



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
Algérienne Démocratique et populaire  
République  
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي



Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université des Frères Mentouri Cosntantine  
Faculté des Sciences de la Nature et de la vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة  
كلية علوم الطبيعة و الحياة

**Département: Microbiologie**

قسم: الميكروبيولوجيا

**Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de  
master Domaine : Science de la nature et de la vie**

**Filière : Écologie et Environnement**

**Spécialité : Écologie microbienne**

Intitulé:

**Aperçu sur la thérapie génique**

**Rédigé par:** Benacha Hayam  
Belkamel Sirine

**Jury d'évaluation:**

**Président du jury:** Mr. Chabbi Rabeh (MAA-UFM Constantine1).

**Rapporteur:** Mme. Arabet Dallel (MCA-UFM Constantine1).

**Examinatrice:** Mme. Zermane Feriel (MAA-UFM Constantine1).

**Année universitaire 2020-2021**



## *Remerciements*

*Après avoir rendu grâce à Dieu le tout puissant et le miséricordieux nous tenons à remercier vivement tous ceux qui de près ou de loin ; ont participé à la rédaction de ce mémoire.*

*Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à notre chère encadrante docteur Arabet Dallél pour son suivi et pour l'énorme soutien, qu'il n'a cessé de nous prodiguer du courage et de nous inspirer tout au long de la période de projet de fin d'étude.*

*Nous tenons à remercier également nos enseignants pour la qualité de l'enseignement qu'ils nous ont donné au cours de nos cinq années passées à l'université de Constantine 1. Aussi à tout le personnel de la faculté des Sciences de la Nature et de la Vie pour leur générosité et leur disponibilité durant cette période.*

*Nous adressons aussi nos vifs remerciements aux membres de jurys Mr .CHABBI RABEH et Mme .ZERMANE FERIEL pour avoir bien voulu examiner et juger ce modeste travail dans des conditions difficiles avec la covid 19 .Un grand merci à nos parents et nos famille pour leur soutien ,leur encouragement et leur patience durant ces années d'études.*

## *Dédicace*

*Dieu soit loué que j'avais pu enfin faire plaisir à mes chers parents Noureddine et Souad de réaliser ce modeste travail de fin d'étude, grâce à dieu.*

*Je dédie ce travail à ma chère sœur Narimene et mon petit frère Houcine qui m'a toujours soutenue.*

*A mon grand-père qui nous a quitté et que je ne pourrai jamais oublier. A tous les membres de ma famille chacun en son nom et mes meilleurs amis.*

*Je dédie aussi ce travail à tous ceux que j'aime et que je n'ai pas cités ici.*

*Sans oublier bien sûr, ma chère encadrante Mme. Arabet Dallel et tous les enseignants de la faculté.*

*Enfin, je vous dis dieu vous donne santé, bonheur, courage et surtout réussite*

*Hayam*

## *Dédicace*

*A ma très chère mère  
Quoi que je fasse où que je dise, je ne saurais  
point te remercier comme il se doit. Ton  
affection me couvre, ta bienveillance me guide  
et ta présence à mes côtés a toujours été ma  
source de force pour affronter les différents  
obstacles.*

*A mon très cher père  
Tu as toujours été à mes côtés pour me soutenir  
et m'encourager. Que ce travail traduit ma  
gratitude et mon affection.*

*A mes très chers frères Mounib et Ayoub et  
mes belles sœurs Souha et Chourouk.  
A tous les membres de ma famille chacun en  
son nom et mes meilleures amies Sans oublier  
ma merveilleuse encadrante Mme. ARABET  
DALLEL*

*Puisse Dieu vous donner santé, bonheur,  
courage, et surtout réussite.*

*Serine*

## Résumé

Depuis les années 90, les chercheurs ont pu développer une technique pour la réparation des modifications génétiques qui provoquent des maladies, jusque-là, incurables. Cette technique est nommée «la thérapie génique». Il s'agit là de l'introduction d'un matériel génétique sous forme d'ADN ou d'ARN dans une cellule cible pour corriger un gène défectueux et inhiber la synthèse d'une protéine à l'aide d'un vecteur soit virale ou non virale. Le transfert de gène peut se faire « *in vitro* » par le transfert directement de gène dans la cellule. Ou bien « *ex vivo* » par le prélèvement de la cellule et la modification de celle-ci en laboratoire. La thérapie génique est utilisée dans divers domaines pour le traitement de certaines maladies génétiques telles que : le cancer, le diabète, les maladies cardiaques, la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrose, et autres. Les chercheurs ont également eu recours très récemment à cette technique dans un domaine très particulier, celui de la vaccination dans le cas de la Covid-19. Cette technique demeure un véritable espoir dans la guérison de maladies qualifiées d'intraitables et ce malgré toutes les limites éthiques et morales qui la cernent.

**Mots clés :** Thérapie génique, Gène, Modification génétique, maladie génétique, vecteur,

## Abstract

Since the 90s, researchers developed a technique for repairing genetic changes that provoke incurable diseases. This technique is called: Genetic therapy. The latter is the introduction of genetic material in form of DNA or RNA into a target cell to correct a defective gene and inhibit the synthesis of a protein using either a viral or non-viral vector. The gene transfer can be done “*in vitro*” by the direct transfer of the gene into the cell. Or “*ex vivo*” by removing the cell and modifying it in the laboratory. Gene therapy is used in different fields for the treatment of certain genetic diseases such as: cancer, diabetes, heart disease, humid polyrthritis, osteoarthritis,.....Recently, gene therapy has been also used to produce vaccination in the case of Covid-19. Gene therapy belongs a very promising technique in the cure of difficult genetic diseases in spite of ethic and moral limits that encircle it.

**Key words:** Gene therapy, Gene, Genetic modification, Gene disease, vector,

## المخلص

تمكن الباحثون من تطوير تقنية لإصلاح التغيرات الجينية التي تسبب أمراضًا غير قابلة للشفاء سابقًا. منذ التسعينات إلى الخلية . المستهدفة لتصحيح هو ادخال مادة وراثية في شكل 'العلاج الجيني' هذه التقنية تسمى الجين العيب وتثبيط انتاج البروتين باستخدام ناقل اما فيروسي او غير فيروسي عن طريق (خارج الجسم الحي) او عن طريق نقل الجين مباشرة الى الخلية في المختبر يمكن ان يتم نقل الجينات إزالة الخلية وتعديلها في المختبر

السرطان والسكري وامراض القلب ويستخدم العلاج الجيني في مجالات مختلفة لعلاج امراض وراثية معينة مثل التهاب المفاصل الروماتويدي وهشاشة العظام وغيرها

استخدم الباحثون هذه التقنية مؤخرا في مجال محدد في حالة الكوفيد.19

رغم كل الحدود الأخلاقية تبقى هذه التقنية املا حقيقيا في علاج الامراض التي توصف بانها مستعصية التي تحيط بها

**الكلمات المفتاحية:** العلاج الجيني، الجين التعديل، الوراثة الحمض، النووي المرض، الجيني الناقل، الناقل الفيروسي، الناقل الغير فيروسي، في الجسم الحي، خارج الجسم الحي .....



Liste des abréviations

<b>AAV</b>	Virus Adéno-associé
<b>ADA</b>	Adénosine désaminase
<b>ADN</b>	Acide désoxyribonucleique
<b>AINS</b>	Anti-inflammatoire Non Stéroïdien
<b>ARN</b>	Acide ribonucléique
<b>CAR</b>	Récepteur aux Coxsakievirus et Adénovirus
<b>CAS9</b>	CRISPRAssociatedprotein9
<b>CMH</b>	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
<b>GAD</b>	Glutamate décarboxylase
<b>MLV</b>	Murine Leucémie Virus
<b>NK</b>	Natural Killer
<b>OMS</b>	Organisation mondiale de la santé
<b>PCR</b>	Polymerase Chain Reaction
<b>PD1</b>	ProgrammedcellDeath1
<b>PR</b>	Polyarthrite Rhumatoïde

Liste des figures		
<b>Figure01</b>	Le principe du premier essai de la thérapie génique(1989)	<b>03</b>
<b>Figure02</b>	Les deux stratégies de la thérapie génique	<b>04</b>
<b>Figure03</b>	La thérapie génique est son évolution vers les vaccinations	<b>07</b>
<b>Figure04</b>	La thérapie génique somatique <i>ex vivo</i> utilisant un virus Modifié comme vecteur	<b>10</b>
<b>Figure05</b>	la thérapie génique <i>in vivo</i> et <i>ex vivo</i>	<b>13</b>
<b>Figure06</b>	le mode de pénétration de l'adénovirus HAD5	<b>15</b>
<b>Figure07</b>	Le génome des virus adéno-associé(AAV)	<b>16</b>
<b>Figure08</b>	La stratégie de la thérapie génique du cancer en Utilisant un virus modifié	<b>19</b>
<b>Figure09</b>	l'anatomie du système nerveux centrale	<b>20</b>
<b>Figure10</b>	Un échantillon d'ADN préparé avant d'être analysé	<b>24</b>

### Liste des tableaux

<b>Tableau01</b>	Les techniques de l'injection des plasmides nus.	Page 16
<b>Tableau02</b>	Traitements actuels disponible pour les maladies ostéo-articulaires	Page 23

## Table des matières

Résumé.....	I
Abstract .....	II
ملخص.....	III
Liste des abréviations .....	IV
Liste des figures .....	V
Liste des tableaux.....	VI
<b>Introduction .....</b>	<b>1</b>
<b>Chapitre I : Généralité sur la thérapie génique</b>	
1. Définition de la thérapie génique .....	2
2. Historique de la thérapie génique.....	2
3. Les stratégies de la thérapie génique.....	4
4. Le principe de la thérapie génique .....	6
5. Les techniques de la thérapie géniques .....	8
6. les types de la thérapie génique.....	8
6.1. La thérapie génique germinale .....	9
6.2. La thérapie génique somatique.....	9
<b>Chapitre II : les modalités et les vecteurs de la thérapie génique</b>	
1. Les modalités de la thérapie génique .....	11
1.1 La thérapie génique <i>in vivo</i> .....	11
1.2 La thérapie génique <i>in vitro</i> .....	11
2. Les vecteurs.....	13
2.1 Les vecteurs viraux.....	13
2.1.1 adénovirus .....	13
2.1.2 les virus adéno-associé(AAV).....	14
2.2 Les vecteurs non viraux.....	15
2.2.1 Les vecteurs chimiques .....	16
2.2.2 Les acides nucléiques nus .....	16

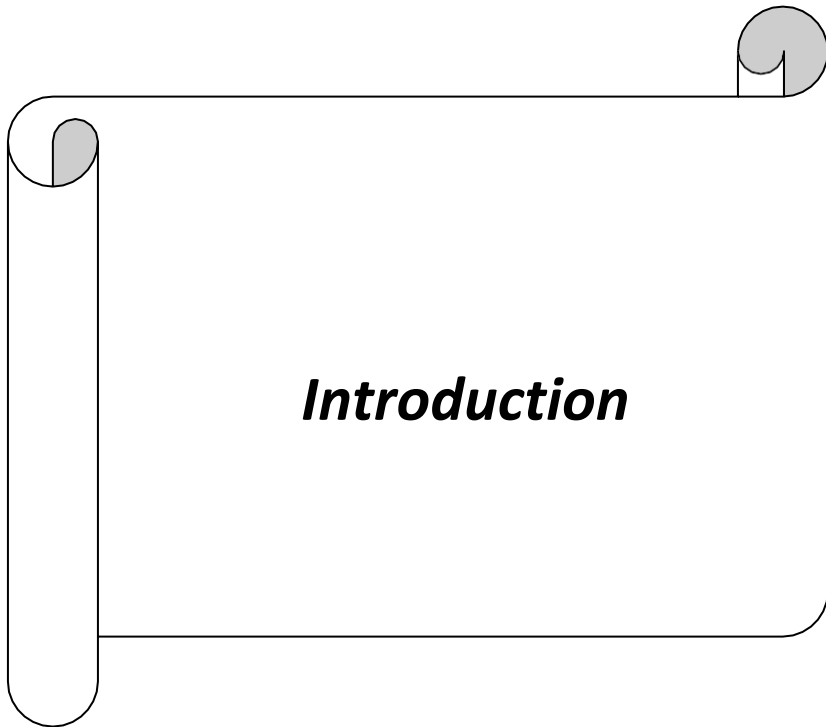
3. Ethique de la thérapie génique ..... 18

**Chapitre III: les exemples de la thérapie génique**

1. Cancer .....19  
2. Tumeur cérébrale.....20  
3. Diabète .....21  
4. Les maladies cardiaques ..... 22  
5. La polyarthrite rhumatoïde et l'arthrose.....23  
6. La covid\_19..... 24

**Conclusion générale .....27**

**Références bibliographiques .....28**



***Introduction***

Depuis longtemps , les chercheurs ont découvert que les cellules des êtres vivants renferment une cartographie appelée «le génome» (EscorsetBreckpot,2010).

Ils ont observé qu'il ya des maladies d'origine génétique et héréditaires ,c'est-à-dire causées par une modification dans leur matériel génétique précisément dans les allèles ; c'est les «mutations ».

Dans les années 80, un groupe de chercheurs débute les premiers essais cliniques sur de vrais patients dans l'espoir de corriger ces «erreurs»(Lalanne,2009).

Ces essais ont finalement abouti et beaucoup de patients ont connu la guérison. C'était les premières manipulations génétiques (Bleaseet al.,1995). Ce type de thérapie est nouveau et controversé, il s'agit de la «thérapie génique».

La thérapie génique est une technique basée sur le transfert de matériel génétique ,elle consiste à introduire un gène dans l'acide nucléique du malade à l'aide des vecteurs. Le gène porté par le vecteur est un 'gène médicament' qui sera sous la dépendance d'une séquence de régulation et remplacera le gène erroné . Ces vecteurs peuvent être viraux ou non viraux comme : les adénovirus, les adéno-associée, les lentivirus...

La thérapie génique est une technique lourde, elle donne un grand espoir pour la survie (CordelieretBuscil,2005).Cependant,sonapplicationrestesujetteàbeaucoupdelimiteséthiqueset morales.

Désormais, la thérapie génique atteint des niveaux très développés dans différents domaines de la médecine et elle est applicable sur de nombreuses maladies génétiques comme : le cancer, les maladies cardiaques, les maladies ophtalmologiques, le SIDA.....(Hellez,2014).

Dans ce manuscrit, on s'intéresse aux différents volets qui entourent la thérapie génique. Notre mémoire s'articule sur quatre chapitres : le premier parle des généralités sur la thérapie génique. Le deuxième s'intéresse aux modalités et aux différents vecteurs employés, le troisième résume des exemples concrets où la thérapie génique a apporté ses fruits. Le manuscrit se termine par une conclusion et des références bibliographiques.

A decorative border resembling a scroll, with a grey shaded area at the top right corner and a vertical scroll on the left side.

***Chapitre 1 :***  
***Généralités sur la thérapie génique***



Le développement des techniques moléculaire a permis par conséquent le développement de la génétique et la maîtrise du génie génétique.

Actuellement, l'une des plus grandes réussites scientifiques est de pouvoir utiliser le génome dans le traitement de certaines maladies héréditaires, il s'agit de la thérapie génique.

### 1. Définition de la thérapie génique

La thérapie génique est un outil de traitement qui consiste à introduire un acide nucléique (ARN ou ADN) comme produit pharmaceutique afin de prévenir, soigner ou guérir une maladie.

Aujourd'hui la thérapie génique est à la mode car elle constitue une méthode thérapeutique complètement nouvelle.

Selon le type de la thérapie génique, elle peut être pratiquée selon les affections, par autogreffe de cellules modifiées *ex vivo* ou par administrations *in vivo*, systémique ou locale, de vecteurs contenant l'ADN à transférer.

Les vecteurs rétroviraux sont les mieux appropriées au transfert *ex vivo* alors que les vecteurs adéno viraux semblent prometteurs pour l'administration *in vivo* (Kahn, 1991).

### 2. Historique de la thérapie génique

La notion d'aborder des pathologies en modifiant les gènes n'est pas récente. Dans les années 50, les scientifiques évoquent l'idée de modifier le patrimoine génétique. Friedmann et Robin sont les premiers à évoquer l'immense potentiel qu'est la thérapie génique dans la revue scientifique « Science » en 1972. Ils déclarent que « la thérapie génique peut améliorer des maladies génétiques humaines dans le futur ». Cependant, à cette époque les techniques et les connaissances n'étaient pas assez développées.

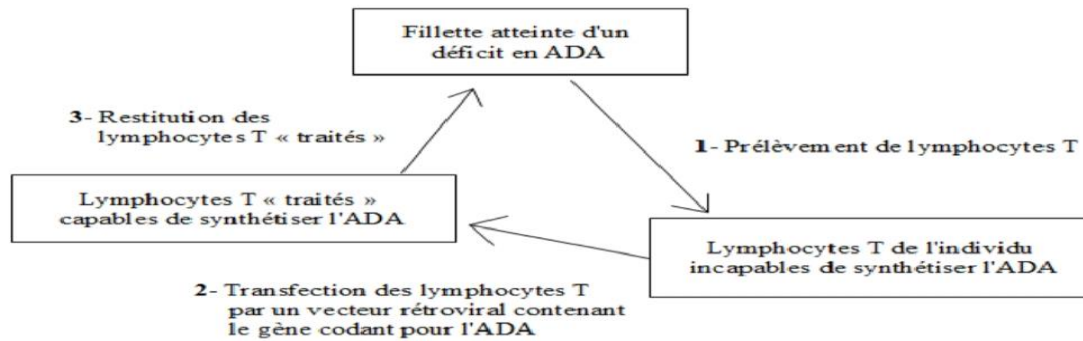
La thérapie génique, en tant que modification du matériel génétique qui a pour objectif le traitement d'une maladie, est mentionnée par la communauté scientifique sur un plan théorique à la fin des années 1960 (Lederberg, 1996).

En 1970, la thérapie génique est en développement. A cette époque sont apparus les premiers outils du génie génétique, notamment la technique de Polymerase Chain Reaction (PCR), de clonage moléculaire, et les enzymes de restriction permettant de couper à un endroit précis, appelé site de reconnaissance, un fragment d'ADN réintroduit par la suite dans un autre fragment d'ADN. Le génome humain devenait enfin accessible à une analyse détaillée (Galibert, 2009).

La première expérience de véritable transfert de gènes est tentée sur *e. coli* en 1973. Aujourd'hui dans ce domaine cette bactérie est largement utilisée.

Il faut attendre la fin des années 1980 pour pouvoir parler de succès partiel de thérapie génique avec la réalisation du tout premier essai clinique (figure 1), initié par S. Rosenberg, F. Anderson et M. Bléasse, sur une américaine de quatre ans, atteinte d'une maladie génétique qui provoquait un effondrement total de ses défenses immunitaires. Cette déficience, due à l'absence d'une enzyme, l'adénosine désaminase (ADA), nécessitait le maintien de l'enfant dans un environnement totalement stérile, en attendant une greffe de moelle ou, comme ce fut le cas, une « greffe génétique ». Cette petite fille reçut une greffe de ses propres lymphocytes T dans lesquels avait été introduit le gène permettant de produire l'enzyme dont elle était dépourvue.

Les modifications génétiques de ses lymphocytes furent effectuées au moyen d'un vecteur rétroviral dérivé du Murine Leucémie Virus (MLV) exprimant le gène de l'ADA. Le fait d'injecter à la fillette ses propres lymphocytes T a permis d'écarter les problèmes de rejets de greffe. Cependant, l'expression du gène transféré s'est montrée très fugace, imposant des injections répétées.



**Figure 01** : Principe du premier essai de la thérapie génique (1989)(Noblet, 2011).

### 3. Les stratégies de la thérapie génique

En ne considérant que la thérapie génique somatique, deux grandes Stratégies sont utilisées :

-La thérapie génique *in vivo* : dans cette stratégie, l'acide nucléique est transféré directement au patient à l'aide de vecteurs. Le vecteur est le véhicule de l'acide nucléique lui permettant d'atteindre les cellules d'intérêt.

-La thérapie *ex vivo* : ici, les cellules des patients sont prélevées, puis modifiées à l'aide d'acide nucléique puis réinjectées.

Certains éléments sont commun entre les deux stratégies (INSERM, 2020) (figure 02).

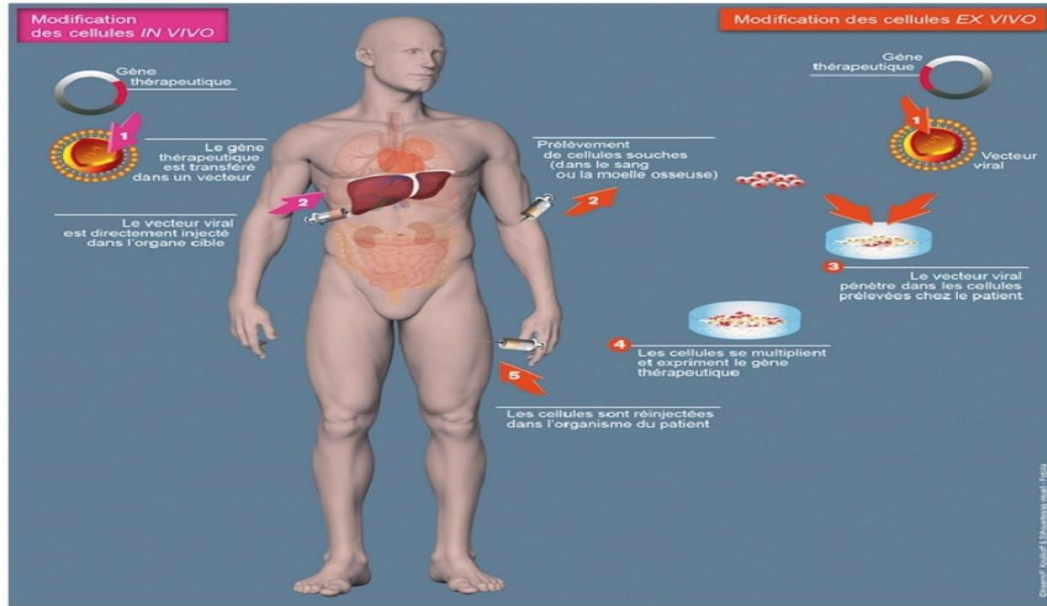


Figure 2 : Les deux stratégies de la thérapie génique (<https://www.inserm.fr/dossier/therapie-genique/>)

En 1999 l'équipe du professeur Alain Fisher de l'unité INSERM U429 de l'hôpital Necker de Paris envisagea le traitement des enfants atteints d'un déficit immunitaire grave : le Déficit Immunitaire Combiné Sévère lié au chromosome X, ces enfants sont nommés « les enfants bulles ».

Ces enfants ne devaient pas être en contact avec le moindre antigène car leur organisme était incapable de résister aux infections, même légères, dues aux divers agents pathogènes, bactéries et virus, présents dans l'environnement normal. Ils étaient par conséquent confinés dans des enceintes hospitalières sous atmosphère stérile d'où le nom qui leur a été attribué. Cette maladie héréditaire touche exclusivement les garçons et concerne environ un garçon sur 300 000. Les lymphocytes T et les cellules Natural Killer (NK) ne sont pas produites car leurs cellules souches, dépourvues des récepteurs gamma C et gamma Y pour deux cytokines, sont incapables de se différencier et de se multiplier. La maladie est létale durant la première année de vie en l'absence de moelle osseuse allogénique.

En 2000 : Le premier succès de la thérapie génique de la maladie SCID X1 a eu lieu au

sein de l'équipe de Fisher.

Un second évènement intervient récemment par des chercheurs de l'hôpital Necker-Enfants Malades de Paris, il s'agit de deux enfants souffrant d'une grave altération du système immunitaire, et qui sur les onze inscrits au protocole de recherche, avaient développé une forme de leucémie après une longue période de rémission. Ces enfants bulles, bénéficiaient d'un traitement expérimental depuis respectivement 20 et 24 mois. Cette annonce provoqua l'arrêt de nombreux protocoles aux Etats-Unis dont la similitude avec le protocole suivi à Paris pouvait faire susciter les mêmes craintes. Le GTAC, comité d'éthique en Grande Bretagne spécialisé sur les questions en rapport avec les thérapies géniques, ne mit pas un terme aux protocoles en cours. Une récente publication indique qu'un enfant souffrant de cette même déficience, X-SCID, avait pu être guéri au Royaume-Uni. Les chercheurs ont décidé d'annoncer cette réussite afin que ces recherches, qui connaissaient jusque-là une image relativement négative, puissent connaître un regain.

#### **4. Le principe de la thérapie génique**

L'être humain, comme les autres êtres vivants, se compose de quelques milliards de cellules. Chaque cellule contient 23 paires de chromosomes composés d'un ADN (acide désoxyribonucléique) qui est en forme de deux brins complémentaires enroulés en hélice (double hélice).

Ce dernier est le support de l'hérédité, présent dans le noyau des cellules eucaryotes et dans le cytoplasme chez les cellules procaryotes.

L'ADN est composé des quatre bases azotés qui sont : adénine, thymine, cytosine et guanine. Cet acide nucléique est composé des gènes dont l'ensemble constitue le génome. Ce dernier contient toutes les informations nécessaires au développement et au fonctionnement de l'organisme. La modification dans une séquence de gène provoque une modification dans la séquence de la protéine produite. Le gène ne joue pas donc son rôle correctement et peut entraîner des maladies très diverses notamment les maladies chroniques telles que : les cancers , la myopathie, la mucoviscidose.....

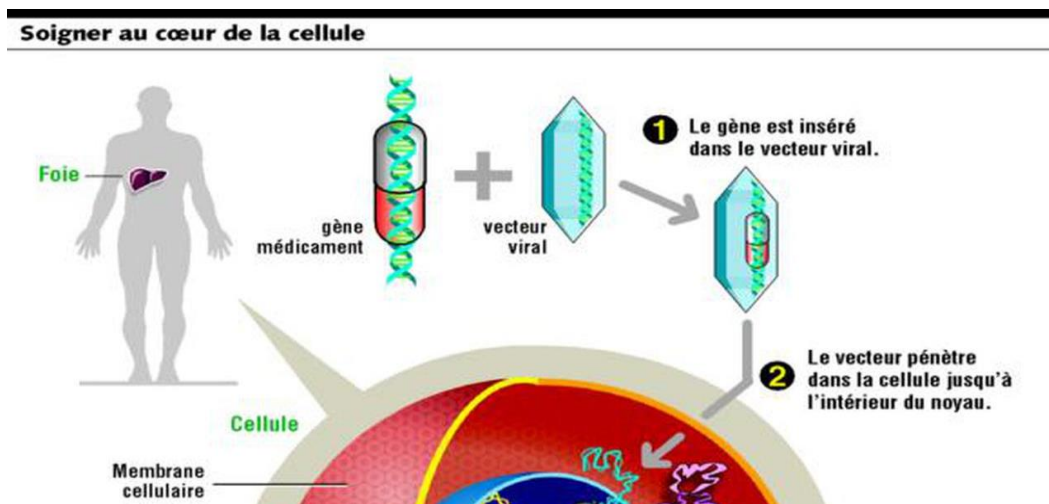
On peut retenir le principe de la thérapie génique c'est de corriger un défaut génétique ou de pallier le manque d'une protéine en apportant le gène responsable de sa synthèse (Ardaillou, 2001).

La dilution ou la modification d'un gène apparait sur la physiologie cellulaire suite à la modification de l'interaction de ce gène et les autres composants cellulaires (Ardaillou, 2001).

La réparation génomique par l'édition des gènes dans la cellule donne une mutation génétique grâce à des enzymes spécifiques qui jouent le rôle de couper le gène précisément là où la mutation a eu lieu pour pouvoir le réparer ultérieurement. Ce phénomène se passe grâce à des enzymes nommées nucléases. (<https://www.passeportsante.net>)

L'idée principale de la thérapie génique est de guérir à la fois des maladies acquises et des troubles hérédés qui résultent d'une mutation génétique spontanée avant la naissance (Lalanne , 2009).

D'autre part, on peut l'utiliser la thérapie génique dans le domaine de la production des vaccinations (figure 03) comme le cas de la vaccination contre le SARS- Cov 2.



**Figure 03** : La thérapie génique et son évolution vers les vaccinations (Ducruet ,2003)

## 5. Les techniques de la thérapie génique actuelle

La technique de la thérapie génique dépend de l'organe malade. Plus l'organe est péniblement accessible (par exemple le cerveau), plus la thérapie va être difficile à mettre en place. Le cas de figure le plus simple à aborder est celui où l'anomalie va se montrer dans le sang, par exemple dans l'hémophilie.

L'hémophilie est caractérisée par l'absence d'une protéine appelée « facteur 8 » imposée dans le processus de coagulation sanguine. Il est alors admissible d'adopter la thérapie génique pour introduire le gène correspondant (produit en laboratoire) soit dans les cellules sanguines qui ont une durée de vie importante, soit dans les cellules qui constituent la paroi des vaisseaux sanguins. Les cellules qui porteront le gène introduit seront alors capables de produire la molécule essentielle à une coagulation normale. Un autre exemple s'agit du traitement de la myopathie de Duchenne, une grande proportion de cellules musculaire (au moins 20%) doit acquérir le gène corrigé. C'est l'une des difficultés majeures de la thérapie génique. En effet, dans ce cas de figure il est nécessaire de confier le gène à un vecteur (élément capable d'acheminer le gène qu'il porte à toutes les cellules qui en ont besoin) (Gravel, 2017).

La thérapie génique, en permettant une production constante de la protéine médicament directement dans l'articulation, limiterait de façon appréciable le nombre d'injections nécessaires ainsi que le coût global du traitement. De plus, l'activité biologique des protéines transgéniques semble supérieure à celle des protéines recombinantes (Gouze, 2007).

## 6. Les types de la thérapie génique

Il existe deux types de la thérapie génique: la thérapie génique somatique et la thérapie génique germinale.

## 6.1 La thérapie génique germinale

Elle consiste à effectuer des modifications dans les cellules d'un embryon aux stades très précoces de son développement (Palmiter et Brinster, 1985). Ces modifications se font par l'utilisation de micro-injections des composants du système (ARN messager CAS9 et l'ARN guide) dans le zygote (Niu *et al.*, 2014). Pour changer le patrimoine génétique qui sera transmis à toutes les cellules de la future descendance (Cherif, 2017). Cette technique, loin d'être controversée du point de vue éthique, nous permet d'étudier le rôle et le fonctionnement de certains gènes et de surproduire certaines substances d'intérêt biologique en se servant d'animaux génétiquement modifiés (Briand *et al.*, 1989 ; Gerlinger, 1989).

Dans cette technique, s'inscrit aussi la transgénèse qui consiste à insérer un nouveau gène (sain), grâce à la recombinaison homologe, dans le génome afin de remplacer un gène malade (Lemerchandel et Montagutelli, 1990).

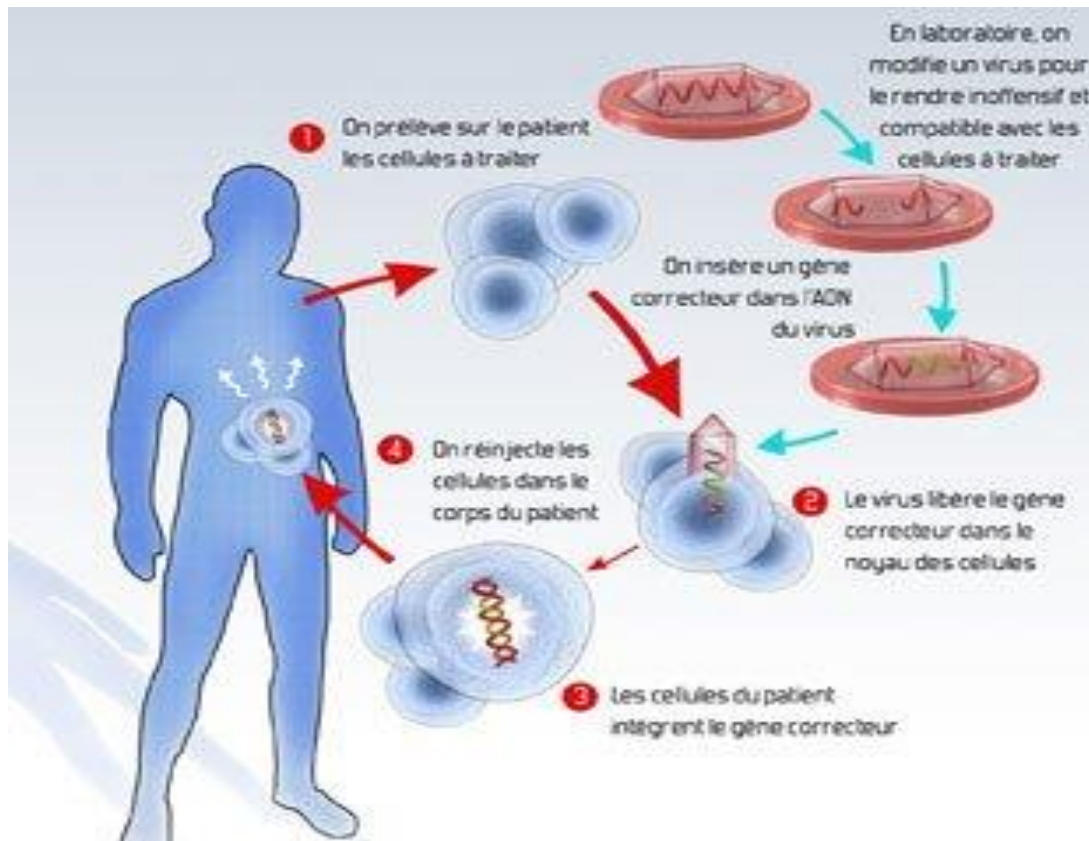
L'application de la transgénèse chez l'être humain est jusqu'à présent interdite lorsqu'il s'agit de manipulation des cellules germinales.

## 6.2 La thérapie génique somatique

Cette thérapie consiste à introduire des modifications génétiques dans les cellules somatiques sans modification des cellules germinales d'un organisme (Handyside *et al.*, 1990), c'est-à-dire de traiter une génération d'êtres vivants sans transmettre la correction à leur descendance (Misra, 2012) (figure 04).

Dans ce cas le changement génétique ne sera pas héréditaire, donc la descendance du malade traité aura le même risque d'être porteuse de la maladie que leur géniteur.





**Figure 04** : Thérapie génique somatique *ex vivo* utilisant un virus modifié comme vecteur (therapiegenique.org)

A decorative border resembling a scroll, with a grey shaded area at the top right corner and a vertical scroll on the left side.

## *Chapitre II*

### *Les modalités et les vecteurs de la thérapies génique*

## 1. Les modalités de la thérapie génique

Il existe deux méthodes pour transduire les cellules cibles : la méthode *in vivo* et la méthode *ex vivo* (figure05). Ces méthodes sont différentes par rapport au lieu où se déroule la transduction cellulaire.

### 1.1 La thérapie génique *in vivo*:

C'est l'injection de gènes thérapeutiques c'est-à-dire le transfert de gène directement dans le corps du patient soit par injection systémique dans la circulation sanguine soit par injection locale au niveau d'un tissu ou organe.

Exemples : l'injection au niveau de la rétine.

-Dystrophies musculaire d'origine génétique.

Ces gènes sont transportés par des vecteurs viraux . Le taux de transfection reste faible , sauf dans le cas de tumeur localisée (Nayerossadat *et al.*, 2012).

Les vecteurs comme les virus adéno-associés (AAV) injectés dans certain type de cellules cibles et il ne s'intègre jamais au génome du patient. Dans ce cas ,la cellule se divise, le vecteur se dilue et perd en efficacité thérapeutique .C'est une méthode non intégrative parce que d'une part, elle ne modifie pas l'ADN de l'hôte et d'autre part, elle est employée pour soigner des tissus qui ont fini de grandir comme les yeux , le muscle , le foie, puis que les cellules de ces tissus se divisent peu et que le vecteur se diluera peu à peu ([https://www.france\\_assos\\_santé.org/2019](https://www.france_assos_santé.org/2019)).

### 1.2 La thérapie génique *in vitro*

C'est une technique qui se résume en trois étapes:

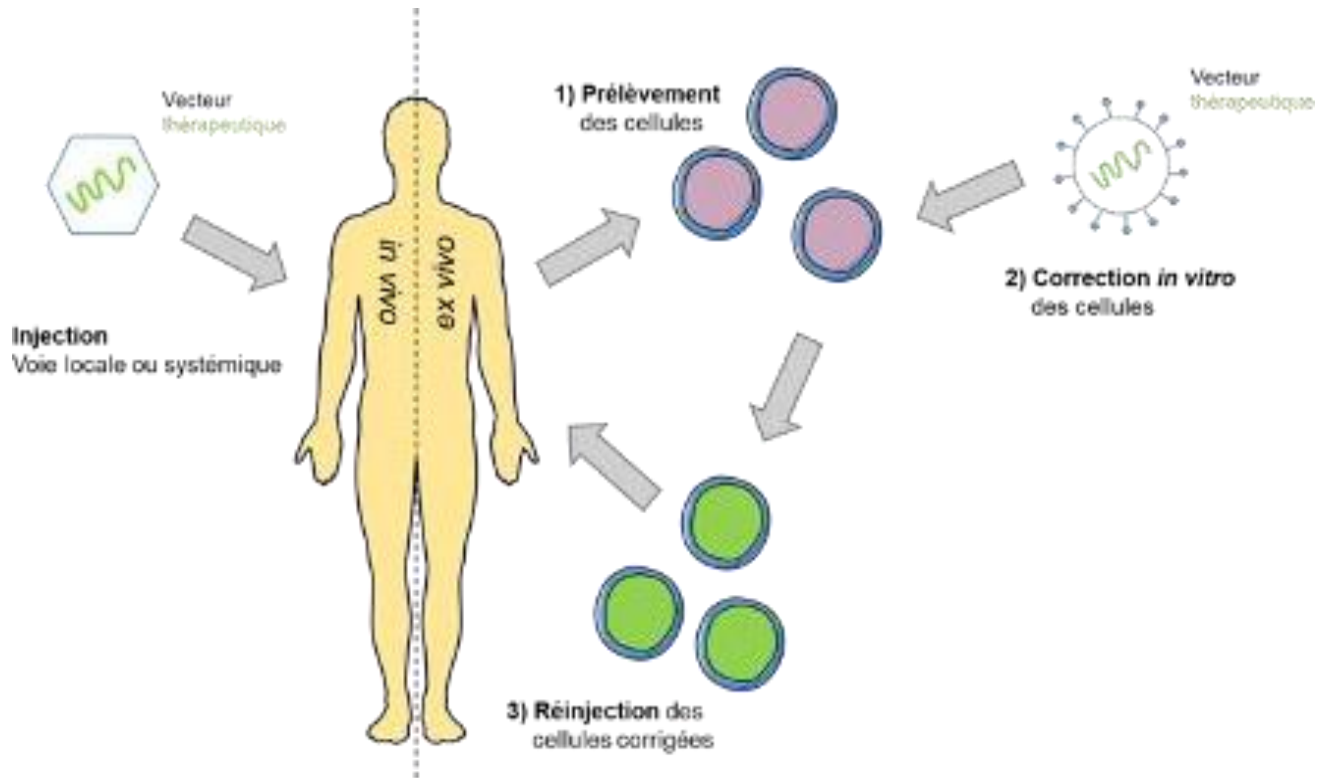
La première s'agit de prélever les cellules de l'organisme vivant qui souffrent d'une anomalie génétique puis de les cultiver dans des conditions favorables.

La deuxième est une transfection en culture : c'est-à-dire l'introduction du gène d'intérêt dans les cellules prélevées.

La troisième consiste en la réimplantation des cellules traitées de nouveau dans l'organisme

vivant .Cette technique est également connu sous le nom de thérapie cellulaire (Nayero ssadat et al ., 2013).

Cette technique est très spécifique, parce qu'elle cible des cellules bien précises sans pour autant déclencher une réponse immunitaire (pas de rejet). La limite de cette méthode est la toxicité associée à la méthode de transduction et le rendement limitée de la manipulation (Cherfi, 2017).



**Figure05** : représente la thérapie génique *in vivo* et *ex vivo* (<https://www.sftcg.fr/patients-et-grand-public/dictionnaire-de-la-therapie-genique.aspx>)

## 2. Les vecteurs

Pour corriger les anomalies génétiques, on peut introduire les gènes thérapeutiques dans les cellules malades via des vecteurs viraux et non viraux (Méval *et al.*, 2020).

### 2.1 Les vecteurs viraux

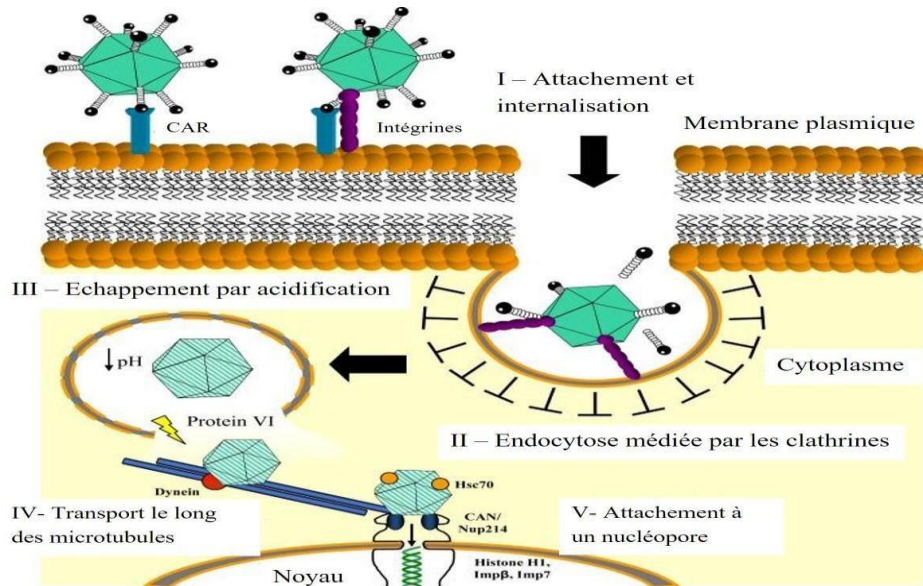
Ce sont des vecteurs utilisés surtout dans la thérapie génique *in vivo*. Il s'agit notamment des adéno virus, des virus adéno-associés (AAV) , ou des lentivirus . Actuellement , ils sont étudiés à titre d'exemple pour transférer des gènes sains vers la rétine des mammifères (Sci, 2015).

#### 2.1.1 Adénovirus

Ce sont des virus nus à ADN double brin , linéaire non segmenté de 26 à 45 Kb.

Ils sont de la famille des adénoviridae, genre mastadénovirus (Cherif 2017), Le sérotype 5 (HAd5) est le vecteur le plus étudié et utilisé en thérapie génique (Sharma *et al.*, 2010). Ce vecteur ne présente aucun risque d'induire une mutation dans les autres gènes de la cellule (Viswanathan *et al.*, 2015).

Dans le cas de l'adénovirus HAd5 (figure 06), le vecteur s'attache à la surface de la membrane plasmique grâce au récepteur CAR (*Cosackeivirus and Adenovirus Receptor*), puis il est internalisé dans le cytoplasme. L'endosome s'échappe grâce à la protéine virale VI , la capsid se transporte au cours des microtubules grâce à des dyneines cytoplasmique jusqu'aux pore nucléaire , ou la capsid est désassemblée par des protéines pour libérer le matériel génétique dans le noyau sous forme d'épisome (Coughlan *et al.*, 2010).



**Figure06** : représente le mode de pénétration de l'adénovirus HAd5(Coughlan*et al.*,2010)

### 2.1.2 Les virus adéno -associé(AAV)

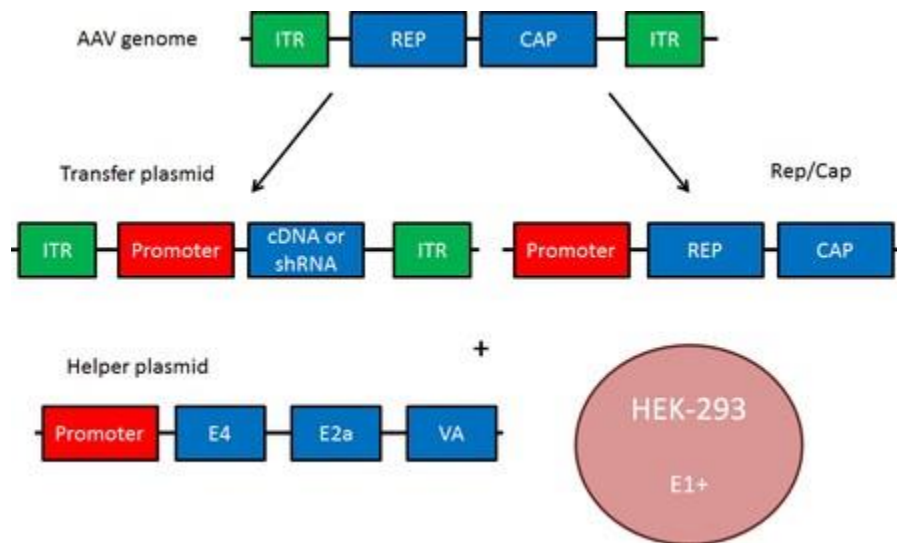
Ce sont des virus non enveloppés (nus), ceux qui font partie de la famille des parvoviridae, du genre de parvovirus, et qui possèdent une petite taille sont les vecteurs viraux les plus utilisés pour la thérapie génique(Daya and Berns,2008).

Ces virus sont non intégratif c'est-à-dire que leur génome ne s'intègre pas dans le génome de l'hôte et reste sous forme d'épisome (Halbert *et al.*, 2007). Leur particularité c'est qu'ils ont besoin d'un autre virus(adéno virus ou herpes virus)pour accomplir leur cycle de réplication.

Ils possèdent sur leur génome, deux répétitions terminales inversées portant les gènes *repet cap* qui codent pour des protéines facilitant la réplication virale et l'assemblage de la capsid grâce à un épissage alternatif (Gaj *et al.*, 2016)(figure07).

Lorsque le gène *rep* est délaité le taux d'intégration spontanée est faible (Hellez,2014), et le virus perd sa spécificité de site (Lenzet *al.*,2012).Le gène *rep* est essentiel pour la réplication ,l'intégration, la régulation transcription elle et l'assemblage virale. Il se traduit en quatre protéines (REP 78/REP68/REP50 et REP 42). Tandis-que le gène *cap* code pour trois protéines structurales (VP1,VP2etVAP3).

L'auto-assemblage d'activation (aap) contribue à la formation de la capside, les répétitions terminales inversées contiennent des séquences palindromiques formant une structure en épingle à cheveux sous forme de T ce qui facilite la connexion des protéines REP avec des sites de liaisons spécifiques (Gaj *et al.*,2016).



**Figure 07 :** représente le génome des virus adéno associé(AAV)(<https://www.addgene.org/guides/aav/>)

## 2.2 Les vecteurs non viraux

Les vecteurs non viraux sont plus faciles à produire que les vecteurs viraux .Parmi les ,on cite les vecteurs chimiques et les acides nucléiques nus.

### **2.2.1 Les vecteurs chimiques**

Exemple : les liposomes.

C'est une association d'une molécule chargée négativement comme l'ADN et une autre molécule chargée positivement, grâce à des interactions électrostatiques.

Le gène thérapeutique sera inséré dans une sphère formée par une membrane double lipidique, ce liposome fusionne avec la membrane cellulaire après liaison avec la protéine membranaire qui est chargée négativement, et l'ADN est intégré par l'endocytose donc l'ADN doit ensuite atteindre le noyau. Les vecteurs contenant des polymères peuvent être rendus spécifiquement en leur fixant des ligands reconnaissant les protéines de surface de la cellule (<http://therapie.genique.free.fr>).

### **2.2.2 Les acides nucléiques nus**

C'est l'ensemble des techniques qui permettent l'injection des plasmides nus directement dans les cellules cibles (Misra, 2012).



**Tableau01:** les techniques de l'injection des plasmides nus. (<https://www.sftcg.fr> )

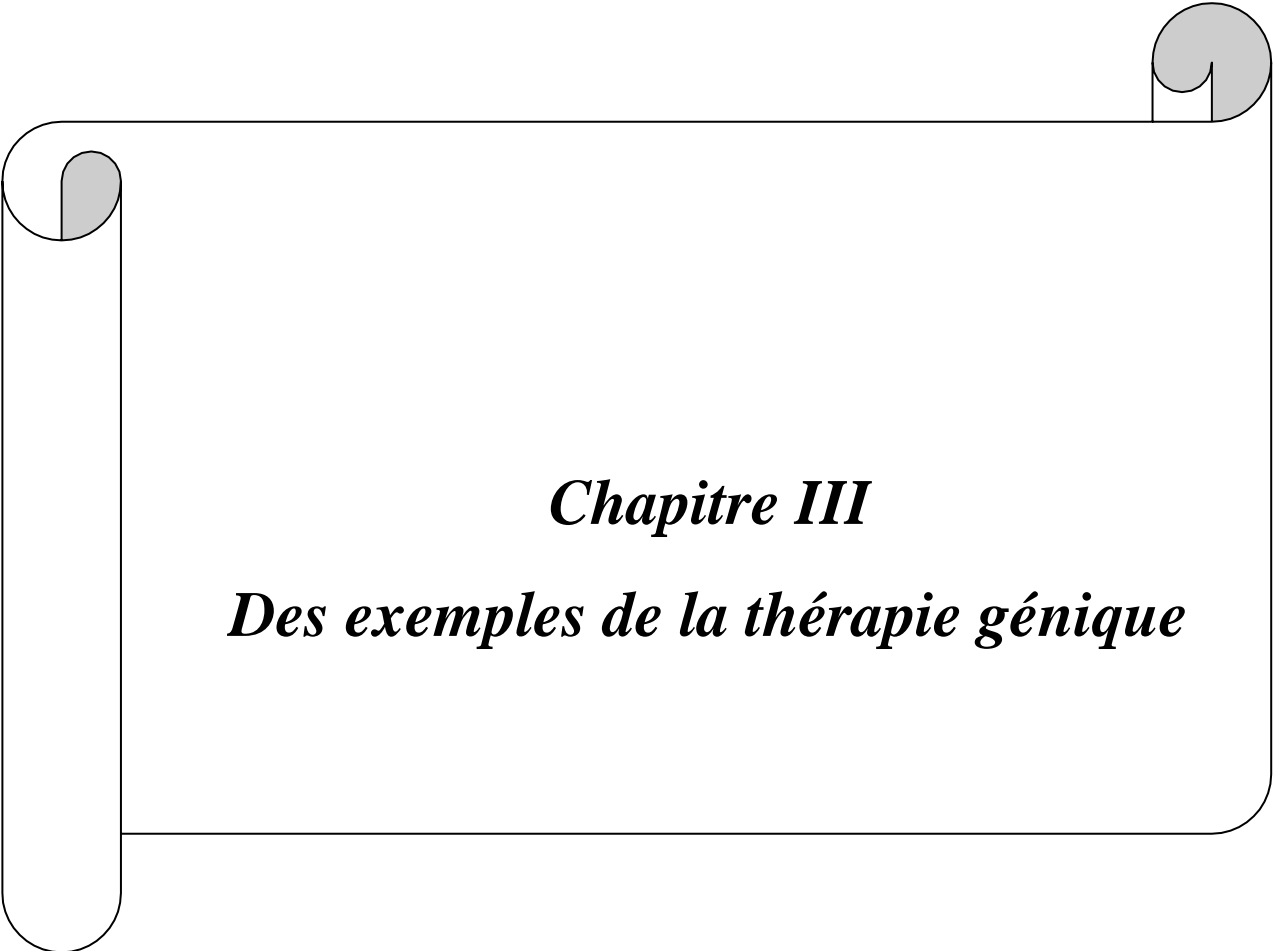
Technique	Principe	Matériel	Avantages	inconvénients
Micro injection	Injection manuelle	Micro pipette , micro manipulateur , microscope	Très efficace (ciblage directe du noyau	Fastidieux <i>ex vivo</i> et pas d'application <i>In vivo</i>
Canon a ADN	Bombardement de particules à grande vitesse	'gène gun ' particules	Immunsation génétique faible quantités d'ADN	Faible pénétration dans les tissus profonds
Sonoporation	Perméabilisations de la membrane cellulaire par des ultrasons	Sonde à ultrasons , microbulles	Nouvelle formulation de microbulles	Toxicité mal établie
Irradiation	Perméabilisation induite par un faisceau laser	Source laser	Efficace , haute précision du faisceau	Cot élevé , toxicité potentielle
Injection hydrodynamique	Injection directe d'un grand volume de liquide	Seringue (cathéter)	Ciblage efficace du foie	Difficilement Transférable à l'homme
Electro transfert	Champ électrique induisant une perméabilisation de la membrane et une force Electro phorétique	Electrodes , générateur d'impulsion	Très efficace , facile d'utilisation	Toxicité potentielle

### 3. Éthique de la thérapie génique

Ce n'est qu'en 1975 que se tient la conférence d'Asilomar. Cette conférence entre médecins et chercheurs en biologie moléculaire des États-Unis avait pour but principal la discussion des enjeux éthiques et de la sécurité des dernières découvertes de la biologie moléculaire.

Lors de cette conférence, des directives ont pu être établies dans le but de cadrer les recherches dans ce domaine et un moratoire a été décidé afin d'établir les limites des manipulations moléculaires sur l'ADN recombinant. La question de la recombinaison d'ADN entre plusieurs organismes a ainsi été l'une des questions étudiées lors de cette conférence.

Dès 1990, le comité consultatif national d'éthique a rendu un avis concernant la thérapie génique chez l'homme. Cet avis insiste sur le caractère particulier de cette technologie. Il émet un avis favorable à l'utilisation de la thérapie génique concernant les cellules germinales.

A decorative graphic of a scroll with a black outline and a grey shadow, positioned horizontally across the top of the page. The scroll is partially unrolled, with the top edge curving upwards at both ends. The text is centered within the unrolled portion of the scroll.

***Chapitre III***  
***Des exemples de la thérapie génique***

La thérapie génique constitue l'une des voies prometteuses pour le traitement de certaines maladies génétiques ([https://www.afm\\_telethon.fr](https://www.afm_telethon.fr)).

### 1. Le cancer

Le cancer est une maladie caractérisée par la multiplication et la propagation anarchique de cellules anormales. Cette maladie a fait l'objet de plusieurs essais cliniques de la thérapie génique.

La cancérologie consiste à étudier les tumeurs et leur relation avec le système immunitaire des patients de manière à simplifier la reconnaissance des cellules cancéreuses et leur élimination.

Dans le domaine de la thérapie génique, des expériences ont été menées pour prélever des lymphocytes T aux patients cancéreux et les équiper avec des récepteurs qui reconnaissent les antigènes tumoraux pour éliminer les cellules cancéreuses.

L'un des traitements les plus actuels de la thérapie génique est celui utilisant le virus VIH modifié comme vecteur. Celui-ci peut s'intégrer naturellement dans les lymphocytes T et moduler leur action. Les inventeurs de cette technique travaillent sur de nouveaux récepteurs qui permettraient de décliner d'autres conceptions notamment pour inhiber la molécule PD1 qui constitue un frein à l'activation de lymphocytes anti tumoraux (figure 09).

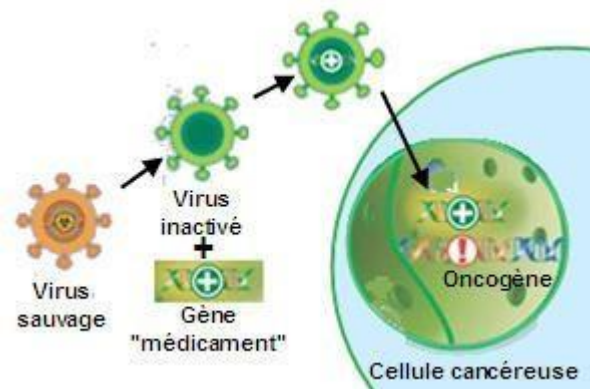
D'autres travaux portent sur l'utilisation de virus oncolytiques génétiquement modifiés pour infecter et éliminer les cellules tumorales.

Certains résultats de la thérapie génique du cancer sont très favorables et dirigés principalement sur deux voies : la première diminuant les réactions de défense normale du patient, et la seconde induisant l'apoptose des cellules tumorales par un gène suicide.

Dans le cadre de la première technique utilisant le VIH, une équipe américaine a prouvé l'efficacité des cellules T modifiées dans les leucémies aiguës lymphoblastiques de type B. La technique employée consiste à extraire des lymphocytes T des patients et à les modifier génétiquement *ex vivo* à l'aide d'un vecteur lentiviral de type HIV-1. Ces cellules modifiées

Génétiquement vont exprimer des récepteurs d'antigènes chimériques (CAR) capables de se lier au récepteur CD19 qui sont présents uniquement à la surface des lymphocyte B. Une fois injectées dans le sang des malades, ces cellules modifiées reconnaissent les cellules tumorales et les détruisent.

En ce qui concerne la deuxième technique, un gène suicide codant pour des enzymes pouvant convertir la forme inactive d'une drogue (médicament/chimiothérapie) en un produit toxique inhibant la synthèse des acides nucléiques est introduit dans les cellules tumorales (Lannoy, 2012).



**Figure 08** : Stratégie de la thérapie génique du cancer en utilisant un virus modifiés(www.linternaute.com).

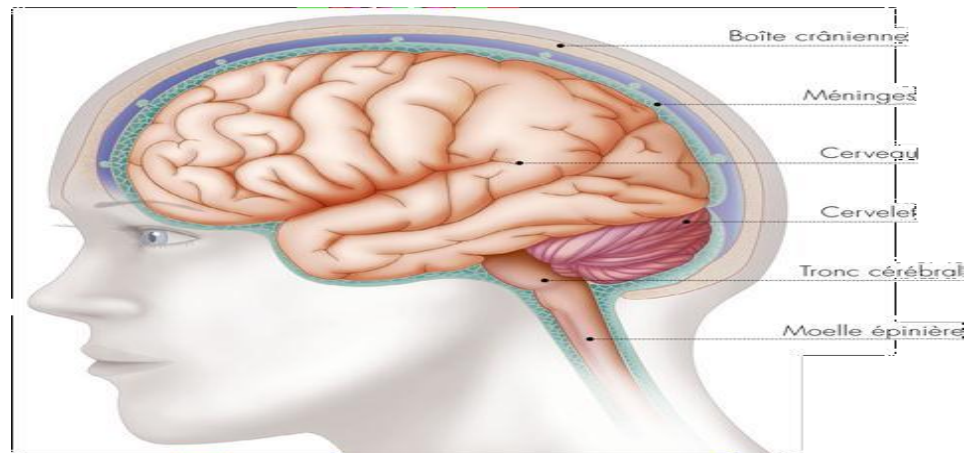
## 2. Tumeur cérébrale

Un autre exemple pour l'utilisation de la thérapie génique dans le traitement d'une tumeur est celui du traitement des cellules tumorales cérébrales (figure09).

Il s'agit là d'une thérapie génique ciblée. Dans cette technique, des virions déjà modifiés génétiquement sont mis en contact avec les cellules de l'hôte. Ces dernières deviennent à leur tour productrices de nouveaux virions modifiés. Les cellules productrices sont par la suite injectées directement dans la tumeur, les virus relâchés par les cellules productrices envahissent les cellules tumorales qui se divisent rapidement, mais ignorent les cellules cérébrales voisines.

Les cellules productrices et les tumorales sont amenées par les virions pour produire une protéine qui les rend vulnérables à la destruction. Le Ganciclovir est un médicament injecté 14

jours plus tard(c'est -à-dire après la thérapie génique) et pénètre uniquement dans les cellules contenant la protéine pour les détruire(Cottieret Guerry,2000).



**Figure09:** Anatomie du système nerveux centrale(<http://www.sophiejacopin.com>)

### 3. Diabète

Une expérience publiée dans la revue *Cell* le 4 janvier 2018, redonne espoir aux personnes atteintes de diabète de type 1, avec la réalisation d'une nouvelle forme de thérapie génique. Ce type de diabète se manifeste très tôt dans la vie et se détermine par l'incapacité de l'organisme à réguler sont aux de sucre dans le sang , soit la glycémie . Une hormone est importante pour réguler cette glycémie, l'insuline. Or ,en cas de diabète ,le système immunitaire détruit le processus de production de cette hormone. La seule technique dont bénéficient les personnes qui sont atteintes est contraignante.

À l'étrangers des inventeurs expliquent avoir testé avec succès une nouvelle thérapie génique sur la souris, chez qui il a été observé une reprise de la production d'insuline. En réalité, un autre type de cellules est utilisé dans la régulation de la glycémie : les cellules alpha pancréatiques qui elles-mêmes produisent une autre hormone appelée glucagon et ce sont justement ces cellules alpha pancréatiques que les chercheurs sont parvenus à reprogrammer en cellules productrices d'insulines(Louvet-Rossi ,2018) .

Le diabète de type I a une association avec les allèles de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) codés au locus DQ, portés par les haplo types HLA-DR3 et DR4 dont l'importance dans la présentation de l'antigène au lymphocyte T est démontrée.

Les auto-antigènes reconnus par le système immunitaire comme : l'insuline et la pro-insuline, la glutamate décarboxylase (GAD), les antigènes apparentés (IA2/ICA512, IA5/IA2B) caractérisent les auto anticorps et les lymphocytes T impliqués dans la maladie (Boitard, 2002).

#### 4. Les maladies cardiaques

Le cœur est l'organe de vie. Lorsque son fonctionnement est altéré, des maladies graves auront lieu, car tout le fonctionnement de l'organisme, sera par conséquent altéré. Ces dérèglements apparaissent lors que les gènes de l'organe sont affectés.

Pour corriger ce fonctionnement des maladies cardiaques, la thérapie génique est actuellement de premier rang. Elle est employée pour l'introduction des nouveaux gènes ou la réparation des gènes qui sont capables de produire des protéines à l'intérieur de l'organisme lui même (Bauters, 2003).

Parmi les maladies cardiaques, on prend l'exemple du remplacement du pacemaker du cœur par un gène dans la zone cardiaque, par l'utilisation des acides nucléiques. En effet, un groupe de chercheurs ont réussi à introduire le gène TBX18 dans les cellules cardiaques d'un porc souffrant de problèmes dans la zone pompante du cœur (Marois, 2014). Le gène utilisé TBX18 est un gène qui code pour un facteur de transcription, c'est un gène actif dans les cellules pacemaker du cœur pendant le développement embryonnaire (Goubet, 2014). Il permet ainsi de générer des pulsation et transformer les cellules normales en cellules qui dirigent le rythme cardiaque (Marios, 2014).

Le porc ainsi traité a retrouvé son rythme cardiaque normal dès le lendemain du traitement et son arythmie cardiaque a donc été régulée.

D'après cette expérience, les chercheurs ont conclu que les cellules reprogrammées chez l'animal par la thérapie géniques ont véritablement efficaces.

Pour l'être humain, les chercheurs se sont servi de gènes appelés « gène guérisseurs ». Ils ont utilisé un vecteur viral pour introduire ces gènes guérisseurs directement dans les cellules de

l'hôte et permettre ainsi de réguler l'expression de gènes défectueux ou aider une protéine à s'exprimer davantage a fin d'augmenter un effet thérapeutique (<https://www.europe1.fr>).

### **5. La polyarthrite rhumatoïde et l'arthrose**

Dans les populations occidentale, les pathologies articulaires inflammatoires et/ou dégénératives , sont très fréquentes. Les plus rencontrées sont la polyarthrite rhumatoïdes (PR) et l'arthrose. Ce type de maladie constitue la première cause d'invalidité chez les personnes âgées de plus de 65ans. À cause de traitements actuels plus puissants et mieux ciblés, le recours à la chirurgie est moins essentiel et un nombre croissant de patients conserve une activité professionnelle.

L'accord entre traitements symptomatiques et traitements de fond reste cependant écrasant, et s'accompagne bien souvent d'effets secondaires (tableau 2).Lors d'évènement aigus ,il est nécessaire de calmer la douleur et de stopper l'inflammation.

Les prescriptions de corticoïdes et d'anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS) traditionnels sont compétentes lors des périodes inflammatoires sévères, mais ne peuvent pas être employées à long terme. Les inhibiteurs spécifiques de la cyclo-oxygénase permettent des thérapies plus longues en diminuant les effets indésirables gastro-intestinaux observés avec les AINS traditionnels (Galy, 2017).



**Tableau2** :traitement actuels disponible pour les maladies ostéo-articulaires

	<b>Exemples</b>	<b>Commentaires</b>
<b>Analgésiques</b>	Paracétamol, sulfate de morphine	Palliatifs
<b>AINS</b>	Traditionnels : diclofénac, ibuprofène, kétoprofène	Palliatifs, troubles gastro-intestinaux
	Inhibiteurs de COX2 : coxibs	Rofécocixib : retiré du marché (Vioxx®) Célécoxib : palliatif + nombreuses contre-indications
	Salicylate : aspirine	Palliatif
<b>Corticostéroïdes</b>	Cortisone sulfate, dexaméthasone	Palliatifs, traitements de courte durée
<b>DMARD</b>	Léflunomide, méthotrexate, sulfasalazine	Palliatifs, suppresseur du système immunitaire
<b>BRM</b>	TNF bloquant : adalimumab, etanercept, infliximab IL-1 bloquant : anakinra	Injections répétées, coût élevé, contre-indications* Injections répétées, coût élevé

## 6. La COVID-19

La pandémie de covid-19 frappe actuellement à plein fouet. Les actions menées par l'OMS et ses partenaires pour répondre à cette endémie (conseils sur les interventions essentielles, distribution de fournitures médicales vitales à ceux qui ont besoin, vulgarisation des études et don de vaccin), a permis de mieux répondre à cette grave maladie et endiguer du mieux sa propagation.

Grace à la vaccination, le nombre de contamination diminue de jour en jour et un retour à la vie normale est espéré pour bientôt. Les vaccins employés face à la covid-19 ont été mis au point par une technique différente de la technique traditionnelle, en l'occurrence les virus atténués. Les laboratoires américains et allemands ont eu recours cette fois-ci à un type de thérapie génique : l'utilisation directe d'acide nucléique ARN. Leur mode d'action repose à entraîner et à préparer

Le système immunitaire à découvrir et à combattre les virus et les bactéries qu'ils ciblent (<https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines>).

Désormais, des inventeurs de l'université d'Harvard cherchent de mettre au point un vaccin basé sur la thérapie génique. Il s'agit d'apporter un gène au sein des cellules grâce à un virus inoffensif pour l'homme.



**Figure 10:** Un échantillon d'ADN préparé avant d'être analysé (<https://www.alamyimages.fr/dna-biologiste-pipetant-un-echantillon-d-adn-dans-un-flacon-pret-pour-le-test-image397217011.html>)

## 6.1 Vaccin à ARN messenger

Comme pour le vaccin contre la grippe, on injecte des bouts de virus inactivé où des cellules virales pour déclencher une réaction du système immunitaire, qui va diriger à la fabrication d'anticorps spécifiques, capables de protéger la personne lorsqu'elle sera infectée par le virus.

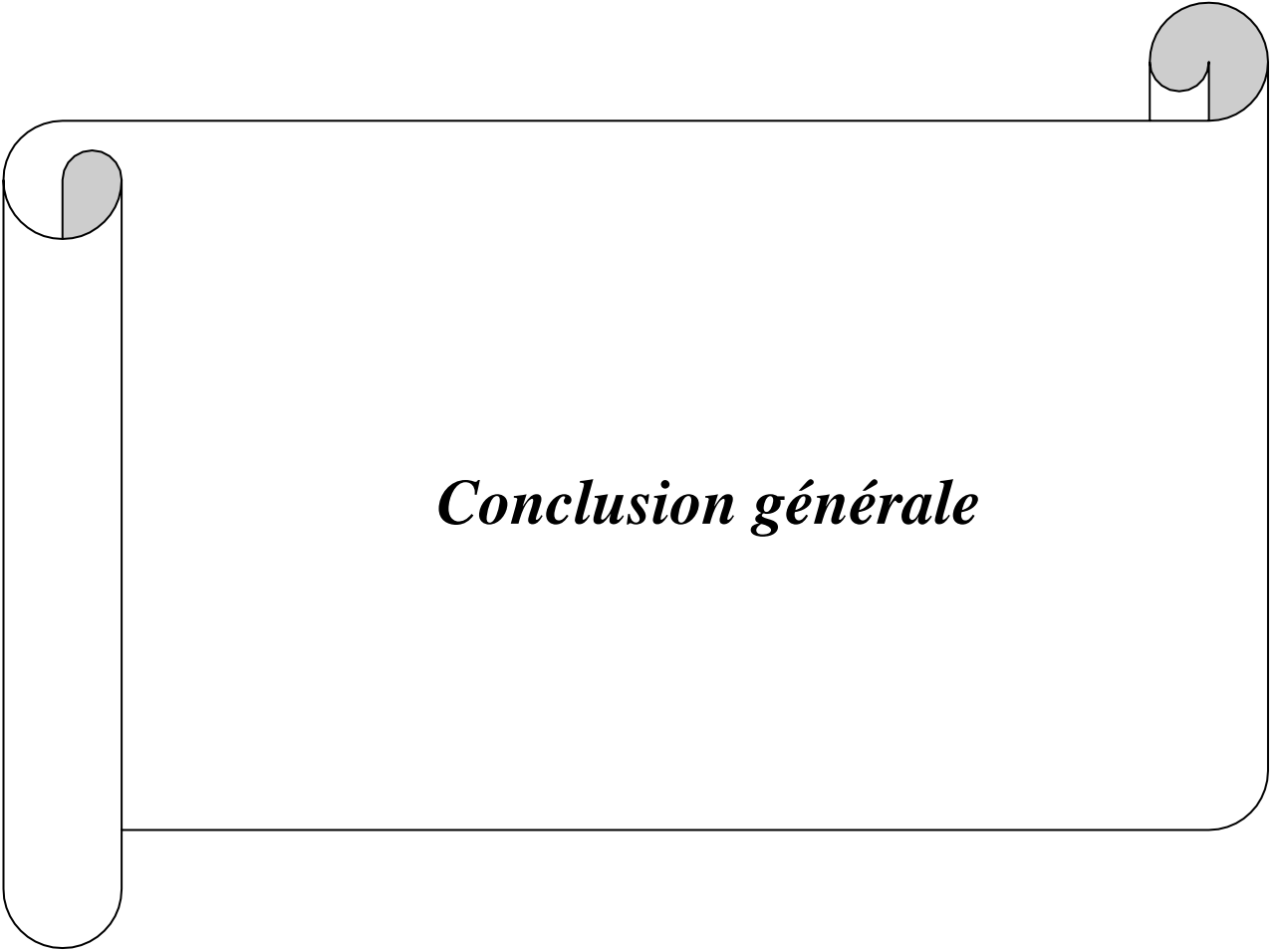
La technique ARN messenger repose à injecter un code qui va permettre à l'organisme de fabriquer lui-même une portion inactive du virus et donc provoquer une réaction du système immunitaire et la fabrication d'anticorps protecteurs.

Ce fragment d'ARN messenger va amener les cellules à fabriquer une protéine inactive placée à la surface du virus. L'organisme va reconnaître cette protéine, appelée (spicule) du virus Sars-Cov-2 qui permet au virus d'entrer dans les cellules humaines et induire une réponse immunitaire dont des anticorps protecteurs afin de bloquer son entrée. (<https://www.doctissimo.fr/sante/epidemie/coronavirus-chinois/coronavirus-vaccins-covid-19-pfizer-moderna-astrazeneca-sanofi-russie-chine>).

## 6.2 Le système immunitaire

Leur action se base sur une technique déjà utilisée dans la thérapie génique pour des maladies héréditaires comme une forme de cécité. La thérapie génique utilise un virus inoffensif comme un vecteur, Il s'agit d'un virus adéno-associé (AAV), un petit virus non pathogène que l'on retrouve chez les primates, humains compris. Dans le cas du coronavirus, les gènes apportés par le virus inoffensif servirait à ordonner aux cellules de créer une protéine de reconnaissance spéciale pour le SARS-CoV-2. Elle viendrait stimuler le système immunitaire, capable ensuite de combattre une future infection.





***Conclusion générale***

---

Des efforts notable sont été réalisées depuis plusieurs années afin de rendre possible l'application de la thérapie génique à l'homme. Les résultats actuels ne sont pas encore à la hauteur des espoirs que laissait entendre au départ cette nouvelle méthode thérapeutique.

La thérapie génique présente l'avantage d'un traitement court , mais le ciblage du gène ( malade ) est une difficulté importante malgré la grande avancée du décryptage du génome.

Par ailleurs, le choix des vecteurs (rétrovirus où adénovirus) capables de transporter les gènes thérapeutiques au bon endroit, avec efficacités et en toute sécurité, restent toute fois à mettre au point.

La thérapie génique demeure une voie de recherche essentielle dans l'apport de protéines déficitaires ,le traitement de maladies héréditaires monogéniques voire de cancers et d'athérosclérose, même si la contribution à ces maladies des siècles reste incertaine. Afin de surmonter les obstacles liés au développement de la thérapie génique, tous les organismes concernés (recherche ,laboratoire , industries pharmaceutiques , hôpitaux , administrations ) devront collaborer. Les enjeux financiers que ces thérapies représentent, sont si importants qu'une veille scientifique et éthique s'impose plus que jamais. Aux États-Unis, des accidents mortels, au cours d'essais thérapeutique menés en dehors des règles élémentaires d'éthique, se sont terminés de manière tragique par la mort du patient , et il semblerait que plusieurs incidents survenus chez des patients inclus dans des protocoles de thérapie génique, et même leur décès, n'ont pas été portés à la connaissance des autorisés de contrôle.

Néanmoins, des scientifiques de différentes disciplines travaillent dans le but d'élaborer des méthodes de ciblage novatrices , spécifiques , sensibles et non invasives . La récente disponibilité de méthode de contrôle , avec la technique de PCR couplée au développement et à la mise en œuvre de mesure préventives, joue positivement en faveur d'un développement rapide de la thérapie génique.



*Références bibliographiques*

Augusta Rangel Gonçalves, G. Alves Paiva, R. Gene therapy : advances, challenges and perspectives .Einstein. 2017; 15 :369-75.

Aurelien sergent, J.(2001).Historique de la thérapie génique.

Briand p, Cavard c, Zider a, Grimber g. Transgénèse et maladies virales. Médecine/sciences1989;5:624-5.

Coughlan,I,et all . , Tropism \_ modification strategies for targeted Gene Delivery using Adenoviral Vectors.viruses,2010.2(10):p.2290-2355.

Cohen-Haguenaer , O. La thérapie génétique : Editions TEC and DOC,2001,p.709.

Cawazzana-Calvo, M. Gene therapy for human severe combined immunodeficiency (scid)-X disease .Science, 2000, vol. 288, P. 627-629

Christophe lalanne.la Thérapie génique,2009.

Daya , s . and K . L . Berns ,Gene Therapy Using adeno\_associated Virus Vectors. Clinical Microbiology Reviews,2008.21(4):p.583-593.

Gaj , T . B . E. Epstein ,and D.V. Schaffer ,Genome engineering Using adeno-associated virus :Basic and clinical Research applications . Molther,2016.24(3):p.458-464.

Galibert, F. (2009). Maladies génétiques du chien : information et questions Brlgique :université deliège

Gerlinger p. Animaux transgéniques et oncogénèse .médecine /sciences1989;5:166-71.

Halbert,C.L.,S.L.Lam,andA.D.Miller,High Efficiency promoter\_Dependent Transduction by Adeno\_Associated Virus Type6 Vectors in Mouse lung . Human gene therapy,2007.18(4):p.344-354.

Hellez Justine (2014)Lesutilizations de la thérapie génique. Mémoire :docteur vétérinaire . Université :Claude –Bernard – lyon I .p:37.

<https://www.passeportsante.net><https://www.france-assos-santé.org/2019>

[https://www.inserm.fr/dossier/therapie-](https://www.inserm.fr/dossier/therapie-genique/)

[dossier/therapie-](https://www.inserm.fr/dossier/therapie-genique/)

[genique/https://www.inserm.fr/dossier/therapie-](https://www.inserm.fr/dossier/therapie-genique/)

[genique/](https://www.inserm.fr/dossier/therapie-genique/)

<https://www.inserm.fr/dossier/therapie-genique/>.

Handyside AH , Kontogianni EH , Hardy K ,Winston RML . Pregnancies From biopsied human preimplantation embryos sexed by Y –specific DNA amplification . Nature 1990 ; 344 :p .768-70.

Kahn,A.(1991). Directeur de recherche à L'INSERM , Institut Cochin de génétique moléculaire , 24 , rue du faubourg saint -Jacques,75014 Paris ,France



---

Kahn ,A.,Briand, p(1991).Thérapie génique :espoirs et limites,7(7).pp :704-14.

Khadidja cherif ,Développement d'une thérapie génique pour l'Ataxie de Friedreich en induisant l'expression du gene de la frataxine avec les TALEs\_FT,2017.

Ledeberg, J. Tatum, E. (1966). Reflexion on research and the future of medecine. Columbia university ,vol 98, 1367-1379.

Lemarchandel V, Montagutelli X . la recombinaison homologue : de nouvelles perspectives pour la transgénèse .médecine/sciences1990;6:18-29.

Lentz T . B . , Gray S . J . , Samulski J . (2012) viral vectors for gene delivery to the central nervous system , Neurobiology of disease,48,(2),179-188.

Med Sci (paris)2015;31:529-537.

Misra , S . , human Gene Therapy : A Breif overview of the Genetic Revolution.2012.61.

M.Méval et coll . chemical modification of the adéno-associated virus capsid to improve gene deliveruy .Chemical science 2020,11,1122.

Nayerossadat N . , Maedeh T . , Abas AliP . (2012) viral and non viral delivery systems for gene therapy, advanced biomedical research,1,3-27.

NiuY,Shen B , Cui Y , et al Generation of genemodified Cynomolgus monkey via CAS9/RNA mediated gene targeting in one-cellembryo.cell 2014;156:836-843.

Noblet, J (2011) Thérapie Génique et dopage. Diplôme d'état : Docteur en pharmacie . Université delimoges, 115.

Palmiter RD et BrinsterRL.transgenicmice.cell 1985 ;41 :343-5.

R.ardaillou2001\_Tome185 N08.

Sergent , JA.(2005).Historique de la thérapie génique.

Viswanathan . S , P . Srinivasan , and prabhus . S , Adenoviruses in gene therapy-A Review .Bioengineering and Bioxience,2015.

**Références des figures**

principe du premier essai de la thérapie génique (1989)(Noblet ,2011)([file:///C:/Users/pc/Downloads/P20113340%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/pc/Downloads/P20113340%20(2).pdf))

les deux stratégies de la thérapie génique(<https://www.inserm.fr/dossier/therapie-genique/>)

la thérapie génique est leur évolution vers les vaccinations (Ducruet \_\_\_\_\_,2003)(<https://www.lesechos.fr/2003/11/la-therapie-genique-evolue-vers-les-vaccins-678656>)

la thérapie génique somatique *ex vivo* utilisant un virus modifié comme vecteur (<https://tpe-muco-1eres3.skyrock.com/2256535877-Therapie-genique.html>)

la thérapie génique *in vivo* et *ex vivo* (<https://www.sftcg.fr/patients-et-grand-public/dictionnaire-de-la-therapie-genique.aspx>)

le mode de pénétration de l'adénovirus HAD5(Coughlan etall.,2010 )(<https://docplayer.fr/39630835-Vetagro-sup-campus-veterinaire-de-lyon-les-utilisations-de-la-therapie-genique-these.html>)

le génome des virus adéno-associé(AAV)(<https://www.addgene.org/guides/aav/>)

la stratégie de la thérapie génique du cancer en utilisant un virus modifiés([www.linternaute.com](http://www.linternaute.com)).

l'anatomie du système nerveux centrale (<http://www.sophiejacopin.com>)

un échantillon d'ADN préparé avant d'être analysé (<https://www.alamyimages.fr/dna-biologiste-pipetant-un-echantillon-d-adn-dans-un-flacon-pret-pour-le-test-image397217011.html>)



**Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme  
de master Filière : Ecologie et Environnement  
Spécialité : écologie microbienne**

**Aperçu sur la thérapie génique**

Depuis les années 90, les chercheurs ont pu développer une technique pour la réparation des modifications génétiques qui provoquent des maladies, jusque-là, incurables. Cette technique est nommée «la thérapie génique».

Il s'agit là de l'introduction d'un matériel génétique sous forme d'ADN ou ARN dans une cellule cible pour corriger un gène défectueux et inhiber la synthèse d'une protéine à l'aide d'un vecteur soit virale ou non virale.

Le transfert de gène peut se faire « *in vitro* » par le transfert directement de gène dans la cellule, soit « *ex vivo* » par le prélèvement de la cellule et la modification de celle-ci en laboratoire.

La thérapie génique est utilisée dans divers domaines pour le traitement de certaines maladies génétiques telles que : le cancer, le diabète, les maladies cardiaques, la polyarthrite rhumatoïde, l'arthrose, et autres. Les chercheurs ont également eu recours très récemment à cette technique dans un domaine très particulier, celui de vaccinations dans le cas de la Covid-19. Cette technique demeure un véritable espoir dans la guérison de maladies qualifiées d'intraitables et ce malgré toutes les limites éthiques et morales qui la cernent.

**Les mots clés :** Thérapie génique, Gène, Modification génétique, ADN, maladie génique, vecteur, vecteur viral, vecteur non viral, *in vivo*, *ex vivo*.

**Membre du jury: Président du jury :** Mr .Chabbi Rabeh (MAA-UFMConstantine1).

**Rapporteur :** Mme. Arabet Dallel (MCA-UFMConstantine1).

**Examinatrice :** Mme .Zermane Feriel (MAA-UFMConstantine1).

**Présenté par :** Benacha hayam  
Belkamel sirine

**Année Universitaire:**  
**2020/2021**