

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique
Université de Jijel



MB.08/07

Faculté des Sciences
Département de Biologie Moléculaire et Cellulaire

02
02

Mémoire

de fin d'études en vue de l'obtention du Diplôme d'Etudes Supérieures
(D.E.S)



Option : Microbiologie

Thème

Thérapie génique et maladies infectieuses



Membres du jury :

- ❖ Encadreur : Mr AICHOUR Ridha
- ❖ Examineur : Dr RECHRECHE Hocine

Présenté par :

- ❖ Labeled Mériem
- ❖ Latli Nawal
- ❖ Bensaci Hanane

Promotion-Juin 2007

Remerciements

Louange à DIEU seul, qui nous a accordé ce savoir et qui nous a facilité le chemin dans nos études, dès notre enfance. C'est grâce à DIEU que nous avons pu réaliser ce mémoire.

Nous remercions :

Notre encadreur monsieur : *Aichour Ridha*, qui nous a aidés à réaliser ce mémoire.

Notre jury Monsieur *Rechreche Hocine*

Et nous espérons que ce travail sera d'un intérêt scientifique.

Meriem



Hafiane

Nawal

Table de matière

Introduction	1
Chapitre I. Généralités sur les maladies infectieuses	
I.1 Les agents pathogènes	4
I.2 Les réservoirs de germes	4
I.3 Mode de transmission.....	5
I.4 Classification des maladies infectieuses.....	5
I.4.1 La classification selon le mode de transmission	5
I.4.2 La classification selon le germe pathogène	5
I.4.2.1 Maladies bactériennes	5
I.4.2.2 Maladies virales	6
I.4.2.3 Maladies à champignons	6
Chapitre II : les traitements classiques	
II.1. Les antibiotiques	7
II.1.2 Mécanisme d'action des antibiotiques	7
II.1.3 Notions général sur l'activité des antibiotiques	8
II.1.3.1 Sensibilité des bactéries aux antibiotiques, notion CMI	9
II.1.3.2 résistance bactérienne aux antibiotiques	9
II.2. Les vaccins	10
II.2.3 Les types de vaccins	11
Chapitre III. Thérapie génique des maladies infectieuses	
III. 1 Les vecteurs de transfert de gène	14
III. 1.1 Les vecteurs viraux	14
III. 1.2 Les vecteurs non viraux	17
III.2 Mode d'administration du vecteur	17
III.3 Thérapie génique des maladies infectieuses : exemple de SIDA	18
III.3.1 Mode d'action du virus HIV	19
III.3.2 Thérapie génique anti- HIV	19
Chapitre IV. Discussion et conclusion	20
Références bibliographiques.....	24

Introduction

Les maladies infectieuses présentent un problème pour la santé publique. Le corps humain contient des cellules spécialisées dans la synthèse de protéines, appelées 'anticorps', qui travaillent de concert pour éliminer les micro-organismes pathogènes. Cependant, en dépit de l'existence de moyen de défense, les humains sont sensibles à des agents pathogènes (microorganismes qui causent les maladies). Certaines bactéries peuvent pénétrer dans les tissus et résister au système de défense, en produisant des capsules protectrices ou des enzymes; d'autres bactéries libèrent des toxines capables de provoquer des maladies. Il existe un équilibre fragile entre les défenses du corps humain et le pouvoir pathogène des microorganismes. L'homéostasie est maintenue et l'individu demeure en bonne santé; sinon l'équilibre est brisé et le microorganisme déclenche une maladie. Une fois que la maladie s'est déclarée, l'individu infecté peut ce rétablir complètement, souffrir de séquelles temporaire ou permanente ou mourir, l'issue dépend en fait de nombreux facteurs.

Dans les pays industrialisés, la mortalité due aux maladies infectieuses a fortement diminué durant la plus grande partie du 20^{ème} siècle. Toutefois, certaines périodes ont vu une augmentation notable des taux de mortalité due principalement à ce type de maladies. Ainsi, en 1918 et 1919, l'accroissement brutal des décès est attribuable à une pandémie de grippe, qui a tué plus 20 millions de personnes dans le monde. Cet exemple illustre l'inconstance des taux de mortalité lié à une maladie infectieuse [1]

A la fin du 20^{ème} siècle, on a cru à l'idée que la combinaison des vaccins et des antibiotiques allait réduire le problème des maladies infectieuses. L'absence d'anti-infectieux traditionnels pour lutter efficacement contre de nombreux types d'agents pathogènes sévères, est plus particulièrement le virus de l'immunodéficience humaine, ainsi que la disponibilité de cibles moléculaires uniques pour ces agents pathogènes ont encouragée l'exploration de la thérapie génique contre les maladies infectieuses grâce aux progrès de la Biologie Moléculaire qui consiste à étudié la structure des gènes, leur expression et son contrôle [2]. Elle consiste à travailler essentiellement avec la molécule d'ADN et de l'ARN, et grâce à la découverte des enzymes de restriction et autre outils et elle a signé le début de l'ère du "Génie Génétique". En 1972, l'équipe de Berg a utilisé l'enzyme de restriction ECORI pour

obtenir *in vitro* une molécule d'ADN hybride qui contient à la fois l'ADN du virus SV40 est une variante du bactériophage λ , c'est la première recombinaison génétique réalisée *in vitro*. Donc la découverte des nombreuses enzymes de restrictions, et la possibilité de recombiner l'ADN *in vitro* ont conduit à l'utilisation de petites molécules circulaires d'ADN. Les plasmides sont présentes naturellement dans le cytoplasme des bactéries et sont répliqués en parallèle du chromosome bactérien. La bactérie, le tolère car ils portent en générale un gène qui procure un avantage sélectif. On a depuis élaboré un grand nombre de plasmides artificiels qui contiennent beaucoup de sites de restriction, et en général un ou deux gènes permettant de les sélectionner. Après insertion d'une séquence d'ADN particulière dans un plasmide (appelé aussi vecteur), celui-ci peut être introduit dans une bactérie (transformation), soit pour modifier son patrimoine génétique, soit pour obtenir un grand nombre d'exemplaires de cette séquence. Les plasmides et les autres vecteurs (cosmides, phage, virus modifié, etc.) sont des moyens de transport d'un gène cible (étranger) dans une cellule hôte, (clonage moléculaire) pour obtenir de nombreuses copies identiques d'un gène ou d'un fragment de gène.

Depuis cette époque, la technologie de l'ADN recombinant, notamment le clonage moléculaire a largement tenu ses promesses, en fournissant des outils largement utilisés par les biologistes et qui permettent une moisson de résultats dans tous les domaines de la Biologie, du contrôle de l'expression des gènes à l'étude de l'évolution. Cependant, l'une des difficultés majeures qui limitait les applications d'une telle technologie à un nombre relativement restreint de gènes, était l'insuffisance des quantités d'ADN disponibles. En effet, dans de nombreux cas, la quantité et/ou la qualité de l'ADN disponible sont respectivement faible et médiocre et donc ne permettait pas de réaliser le clonage moléculaire du gène désiré.

La thérapie génique est un traitement ou une tentative de traitement d'une maladie (infectieuse, génétique, cancéreuse ou autre) par la modification génétique. Elle utilise les gènes comme médicaments. En effet, au lieu d'introduire un agent pharmacologique

classique (médicament), le principe de la thérapie génique repose sur l'introduction d'un matériel génétique. Dans le noyau d'une cellule cible, c'est-à-dire une séquence d'ADN qui code pour une protéine qui, elle, constitue l'agent thérapeutique. Les méthodes utilisées en thérapie génique sont diverses, selon que le traitement a pour but d'obtenir la production d'une protéine active et le remplacement d'une protéine manquante ou inactive, de lutter contre des maladies comme le Sida. Les modalités de transport du gène dans les cellules hôtes sont, elles aussi, très variées [3].

Chapitre I : **Généralités sur les
maladies infectieuses**

On groupe sous le terme de maladies infectieuses des affections plus ou moins contagieuses, dues à des bactéries, à des virus, ou à des agents divers introduits dans l'organisme humain ou animal, ils entraînent des réactions de défenses dont les plus importantes sont représentées par la phagocytose et les réactions immunitaires [4]. L'apparition de la maladie dépend de l'agent pathogène, du réservoir de germes de transmission et de la réceptivité de l'hôte [5].

I.1 Les agents pathogènes

Les agents pathogènes ont la capacité d'entraîner diverses maladies infectieuses [6], et déterminer le type de ces maladies [5], et d'appartenir au monde des bactéries, des virus ou des champignons [6]. Ce pouvoir pathogène est fonction de facteurs tels que le nombre des agents et leur agent contagieux, la pathogénicité et leur virulence [5]. On distingue deux origines des agents pathogènes : origine exogène, dans ce cas les micro-organismes peuvent se retrouver à peu près partout. Rare sont les zones non colonisées, l'eau, l'air, le sol, les animaux et les végétaux. Tout contact direct ou indirect avec ses sources de germe favorise l'inoculation du futur patient [7]. Origine endogène, Appelé alors flore commensale, l'homme est le porteur de nombreux germes en de multiple point du corps. Cette flore commensale se retrouve sur tous les parasites de corps, en contact avec l'extérieur, la sphèreoropharyngée, le tube digestif, la peau, le vagin... etc [8]. Les agents pathogènes sont d'entrée à l'organisme à différentes voies (Tableau 1) [7,9].

I.2 Les réservoirs de germes

Le réservoir de germes est le lieu ou l'environnement naturel dans lequel l'organisme pathogène est normalement retrouvé et à partir duquel l'infection de l'hôte peut se produire. Les réservoirs peuvent également être animés (humaine, animal) ou inanimés (ex : l'eau, le sol, les aliments) [6]. Les agents pathogènes qui peuvent être hébergés par l'homme ou par l'animal sont des porteurs infectés [10]. On distingue différents types de porteurs [6]. Comme le montre (Tableau 2).

Les voies d'entrées	Exemple
les voies respiratoires	le virus ourlien et bacille diphtérique.
Les voies digestives	le bacille typhoïde.
Les voies sanguines	virus de certaines hépatites.
Les voies cutanées	le staphylocoque.

Tableau 1. Voies d'entrées des agents pathogènes.

Type de porteur	Définition
un porteur actif	est un individu atteint des symptômes cliniques manifestes de la maladie
Un porteur convalescent	est une personne qui a récupéré de la maladie infectieuse mais qui continue à héberger les agents pathogènes en grand nombre.
Un porteur en incubation	est un individu qui n'est pas encore malade tout en portant des organismes pathogènes en grand nombre.
Un porteur saint	est un individu hébergeant des agents pathogènes tout en n'étant pas malade

Tableau 2. Différents Porteurs de germes.

I.3 Mode de transmission

La transmission d'agents pathogènes chez l'homme est fonction de la localisation des voies d'élimination du germe ainsi que des voies de pénétration dans l'organisme. La transmission se fait selon deux modes : la transmission directe par contact étroit entre sujet infectant et une hôte réceptive par contact aérien [5], et la transmission indirect, dans ce cas, le germe ou le virus est transmis par l'intermédiaire d'un vecteur. Cette contagion est réalisée par l'eau, par les aliments souillés pour la typhoïde, le choléra, par les aliments parmi les lequel une place spéciale doit être réservée aux insectes, aux poux, aux tiques, et par des individus saints porteurs de germes [9].

I.4 Classification des maladies infectieuses

I.4.1 La classification selon le mode de transmission

Le tableau 3 illustre les modes de transmission avec des exemples [5 ,15]

I.4.2 La classification selon le germe pathogène

I.4.2.1 Maladies bactériennes

Les bactéries sont des êtres microscopiques unicellulaires. Elles n'appartiennent ni au règne des animaux ni à celui des végétaux, mais a un troisième règne : celui des protistes et plus spécialement celui des protistes inférieurs ou procaryotes. Parmi les maladies bactériennes les plus fréquentes on peut citer [5]. La fièvre typhoïde, certains serotype de *salmonelle* sont beaucoup plus virulents que d'autres. Le plus virulent, *salmonella typhie*, cause l'infection bactérienne appelée fièvre typhoïde. On ne rencontre pas cet agent chez les animaux [6]. L'homme contamine par l'intermédiaire des eaux polluées, les selles de malade ou porteurs chroniques [1]. La Diphtérie, est une toxoinfection contagieuse due au bacille de Kelebs-loeffler ou corynébacterium diphtérieae qui est un Gram positif faible [12]. Il s'agit d'une maladie microbienne, contagieuse, caractérisée par la production, au niveau de certaines muqueuses (pharynx et larynx principalement) [13]. La Brucellose, a l'instar de la bactérie responsable de ma tularémie, l'agent de la brucellose où fièvre ondulant, appelé *brucella* est un parasite intracellulaire

Mode de transmission	Exemple
Les maladies à transmission aérienne	grippe, diphtérie, tuberculose
Les maladies à transmission entérique	salmonellose, hépatite infectieuse, choléra
Les maladies à transmission par les arthropodes	paludisme, leishmaniose
Les maladies à transmission cutanéomuqueuses	maladies sexuellement transmissibles
Les anthroponoses	rages, échinococcose

Tableau 3. Mode de transmission des agents pathogènes.

se déplace vers les organes par l'intermédiaire de la circulation sanguine ou de la circulation lymphatique ce parasite est un très petit bacille aérobie à Gram négatif [4].

I.4.2.2 Maladies virales

Les virus sont des parasites intracellulaire, constitué d'un génome soit d'ADN, soit d'ARN, la virulence d'un virus est donc à son pouvoir de multiplication et d'invasion. On retrouve différentes maladies virales dont on peut citer [4]. La grippe, maladie infectieuse hautement contagieuse due à un myxovirus ultra filtrable des types A, B et C (rentrant dans le cadre des virus respiratoire avec les acténovirus, les rhinovirus) [14]. La rage, est une méningo-encéphalite (atteinte des méninges et l'encéphale) des animaux, transmise à l'homme accidentellement, mortel en l'absence de traitement de déclaration obligatoire elle est due à un rabdovirus [5]. L'agent pathogène est le virus à ARN qui est fragile et sensible à des agents physique tels que : la chaleur ou la lumière [6]. SIDA, syndrome d'immunodéficience acquise ou SIDA [12], est un ensemble de manifestations observées depuis 1979 et liées à l'infection de l'organisme par un rétrovirus de la sous-famille des lentivirus, le VIH ou virus de l'immunodéficience humaine [13].

I.4.2.3 Maladies à champignons

Parmi les maladies fongiques, les aspergilloses sont essentiellement des mycoses de l'appareil respiratoire et occasionnellement, des sinusites du conduit auditif externe; des Kératites, des endocardites ou des surinfections de plaies ouvertes [15]. Il y a trois types d'aspergilloses : les aspergilloses immuno-allergiques, les aspergilloses pulmonaires localisées et les aspergilloses diffuses [16]. Les candidoses, affections cutanées ou générales dues aux levures 'candida' qui peuvent être présentes dans le sang ou les urines [18].

Chapitre II : **les traitements classiques**

A la fin du 20^{ème} siècle, on crut à l'idée que la combinaison des vaccins et des antibiotiques allait (réduire le problème des maladies infectieuses [6].

II.1 Les antibiotiques

Un antibiotique est une substance naturelle semi synthétique ou synthétique douée d'une activité antibactérienne à l'échelon moléculaire [4]. Secrétées, comme métabolites secondaires par certains microorganismes à faible dose [19]. Les antibiotiques possèdent en commun un certain nombre de propriétés telles que l'activité antibactérienne, la toxicité sélective, l'activité en milieu organique, la bonne absorption et la bonne diffusion dans l'organisme [20]. Ils ont des structures chimiques variées et souvent complexes. Ils sont repartis en familles selon leur origine, leur structure chimique ou leur mode d'action. Ils sont utilisés comme agents chimio-thérapeutiques [19]. Pour combattre les microorganismes pathogènes pour l'homme ou l'animal, les principaux groupes utilisés dans la production industrielle d'antibiotiques sont ; les bactéries de genre streptomyces, les moisissures de genre penicillium et cephalosporium [21].

II.1.1 Mécanisme d'action des antibiotiques

Les antibiotiques ont un impact bien précis au niveau de la cellule bactérienne. Ils peuvent ainsi toucher soit la structure, soit la fonction d'une bactérie. Cette action se déroule à l'échelon moléculaire au niveau d'une ou plusieurs étapes métaboliques indispensables à la vie de la bactérie [20]. Au niveau cellulaire, la plupart des antibiotiques antibactériens agissent par l'un des quatre principaux mécanismes suivants : inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne, Modification de la perméabilité ou de certains mécanismes de transport actif membranaire, Inhibition de la synthèse protéique et Inhibition de la synthèse des acides nucléiques [21-22].

Les antibiotiques actifs sur la paroi bactérienne sont représentés par le groupe des bêta-lactamises (pénicilline et céphalosporine) [4], la cyclosérine, la bacitracine et la vancomycine [23]. Inhibent la synthèse de la paroi bactérienne, n'agissent que sur les bactéries au cours de division [4], une acétylmuramidase produit d'abord la lyse partielle de la paroi de la cellule mère, puis une transpeptidase intervient pour synthétiser la paroi des cellules filles. Les antibiotiques comme la pénicilline, bloquent la transpeptidase, provoquent la formation d'une paroi incomplète aboutissant de la bactérie [23].

Le cytoplasme de toutes les cellules vivantes est entouré d'une membrane cytoplasmique, joue un rôle de barrière ayant une perméabilité sélective, qui possède des mécanismes de transport actif et aussi contrôle la composition du milieu intracellulaire [22]. Les antibiotiques actifs sur la membrane cytoplasmique, les polymyxine et les colistine altèrent l'architecture lipoprotéine de cette membrane et la dissocient, ce qui entraîne la fuite du cytoplasme [4-23-22].

Les antibiotiques perturbent la synthèse protéique proprement dite. Ils inhibent la synthèse des protéines à plusieurs niveaux. Ce sont les aminosides, les tétracyclines, le chloronphénicol, les macromides, les incosamides, les synexgistiques [4]. Ces molécules se fixent sur la sous-unité 30S du ribosome bactérien, les effets observés sont les suivants : altération de la membrane qui se traduit par une modification de la perméabilité, inhibition de la réplication de l'ADN et dégradation des ARN , arrêt de la synthèse protéique ou erreur de lecture [4-23]. Les antibiotiques agissant au niveau du chromosome bactérien et de sa transcription. Ils abaissent le taux de l'ADN pour l'acide nalidixique et de l'ARN pour les rifammycines, altérant ainsi le processus chromosomique [4].

II.1.2 Notions général sur l'activité des antibiotiques

II.1.2.1 Sensibilité des bactéries aux antibiotiques, notion CMI

Les antibiotiques agissent sur les bactéries à un niveau moléculaire, perturbent certaines de leurs fonctions essentielles. Mais les espèces bactériennes et les souches qui en dérivent n'ont pas forcément une sensibilité identique a un antibiotiques [4].

Il est alors nécessaire de définir la notion de CMI (concentration minimale inhibitrice). Cette concentration correspond à la concentration minimale d'antibiotique qui inhibe la croissance visible du germe [21]. La pénicilline est bactéricide à des concentrations à peine plus élevées que les concentrations où elle est bactériostatique : elle est classée bactéricide, la chronophénicol, qui ne devient bactéricide qu'a des concentrations très fortes est classé bactériostatique [23]. Il faut soulignée qu'il existe une différence nette entre les réactions antibiotique-bactérie *in vitro* et *in vitro* il est facile de définir une

bactérie vis-à-vis d'un antibiotique par la CMI *in vivo* cette CMI doit être confrontée à trois paramètres essentiels : des posologies acceptables pour l'organisme humain, les taux sériques, la diffusion dans le milieu infecté [4].

II.1.2.2 Résistance bactérienne aux antibiotiques

On appelle résistance d'un germe soit l'insensibilité d'emblée, c'est la résistance d'espèce, soit l'augmentation brutale de la Concentration Minimale Inhibitrice (CIM) de sensible, une espèce devient insensibles, c'est la résistance acquise [23]. Il existe deux sortes de résistance aux antibiotiques : Une résistance naturelle et une résistance acquise [21]. Résistance naturelle ; chaque antibiotique n'a une activité que sur un nombre défini d'espèce bactérienne : c'est le spectre. Résistance acquise ; une bactérie jusque là sensible a un antibiotique devient résistante. La CMI de cette bactérie atteint des taux sériques tels qu'ils sont inapplicables, cette résistance acquise peut avoir deux causes [4]; la résistance chromosomique acquise et la résistance acquise extra chromosomique [23].

Une bactérie transmet la résistance à une bactérie qui est ou non de son espèce Cette forme de résistance (environ 85 % de l'ensemble) a été mise en évidence avec les entérobactéries, puis d'autres germes (staphylocoques). La transmission s'effectue soit par transduction à l'aide d'un bactériophage, soit par conjugaison entre deux bactéries et échange d'un facteur de transfert (et donc de la résistance) qui peut être une molécule d'ADN ou plasmide, qui peut contenir entre autres un facteur de résistance ou facteur R. C'est donc le code génétique de la résistance qui est transmis (exemple : code permettant à la bactérie de fabriquer une acétylase qui inactive la gentamicine). Cette forme de résistance se produit souvent avec *E. coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Vibrio comma*, *Pseudomonas*. Il s'agit souvent d'une poly résistance et la transmission peut se faire entre une souche non pathogène et une souche microbienne pathogène. Si la résistance est héréditaire, les bactéries ont tendance à perdre spontanément ce facteur R (fréquence de cette perte spontanée: 0,1 à 1%) [23].

Elle apparaît à la suite de la mutation d'un locus qui contrôle la sensibilité à un antibiotique donné. La présence du médicament permet de sélectionner les germes par

élimination des germes sensibles et multiplication des germes résistants. La fréquence des mutations spontanées est de 10^{-7} à 10^{-12} et ces mutations sont rarement en causes lors de l'apparition d'une résistance à un médicament chez un sujet traité. La résistance des mutants chromosomiques est le plus souvent due à une modification de structure d'un récepteur du médicament. Ainsi, la protéine P10 sur la sous-unité 30S du ribosome bactérien sert de site de fixation pour la streptomycine. La mutation du gène qui contrôle la synthèse de cette protéine entraîne la résistance à la streptomycine. Une région étroite du chromosome bactérien contient des gènes de structure qui codent pour un certain nombre de récepteurs des médicaments en particulier ceux de l'érythromycine, de la tétracycline, de la lincomycine, des aminosides, etc. la mutation peut également entraîner la perte des récepteurs de la pénicilline chez certaines espèces bactériennes avec apparition de mutants pénicillino-résistants [22].

II.2 Les vaccins

La vaccination est l'administration par voie buccale ou parentérale d'une substance antigénique au vaccin. Destinée soit à immuniser activement et durablement un organisme contre une maladie déterminée (vaccination préventive, la plus fréquente) [1]. La vaccination reste une des armes les plus efficaces et les moins coûteuses pour combattre les maladies microbiennes [6]. Un vaccin est une préparation d'anatoxines, de micro-organismes, inactives ou affaiblis, ou de fragments de micro-organismes, qui a la propriété de créer une immunité active acquise artificiellement [1].

Le principe de la vaccination s'appuie sur deux propriétés essentielles d'immunité adaptative, à savoir la spécificité et la mémoire. Les cellules à mémoire permettent au système immunitaire de développer une réponse plus forte lors d'un deuxième contact avec l'Ag, cette réponse secondaire et à la fois plus rapide et plus efficace que la réponse primaire. Le principe de la vaccination consiste à modifier un microorganisme ou ses toxines, de telle façon qu'ils deviennent non pathogène sans perdre leur antigénicité. Ceci est possible car les anticorps et les cellules T reconnaissent des sites particuliers d'Ag les épitopes, et non les microorganismes dans son ensemble ou ses toxines (figure 1). Le principe de la vaccination est illustré par l'immunisation avec l'anatoxine diphtérique. Cette anatoxine conserve certains épitopes de la toxine du bacille diphtérique. Elle induit

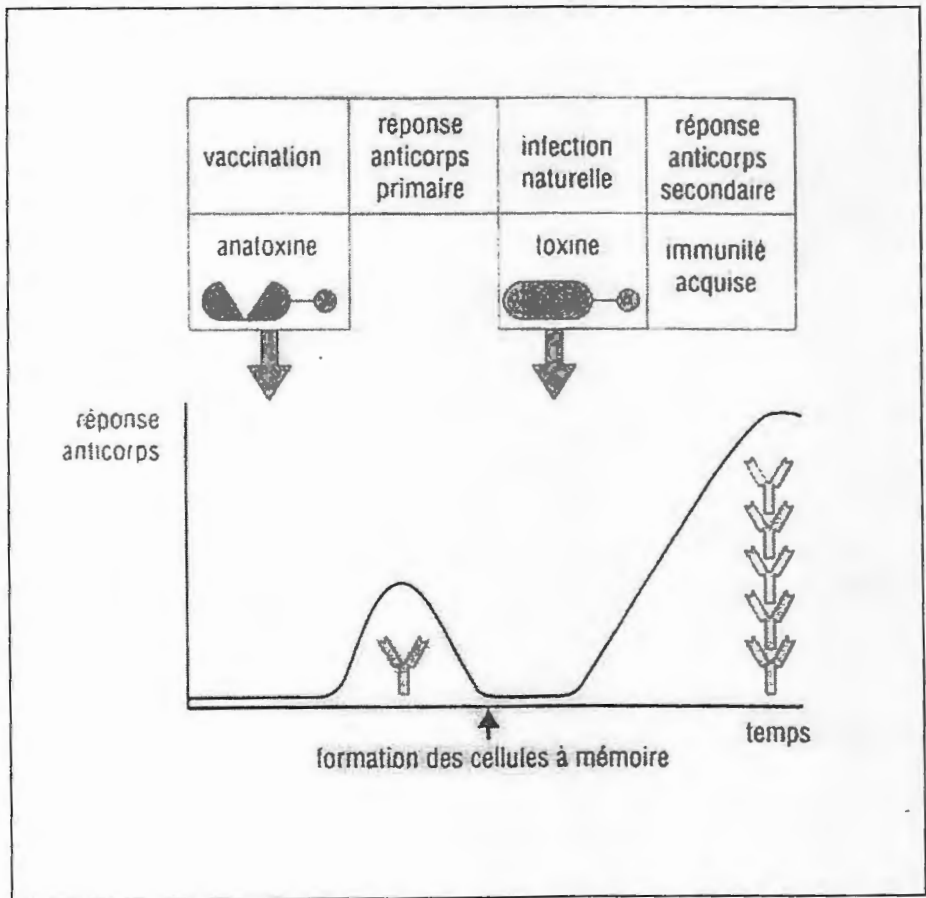


Figure 1. Principe de la vaccination.

la production d'anticorps spécifique, la toxine stimule des cellules B à mémoire et induit une réponse anticorps de type secondaire plus rapide et plus intense, aboutissant à la neutralisation de la toxine [24]. En plus de la capacité à engendrer une immunité efficace, un certain nombre de conditions terre à terre mais néanmoins cruciales doivent être satisfaites pour qu'un vaccin soit réussi. Les antigènes doivent être facilement disponibles, la préparation doit être bon marché, facile à administrer et certainement, sans risque [25].

II.2.1 Les types de vaccins

Les vaccins sont traditionnellement composés d'antigènes dérivés de formes affaiblies et détruites de microbes responsables de la maladie; bactéries, virus, et toxines. Les vaccins vivants utilisant une souche capable de se multiplier au moins *in vitro* [27]. Pour les vaccins atténués à agent complets, l'objectif de l'atténuation est de produire un organisme modifié qui mime le comportement naturel du microbe d'origine sans entraîner de maladie significative [26]. Les microbes atténués sont habituellement dérivés d'organismes qui ont été cultivés longtemps et ont ainsi accumulé des mutations qui leur ont fait perdre leur virulence [2]. Les germes vivants atténués entraînent une réaction immunitaire similaire à celle que produirait l'infection de l'organisme [18].

Pour les méthodes classiques d'atténuation, l'atténuation elle-même peut être obtenue en modifiant les conditions dans lesquelles un organisme pousse. Pasteur a été le premier à obtenir la production de formes vivantes mais non virulentes du bacille du choléra du poulet et de bacille du charbon (anthrax) en les cultivant à des températures plus élevées que celles optimales et en anaérobiose. Aussi l'atténuation elle-même peut être obtenue en passage sur espèces animales différentes de l'espèce cible. L'atténuation des virus requiert habituellement la culture sur des cellules non humaines où, après plusieurs cycles de culture, les virus développent au hasard de multiples mutations génétiques, dont certaines entraînent une perte de la capacité à infecter des cellules humaines [26].

La recombinaison génétique de l'atténuation par technologie de l'ADN, permettant d'obtenir précisément diverses souches virales atténuées, est aujourd'hui utilisée à la place

des procédures classiques qui entraînent des mutations au hasard; Par délétion de gènes. Il s'agit là d'un premier type de vaccin recombinant. L'étude de l'interaction des microorganismes avec leur hôte permet d'identifier les protéines et les gènes correspondant qui jouent un rôle important dans la virulence d'un agent pathogène. Souvent le déterminisme de cette virulence est multi génique. La délétion de ces gènes de virulence permet de réaliser de manière raisonnée l'atténuation de souches vaccinales [27]. L'atténuation d'un virus peut être obtenue plus rapidement et de manière plus fiable par des techniques de recombinaison de l'ADN. Si on parvient à identifier dans un virus un gène qui est requis pour sa virulence mais non pour sa réplication ou son immunogénicité, ce gène peut être soit invalidé par de multiples mutations (panneau inférieur gauche) soit délété du génome (panneau inférieur droit) au moyen de techniques de recombinaison de l'ADN. Cette procédure crée un virus virulent (non pathogène) qui peut servir de vaccin. La mutation dans le gène de virulence est d'habitude assez étendue, de sorte qu'il est difficile pour le virus de faire retour vers le type sauvage (Figure 2). Parmi les avantages des vaccins atténués à agent complets, les vaccins contenant des microorganismes vivants simulent mieux les infections réelles. On obtient souvent une immunité à vie, surtout contre les virus, sans inoculation de rappel et il n'est pas rare d'atteindre un taux d'efficacité de 95 %. Cette action de longue durée s'établit probablement parce que les virus atténués se multiplient dans le corps, amplifiant ainsi la dose de départ et procurant une suite d'immunisation secondaire (rappels). Et Parmi leurs inconvénients, les microbes vivants peuvent redevenir virulents par mutation reverse [2] (Tableau 4).

Les vaccins inertes utilisent une souche incapable de se multiplier. Parmi les types de ce dernier, Les vaccins inactifs à agents complets. Pour tuer les microbes, on emploie l'éther, l'iode, le fluorure de sodium, l'acide phonique, la chaleur, le froid ou l'action combinée de la chaleur et d'un antiseptique [28]. La façon la plus simple de détruire la capacité des microbes à déterminer une maladie tout en maintenant leur constitution antigénique (NdT: c'est-à-dire leur capacité à immuniser), c'est d'empêcher leur réplication en les tuant d'une manière appropriée [26]. Les microorganismes ne se multiplient pas dans l'organisme; il faut donc inoculer un plus grand nombre de microbes



Figure 2. Atténuation d'un virus par les techniques d'ADN recombinant.

dans les vaccins inactivés que dans les vaccins atténués inactivé, ce qui augmente le coût du vaccin. L'utilisation de vaccins inactivés comporte également un danger; en effet, si les procédés d'inactivation ne sont pas efficaces à 100 %, il peut rester des microorganismes actifs capables d'engendrer le malade [2] (Tableau 4). Les vaccins inactivés protégeant contre le choléra, la fièvre typhoïde, la grippe, la coqueluche, la rage, l'hépatite virale B [29].

Les anatoxines qui sont des toxines inactivées, sont utilisées comme vaccin pour protéger le corps contre les toxines produit par les agents pathogènes [6]. Transformation d'une toxine en anatoxine inoffensive sans perte de nombreux déterminants antigéniques. Ainsi, les anticorps contre l'anatoxine réagiront bien avec la toxine d'origine [27] (figure 3).

Les caractéristiques principales des vaccins		
	Vaccins atténués à agents complets	Les vaccins inactifs à agents complets
Injection de rappel	une seule injection de rappel	multiples injection de rappel requises.
Production	micro-organisme virulent produit en condition adverse ou passé dans plusieurs hôtes, différents jusqu'à devenir avirulent	micro-organisme virulent inactivé par des produits chimique ou par irradiation
Possibilité de réversion	peut retrouver à la forme virulente	aucune
Stabilité	moins stable	très stable même si la réfrigération n'est pas disponible
Immunité induite	Humorale et cellulaire	humoral

Tableau 4. Les caractéristiques principales des vaccins.

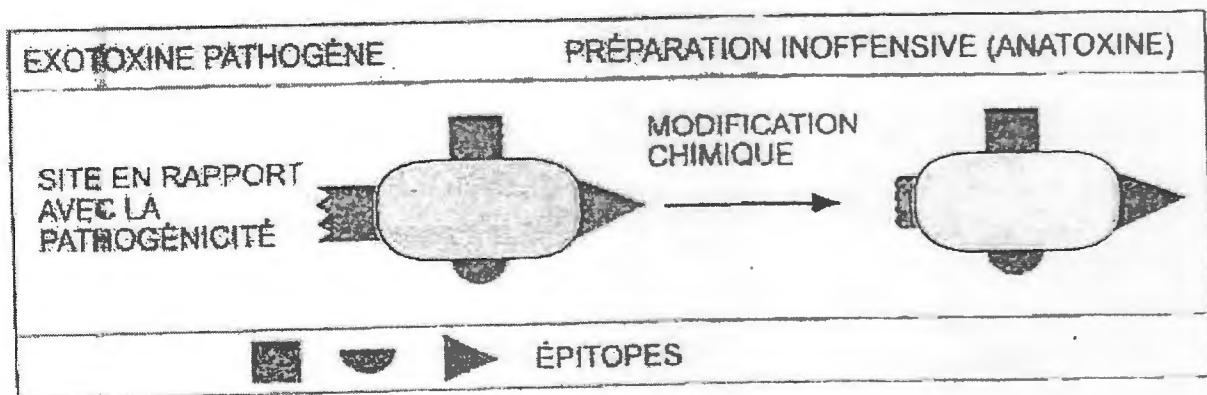


Figure 3. La préparation d'une anatoxine.

Chapitre III : Thérapie génique des maladies infectieuses

On appelle thérapie génique toute procédure utilisée pour traiter une maladie en modifiant l'information génétique dans les cellules du patient [29]. Le principe de la thérapie génique consiste à corriger le déficit dans les cellules du patient par l'introduction stable de matériel génétique [30]; introduire de gènes sains dans les cellules malades [31]. La thérapie génique peut servir pour traiter des maladies causées par des mutations dans l'ADN du patient lui-même (maladie héréditaire, cancer). Aussi bien que des maladies infectieuses et est particulièrement intéressante dans les cas ces traitements présentent un risque [29]. La thérapie génique est une technique qui consiste en l'introduction dans une cellule dite cible, d'un matériel génétique. Ceci se fait par l'insertion d'un gène dans un vecteur (figure 4).

III.1 Les vecteurs de transfert de gène

Les vecteurs de transfert de gène sont les outils permettant l'introduction de matériel étranger dans le noyau des cellules cible ainsi que son expression. Le système de transfert de gène doit donc être : efficace, de telle façon que soit atteint un grand nombre de cellules matures à durée de vie longue de hépatocytes. Stable, assurant le maintien prolongé de transgène à l'état episomique, sa transmission à la descendance de la cellule cible et l'expression durable du gène, et sûr, les risques devant être acceptables par rapport au bénéfice attendu pour la patient et négligeables pour l'environnement [30].

III.1.1 Les vecteurs viraux

La grande majorité des chercheurs s'est efforcée d'insérer des gènes dans les cellules humaines en utilisant des virus génétiquement modifiés [2]. L'utilisation de virus recombinants défectifs est actuellement la méthode la plus employée pour le transfert de gène dans des cellules en culture ou *in vivo*. Les vecteurs viraux les plus largement utilisés ont été conçus à partir de rétrovirus, d'adénovirus, et de virus adéno-associé AAV. Les virus, sont des micro-organisme parasites des cellules, qui ont cours de l'évolution biologique ont acquis la capacité de migrer et de pénétrer dans les cellules de certains organes et d'y introduire leur ADN dans les noyaux de ces cellules. L'utilisation en thérapie génique est possible car les gènes codant pour les protéines virales sont remplacés par le gène d'intérêt. On a donc pénétration dans la cellule de la même façon

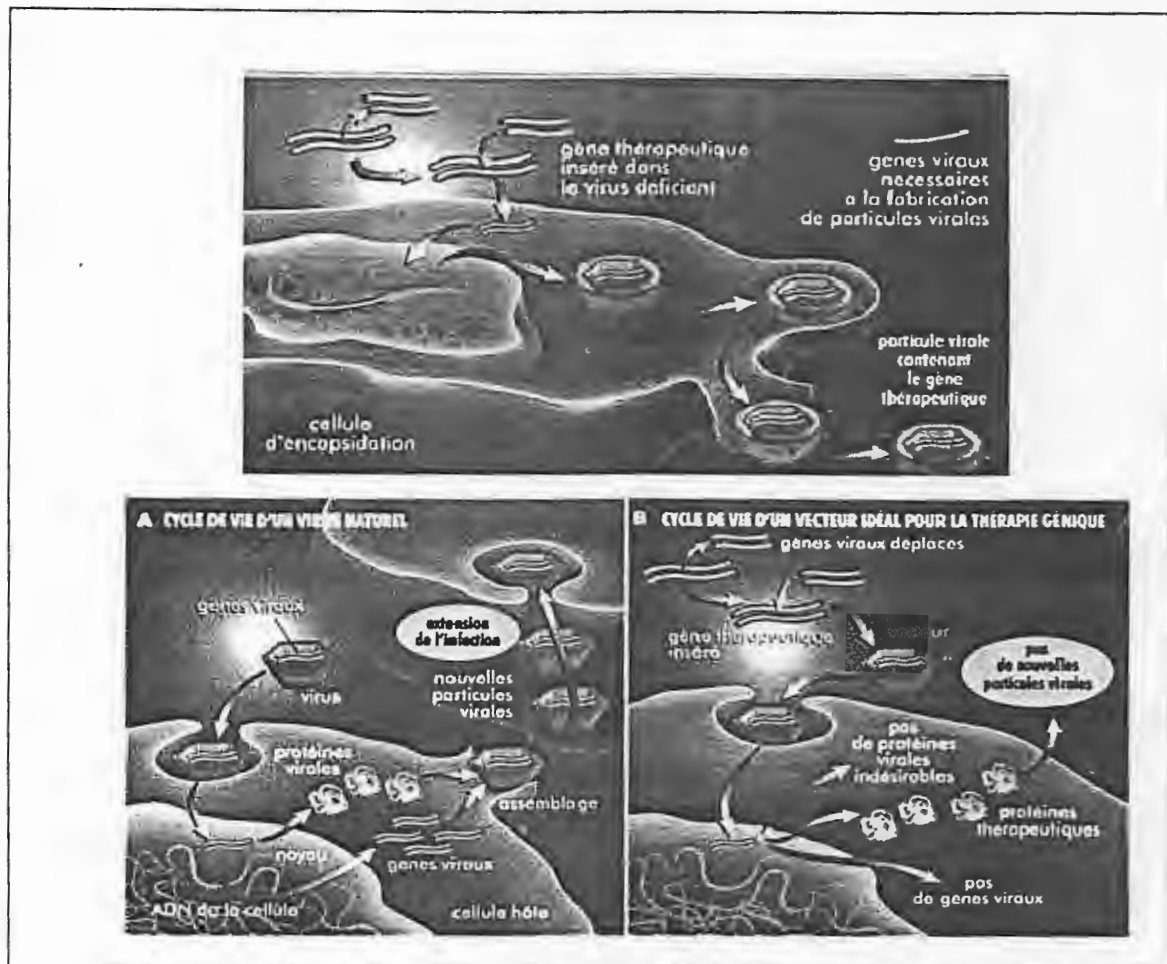


Figure 4. Etape de la thérapie génique.

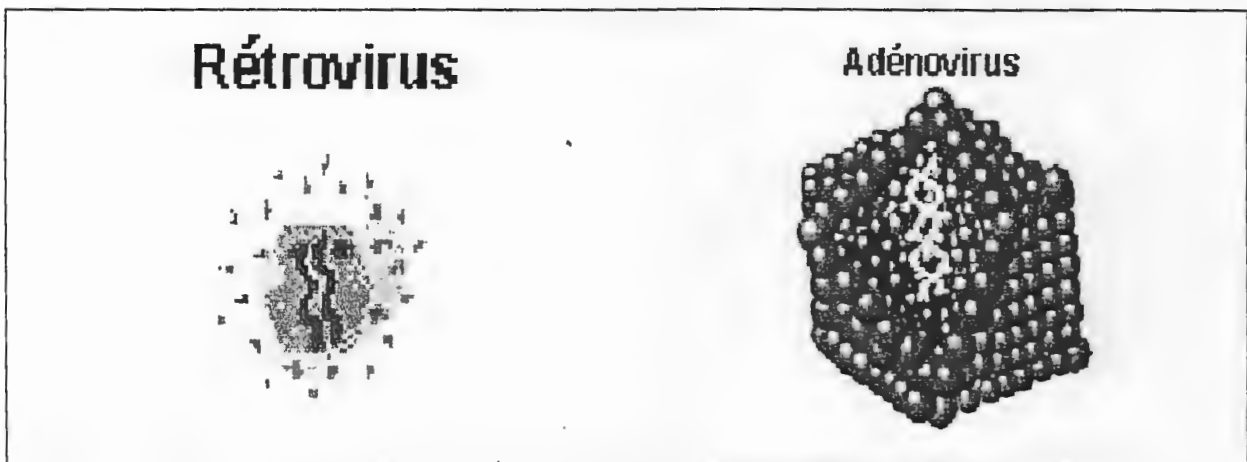


Figure 5. Les vecteurs viraux (Rétrovirus, Adénovirus).

que le virus naturel on aura synthèse de protéine d'intérêt sans qu'il y ait production de particules virales. Les séquences nécessaires à la synthèse des protéines virales sont supprimées en totalité, ou en partie, et remplacées par les séquences des gènes à véhiculer. Une complémentation en *trans* des génomes rendus défectifs est nécessaire a fin de produire des particules virales recombinantes infectieuses [32].

Les rétrovirus sont de petits virus enveloppés à ARN simple brin pour leur utilisation en thérapie génique, ils sont délétés de la région « gag-pol-env » codant pour les protéines enzymatiques et structurales. Les rétrovirus possèdent une propriété d'intégration obligatoire dans le génome de la cellule dans la quelle ils pénètrent, mais uniquement si celle-ci est en cours de division. Les avantages de ces virus sont : une grande efficacité d'intégration et une stabilité d'expression, même après division de la cellule infectée. Leurs inconvénients sont nombreux comme l'impossibilité d'infecter des cellules quiescentes ou a renouvellement lent. Un rétrovirus ne peut accepter qu'un gène inférieur à 8 Kb, or de nombreux gènes humains ont une taille supérieure.

Les adénovirus sont des Virus à ADN bicatenaire de grande taille (36 Kb), pour leur utilisation en thérapie génique, leur génome complexe est délété des régions nécessaire à la réplication (E1, E2, E3 et plus récemment E4) [32]. La région E3 code normalement pour des protéines qui modifient la capacité de présentation antigénique des cellules infectées, ce qui permet au virus d'échapper aux défenses immunitaires de l'hôte [3]. Les adénovirus présentent l'avantage de pouvoir infecter des cellules qui ne se divisent pas. D'autre part, l'adénovirus porteur du gène thérapeutique peut être administré directement dans l'organisme, sans que l'on ait à prélever et cultiver des cellules du patient, comme dans la technique *ex vivo* utilisée pour les rétrovirus [31], ce sont donc les vecteurs de choix pour le transfert de gène dans le système nerveux, le foie, l'épithélium bronchique et la paroi artérielle [30]. Les adénovirus peuvent déclencher des réponses inflammatoires au site d'administration. Ils peuvent également être immunogènes. Etant donné que les adénovirus ne s'intègrent pas dans l'ADN des cellules hôtes humaines, ils ne seront pas transmis aux cellules filles. Ils ne peuvent donc exprimer efficacement le gène thérapeutique que pendant le temps où la cellule ne se divise pas [31].

Les vecteurs dérivés des virus associés aux adénovirus (AAV) sont des virus à ADN non pathogènes qui intègrent leur génome en un site spécifique du chromosome humain 19 [3]. L'infection efficace par un virus adéno-associé nécessite des protéines fournies par un autre virus ; d'où le nom de virus adéno-associé. Après l'entrée de ce virus adéno-associé dans le noyau, les polymérases d'une cellule hôte convertissent le génome du virus adéno-associé en un ADN double brin, qui est ensuite transcrit.

Le virus recombiné adéno-associé est produit par la cotransfection de deux plasmides dans une cellule hôte infectée par un adénovirus (virus assistant). L'un des plasmides porte un gène thérapeutique flanqué des répétitions terminales inversées (125pb chacune) du virus adéno-associé. Le deuxième plasmide contient les deux gènes du virus adéno-associé (rep, cap), responsables respectivement de la réplication du génome du virus adéno-associé et de la production de sa capsid. Après la lyse des cellules hôtes infectées, les particules recombinées du virus adéno-associés sont purifiées puis séparées des adénovirus par centrifugation et dialyse. Tout adénovirus résiduel dans l'échantillon est tué par un traitement par la chaleur. Le virus recombiné adéno-associé peut porter un insert cloné de 4,5 Kb. Cette méthode nécessite deux plasmides, un plasmide comporte le gène thérapeutique (TG) encadré de deux répétitions terminales inversées (ITR) du virus associé à l'adénovirus (AAV).

L'autre plasmide porte les gènes du virus associé à l'adénovirus codant la réplication (rep) et la formation de la capsid (cap) sous le contrôle d'un promoteur et apporte aussi la séquence de polyadénylation. La cotransfection des deux plasmides dans une cellule hôte est réalisée en présence d'un adénovirus (ADV) assistant. Le virus associé à l'adénovirus recombiné et les particules des adénovirales sont libérés lorsque la cellule est lysée. L'AAV recombiné est séparé par sa centrifugation de l'adénovirus et un traitement par la chaleur élimine toutes les particules d'adénovirus qui subsisteraient. En l'absence du gène (rep), l'ADN recombiné du virus adéno-associé a une probabilité très faible de s'intégrer dans le chromosome 19. D'autre part, sans les gènes du virus adéno-associé, le vecteur recombiné ne déclenchera pas de réaction immunitaire [32].

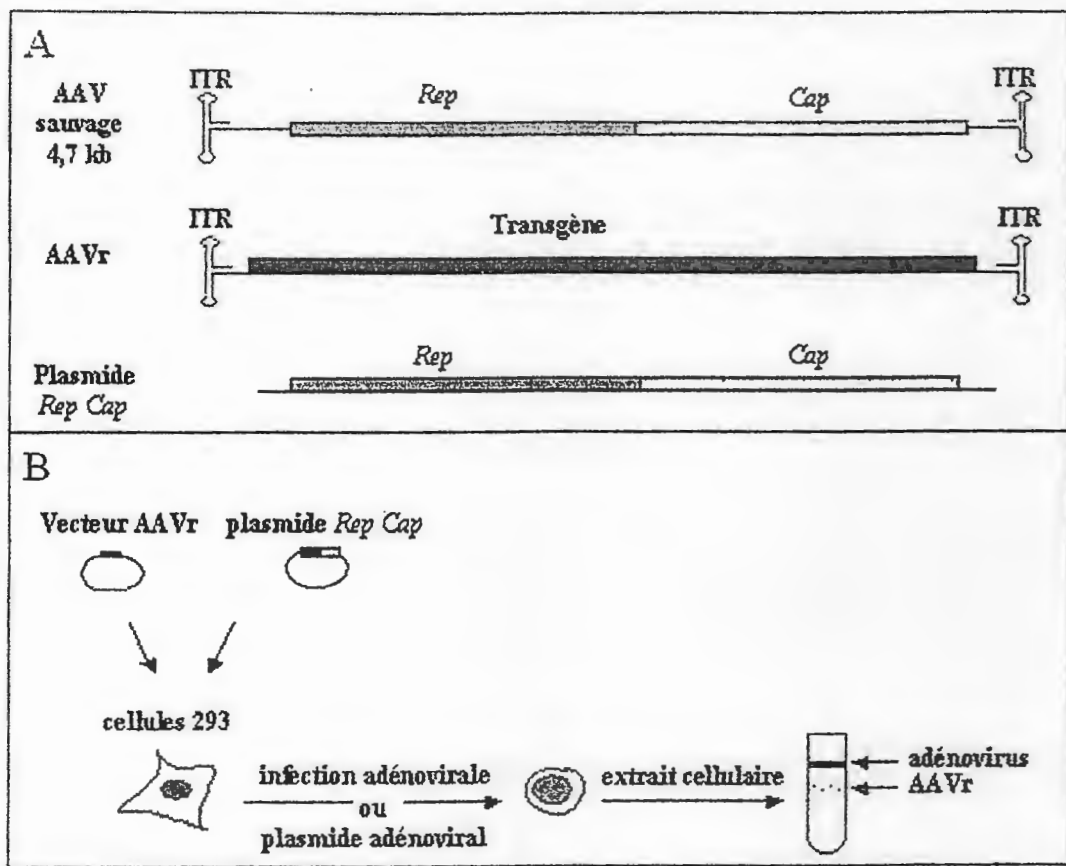


Figure 6. Organisation du génome et production de l'AAV.

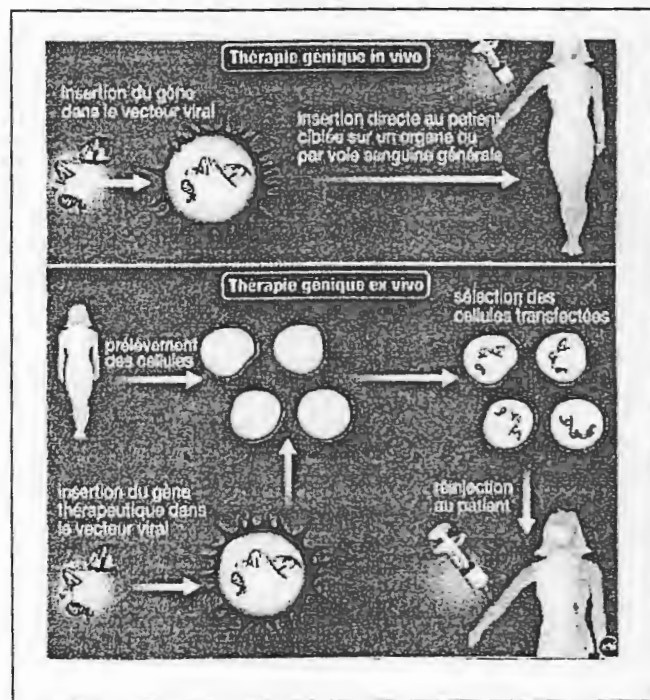


Figure 7. Modes d'administration du vecteur.

III.1.2 Les vecteurs non viraux

Les vecteurs de transfert de gène totalement synthétiques présentent a priori plusieurs avantages : leur synthèse peut être réalisée en grande quantité, plus facilement et à moindre coût que celle de vecteurs viraux; les risques de propagation accidentelle du matériel génétique sont négligeables et en fin les séquences de grandes tailles peuvent être véhiculées. Ces vecteurs ont malheureusement une efficacité très limitée. L'utilisation des vecteurs non viraux peut nécessiter une injection directe de l'ADN plasmidique ou le mélange d'ADN plasmidique avec des composés qui lui permettent de traverser la membrane cellulaire et de l'empêcher l'ADN de se dégrader. Les vecteurs non viraux ne possèdent aucun gène viral et ne peuvent donc provoquer aucune maladie [2].

Les liposomes sont de petites vésicules creuses de molécules lipidiques (de graisses) capables de véhiculer de l'ADN en elle. L'ADN plasmidique contenant le gène thérapeutique est incubé avec les liposomes vides dans certaines conditions. L'ADN chargé négativement se lie aux liposomes chargés positivement et les plasmides sont absorbés. Les liposomes contenant l'ADN plasmidique s'appellent "lipoplexes" qu'ils peuvent ensuite pénétrer dans les cellules ciblées et y introduire l'ADN thérapeutique [30].

III.2 Modes d'administration du vecteur

Deux sortes de technique sont principalement utilisées, le choix dépend essentiellement de la nature de la cellule à modifier [31] (figure 7). La thérapie génique *in vivo* consiste à apporter directement un gène thérapeutique à des cellules d'un tissu donné chez un patient [32]. Les vecteurs choisis avec cette technique sont généralement des adénovirus. Cette stratégie pourrait rendre la thérapie génique applicable à grande échelle et faire de l'ADN une molécule thérapeutique comme les autres [3]. Les caractéristiques d'un système idéal de distribution *in vivo* des gènes sont : Une efficacité élevée de capture du gène thérapeutique par les cellules cibles, le transport de ce gène dans le noyau de la cellule cible avec un minimum de dégradation dans la cellule et l'expression prolongée du gène thérapeutique à un niveau qui permet d'atténuer la maladie [32].

Pour faciliter le transfert du gène thérapeutique dans les cellules cibles, la stratégie la plus simple est de prélever les cellules à traiter chez le patient et de réaliser *ex vivo* le transfert de gène thérapeutique [3]. Les cellules à traiter sont prélevées chez le patient et mises en culture. Le vecteur porteur du gène thérapeutique est ajouté, puis, les cellules où le nouveau gène est bien inséré sont sélectionnées et réintroduites dans l'organisme du patient [31]. Cette méthode est utilisée en particulier pour les cellules sanguines qui sont faciles à prélever et à réintroduire. L'utilisation des propres cellules du patient garantit l'absence de réponse immunologique défavorable après leur réintroduction. Un gène thérapeutique introduit dans des cellules autologues devrait être maintenu de façon stable et exprimé continuellement [30]. Le transfert de gènes *ex vivo* ne peut pas convenir à toutes les applications médicales du patient peuvent ne pas être techniquement possible, dans de tels cas, l'introduction direct du virus *in vivo* est nécessaire [2]. En revanche, pour de nombreux types cellulaires qui ne peuvent être aisément prélevés et manipulés *ex vivo* (cellules pulmonaires, musculaires, nerveuses...), cette approche ne peut être envisagée et le gène doit être directement introduit *in vivo* [3].

III.3 Thérapie génique des maladies infectieuses : exemple du SIDA

L'absence d'anti-infectieux traditionnels pour lutter efficacement contre de nombreux types d'agents pathogènes sévères, et plus particulièrement le virus d'immunodéficience humaine, ainsi que la disponibilité de cibles moléculaires uniques pour ces agents pathogènes, ont encouragé l'exploration des thérapies géniques pour les maladies infectieuses [2]. La maladie de SIDA est une Phase grave et tardive de l'infection par le virus de HIV. Il existe 2 souches du virus de l'immunodéficience humaine : VIH -1 et VIH -2, la souche VIH -1 est la plus fréquente et la plus virulente. C'est d'ailleurs pour cette raison que c'est HIV -1 qui est la cible des thérapies géniques. Mais, VIH 1 et 2 détruisent certains globules blancs, les lymphocytes T4 ou CD4, qui constitue la base active de l'immunité anti-infectieuse. Cette destruction provoque donc une déficience synthèse immunitaire [28].

III.3.1 Mode d'action du virus HIV

Le VIH pénètre dans l'organisme, par voie sexuelle ou sanguine. A sa surface, les protéines virales reconnaissent les récepteurs CD4 + et CD8+ des lymphocytes T, et s'y fixent. Ces cellules sont des acteurs clés de notre système immunitaire, et représentent également la cible privilégiée du VIH. Le virus fusionne alors sa membrane avec celle de la cellule, afin de faire entrer son matériel génétique et ses enzymes. Intégrant son génome au génome de la cellule, il utilise la machinerie cellulaire de son hôte pour fabriquer de nouveaux virions. Ces nouveaux virus sont ainsi libérés dans l'organisme et peuvent infecter d'autres cellules. Cette prolifération se fait au détriment des lymphocytes, dont le nombre chute, car ils meurent à la suite de la libération des virions. Au cours de leur infection, ces cellules expriment à leur surface des peptides viraux. Lorsque le taux de lymphocytes a atteint un seuil critique, les défenses immunitaires ne sont plus efficaces et il y a apparition de maladies dites opportunistes : c'est la phase symptomatique, le SIDA est déclaré. L'organisme n'est alors plus capable de lutter face à des maladies dites opportunistes [1].

III.3.2 Thérapie génique anti- HIV

Des chercheurs ont utilisé une protéine mutante négative dominante pour la conception d'une stratégie de transfert de gène pour le traitement du SID. La protéine rev, protéine régulatrice nécessaire à la réplication virale. Elle se lie à un motif d'ARN virale spécifique (élément de réponse rev, RRE) et facilite la synthèse de nouvelles protéines virales. L'utilisation de modèles expérimentaux a montré que, lors de l'introduction d'un gène mutant rev, la cellule infectée par le VIH produit une protéine rev altérée. Cette protéine, appelée rev U10, est capable de lier le même motif que la protéine rev normale, mais n'est pas fonctionnelle pour induire la synthèse de nouvelle protéine virale. Par conséquent, rev U10 inhibe de façon compétitive l'activité de la protéine rev normale et finalement, atténue la réplication du VIH [2].

Chapitre IV : **Discussion et conclusion**

Les applications thérapeutiques des techniques de transfert de gènes augmentent avec chaque découverte des thérapies cliniques efficaces à partir de principes scientifiquement fondés est limitée par plusieurs problèmes [1]. Donc qu'elles sont les problèmes de la thérapie génique ? Pour l'évaluation de la thérapie génique, il est nécessaire, au minimum de tenir compte des principes suivants extraits d'instruments internationaux relatifs aux droits de l'homme, qui peuvent servir de base : le respect pour la dignité de la valeur de la personne humaine, le droit de toute personne et l'égalité avant la loi et le droit de toute personne à ne pas être soumis à une expérience médicale ou scientifique sans son libre consentement. L'objectif de ces principes directeurs est de montrer comment des valeurs fondamentales devraient guider la conduite de recherches biomédicales concernant des êtres humains.

A notre connaissance, aucun comité, où que ce soit, n'a jamais recommandé une interdiction totale de toute thérapie génique sur cellules somatiques. La commission présidentielle des Etats-Unis d'Amérique, pour l'étude de problèmes éthiques en médecine, recherche biomédicale et comportementale, a ouvert la voie à une reconnaissance au niveau international du fait que les problèmes éthiques présentés par ces thérapies n'étaient pas fondamentalement différents de ceux présentés par d'autres techniques de recherche.

A notre avis, des arguments contraires devraient être fondés sur les hypothèses suivantes : il existe un risque trop élevé d'accidents provoquant des dommages importants aux personnes, aux biens ou à l'environnement, qui pourraient être occasionnés par la libération accidentelle de matériaux viraux ou autre, ces accidents liés aux thérapies sur cellules somatiques provoquent tôt ou tard l'altération de cellule germinale, la création de thérapie somatique nous mène sur la pente dangereuse des interventions géniques germinales préjudiciables, risque que nous ne sommes pas en mesure de maîtriser. Le premier argument rappelle les débats à propos de la construction de centrales nucléaires. Nous pensons de cette base de raisonnement énoncée, même si l'on accepte l'hypothèse que des accidents sont possibles. En outre, accepter cet argument signifierait que toute la gamme des techniques génétiques, destinées à avoir des répercussions essentielles sur la vie économique mondiale, devrait être interdite. Les

interdictions qui découlent de l'acceptation de cet argument du risque ne se limitent pas au traitement de personnes malades. Pour ce qui est du deuxième argument, les chercheurs ne peuvent exclure ou minimiser la possibilité que les cellules germinales d'un individu soient accidentellement altérées, en particulier à un moment où les techniques d'insertion de gène *in vivo* sont mises au point. Le risque d'une altération accidentelle d'une cellule germinale constitue-t-il une base pour une interdiction totale de toutes les thérapies sur cellules somatiques ? Nous ne le pensons pas.

Il est possible, de réduire les risques en se concentrant en permanence sur la sécurité. Mais, et cela est plus important, le génome humain n'est pas du tout stable, il est constamment modifié par des mutations, y compris par de nombreuses mutations liées à des activités humaines. Bien entendu, la plupart des mutations subissent une sélection négative, elles ne survivent pas. Il en serait de même avec si le gène qu'il est important de maintenir des frontières nettes pour limiter les interventions germinales, nous estimons que les normes professionnelles, juridiques et sociales assureront cette fonction d'une manière appropriée, en particulier étant donné les problèmes techniques que ce type d'intervention devra surmonter, ces arguments pouvant être opposés à la thérapie sur cellules somatiques ne respectent pas d'une manière appropriée les choix à la liberté de recherche scientifique, le devoir de protéger les faibles et le choix de bénéficier des progrès scientifiques.

Dans le domaine de la thérapie sur cellules somatiques, les problèmes essentiels sont liés à un contrôle adéquat, d'une part, de la sécurité des pratiques en matière de recherche dans les laboratoires, d'autre part, de la décision de lancer des essais sur les humains et enfin des méthodes permettant d'assurer que toutes les informations en soient diffusées. Nous ne passerons pas en revue les débats qui se sont déroulés dans d'autres couches et pourtant sur le type d'informations détaillées ainsi que la préparation qui seraient nécessaires avant l'approbation de vecteur et de gène pour des essais cliniques. Selon toutes les conceptions éthiques dont nous avons connaissance, l'enjeu essentiel est d'optimiser les avantages que l'on peut attendre, d'une manière réaliste, sont suffisants pour que l'on puisse demander aux autres de courir les risques impliqués.

A propos de ce processus, trois points valent d'être mentionnés, car ils découlent de notre conviction que la thérapie génique s'avérera être une technique créant de larges ouvertures. Premièrement, si nous avons raison de nouvelles possibilités d'utilisation seront constamment imaginées. Le fait de souhaiter utiliser une technique ne signifie pas toujours que l'on en mesure de le faire en sécurité. La communauté internationale a fortement intérêt à faciliter le transfert d'une assistance appropriée pour maintenir des normes de sécurité. Deuxièmement, des périodes d'enthousiasmes soudains pour de nouvelles techniques médicales exercent une certaine pression sur la protection des droits de l'homme dans la recherche médicale. Les médecins ne devraient pas hâtivement adopter des techniques sans une préparation adéquate. L'établissement de protocoles de recherche nécessite examen interdisciplinaire mené avec une diligence particulière ainsi qu'une évaluation prudente et impartiale des risques et bénéfices. Troisièmement, les débats sur le consentement à des expériences de thérapie sur cellules somatique dans la littérature scientifique semblent influencés, et d'une manière excessive étant donné l'utilisation actuelle de cette technique, par des modèles d'expérimentation sur les enfants souffrant de maladies génétiques .

En conclusion on peut dire que la thérapie génique est apparue, de nombreuses techniques se sont développées. Le nombre de vecteur a augmenté et on les maîtrise de mieux en mieux. Aujourd'hui, aucune maladie infectieuse n'a été guérie par thérapie génique et on peut encore dire que les essais cliniques sur l'homme n'en sont qu'à leur début, en effet, comme on a pu le voir précédemment la thérapie génique se heurte à différents obstacles. Quand est-il réellement alors ?

La thérapie génique apparaît comme une utopie ou une réalité ? Après une première période où la thérapie génique apparaît comme un médicament miracle, une seconde s'est mise en place avec un engouement beaucoup moins important. En effet, il s'agit de développer une nouvelle pharmacologie mais ce à condition d'avoir une législation adaptée. L'espoir veut que la thérapie génique presse sa place parmi les autres médicaments et le plus probablement sans forme de thérapie génique qui semble assez intéressante. Elle consiste en la combinaison d'une thérapie génique et d'un traitement médicale ou chirurgicale classique. En effet, les différents essais cliniques ont permis de

voir ce qu'il était possible de développer et de mettre en place la thérapie génique est un ensemble très complexe. On pense alors qu'il est nécessaire de laisser à la recherche le temps de perfectionner ses techniques. On peut donc penser qu'un avenir prometteur est réservé à la thérapie génique.

Bibliographique

- [1]. Gérard J T, Berdelle R F, Christine L G. Introduction à la microbiologie. (2003) paris, pp 551, 553, 694, 766.
- [2]. Coodman, Lman G. les bases pharmacologiques de l'utilisation des médicaments. (1998). England pp 85, 100.
- [3]. René S. biotechnologie. (1999) Bruxelles, pp 796, 803, 804.
- [4]. Proust J. Maladies infectieuses parasitologies. (1981) Paris, pp 31, 33, 34.
- [5]. Khiati M. Guides des maladies infectieuses et parasitaires. (2004) Alger, pp 5, 54, 65, 107, 193, 224.
- [6]. Prescott M, John P H, Donald A K. Microbiologie. (2003) Bruxelles, pp 764, 766, 767.
- [7]. Eberlin T. Les infections microbiennes (tome 2). (1997) paris, pp 12, 21.
- [8]. Thirry E. Antibiotique. (1994). Paris, pp 69, 79.
- [9]. Molinier A. Pathologie médicale à l'usage des infirmières (tomes 1). (1997) paris, pp 75, 79.
- [10]. Leclerc H, Mossel D A, Bernier J J. Microbiologie du tube digestif. (1998) Paris, pp 223, 387.
- [11]. Niklin J, Graeme C, Payet T, Killigton R. L'essentiel en microbiologie. (2000) Paris, pp 69,108, 211, 230, 291, 353.
- [12]. Singhton P. Bactériologie. (1999) Paris, pp 237, 262.
- [13]. Bezzaoucha A. Maladie à déclaration obligatoire (volume 1). (2004) Alger pp 78, 103, 111.
- [14]. Garnier M, Delmare V, delmare J, Delmart R. Dictionnaire des termes médecine. (1990) Paris, pp 225,817.
- [15]. Blacque- blair A. L'essentiel médical et biologique. (1986) Paris, pp 259, 268.
- [16]. Boiron P. Organisation et biologie des champignons (1996) Paris, pp 81, 118.
- [17]. Naudin C, Grumbach. Larousse médicale (2000), Larousse Bordas, Paris, pp 103, 946.
- [18]. Cosrtini N V, Thomas M. Manuel de thérapeutique médicale. (1990) Alger, pp 187,235.

- [19]. Bousseboua H. microbiologie général. (2002), pp 231, 266.
- [20]. Kezzal k. les antibiotiques : classification. Mode d'action. Résistance. Action in vitro. (1993) Alger, pp 1,27.
- [21]. .Thierry, Eberlin. les antibiotiques : classification. Mode d'action. utilisation thérapeutroitique. (1994) Paris, pp 28, 38, 72, 86
- [22]. Meyers FH, Jawetz, Goldfien. pharmacologie clinique. (1982) Paris, pp 581.
- [23]. Lechat P. Pharmacologie médical. (1982) Paris, pp 110, 112, 113.
- [24]. Ivan M R, Jonathan B, David K M. Immunologie. (1994) Bruxelles, pp 1,11.
- [25]. Ivan R, Arthur. Immunologie médicale. (2002) Paris, pp 158, 160.
- [26]. Eloit M. vaccins traditionnels et vaccin recombinant.1998 PP 5-13.
- [27]. Domart A, Bourneuf J. Larousse médical. (1986) Paris, pp 107.
- [28]. Morin y. Petit larousse de la médecine. (2002) Paris, pp 848, 849.
- [29]. Primrose S, Twyman R, Old R. Génie génétique. (2004) paris pp 289-294.
- [30]. Josué F, Marc F, Michel S. Principes de génétique humaine. (1998) Paris pp 423, 438.
- [31]. Etienner J. Biochimie génétique – biologie moléculaire. (1999) Paris, pp 424, 425, 426.
- [32]. Jack J P. Génétique moléculaire humaine. (2003) Bruxelles, pp 438, 443, 447.

Soutenance : 18/06/2007

Heure : 13.00

Réalisé par :

☆ BENSACI Hanane

☆ LATLI Nawal

☆ LABED Mériem

Thème : Thérapie Génique des Maladies Infectieuses

Résumé

Le traitement classique des maladies infectieuses qui consiste à l'utilisation des antibiotiques et les vaccins n'est pas utile pour toutes les maladies infectieuses. Ainsi, la recherche d'autres types de thérapeutiques s'impose. La découverte de la thérapie génique est considérée comme une méthode moderne pour traiter ces maladies, cette technique est basée sur le transfert de gènes par des vecteurs viraux et non viraux. Malgré des acquis incontestables obtenus par cette technique, elle reste inefficace dans les traitements des maladies infectieuses, vue les complications sanitaires. Par conséquent, il faut dire que jusqu'à aujourd'hui la thérapie génique des maladies infectieuses est une thématique de recherche par excellence, plutôt qu'une approche thérapeutique effective, mais elle constitue un espoir certain dans un avenir proche.

Summary

The classical treatment, including, the vital antibiotics and the vaccines, is not very useful for all the infectious diseases. Instead, the Genic Therapy has been discovered as a modern and a more efficient therapy in tending some of these diseases. The genic therapy is based on the transfer of genes, via specific viral or not viral vectors. Although, the great development of this technique, it still inefficient to set up a serious treatment of these human diseases, because of apparition of several health complications. Therefore, up to know, the Genic Therapy is still considered as an excellent research projects, then as a really effective therapeutical approach, however, it may become very promoted soon.

المخلص

العلاج الكلاسيكي للأمراض المعدية الذي يتمثل في المضادات الحيوية و اللقاحات غير مجدي من أجل كل الأمراض المعدية مما دفع إلى البحث عن أنواع أخرى للعلاج. يعتبر إكتشاف تقنية العلاج الجيني كطريقة حديثة لعلاج هذه الأمراض، وهي تعتمد على نقل الجينات بواسطة حوامل فيروسية و غير فيروسية. رغم التطور الذي بلغته هذه التقنية إلا أنها تبقى غير فعالة في معالجة الأمراض المعدية نظرا للتعقيدات الصحية المرافقة، و منه يجب القول أنه حتى يومنا هذا لازالت تقنية العلاج الجيني للأمراض المعدية قيد البحث غير أنها تعتبر تقنية واعدة.

Mots clés : Thérapie génique, antibiotique, vaccine,