

# Avis sur la thérapie génique.

N° 22 - 13 décembre 1990

---

Sommaire

[Avis](#)

[Rapport scientifique](#)

[Questions concernant le fonctionnement normal du gène](#)

[Questions concernant les éventuels effets pervers](#)

[Questions concernant les méthodes pour atteindre les cellules cibles à traiter](#)

[Considérations éthiques](#)

---

## Avis

Les progrès des connaissances en génétique ouvrent la possibilité d'actions au niveau du génome de la cellule humaine visant à la correction d'une anomalie génétique responsable d'une maladie héréditaire ou à l'introduction d'un gène gouvernant la production d'une protéine conférant à cette cellule une action thérapeutique.

Le Comité consultatif national d'éthique émet un avis favorable aux recherches chez l'homme, dans ce domaine, sous réserve du respect des conditions suivantes :

- il convient 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.

Si, en application de la loi n° 88-1138 du 30 Décembre 1988 modifiée, des protocoles de recherches sur le génome humain étaient soumis aux Comités consultatifs de protection des personnes dans la recherche biomédicale, il serait hautement souhaitable que ces Comités consultent le Comité consultatif national d'éthique avant de rendre leur avis.

## Rapport scientifique

Les progrès, dans la connaissance de la structure moléculaire, de l'organisation et de la régulation des gènes permettent d'envisager la possibilité de corriger une anomalie génétique au niveau du génome de la cellule. Seule, la thérapie génique somatique (1) peut être un objectif de recherches, il faut exclure formellement toute tentative de thérapie génique des cellules germinales qui pourrait modifier de manière transmissible le capital génétique humain.

*Les données expérimentales* permettant d'envisager une thérapie génique reposent essentiellement sur des observations portant sur des systèmes cellulaires et sur des modèles animaux, l'introduction de gènes dans une cellule *in vitro* ou *in vivo* étant devenue une technique courante dans la recherche.

D'importantes questions se posent qui n'ont pas encore obtenu de réponses satisfaisantes, et certaines ne pourront être obtenues que par des essais sur l'homme.

## Questions concernant le fonctionnement normal du gène

Les questions concernant le fonctionnement normal du gène sont les suivantes :

- 1) l'introduction du "nouveau gène" dans la cellule, et dans le génome, soit au hasard, soit si possible à un site spécifique ;
- 2) le pouvoir prolifératif des cellules génétiquement modifiées et la persistance de ces caractères dans les cellules issues de la cellule initialement traitée ;
- 3) l'activité de ce "nouveau gène", caractères quantitatifs et qualitatifs de la protéine produite, conservation des mécanismes assurant la régulation physiologique de cette activité, possibilité de compenser une déficience cellulaire structurale.

## Questions concernant les éventuels effets pervers

Les éventuels effets pervers sont dus :

- 1) à l'activité mal contrôlée du gène introduit ;
- 2) au vecteur utilisé pour l'introduction du gène ; le plus souvent, ce sont des "éléments" de rétrovirus (donc se pose le problème de l'oncogénèse) ;
- 3) à d'autres perturbations imprévisibles dans l'organisation et le fonctionnement d'autres parties du génome perturbées par l'introduction du nouveau gène ; activation d'un oncogène.

Les données générales sur les maladies géniques : dans certaines, il s'agit de l'absence de la protéine, défaut qui pourrait être corrigé par un gène produisant la protéine normale ; dans d'autres, il s'agit de la production d'une protéine anormale. Faut-il envisager aussi l'élimination des cellules produisant le gène délétère qui viendrait en concurrence du gène normal nouvellement produit ? Dans d'autres situations comme les hémoglobinopathies, il faudrait que les cellules greffées produisent une quantité de protéines en quantité suffisante pour s'ajuster à la production naturelle endogène de la chaîne non intéressée par le défaut génique.

## Questions concernant les méthodes pour atteindre les cellules cibles à traiter

Dans certaines maladies, les cellules cibles, responsables de la pathologie, ne pourraient être atteintes que grâce à un vecteur introduit par voie générale (vecteur viral, en particulier). Dans l'état des connaissances, une telle thérapie n'est pas envisageable. En outre, on ne pourrait exclure les risques de l'atteinte de cellules germinales par ces vecteurs viraux réalisant alors une thérapie génique germinale, ceci en particulier dans le cas de l'embryon *in utero*.

Tout récemment, des techniques de transfert direct d'un gène dans des tissus *in vivo* ont été expérimentées sur l'animal, en particulier dans le tissu musculaire qui représenterait une situation favorable pour une technique de micro-injection (myopathies) et au niveau de l'épithélium pulmonaire par une pulvérisation de vecteurs viraux (mucoviscidose).

*Dans l'état des connaissances*, il n'est pas envisagé d'introduire par voie générale un "vecteur" porteur de gène ; mais il est prévu de se limiter au traitement des cellules cibles en dehors de l'organisme, ceci réduisant le champ des applications possibles de la thérapie génique à des erreurs géniques s'exprimant dans des cellules circulantes, pratiquement des cellules nucléées du système hématopoïétique. Cette thérapie *in vitro* pourrait être contrôlée avant d'envisager la réinjection des cellules traitées.

Seules quelques maladies monogéniques peuvent être candidates à ce protocole de thérapie génique qui, pour l'instant, n'est envisagée que pour la correction du déficit en adénosine désaminase (maladie rare) et du déficit en purine nucléoside phosphorylase (maladie exceptionnelle).

Les autorités américaines viennent de donner leur accord pour un protocole de thérapie génique concernant le déficit en adénosine désaminase (2). Le nombre d'enfants atteints est de quelques unités chaque année et le protocole restreint les indications aux cas où les thérapeutiques substitutives actuelles auraient été inefficaces. Il s'agit donc d'un essai très limité. Une question qui se pose est de savoir si les cellules ainsi traitées et réinjectées vont être compétitives vis-à-vis de leurs homologues non traitées présentes dans la circulation sanguine.

Une expérimentation réalisée aux Etats-Unis a apporté une première réponse sur le devenir de cellules hématopoïétiques ayant subi l'introduction *in vitro* d'un nouveau gène et ayant été réinjectées dans l'organisme. Il ne s'agit pas d'une expérimentation de "thérapie génique", mais d'une expérimentation de thérapie du cancer : il s'agit de sélectionner un certain type cellulaire " *tumor infiltrating lymphocytes TIL*", cellules qui auraient une action spécifique sur certaines cellules cancéreuses.

Pour apprécier *in vivo* l'"efficacité" de ces cellules, elles sont "marquées" *in vitro* avec un gène de résistance à la néomycine introduit dans leur génome, permettant ainsi de les "tracer" dans leur action antitumorale locale à la suite de leur réinjection. Ces premiers essais ont conduit à envisager un nouveau protocole dans lequel un gène codant le " *tumor necrosis factor*" (*TNF*) est inséré *in vitro* dans les lymphocytes TIL qui sont réinjectés dans le but d'obtenir une production locale (autour de la tumeur) de *TNF*, conférant à ces cellules une action thérapeutique.

## Considérations éthiques

Des limites doivent être apportées aux objectifs de la "thérapie génique chez l'homme" :

1) il faut exclure formellement toute tentative de thérapie génique germinale. Outre les risques d'une modification transmissible au génome humain, cette thérapie se heurte à des objections quant à son éventuelle réalisation pratique : dans un premier temps, il faudrait analyser les embryons cultivés *in vitro* pour sélectionner ceux porteurs du déficit à corriger ; et il est difficile d'imaginer une réimplantation après thérapie génique puisqu'en même temps on disposera d'embryons chez lesquels on aura fait un diagnostic d'absence du déficit (une telle pratique serait en contradiction avec l'avis du CCNE du 18 juillet 1990) ;

2) il faut envisager seulement la correction d'un défaut génétique spécifique conduisant à une pathologie grave chez un sujet, et exclure formellement toute modification des caractères génétiques généraux physiques, la taille par exemple) ou psychiques (comportement).

Dans ces limites, l'éventuelle application d'une thérapie génique de cellules somatiques chez un sujet malade n'est pas fondamentalement différente de la greffe d'organes, de moelle en particulier. Les succès de la transplantation de moelle chez les enfants thalassémiques illustrent cette démarche.

A défaut de traitements disponibles, la thérapie génique somatique s'avérera peut-être la seule voie envisageable pour certaines maladies héréditaires.

---

## Notes

1. Thérapie génique germinale (germen) : modification du capital génétique des cellules reproductives (ovocytes et spermatozoïdes et leurs précurseurs), qui aurait pour conséquences une modification du génome de tout l'individu.

Thérapie génique somatique (soma) : modification du capital génétique concernant seulement des cellules non reproductrices de l'organisme, qui n'atteindrait qu'un organe ou qu'un système cellulaire.

2. Le déficit en adénosine désaminase (ADA) entraîne un déficit immunitaire très grave. Récemment, un traitement substitutif (PEG-ADA) a été mis au point ; mais il demande des injections répétées et est particulièrement onéreux. La quantité d'ADA permettant de corriger le déficit est variable et, en cas de thérapie génique, les cellules traitées productrices d'ADA n'ont pas besoin d'un système de régulation, ce qui rend les conditions de cet essai particulièrement favorables.