à exclure.

- Il considère que les essais de thérapie génique somatique doivent être précédés d'une expérimentation préalable suffisante chez l'animal pour préciser la possible efficacité et la probable innocuité des techniques utilisées.

- et que ces essais ne devraient être envisagés que chez des malades atteints d'une affection sans traitement efficace disponible et de pronostic suffisamment grave pour justifier les risques potentiels encourus de par l'application d'un traitement encore largement expérimental.

Dans ce domaine particulièrement important et dont les applications futures peuvent être d'une grande portée, il est indispensable qu'un suivi attentif des résultats de ces essais soit réalisé, par une commission d'évaluation compétente sur les plans technique et scientifique et par le CCNE en ce qui concerne l'évolution des pratiques.

Un aspect éthique important des essais de thérapie génique est l'information donnée aux familles concernées et au public sur les travaux expérimentaux en cours. Dans un domaine aussi sensible que les maladies génétiques graves de l'enfant, par exemple, les parents s'accrochent à toutes les lueurs d'espoir thérapeutique. Les informations sur les progrès de la recherche et l'annonce d'éventuelles retombées dans le traitement de ces maladies doivent donc être empreintes d'objectivité, de retenue, de mesure et de réalisme, insistant notamment sur les longs délais nécessaires au développement optimal de ces types de traitement, à l'évaluation de leur efficacité et de leurs éventuels effets secondaires.

Rapport

Le Comité consultatif national d'éthique a émis un avis sur la thérapie génique le 13 décembre 1990.

Depuis cette date, les progrès des connaissances sur des modèles expérimentaux ont été très importants, même si les applications à l'homme restent à ce jour très limitées et demanderont encore de longs travaux pour parvenir à une évaluation correcte de l'efficacité et des perspectives de ces techniques.

Tenant compte des progrès récents et des nouvelles possibilités, il est opportun de compléter certains points du premier avis.

Il faut d'abord rappeler les considérations éthiques de l'avis du 13 Décembre 1990.

- Il faut envisager seulement la correction d'un défaut génétique spécifique conduisant à une symptomatologie grave chez un sujet et exclure formellement toute intervention dont le but serait, en dehors de toute indication thérapeutique, de changer les caractères généraux physiques ou psychiques d'une personne.

- Toutes les tentatives de thérapie génique germinale sont exclues. La thérapie génique germinale est celle qui intéresse les cellules reproductrices, gamètes mâles (spermatozoïdes) et femelles (ovocytes), et s'accompagne donc d'une transmission à la descendance de la modification génétique introduite. Dans l'état actuel des connaissances et des techniques, elle impliquerait le transfert d'un gène dans l'embryon très précoce, unicellulaire, conduisant à un homme ou à une femme "transgénique", possédant le "transgène" supplémentaire dans toutes ses cellules notamment ses cellules germinales. La transgénèse est couramment utilisée dans les mondes animal et végétal pour conférer à des organismes des caractères "avantageux" pour l'agriculteur, le producteur ou l'industriel.

Chez l'homme, on pourrait envisager par ce moyen la correction d'un gène muté responsable d'une maladie monogénique grave. L'éventuelle réalisation pratique de ce projet demanderait cependant, dans un premier temps, l'analyse des embryons cultivés in vitro pour sélectionner ceux porteurs du déficit que l'on désire corriger. Mais ce diagnostic permettrait en même temps d'identifier les embryons non porteurs du déficit et il suffirait de

les transférer pour conduire à la naissance d'un enfant sain, sans recourir à une méthode encore aléatoire de transgénèse. En résumé, le diagnostic pré-implantatoire de l'affection étant ici indispensable, sa conséquence logique serait bien plutôt un tri d'embryon qu'une thérapie génique aux résultats incertains.

Données scientifiques sur les méthodes de thérapie génique somatique

Les techniques d'introduction d'un gène dans une cellule peuvent se pratiquer, soit en dehors de l'organisme (ex vivo), soit directement dans l'organisme (in vivo).

Les techniques ex vivo

Elles modifient le génome de cellules qui sont prélevées sur l'organisme du malade, sont cultivées et réinjectées après l'introduction du gène grâce à un vecteur viral ou à tout autre moyen. Il s'agit donc ici d'autogreffes de cellules génétiquement modifiées.

Ces techniques peuvent s'appliquer :

- à des cellules sanguines circulantes. C'est la méthode en cours d'évaluation pour la thérapie génique du déficit en ADA.
- à des cellules d'organes, par exemple fibroblastes, hépatocytes, cellules souches médullaires, myoblastes qui, après l'introduction du gène, sont injectées, in situ, dans le tissu où s'exprime normalement le gène lorsqu'il n'est pas déficient, ou dans tout autre site lorsque l'objet est de produire un médicament protéique actif dans la circulation et (ou) sur d'autres cellules.

Il est aussi possible d'introduire le gène dans des cellules cultivées dans un écheveau de fibres de collagène formant un "organoïde". Celui-ci, introduit dans l'organisme, sera vascularisé et diffusera la protéine qui devrait être normalement produite par le gène déficient chez le receveur, ou, plus généralement, dont on espère un effet thérapeutique.

Dans toutes ces techniques, les temps importants de la modification du génome de la cellule sont effectués ex vivo. Il est possible de contrôler la qualité de cette modification et l'absence de particules virales avant la réinjection dans l'organisme déficient.

Cependant, nombreuses sont les situations où une telle méthode ne peut être appliquée, par exemple chaque fois que les cellules à corriger ne sont pas exactement connues, ne peuvent être cultivées, ou encore sont disséminées dans tout l'organisme.

Les techniques in vivo

Ces deux dernières années sont apparues de nouvelles techniques permettant l'introduction d'un gène dans des cellules situées à l'intérieur de l'organisme. Elles ouvrent la possibilité d'envisager l'application de la thérapie génique à des situations qui ne peuvent relever de l'autogreffe de cellules génétiquement modifiées.

Deux types de méthodes sont en cours d'étude :

- l'introduction de copies du gène associées à des supports inertes, par exemple les liposomes, micro-vésicules lipidiques qui, introduites dans l'organisme, sont susceptibles de fusionner avec la membrane de cellules, permettant ainsi le transfert intra-cellulaire du gène.
- l'introduction dans l'organisme du gène contenu dans un vecteur viral, non pathogène, par exemple un adénovirus, qui infecte les cellules-cibles. Ce vecteur viral peut être introduit

directement par injection in situ, ou indirectement par une pulvérisation (pour les tissus de l'arbre respiratoire), ou enfin par voie systémique (encore peu envisagée).

Ces méthodes utilisant l'adénovirus comme vecteur font l'objet d'importantes recherches, mais posent les problèmes liés à l'introduction d'un virus humain dans l'organisme et des questions sur la réaction immédiate à l'infection virale, la réponse immunitaire, la possible recombinaison avec des virus sauvages, la diffusion du virus dans l'organisme et les risques éventuels de diffusion dans l'entourage.

La thérapie génique somatique représente cependant, pour la première fois, un espoir de traitement et de guérison de maladies monogéniques graves, jusque-là au-dessus de toute ressource thérapeutique.

Problèmes éthiques posés par les thérapies géniques somatiques

Les essais de thérapie génique somatique chez l'homme ne posent pas fondamentalement de problèmes éthiques nouveaux. Ces essais doivent se conformer aux règles générales des essais thérapeutiques, et en particulier à la loi du 20 décembre 1988 sur la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales. Les protocoles de ces essais doivent être soumis aux Comités consultatifs de protection des personnes (CCPPRB) institués par cette loi.

Les essais de thérapie génique somatique doivent être précédés d'une expérimentation préalable suffisante chez l'animal pour préciser la possible efficacité et la probable innocuité des techniques utilisées.

Les essais de thérapie génique somatique ne devraient être envisagés que chez des malades atteints d'une affection sans traitement efficace disponible et de pronostic suffisamment grave pour justifier les risques potentiels encourus de par l'application d'un traitement largement expérimental.

Dans ce domaine particulièrement important et dont les applications futures peuvent être d'une grande portée, il est indispensable qu'un suivi attentif des résultats de ces essais soit prévu, suivi qui n'est pas envisagé par la loi du 20 décembre 1988 et qui n'est pas dans les attributions des CCPPRB.

Le suivi devrait comporter d'une part, une évaluation scientifique par une commission d'évaluation compétente et, d'autre part, une réflexion du CCNE sur l'évolution des pratiques en ce domaine.

En outre, comme il s'agit d'opérations utilisant des méthodes de recombinaison d'ADN et de génie génétique, les protocoles de ces essais doivent se conformer aux directives européennes et à la loi française du 13 juillet 1992 sur l'utilisation d'organismes génétiquement modifiés.

Un aspect éthique important des essais de thérapie génique est l'information donnée au public et aux familles concernées sur les travaux expérimentaux en cours. Dans un domaine aussi sensible que les maladies génétiques graves de l'enfant, les parents s'accrochent à toutes les lueurs d'espoir thérapeutique.

Les informations sur les progrès de la recherche et l'annonce d'éventuelles retombées dans le traitement de ces maladies doivent donc être empreintes d'objectivité, de retenue, de mesure et de réalisme, insistant notamment sur les longs délais nécessaires au développement optimal de ces types de traitement et à l'évaluation de leur efficacité et de leurs éventuels effets secondaires.

Le CCNE a d'ailleurs entrepris une réflexion plus générale sur les conditions de l'information

scientifique du public, sur le rôle des médias et le comportement des scientifiques en ce domaine.