

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



**Université Mouloud Mammeri de Tizi Ouzou
(UMMTO)**



**Faculté des Sciences Biologiques et des Sciences
Agronomiques.**

**Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master en Science
Biologique**

Spécialité : Biologie des populations et des organismes.

Thème

***La thérapie génique et les infections
hépatiques***

Réalisé par :

SI TAHAR Lisa

Membres de jury :

Présidente : Mme AMROUN TT. Épouse LAGA T.T.....MCB UMMTO

Examineur : M. BOUACEM K.....MCA UMMTO

Promotrice : Mme BOUGUENOUN I.....MCB UMMTO

Année universitaire : 2022-2023

Remerciement

Avant tout, nous tenons à exprimer notre gratitude envers Dieu le tout-puissant de nous avoir donné la volonté, le courage et la patience nécessaires pour accomplir ce modeste travail.

Nous souhaitons exprimer nos sincères remerciements à notre promotrice, Mme BOUGUENOUN IMANE, pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont grandement contribué à nourrir notre réflexion.

Nous tenons à remercier Mme Amroun TT. Et M. Bouacem K. d'avoir accepté de faire partie de notre jury.

Enfin, Nous tenons à exprimer nous profonde reconnaissance envers toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce travail.



Dédicaces

Nous dédions ce modeste travail :

À notre Mère,

Vous êtes la source de notre vie, notre tendresse et notre courage pour réussir. Les mots nous manquent pour exprimer l'amour et la reconnaissance que nous avons envers toi. Ta présence bienveillante nous a guidés et ta force nous a soutenus face aux obstacles. Ce modeste travail est notre témoignage de gratitude pour tes sacrifices et l'affection dont tu nous as toujours entourés.

À notre cher Père,

tu es notre épaule solide, notre oreille attentive, compréhensif et celui que nous estimons et respectons le plus. Aucune dédicace ne suffira à exprimer nos sentiments. Que Dieu vous protège, chers parents, et vous accorde santé et longévité.

À nos frères et sœurs,

merci pour votre soutien et vos encouragements. Nous vous souhaitons beaucoup de succès dans la vie.

À tous nos enseignants et à la promotion Master 2 Biologie des populations et des organismes de 2022/2023, Enfin, nous dédions chaleureusement ce travail à tous ceux qui nous connaissent et nous aiment.

Listes des figures

Figure 1 : exemple sur l'utilisation d'un Adino-virus dans la thérapie génique.....	3
Figure 2 : Schéma des vecteurs viraux.....	6
Figure 3 : Schéma des adénovirus et rétrovirus vecteur.....	7
Figure 4 : Schéma d'un liposome utilisé en thérapie génique	7
Figure 5 : Diffèrent forme des nanoparticules utilisées en thérapie génique	8
Figure 6 : les deux voies de la thérapie génique (in vivo et ex vivo).....	10
Figure 7 : schéma qui montre les différentes parties du foie.....	17
Figure 8 : Schéma de virus de l'hépatite A (VHA).....	19
Figure 9 : Schéma de virus de l'hépatite B (VHB).....	21
Figure 10 : Schéma de virus de l'hépatite C (VHC).....	22
Figure 11 : Courbe qui montre le diagnostic virologique de virus de l'hépatite A.....	27
Figure 13 : Résultats des tests sérologiques sur des personnes contaminées par le VHC.....	28

Liste des tableaux

Tableau 1 : Tableau récapitulatif des marqueurs de virus de l'hépatite B	27
---	----

Remerciement

Dédicaces

Listes des figures et tableaux

Introduction générale

Chapitre I : la thérapie génique

1. Définition de la thérapie génique	3
2. Historique de la thérapie génique.....	4
3. Les vecteurs de thérapie génique	6
3.1. Les vecteurs viraux.....	6
3.2. Les vecteurs non-viraux.....	7
3.2.1. Les liposomes.....	7
3.2.2. Les nanoparticules	8
4. Différentes approches de la thérapie génique	8
4.1. Thérapie génique in vivo	8
4.1.1. Thérapie génique par vecteurs viraux.....	8
4.1.2. Thérapie génique par vecteurs non-viraux	9
4.1.3. Thérapie génique par édition du génome.....	9
4.1.4. Thérapie génique par ARN messenger	9
4.2. Thérapie génique ex vivo.....	9
4.2.1. Transduction virale	9
4.2.2. Transfection non virale	10
4.2.3. CRISPR/Cas9.....	10
4.2.4. Transplantation de cellules souches	10
5. étapes de la thérapie génique	10
5.1. Conception et production du vecteur de la thérapie génique	10
5.1.1. Sélection du vecteur	11
5.1.2. Modification génétique du vecteur.....	11
5.1.3. Culture cellulaire	11
5.1.4. Purification des vecteurs.....	11
5.1.5. Caractérisation des vecteurs.....	11
6. Administration du vecteur dans l'organisme	11
6.1. Administration ciblée	11
6.2. Administration topique	12

7.	Expression de transgène et correction de la maladie	12
7.1.	Traitement de l'amyotrophie spinale.....	12
7.2.	Traitement de la cécité héréditaire	13
7.3.	Traitement de la drépanocytose	13
8.	Défis et limites de la thérapie génique	13
8.1.	Risque de la thérapie génique	13
8.1.1.	Réponse immunitaire.....	13
8.1.2.	Toxicité systémique.....	14
8.1.3.	Risque oncogène	14
8.2.	Difficultés de la délivrance du vecteur dans les cellules ciblées	14
8.2.1.	Barrière hémato-encéphalique (BHE)	14
8.2.2.	Le système immunitaire	15
8.3.	Limites de la correction des maladies génétiques complexes	15
8.3.1.	Difficulté à atteindre toutes les cellules ciblées	15
8.3.2.	Durabilité et persistance de l'expression génique	15
8.3.3.	Risque d'insertion dans un mauvais endroit.....	15
8.3.4.	Taille des gènes	15

Chapitre II: la thérapie génique et les infections hépatiques

1	Définition et Structure du foie	17
2	Rôle du foie.....	17
3	Les infections hépatiques.....	18
3.1	Hépatite A	18
3.2	Hépatite B	19
3.3	Hépatite C	21
4	Transmission des trois hépatites.....	22
4.1	Transmission de l'hépatite A	22
4.1.1	Transmission directe de personne à personne	23
4.1.2	Transmission par l'eau contaminée.....	23
4.1.3	Transmission par les aliments contaminés.....	23
4.1.4	Transmission par contact avec des objets contaminés.....	23
4.2	Transmission de l'hépatite B.....	23
4.2.1	Transmission parentérale	24
4.2.2	Transmission sexuelle	24
4.2.3	Transmission de la mère à l'enfant	24
4.2.4	Transmission percutanée.....	24

4.2.5	Transmission non parentérale.....	24
4.3	Transmission de l'hépatite C.....	25
4.3.1	Transmission par le partage de matériel d'injection	25
4.3.2	Transmission par transfusion sanguine et transplantation d'organes.....	25
4.3.3	Transmission par voie sexuelle	25
4.3.4	Transmission de la mère à l'enfant	25
5	Symptômes des infections hépatites.....	26
5.1	Symptômes de l'hépatite A et l'hépatite B.....	26
5.2	Symptômes de l'hépatite C	26
6	Diagnostic des infections hépatites	26
7	Traitement des infections hépatiques	28
Chapitre II: la thérapie génique et les infections hépatiques		
1	Vecteurs utilisés en thérapie hépatique	31
1.1	Vecteurs dérivés de rétrovirus.....	31
1.2	Vecteurs dérivés d'adénovirus.....	31
1.3	Vecteurs dérivés d'adéno-associés (AAV).....	31
1.4	Vecteurs dérivés de lentivirus	31
1.5	Vecteur non viraux	31
2	Techniques de délivrance des vecteurs viraux au foie	32
3	La thérapie génique et les infections hépatique	32
3.1	Cas de l'hépatite A	32
3.2	Cas de L'hépatite B	32
3.2.1	Utilisation de vecteurs viraux modifiés	33
3.2.2	Utilisation de siARN (petits ARN interférents)	33
3.2.3	Approches combinées de thérapie génique et thérapie antivirale	33
3.3	Cas de l'hépatite C.....	33
4	Etude clinique sur la thérapie génique et l'hépatite C.....	34
5	Limitations et contraintes de la thérapie génique hépatique.....	35
5.1	Difficulté d'atteindre toutes les cellules hépatiques.....	35
5.2	Réponse immunitaire	35
5.3	Taille des gènes et capacité du vecteur.....	35
5.4	Risque d'intégration génomique non contrôlée	35
5.5	Durabilité de l'effet thérapeutique	35
Conclusion générale		

Références bibliographiques

Résumé

Introduction générale

La thérapie génique est une approche innovante et prometteuse dans le domaine de la médecine qui vise à traiter les maladies en modifiant directement les gènes altérés ou absents chez les patients. Cette technique révolutionnaire a le potentiel de transformer le paysage médical en offrant des solutions thérapeutiques pour des affections qui étaient auparavant considérées comme incurables (Hu et al., 2019).

Le développement de la thérapie génique a connu un essor significatif à partir des années 1990, notamment avec les premiers essais cliniques chez l'homme, mettant en évidence son efficacité dans le traitement des déficits immunitaires sévères tels que le syndrome d'immunodéficience combinée sévère (SCID), notamment l'ADA-SCID et le X-SCID. Cependant, ces essais ont également révélé des complications telles que des cas de leucémie chez certains patients atteints de X-SCID, soulignant les défis à relever pour garantir la fiabilité et la sécurité de la thérapie génique (Bounar and Merabet, 2018).

L'une des maladies où la thérapie génique suscite un intérêt croissant est l'infection hépatique, en particulier les hépatites virales telles que l'hépatite A, B et C. Définie comme infections du foie causées par des virus spécifiques. Ces infections peuvent entraîner une inflammation chronique du foie, des lésions hépatiques et des complications graves telles que la cirrhose ou le cancer du foie (Liang et al., 2000).

La thérapie génique offre de nouvelles perspectives dans la lutte contre les infections hépatiques virales en ciblant directement les mécanismes de réplication virale et en renforçant les défenses immunitaires de l'organisme. Elle peut être utilisée pour inhiber la réplication virale, atténuer l'inflammation hépatique, améliorer la réponse immunitaire ou même remplacer les cellules hépatiques endommagées par des nouvelles cellules saines (Kumar et al., 2020).

L'objectif principal de ce travail est d'étudier les approches de thérapie génique pour les infections hépatiques virales, en mettant l'accent sur les hépatites A, B et C, en évaluant leur efficacité, leurs limites et leurs perspectives d'avenir.

Ce travail est structuré en trois chapitres principaux. Le chapitre 1 offre une vue d'ensemble des concepts fondamentaux de la thérapie génique et le deuxième chapitre se concentre sur les infections hépatiques, en explorant leur traitement et leurs implications. Le chapitre 3 met en évidence les synergies entre la thérapie génique et les infections hépatiques et enfin on a la conclusion et recommandation.

Chapitre I : La thérapie génique

1. Définition de la thérapie génique

La thérapie génique est une nouvelle approche thérapeutique ou une tentative de traitement d'une maladie (infectieuse, génétique monogénique, cancéreuse ou autre...). Elle revient à remplacer le gène manquant ou défectueux. Cela correspond au résiduel Placer une séquence d'ADN à travers un gène normal et fonctionnel Responsable de la biosynthèse des protéines défectueuses. Cette technologie permet aux cellules de Gènes à médiation vécourielle dans le génome généralement inséré. L'expression de ce gène entraîne une modification dans les propriétés fonctionnelles des cellules (Moussaoui, 2017).

Cette thérapie génique est soit germinale, soit somatique. La thérapie génique germinale n'est pas applicable aux humains pour des raisons éthiques évidentes. En thérapie génique les cellules cibles somatiques n'interfèrent pas avec la gamétogenèse et sa transformation, ni avec la transformation de sa descendance il n'affecte pas le patrimoine génétique d'un individu (Moussaoui, 2017).

Pour réaliser une thérapie génique, trois éléments de base doivent être définis : la cellule cible, le gène d'intérêt à cloner et enfin le vecteur, l'agent proprement dit : transfert de gène comme l'exemple donné dans la figure (1) (Panis, 1998).

Le but à atteindre est soit la restauration, soit l'acquisition de la fonction métabolique par l'introduction d'un gène normal, dont l'expression permet la sécrétion de la protéine manquante. Procédé utile dans les troubles métaboliques monogéniques (tels que la mucoviscidose), c'est-à-dire Mort cellulaire des cellules cibles. Elle est réalisée directement ou indirectement par l'introduction de gènes thérapeutiques. Ce dernier procédé est utilisé en oncologie. [6]

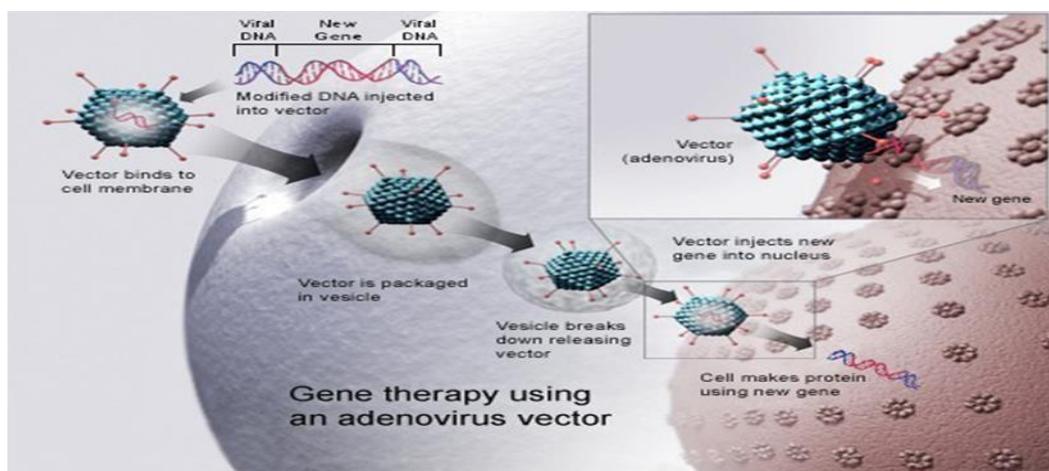


Figure 1 : exemple sur l'utilisation d'un adénovirus dans la thérapie génique (Anonyme 1, 2021).

2. Historique de la thérapie génique

Dès les années 1970, l'identification des gènes responsables des maladies héréditaires a ouvert la voie à des essais de thérapie génique. Cette approche consiste désormais à corriger un gène défectueux chez un patient atteint, plutôt que simplement d'administrer le facteur biologique manquant lorsque cela était possible, dont le diabète du type 1 et l'hémophilie. Pour y parvenir, un gène "médicament" est construit, comportant une séquence normale sous la dépendance d'une séquence régulatrice (promoteur, autres séquences régulatrices, etc.) (Tannoy & Hermans, 2017).

Le tout premier transfert de gène sur une bactérie très répandue, *Escherichia coli*, a été effectué en 1973 (Abadlia & al., 2011).

En 1980, Cline, un scientifique américain, a tenté en collaboration avec des collègues italiens et israéliens de traiter des patients atteints de B-thalassémie en transférant des cellules médullaires à l'aide de la méthode de coprécipitation de l'ADN au phosphate de calcium. Toutefois, ces tentatives ont été réalisées sans autorisation des autorités universitaires et fédérales américaines et sans bases expérimentales solides. Non seulement elles ont échoué, mais elles ont également conduit à la suspension de tous les crédits de recherche de Cline. Cette expérience a probablement freiné le développement rapide des essais chez l'homme, et il a fallu attendre le 22 mai 1989 pour qu'une nouvelle tentative soit entreprise. Cette fois-ci, le protocole avait franchi tous les obstacles réglementaires et avait été formellement approuvé. Il ne s'agissait pas d'un transfert d'ADN médicament, mais plutôt de l'utilisation d'un marqueur permettant de suivre le parcours d'une population cellulaire spécifique chez des patients atteints de mélanomes avancés (Kahn, 1999).

En 1999, Gelsinger est décédé peu de jours après avoir subi une injection intra-hépatique de particules d'adénovirus recombinant lors d'un essai clinique de thérapie génique pour soigner son déficit en ornithine transcarbamylase. Ce décès a été provoqué par une réaction immunitaire massive aux particules d'adénovirus, ce qui a entraîné une défaillance de plusieurs organes (Bounar & Merabet, 2018).

En 2000, les premiers essais cliniques de thérapie génique ont été considérés comme un succès car ils ont permis de rétablir l'immunité chez la plupart des patients traités. Cependant, l'insertion du gène dans les cellules souches sanguines a été entraîné des effets secondaires graves, notamment quatre cas de leucémie, dont un mortel. Ces événements ont incité les chercheurs à explorer d'autres vecteurs de thérapie génique pour mieux contrôler l'emplacement de l'insertion du transgène et éviter les effets secondaires indésirables (Panis,

1998).

En 2006, une thérapie génique utilisant un rétrovirus a connu un succès transitoire pour traiter deux patients atteints d'une maladie granulomateuse chronique. Cependant, l'expression du transgène s'est éteinte chez les deux patients et ils ont développé une myélodysplasie due à l'activation insertionnelle d'un oncogène cellulaire. L'un des patients est décédé d'une septicémie galopante 27 mois après la thérapie génique. Dans la même année, une thérapie génique limitée pour l'hémophilie B a utilisé des vecteurs AAV2 pour la transduction d'hépatocytes et l'expression d'un transgène du facteur IX, mais une réponse immunitaire a conduit à la destruction des cellules exprimant le transgène (Boumar & Merabet, 2018).

En 2009, la première thérapie génique réussie pour une maladie du système nerveux central, l'adrénoleucodystrophie liée à X, a été réalisée en utilisant un vecteur antiviral. De plus, une thérapie génique *in vivo* a connu un succès en utilisant une injection dans la rétine d'AAV recombinant pour traiter une amaurose congénitale de Leber, une forme de cécité de l'enfance. Le gain de vision significatif après le traitement a été maintenu après un an (Boumar & Merabet, 2018).

En 2016, des médecins de l'hôpital Necker ont réalisé une première mondiale en traitant avec succès un garçon de 13 ans atteint de drépanocytose par thérapie génique. Ce jeune souffrait d'une forme particulièrement grave de la maladie, qui causait des symptômes tels que des crises douloureuses, une anémie chronique, de la fatigue et des problèmes articulaires qui limitaient sa capacité de marcher. Le succès de cette intervention représente un nouvel espoir thérapeutique pour les millions de personnes à travers le monde qui vivent avec la drépanocytose (Peschanski, 2018).

En 2017, environ 2 000 essais cliniques de thérapie génique réalisés dont la majorité (65 %) portent sur le traitement du cancer, 10 % dans le domaine cardiovasculaire et 10 % dans les maladies monogéniques (Tannoy & Hermans, 2017).

Seuls deux produits de thérapie génique sont disponibles sur le marché : la « Gendicine » commercialisée en Chine depuis 2004 et le « Glybera » en Europe. La Gendicine est indiquée dans le traitement des carcinomes de la tête et du cou, tandis que le Glybera est utilisé pour traiter la lipoprotéine lipase (LPL) chez les patients atteints de déficit en LPL (Tannoy & Hermans, 2017).

Ces dernières années, la thérapie génique a connu des avancées significatives, avec notamment l'approbation de plusieurs traitements par les autorités de réglementation, tels que :

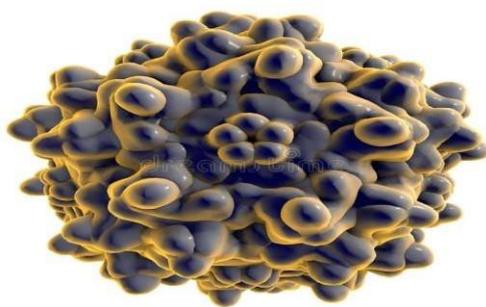
- Strimvelis : un traitement pour l'immunodéficience combinée sévère due à une déficience en adénosine désaminase.
- Luxturna : un traitement pour la dystrophie rétinienne causée par une mutation du gène RPE65.
- Zolgensma : un traitement pour l'amyotrophie spinale causée par une mutation du gène SMN1.

Ces traitements ont démontré leur efficacité dans des essais cliniques et ont changé la vie de nombreux patients atteints de maladies génétiques rares (Grim et al., 2022). Les vecteurs de thérapie génique

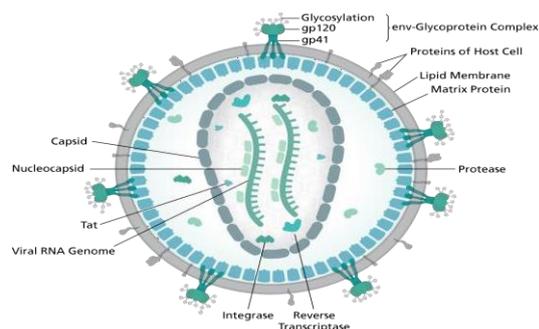
3.1 Les vecteurs viraux

Les virus recombinants sont les vecteurs les plus utilisés en thérapie génique. Ils sont modifiés pour ne pas causer de maladies chez les patients et pour permettre une livraison efficace de l'ADN thérapeutique à l'intérieur des cellules cibles (Naldini, 2015).

Les virus les plus couramment utilisés sont les adénovirus, les rétrovirus (figure 3), les lentivirus et les adéno-associés (figure 2). Les adénovirus sont utilisés pour des applications à court terme, tels que la thérapie du cancer. Les rétrovirus et les lentivirus sont utilisés pour des applications à long terme, comme la thérapie des maladies génétiques. Les adéno-associés sont utilisés pour leur faible potentiel immunogène et leur capacité à cibler des tissus spécifiques (Naldini, 2015).



i. Schéma d'un adéno-associé



b) schéma d'un lentivirus.

Figure 2 : vecteurs viraux (Anonyme 2, 2016)

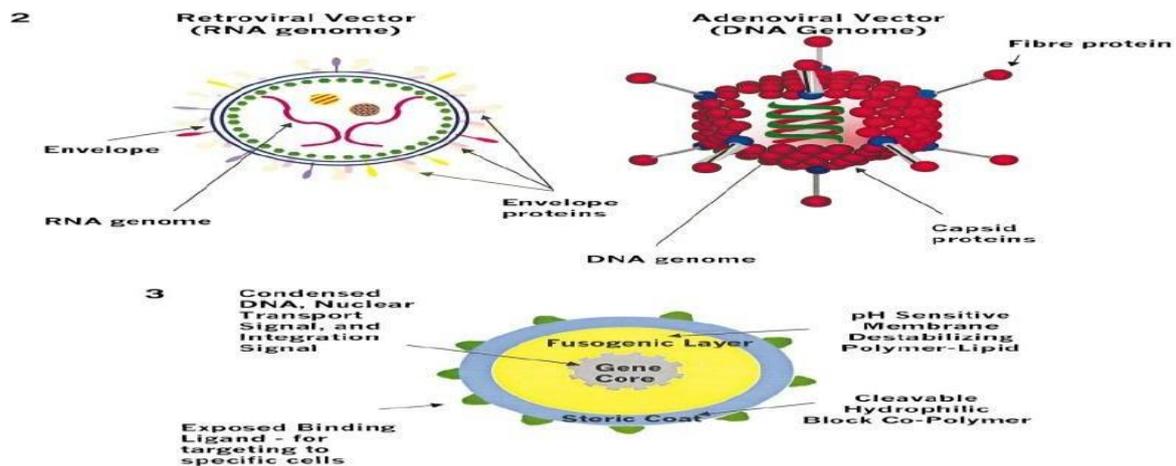


Figure 3 : Schéma des adénovirus et rétrovirus vecteur (Anonyme 3, 2000)

3.2 Les vecteurs non-viraux

Ces vecteurs englobent différentes molécules dont les peptides, les polymères, les lipides et les nanotubes de carbone. Les vecteurs non-viraux ont l'avantage de ne pas causer de réaction immunitaire. Sont des vecteurs qui ne sont pas basés sur des virus. Ils sont souvent utilisés pour des applications à court terme, tels que la livraison d'ADN thérapeutique à des cellules immunitaires, mais ont une efficacité moindre que les virus recombinants (Zu & Gao, 2018).

3.2.1 Les liposomes

Sont des vésicules sphériques composées de lipides qui peuvent encapsuler l'ADN thérapeutique (figure4). Les liposomes sont utilisés pour la livraison d'acides nucléiques à l'intérieur des cellules cibles, tels que les cellules cancéreuses. Ils peuvent être modifiés pour cibler spécifiquement les cellules cancéreuses, améliorant ainsi l'efficacité de la thérapie (Torchilin, 2008).

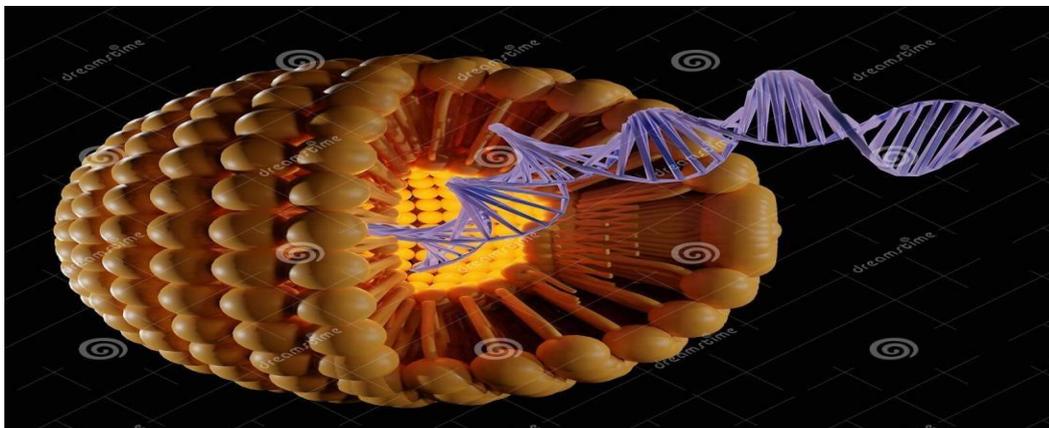


Figure 4 : Schéma d'un liposome utilisé en thérapie génique (Anonyme 4,2018).

3.2.2 Les nanoparticules

Sont des structures qui peuvent aussi encapsuler l'ADN thérapeutique. Les nanoparticules peuvent être fabriquées à partir de différents matériaux, tels que les polymères, les lipides et les métaux. Elles peuvent être modifiées pour cibler spécifiquement les cellules cibles, ce qui améliore l'efficacité de la thérapie (figure 5) (Jin & al., 2019).

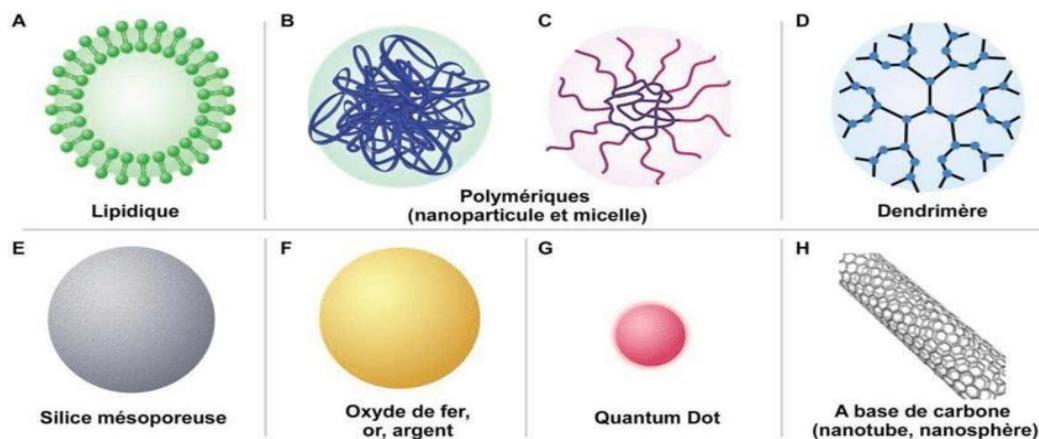


Figure 5: Différentes formes de nanoparticules utilisées en thérapie génique (Anonyme 5, 2017).

3. Différentes approches de la thérapie génique

4.1 Thérapie génique *in vivo*

La thérapie génique *in vivo* est une approche thérapeutique qui vise à corriger ou à remplacer un gène défectueux dans l'organisme d'un patient. Cette approche utilise des vecteurs viraux ou non-viraux pour transporter le matériel génétique modifié à l'intérieur des cellules cibles du patient. (Figure 6)

4.1.1 Thérapie génique par vecteurs viraux

Cette approche utilise des virus modifiés pour transporter le matériel génétique modifié à l'intérieur des cellules cibles. Les virus sont choisis pour leur capacité à infecter spécifiquement les cellules cibles et à intégrer leur matériel génétique dans l'ADN de l'hôte. Les vecteurs viraux les plus couramment utilisés sont les rétrovirus, les lentivirus, les adénovirus et les adéno-associés. Les vecteurs viraux ont été utilisés avec succès pour traiter des maladies telles que l'hémophilie B et la dystrophie musculaire de Duchenne (Wang & al., 2019).

4.1.2 Thérapie génique par vecteurs non-viraux

Cette approche utilise des vecteurs non-viraux, tels que des lipides ou des polymères, pour transporter le matériel génétique modifié à l'intérieur des cellules cibles. Ces vecteurs sont choisis pour leur capacité à protéger le matériel génétique de la dégradation et à le délivrer efficacement aux cellules cibles. Les vecteurs non-viraux ont été utilisés avec succès pour traiter des maladies telles que la mucoviscidose et la drépanocytose (Zu & Gao, 2018).

4.1.3 Thérapie génique par édition du génome

Cette approche utilise des enzymes telles que CRISPR/Cas9 pour modifier le génome d'une cellule en coupant l'ADN à un endroit spécifique et en introduisant un nouveau matériel génétique. La thérapie génique par édition du génome est encore en phase expérimentale, mais elle montre un grand potentiel pour traiter des maladies génétiques telles que la maladie de Huntington et la bêta-thalassémie (Wang & al., 2019).

4.1.4 Thérapie génique par ARN messager

Cette thérapie utilise l'ARN messager pour délivrer le matériel génétique modifié aux cellules cibles. L'ARN messager est choisi pour sa capacité à être facilement dégradé, ce qui permet une régulation plus fine de l'expression génique. La thérapie génique par ARN Messenger est encore en phase expérimentale, mais elle montre un grand potentiel pour traiter des maladies telles que le cancer et les maladies cardiovasculaires (Nathwani & al., 2017).

4.2 Thérapie génique *ex vivo*

C'est une approche dans laquelle les cellules du patient sont prélevées et modifiées génétiquement en laboratoire avant d'être réintroduites dans le corps du patient. Cette approche présente plusieurs avantages par rapport à la thérapie *in vivo*, qui consiste à injecter directement des vecteurs porteurs des gènes thérapeutiques dans le corps du patient. (Figure2)

4.2.1 Transduction virale

La transduction virale est l'une des approches les plus courantes pour la thérapie génique *ex vivo*. Elle consiste à utiliser des virus modifiés pour introduire un gène thérapeutique dans les cellules du patient. Les virus sont modifiés pour qu'ils ne causent pas de maladie et pour qu'ils puissent transporter le gène thérapeutique à l'intérieur des cellules cibles. Différents types de virus peuvent être utilisés, tels que les rétrovirus, les lentivirus et les adénovirus. Les virus peuvent également être modifiés pour cibler des types de cellules spécifiques (Verma & Weitzman, 2005).

4.2.2 Transfection non virale

La transfection non virale est une autre approche de la thérapie génique ex vivo qui consiste à utiliser des méthodes physiques ou chimiques pour introduire le gène thérapeutique dans les cellules. Les méthodes courantes comprennent l'utilisation de liposomes, de polymères cationiques et de techniques de l'électroporation. Cette approche est souvent utilisée lorsque la taille du gène est trop grande pour être transportée par des vecteurs viraux (Kulkani & al., 2018).

4.2.3 CRISPR/Cas9

La technique CRISPR/Cas9 est une méthode récente de modification génétique qui est utilisée pour la thérapie génique ex vivo. Elle permet d'éditer de manière précise les gènes du patient en utilisant des enzymes qui coupent l'ADN et des ARN guidant qui ciblent spécifiquement le gène à modifier. Cette approche est en cours d'évaluation pour le traitement de maladies telles que la drépanocytose et le cancer (Yin & al., 2017).

4.2.4 Transplantation de cellules souches

Cette approche consiste à prélever des cellules souches du patient, à les modifier génétiquement et à les réintroduire dans le corps du patient. Cette approche est utilisée pour le traitement de maladies telles que la thalassémie et l'immunodéficience combinée sévère (Yin & al., 2017).

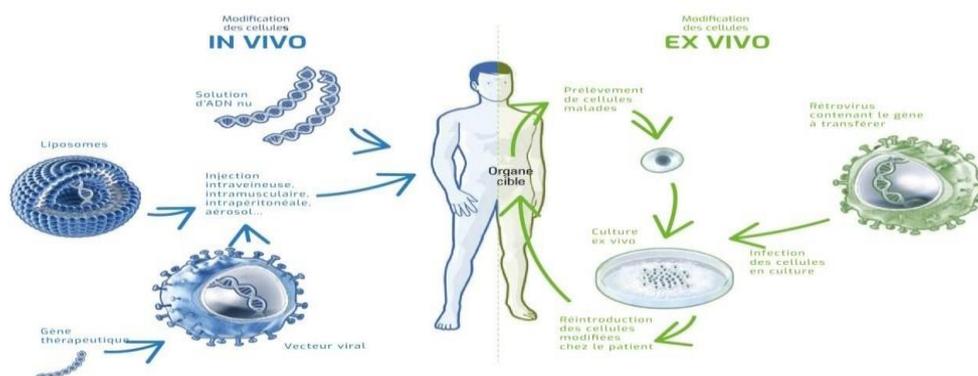


Figure 6 : les deux voies de la thérapie génique (in vivo et ex vivo) (Anonyme 6,2021)

5 étapes de la thérapie génique

5.1 Conception et production du vecteur de la thérapie génique

La conception et la production de vecteurs de thérapie génique sont des étapes critiques dans le développement de thérapies géniques efficaces et sûres.

5.1.1 Sélection du vecteur

Le choix du vecteur dépend de nombreux facteurs, notamment la taille de l'ADN thérapeutique à livrer, la capacité de l'ADN à intégrer le génome de la cellule hôte et la sécurité du vecteur pour les patients. Chaque vecteur présente des avantages et des inconvénients en termes de capacité de charge, d'efficacité de transduction et de risques associés à l'utilisation chez les patients (Meghrouh & al., 2019).

5.1.2 Modification génétique du vecteur

Le vecteur doit être modifié génétiquement pour transporter les gènes thérapeutiques. Des techniques telles que la recombinaison homologue, la transfection et la transformation sont utilisées pour insérer l'ADN thérapeutique dans le vecteur (Meghrouh & al., 2019).

5.1.3 Culture cellulaire

Les vecteurs sont produits en culture cellulaire en utilisant des lignées cellulaires spécifiques qui expriment les protéines virales nécessaires à la production de vecteurs (Gray & al., 2011).

5.1.4 Purification du vecteur

Les vecteurs sont purifiés à partir de la culture cellulaire en utilisant des techniques de chromatographie et de centrifugation pour éliminer les contaminants cellulaires et les débris. (Gray & al., 2011).

5.1.5 Caractérisation du vecteur

Les vecteurs sont caractérisés pour s'assurer qu'ils sont sûrs et efficaces pour une utilisation chez les patients. Les tests comprennent la quantification de la concentration de vecteur, l'analyse de la pureté et de l'intégrité de l'ADN, la vérification de l'activité de transduction cellulaire et l'évaluation de la sécurité (Gray & al., 2011).

6 Administration du vecteur dans l'organisme

6.1 Administration ciblée

L'administration ciblée de vecteurs est une méthode qui permet de cibler une zone spécifique de l'organisme. Cette méthode est souvent utilisée pour traiter des maladies qui affectent des tissus spécifiques, tels que les tumeurs (Huang & al., 2020).

Plusieurs techniques peuvent être utilisées pour l'administration ciblée des vecteurs, notamment l'utilisation de cathétérisme ou d'imagerie en temps réel pour guider

l'administration. Cette méthode est particulièrement utile pour les maladies qui nécessitent une administration précise, car elle permet de limiter l'exposition des tissus sains à des niveaux élevés de vecteurs thérapeutiques (Huang & al., 2020).

L'efficacité de l'administration ciblée de vecteurs pour le traitement des tumeurs hépatiques a été démontrée dans une étude récente. Les chercheurs ont utilisé un vecteur adéno-associé (AAV) pour transporter un gène thérapeutique directement dans les cellules cancéreuses du foie à l'aide d'une technique de cathétérisme guidée par imagerie. Les résultats ont montré une réduction significative de la taille des tumeurs chez les souris traitées par rapport au groupe témoin (Huang & al., 2020).

6.2 Administration topique

L'administration topique de vecteurs est une méthode qui permet d'appliquer directement les vecteurs sur la peau ou les muqueuses pour traiter les maladies dermatologiques ou respiratoires (Zheng & al., 2019).

Les vecteurs utilisés pour l'administration topique sont souvent des virus ou des nanoparticules qui peuvent traverser la barrière cutanée ou muqueuse pour atteindre les cellules cibles (Zheng & al., 2019).

L'efficacité de l'administration topique de vecteurs pour le traitement de l'eczéma a été démontrée dans une étude. Les chercheurs ont utilisé des nanoparticules pour transporter un gène thérapeutique dans les cellules de la peau. Les résultats ont montré une réduction significative de l'inflammation de la peau chez les souris traitées par rapport au groupe témoin (Zheng & al., 2019).

7 Expression de transgène et correction de la maladie

La correction de maladies après l'utilisation de vecteurs dépend de la maladie traitée, du type de vecteur utilisé et de la méthode d'administration du vecteur.

7.1 Traitement de l'amyotrophie spinale

L'amyotrophie spinale est une maladie génétique qui affecte les neurones moteurs de la moelle épinière, entraînant une faiblesse musculaire progressive. Une étude publiée en 2017 a montré l'efficacité de l'utilisation de vecteurs adéno-associés (AAV) pour traiter l'amyotrophie spinale chez des patients atteints de la maladie. Les chercheurs ont utilisé un vecteur AAV pour transporter une version fonctionnelle du gène SMN1, qui est muté chez les patients atteints d'amyotrophie spinale. Les résultats ont montré une augmentation significative de la

production de la protéine SMN1 chez les patients traités, ainsi qu'une amélioration de la fonction musculaire (Mendell & al., 2017).

7.2 Traitement de la cécité héréditaire

La cécité héréditaire est une maladie génétique qui entraîne une perte progressive de la vision. L'utilisation de vecteurs adéno-associés (AAV) pour traiter la cécité héréditaire chez des patients atteints de la maladie a été démontrée comme étant efficace. Les chercheurs ont utilisé un vecteur AAV pour transporter un gène thérapeutique qui produit une version fonctionnelle de la protéine RPE65 dans les cellules de la rétine. Les résultats ont montré une amélioration significative de la vision chez les patients traités (Bainbridge & al., 2018).

7.3 Traitement de la drépanocytose

La drépanocytose est une maladie génétique qui affecte l'hémoglobine dans les globules rouges, entraînant une déformation des cellules en forme de faucille et une obstruction des vaisseaux sanguins. Cette maladie peut entraîner de graves complications médicales, elle est souvent traitée par transfusion sanguine (Demirci & al., 2019).

Les chercheurs ont utilisé un vecteur AAV pour transporter un gène thérapeutique produisant une forme modifiée d'hémoglobine dans les cellules des patients atteints de drépanocytose.

Les résultats ont montré une production significative de cette forme modifiée d'hémoglobine chez les patients traités, ainsi qu'une réduction des symptômes de la maladie. (Demirci & al., 2019).

8 Défis et limites de la thérapie génique

8.1 Risque de la thérapie génique

L'utilisation de vecteurs pour la thérapie génique ou la délivrance de médicaments peut entraîner des risques toxiques pour l'organisme. Les risques potentiels dépendent du type de vecteur utilisé, de la dose administrée, de la voie d'administration, de la durée de l'exposition et de la réponse individuelle de l'organisme (Minguzzi & high, 2007).

8.1.1 Réponse immunitaire

L'utilisation de vecteurs viraux ou non viraux peut déclencher une réponse immunitaire de l'organisme, qui peut entraîner une inflammation et une cytotoxicité. Les

vecteurs viraux peuvent déclencher une réponse immunitaire de l'organisme, qui peut réduire l'efficacité de la thérapie génique et causer des dommages aux tissus. Par ailleurs il a été montré que l'utilisation de vecteurs non viraux peut aussi déclencher une réponse immunitaire, bien que moins importante que celle des vecteurs viraux (Mingazzi & high, 2007).

8.1.2 Toxicité systémique

L'utilisation de vecteurs peut également causer une toxicité systémique, qui peut affecter plusieurs organes et tissus de l'organisme. La toxicité systémique peut être causée par la libération de cytokines inflammatoires, la réponse immunitaire et les effets toxiques des composants du vecteur lui-même (Balazs & al., 2011).

8.1.3 Risque oncogène

Les vecteurs peuvent intégrer le matériel génétique dans le génome de l'organisme, ce qui peut entraîner un risque oncogène. Les vecteurs viraux, en particulier, peuvent intégrer leur matériel génétique dans le génome de l'organisme, ce qui peut entraîner des mutations génétiques et un risque accru de cancer (Raper & al., 2003).

L'utilisation de vecteurs pour la thérapie génique ou la délivrance de médicaments peut entraîner des risques toxiques pour l'organisme. Cependant, ces risques peuvent être minimisés en utilisant des stratégies de délivrance spécifiques, en surveillant attentivement la dose et la durée de l'exposition et en évaluant soigneusement les réponses individuelles de l'organisme (Raper & al., 2003).

8.2 Difficultés de la délivrance du vecteur dans les cellules ciblées

La difficulté de cette approche revient à plusieurs obstacles, tels que la barrière hémato-encéphalique (BHE), le système immunitaire, la biodistribution et l'endocytose inefficace.

8.2.1 Barrière hémato-encéphalique (BHE)

La BHE est une barrière physiologique qui protège le cerveau des toxines et des pathogènes. Cependant, cela rend également difficile l'administration de médicaments et de vecteurs dans le cerveau. L'utilisation de nanoparticules pour délivrer des vecteurs à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE) a été démontrée comme étant efficace. Les chercheurs ont utilisé des nanoparticules qui ont été recouvertes de protéines qui se lient spécifiquement aux récepteurs de la BHE, ce qui leur permet de traverser la barrière. Les résultats ont montré une augmentation significative de la délivrance du vecteur dans le cerveau (Kariolis & al.,

2020) .

8.2.2 Le système immunitaire

Le système immunitaire peut reconnaître et éliminer les vecteurs avant qu'ils n'atteignent les cellules cibles. L'utilisation de nanoparticules modifiées avec un polymère pour échapper au système immunitaire et délivrer des vecteurs aux cellules cibles a été démontrée comme étant efficace, comme le montre une étude récente. Les résultats ont montré une augmentation significative de la délivrance du vecteur dans les cellules cibles. (Nguyen & al., 2020).

8.3 Limites de la correction des maladies génétiques complexes

L'utilisation de vecteurs pour la correction des maladies génétiques complexes présente plusieurs limites, notamment :

8.3.1 Difficulté à atteindre toutes les cellules ciblent

Les maladies génétiques complexes sont souvent causées par des mutations dans plusieurs gènes ou par des mutations qui affectent plusieurs tissus ou organes. Il est souvent difficile d'atteindre toutes les cellules cibles avec les vecteurs, en particulier dans les tissus difficiles d'accès, tels que le cerveau ou le foie (Choong & al., 2018).

8.3.2 Durabilité et persistance de l'expression génique

La correction des maladies génétiques complexes nécessite une expression génique stable et persistante, mais les vecteurs peuvent perdre leur expression génique au fil du temps en raison de la réponse immunitaire de l'organisme ou de la dilution des vecteurs dans les cellules en division (Nathwani & al., 2014).

8.3.3 Risque d'insertion dans un mauvais endroit

Les vecteurs peuvent insérer le matériel génétique dans le mauvais endroit du génome de l'organisme, ce qui peut entraîner des mutations génétiques et un risque oncogène. Les maladies génétiques complexes sont souvent causées par des mutations dans plusieurs gènes, il est donc difficile de prédire où les vecteurs vont insérer le matériel génétique (Gin & al., 2018).

8.3.4 Taille des gènes

Les maladies génétiques complexes sont souvent causées par des mutations dans des gènes de grande taille, ce qui limite la capacité des vecteurs à délivrer tout le matériel génétique nécessaire à la correction de la maladie (Gin & al., 2018).

Chapitre II : les infections hépatiques

1 Définition et Structure du foie

Le foie est un organe vital situé dans la partie supérieure droite de l'abdomen, sous le diaphragme. Il est de couleur brun-rouge et est le plus grand organe interne du corps humain. (Man & Oakley, 2013)

Il est composé de plusieurs lobes divisé en lobes droit et gauche, et chaque lobe est composé de milliers de petites unités fonctionnelles appelées lobules hépatiques. Les lobules hépatiques sont constitués de cellules hépatiques (hépatocytes) disposées en plaques radiales entourant des capillaires sanguins appelés sinusoides hépatiques. (Figure 7)

Les sinusoides hépatiques sont en contact étroit avec les cellules hépatiques et permettent le passage des substances nutritives, des hormones, des médicaments et des produits de dégradation métabolique du sang vers les hépatocytes (Jungerman & Kietzmann, 2015).

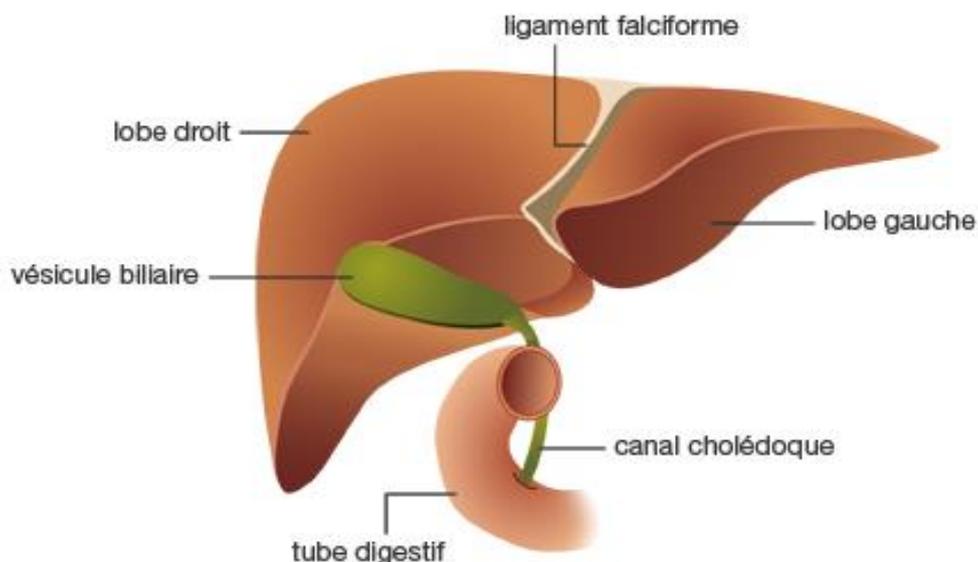


Figure 7 : schéma qui montre les différentes parties du foie

2 Rôle du foie

Le foie remplit de nombreuses fonctions essentielles pour maintenir l'équilibre et le bon fonctionnement de l'organisme.

- **Métabolisme des nutriments** : Le foie joue un rôle central dans le métabolisme des glucides, des lipides et des protéines. Il stocke le glucose sous forme de glycogène, synthétise des lipoprotéines et régule le métabolisme des acides gras et des acides aminés

- **Synthèse des protéines :** Le foie est responsable de la synthèse de nombreuses protéines, y compris des protéines plasmatiques telles que l'albumine, les facteurs de coagulation et les protéines de transport.
- **Détoxification et élimination des déchets :** Le foie élimine les toxines, les médicaments et les substances étrangères de l'organisme. Il produit également la bile, qui est stockée dans la vésicule biliaire et aide à l'élimination des déchets et à l'absorption des graisses.
- **Stockage des vitamines et des minéraux :** Le foie stocke certaines vitamines liposolubles (A, D, E, K) et des minéraux tels que le fer et le cuivre.
- **Dégradation de l'hémoglobine :** Il dégrade les globules rouges usés et récupère le fer pour une réutilisation ultérieure.
- **Régulation du métabolisme hormonal :** Le foie joue un rôle dans la régulation des hormones et de leurs niveaux dans le sang (Cichoż-Lach & Michalak, 2014)

3 Les infections hépatiques

On distingue trois types d'infection hépatiques :

3.1 Hépatite A

Une maladie virale qui affecte le foie, causée par le virus de l'hépatite A (VHA) (figure 8). Un virus à ARN de la famille des Picornaviridae. Possède une capsidie protéique qui l'entoure et le protège. Elle est composée de protéines virales appelées protéines capsidiques VP1, VP2 et VP3. Ces protéines s'assemblent pour former une structure icosaédrique qui renferme le matériel génétique du virus. À l'intérieur de la capsidie, il y a une petite protéine appelée VP4 qui est nécessaire à la libération du génome viral dans la cellule hôte lors de l'infection. Le génome du VHA est constitué d'un seul brin d'ARN positif. Il contient environ 7 500 nucléotides et code pour une seule grande protéine polyprotéique qui est ensuite clivée en plusieurs protéines fonctionnelles par des protéases virales (Limon & al., 2017).

L'extrémité 5' de l'ARN viral est covalentement liée à une petite protéine virale appelée VPg (protéine du génome viral), qui est impliquée dans la réplication du génome viral. Contrairement à d'autres virus de l'hépatite tels que le VHB et le VHC, le VHA n'a pas d'enveloppe lipidique. Il est considéré comme un virus non enveloppé (Wasley & al., 2018)

La structure du VHA lui permet de résister à des conditions environnementales défavorables, telles que les variations de pH et la résistance à la dégradation par les enzymes digestives. Cela contribue à sa capacité à survivre dans l'environnement et à se propager (Lemon & Vandamme, 2017).

Le virus de l'hépatite A (VHA) provoque une infection aiguë du foie et peut entraîner des lésions hépatiques. Une fois qu'il est ingéré par une personne, il se réplique dans les hépatocytes, où il établit une infection active (Feigelstock & al., 1998).

Le VHA utilise certains récepteurs cellulaires pour pénétrer dans les cellules du foie déclenchant une réponse inflammatoire dans le foie. Les cellules infectées par le VHA libèrent des cytokines et des médiateurs inflammatoires, ce qui conduit à l'infiltration des cellules immunitaires, telles que les lymphocytes T, dans le tissu hépatique. Cette réponse inflammatoire vise à éliminer le virus et à réparer les dommages causés au foie. Cependant, l'inflammation excessive peut également causer des lésions hépatiques et altérer la fonction hépatique normale. Les hépatocytes infectés peuvent subir des dommages, une nécrose cellulaire et une lyse, entraînant une libération de l'enzyme alanine aminotransférase (ALAT) dans le sang, ce qui est souvent utilisé comme marqueur de diagnostic de l'hépatite A (Feigelstock & al., 1998).

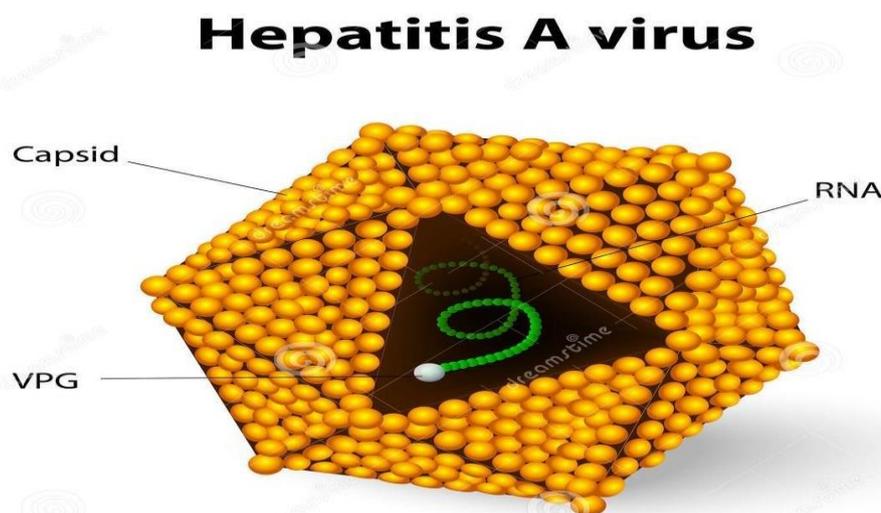


Figure 8 : Schéma de virus de l'hépatite A (VHA) (Anonyme 8, 2000).

3.2 Hépatite B

L'hépatite B est une maladie virale du foie causée par le virus de l'hépatite B (VHB) (figure9). C'est un virus à ADN de la famille des Hepadnaviridae, possède une capsid protéique appelée "core" ou "noyau" qui entoure son matériel génétique. La capsid est

composée de multiples copies d'une protéine appelée antigène de base du noyau (HBcAg). Les protéines du noyau s'assemblent pour former une structure icosaédrique qui protège l'ADN viral. Il possède aussi une enveloppe lipidique qui l'entoure composée de lipides, de protéines d'enveloppe et de glycoprotéines. Les deux principales glycoprotéines de l'enveloppe sont l'antigène de surface de l'hépatite B (HBsAg) et l'antigène de l'hépatite B (HBeAg) (Seeger & Mason, 2015).

Le génome du VHB est constitué d'un ADN circulaire à double brin. Il est partiellement enroulé autour de la protéine du noyau pour former une structure appelée "épitoque". Le génome du VHB code pour plusieurs protéines virales, y compris la polymérase virale responsable de la réplication de l'ADN viral (Seeger & Mason, 2015).

La structure du VHB lui confère plusieurs caractéristiques uniques, telles que sa stabilité dans l'environnement extérieur et sa capacité à échapper au système immunitaire de l'hôte. L'enveloppe lipidique et les protéines de surface jouent un rôle clé dans l'entrée du virus dans les cellules hépatiques et dans l'interaction avec le système immunitaire (Schweitzer & al., 2015).

Le virus de l'hépatite B est un virus à ADN qui a la particularité de pouvoir intégrer son génome dans le génome de l'hôte, ce qui peut conduire à une infection chronique. Après l'infection, le VHB se réplique activement dans les hépatocytes en utilisant les ressources de la cellule hôte. Ce processus de réplication virale entraîne une inflammation du foie et des lésions hépatiques provoqué par le système immunitaire (Schweitzer & al., 2015).

Le système implique la production d'anticorps spécifiques dirigés contre les protéines virales, ainsi que l'activation des cellules immunitaires, telles que les lymphocytes T, qui jouent un rôle clé dans la défense contre le virus. Cependant, la réponse immunitaire peut également contribuer aux lésions hépatiques. Lorsque les lymphocytes T attaquent les hépatocytes infectés par le VHB, cela peut entraîner une destruction des cellules hépatiques saines environnantes, ce qui favorise l'inflammation et les lésions. L'infection chronique par le VHB augmente le risque de complications hépatiques, telles que la fibrose, la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire (cancer du foie) (Terrault & al., 2016).

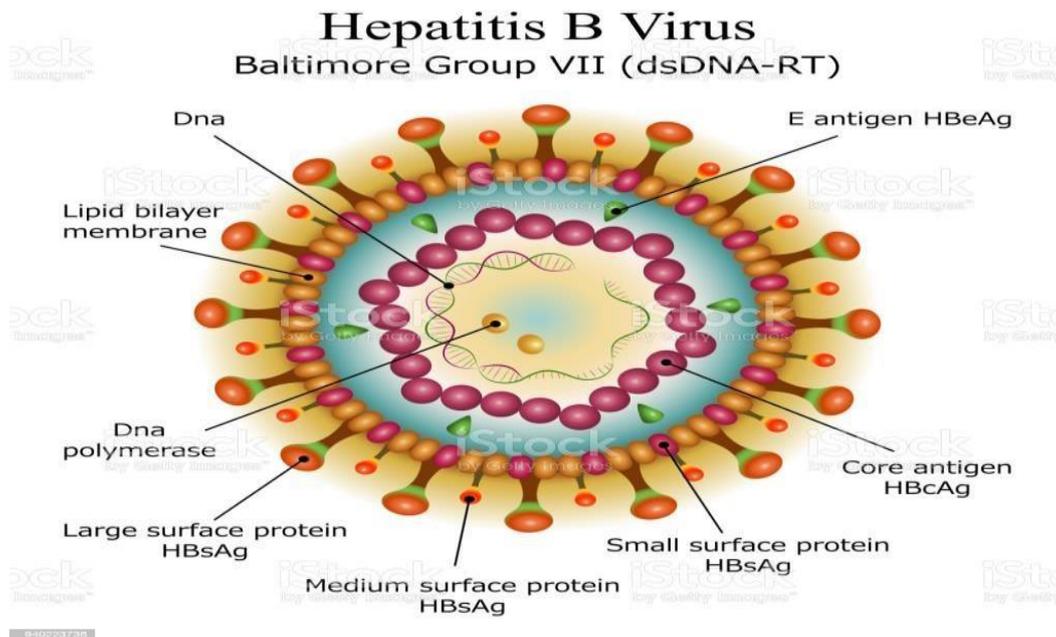


Figure 9 : Schéma de virus de l'hépatite B (VHB) (Anonyme 9, 2018).

3.3 Hépatite C

L'hépatite C est une maladie virale qui affecte le foie et est causée par le virus de l'hépatite C (VHC), un virus à ARN de la famille des Flaviviridae, possèdent une capsidie protéique qui l'entoure et protège son matériel génétique (figure10). La capsidie est composée de multiples copies d'une protéine appelée protéine du noyau (core) qui s'assemblent pour former une structure icosaédrique. Le VHC entouré d'une enveloppe composée de lipides, de protéines d'enveloppe et de glycoprotéines. Les principales glycoprotéines de l'enveloppe sont l'enzyme de fusion (E1) et l'enzyme d'ancrage (E2) (Grovel & al., 2016).

E1 : Impliquée dans l'attachement du VHC aux récepteurs des cellules hôtes et dans la fusion du virus avec la membrane cellulaire (Grovel & al., 2016).

E2 : Responsable de l'attachement spécifique du VHC aux récepteurs cellulaires et joue un rôle clé dans l'entrée du virus dans les cellules hépatiques (Grovel & al., 2016).

Le génome du VHC est constitué d'un seul brin d'ARN positif. Il contient environ 9600 nucléotides et code pour une seule grande protéine polyprotéique qui est ensuite clivée en plusieurs protéines fonctionnelles par des protéases virales.

Le VHC est caractérisé par une grande diversité génétique, ce qui lui permet d'échapper au système immunitaire de l'hôte et de développer des variants résistants aux médicaments antiviraux. Cette diversité génétique est due à l'activité de l'ARN polymérase virale qui manque de fonction de correction d'erreur, ce qui entraîne une accumulation de mutations (Moradpour & al., 2007).

Une fois les hépatocytes le VHC utilise les ressources de la cellule pour se répliquer et produire de nouvelles particules virales. Ce processus de réplication virale active entraîne une inflammation du foie et des lésions hépatiques progressives. L'infection chronique par le VHC peut persister pendant des décennies et provoquer une inflammation constante du foie. Cela peut entraîner une fibrose, une cirrhose et, dans certains cas, un carcinome hépatocellulaire (cancer du foie) (Pileri & al., 1998).

L'action du VHC sur le foie implique également une réponse immunitaire complexe. Le virus échappe à la réponse immunitaire de l'hôte en modulant l'activité des cellules immunitaires et en évitant la reconnaissance et la destruction par les lymphocytes T. L'inflammation chronique induite par le VHC provoque une activation des cellules immunitaires, y compris les lymphocytes T, qui infiltreront le tissu hépatique pour combattre l'infection. Cependant, cette réponse immunitaire peut également causer des dommages supplémentaires aux hépatocytes sains, contribuant ainsi à la progression des lésions hépatiques. Il convient de noter que la gravité des lésions hépatiques et la progression de la maladie varient d'une personne à une autre en fonction de divers facteurs, tels que l'âge, le sexe, le statut immunitaire et la présence de comorbidités (Pileri & al., 1998).

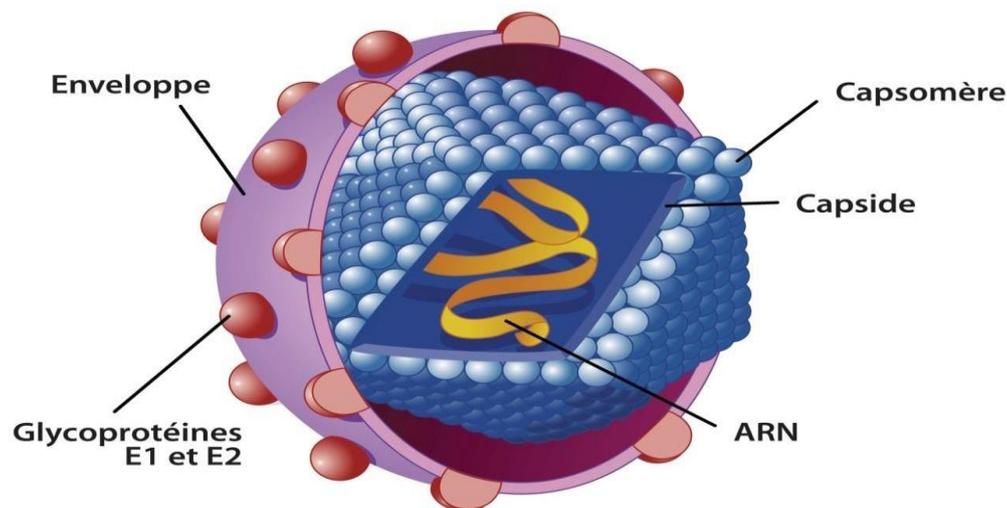


Figure 10 : Schéma de virus de l'hépatite C (VHC) (anonyme 10, 2000)

4 Transmission des trois hépatites

4.1 Transmission de l'hépatite A

La principale voie de transmission de l'hépatite A est d'origine féco-orale, ce qui signifie que le virus est présent dans les matières fécales d'une personne infectée et peut être

transmis à d'autres personnes par le biais de la bouche, comme il existe aussi d'autre voie de transmission (Nainan & al., 2005)

4.1.1 Transmission directe de personne à personne

Cette transmission est courante dans les situations où il y a un contact étroit entre les individus, comme les membres d'une même famille ou les personnes vivant dans un foyer commun. Cette voie de transmission peut se produire par le biais de contacts étroits, tels que les rapports sexuels oro-anaux, la manipulation d'objets contaminés par des matières fécales ou le partage d'articles d'hygiène personnelle (Nainan & al., 2005)

4.1.2 Transmission par l'eau contaminée

L'eau contaminée par des matières fécales contenant le virus de l'hépatite A peut être une source de transmission importante. Cela peut se produire lorsque l'eau potable est contaminée par des eaux usées ou lorsqu'il y a une mauvaise hygiène dans le traitement et la distribution de l'eau. La consommation d'eau contaminée ou l'utilisation de cette eau pour le lavage des aliments peuvent entraîner une infection par le VHA (Tsega & al., 1991).

4.1.3 Transmission par les aliments contaminés

Les aliments peuvent être contaminés par le VHA si les personnes qui les manipulent n'ont pas une bonne hygiène des mains ou si les aliments sont cultivés ou lavés avec de l'eau contaminée. Les fruits et légumes crus, les coquillages et les mollusques sont souvent impliqués dans la transmission de l'hépatite A par voie alimentaire. La consommation d'aliments contaminés crus ou insuffisamment cuits peut entraîner une infection par le VHA (Callier & al., 2014).

4.1.4 Transmission par contact avec des objets contaminés

Le VHA peut survivre sur des surfaces inertes pendant plusieurs heures voire plusieurs jours, ce qui peut permettre la transmission par contact avec des objets contaminés. Par exemple, si une personne infectée ne se lave pas les mains après être allée aux toilettes et manipule ensuite des objets tels que des poignées de porte, des ustensiles de cuisine ou des jouets, le virus peut être transmis à d'autres personnes qui touchent ces objets (Fiore & al 2006).

4.2 Transmission de l'hépatite B

L'hépatite B est transmise par différents voies dont:

4.2.1 Transmission parentérale

L'hépatite B peut être transmise par voie parentérale, c'est-à-dire par contact direct avec le sang ou les fluides corporels contaminés. Les principaux modes de transmission parentérale comprennent l'utilisation de seringues contaminées lors de l'injection de drogues, les transfusions sanguines non testées ou mal sécurisées, et les pratiques médicales invasives telles que l'utilisation d'instruments chirurgicaux non stériles (Shepard & al., 2006)

4.2.2 Transmission sexuelle

L'hépatite B peut également se propager par voie sexuelle, en particulier lors de rapports sexuels non protégés avec un partenaire infecté. Les personnes ayant plusieurs partenaires sexuels ou celles pratiquant des rapports sexuels anaux sont plus susceptibles d'être exposées au virus. De plus, les personnes infectées par le VIH ont un risque accru de contracter l'hépatite B (Lavanchy, 2004).

4.2.3 Transmission de la mère à l'enfant

L'infection par l'hépatite B peut être transmise de la mère à l'enfant pendant l'accouchement. Si la mère est porteuse du virus de l'hépatite B, il existe un risque élevé d'infection du nouveau-né, en particulier si la mère est également porteuse de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (AgHBs). La vaccination et l'administration d'immunoglobuline spécifique de l'hépatite B au nouveau-né dans les 12 heures suivant la naissance sont essentielles pour prévenir la transmission de la mère à l'enfant (Beaseley, 1998).

4.2.4 Transmission percutanée

La transmission percutanée de l'hépatite B peut se produire par l'exposition à des objets tranchants contaminés, tels que des aiguilles ou des instruments médicaux utilisés dans les procédures de tatouage, de perçage corporel ou d'acupuncture non stériles. Les professionnels de la santé, y compris les techniciens de laboratoire et les travailleurs des services d'urgence, sont également exposés au risque de transmission percutanée (Alter, 1990).

4.2.5 Transmission non parentérale

Bien que la transmission parentérale soit le principal mode de transmission de l'hépatite B, des cas de transmission non parentérale ont également été signalés. Il est possible de contracter le virus par des contacts étroits et prolongés avec une personne infectée, comme la cohabitation, le partage de brosses à dents ou de rasoirs, bien que cela soit relativement rare (Maclachlan & al., 1998).

4.3 Transmission de l'hépatite C

La principale voie de transmission de l'hépatite C est le contact direct avec le sang infecté, Nous mentionnons d'eux :

4.3.1 Transmission par le partage de matériel d'injection

L'utilisation partagée de seringues et d'aiguilles contaminées par le VHC est l'une des principales voies de transmission de l'hépatite C chez les utilisateurs de drogues injectables. Lorsque du sang contaminé est introduit dans le système vasculaire d'une personne, le virus peut se propager et infecter le foie. L'utilisation de matériel médical non stérile ou mal stérilisé peut entraîner la transmission du VHC. Cela peut inclure des équipements tels que des seringues, des aiguilles, des cathéters et des instruments chirurgicaux. Des pratiques d'hygiène et de stérilisation appropriées sont essentielles pour prévenir la transmission dans les établissements de soins de santé (Grebley & al., 2010).

4.3.2 Transmission par transfusion sanguine et transplantation d'organes

Avant l'introduction de tests de dépistage du VHC dans les années 1990, la transfusion sanguine et la transplantation d'organes étaient des voies majeures de transmission de l'hépatite C. Les donneurs de sang et les organes provenant de personnes infectées par le VHC pouvaient transmettre le virus aux receveurs. Cependant, grâce aux progrès des tests de dépistage, ces voies de transmission sont devenues extrêmement rare (Grebley & al. ; 2010).

4.3.3 Transmission par voie sexuelle

Bien que la transmission sexuelle de l'hépatite C soit moins courante que la transmission par le sang, elle peut se produire dans certaines situations. Les rapports sexuels non protégés, en particulier ceux qui impliquent des traumatismes ou des contacts avec du sang, augmentent le risque de transmission. La prévalence de la transmission sexuelle de l'hépatite C est plus élevée chez les hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes et chez les personnes infectées par le VIH (Terrault & al., 2013)

4.3.4 Transmission de la mère à l'enfant

Une mère infectée par le VHC peut transmettre le virus à son enfant pendant la grossesse, l'accouchement ou l'allaitement. Cependant, la transmission verticale de l'hépatite C est relativement faible par rapport à d'autres infections virales telles que le VIH. Des études ont montré que la transmission de la mère à l'enfant se situe généralement entre 4 % et 10 % (Terrault & al., 2013).

5 Symptômes des infections hépatites

5.1 Symptômes de l'hépatite A et l'hépatite B

Les symptômes peuvent varier en intensité d'une personne à l'autre, et parmi les plus observés, on retrouve une fatigue excessive et une faiblesse générale qui sont souvent présentes, ainsi qu'une fièvre légère à modérée accompagnée fréquemment d'autres symptômes pseudo-grippaux. On peut observer une perte d'appétit et une anorexie, ainsi que des épisodes de nausées et de vomissements, surtout au début de l'infection. Des douleurs abdominales, notamment du côté droit où se situe le foie, peuvent être ressenties. Une accumulation de bilirubine peut entraîner une urine plus foncée que la normale, tandis que les selles peuvent devenir claires ou grises en raison de la diminution de la bilirubine excrétée. Enfin, une accumulation de bilirubine dans le corps peut provoquer une coloration jaunâtre de la peau et du blanc des yeux, appelée ictère (Jacobsen, 2018).

5.2 Symptômes de l'hépatite C

Les symptômes de l'hépatite C peuvent varier d'une personne à une autre et peuvent également dépendre du stade de l'infection. Il est important de noter que de nombreuses personnes infectées par le virus de l'hépatite C peuvent ne présenter aucun symptôme pendant la phase aiguë.

Il existe des Symptômes initiaux dont la fatigue, la fièvre ainsi que des douleurs musculaires

Par ailleurs d'autres symptômes à long terme peuvent se manifester dont les troubles gastro-intestinaux, une perte d'appétit et des douleurs abdominales peuvent être présents. Un symptôme fréquent est l'ictère. L'urine peut également prendre une teinte foncée. Les selles peuvent devenir décolorées, prenant une teinte pâle ou argileuse. Les démangeaisons cutanées peuvent également être présentes, souvent sans présence d'éruption cutanée visible (Dirchwolf & al., 2017)

6 Diagnostic des infections hépatites

L'identification des différents types d'hépatites virales repose sur des critères spécifiques pour chaque infection.

Pour l'hépatite A, on se base généralement sur les symptômes cliniques, les antécédents de voyage dans des zones à risque, ainsi que sur des tests sanguins visant à détecter les anticorps spécifiques du virus de l'hépatite A, connus sous le nom d'IgM anti-VHA. Des prélèvements sanguins sont effectués pour ces tests. (Figure11) (Franco & al, 2018)

VHA – Diagnostic virologique

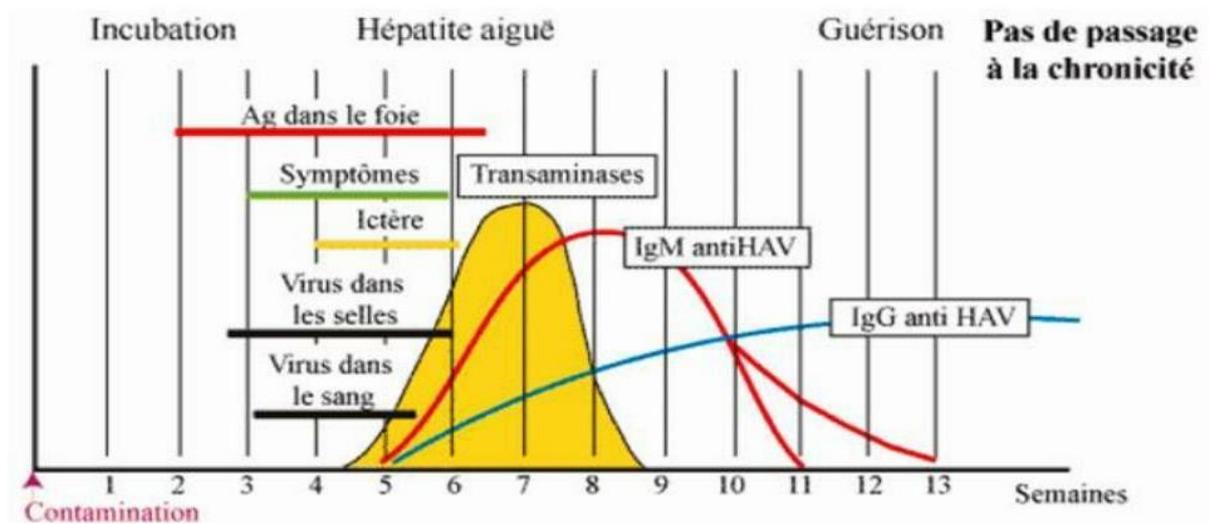


Figure 11 : Courbe qui montre le diagnostic virologique de virus de l'hépatite A
(Anonyme 11, 2014)

Pour l'hépatite B, la détection des antigènes et des anticorps spécifiques du virus de l'hépatite B, tels que le HBsAg, l'anti-HBs et l'anti-HBc, est utilisée. Des évaluations complémentaires, telles que des tests de la fonction hépatique et des échographies hépatiques, peuvent être réalisées pour évaluer l'étendue de la maladie. (Tableau 1) (Terrault & al., 2018).

Ag HBs-	Ac anti HBs-	Ac anti HBs-	Pas eu d'hépatite Pas eu de vaccin
Ag HBs-	Ac anti HBs+	Ac anti HBs-	Anticorps due au vaccin
Ag HBs+	Ac anti HBs-	Ac anti HBs+	Hépatite B chronique
Ag HBs-	Ac anti HBs+	Ac anti HBs+	Hépatite B guérie

Tableau 1 : Tableau récapitulatif des marqueurs de virus de l'hépatite B

(Anonyme 12, 2015)

Ag : anti gène.

HBs : hépatite B

Ac : anti corps

En ce qui concerne l'hépatite C, on recherche la présence des anticorps dirigés contre le virus de l'hépatite C, appelés anti-VHC, dans le sang. Des tests supplémentaires, tels que la détection de l'ARN du VHC et l'évaluation de la fibrose hépatique, peuvent être effectués pour évaluer la gravité de la maladie. (figure13) (World Health Organisation, 2016)



Figure 13 : Résultats des tests sérologiques sur des personnes contaminées par le VHC

7 Traitement des infections hépatiques

Le plan de prise en charge des différents types d'hépatites varie selon chaque infection spécifique

Pour l'hépatite A, il n'existe pas de protocole médicamenteux spécifique. Les mesures recommandées comprennent le repos, une bonne hydratation et une alimentation équilibrée (Franco & al, 2012)

Concernant l'hépatite B, le plan de gestion dépend de la phase de l'infection. Les options comprennent l'utilisation d'interféron alpha, d'analogues nucléosidiques (tels que l'entécavir et le ténofovir) et de combinaisons de médicaments antiviraux (Terrault & al., 2018).

Et pour l'hépatite C, l'approche principale repose sur l'utilisation de médicaments antiviraux à action directe (AAD). Ces médicaments, tels que les inhibiteurs de la protéase,

les inhibiteurs de la polymérase et les inhibiteurs de la NS5A, sont administrés en combinaison pour éliminer le VHC de l'organisme. La durée et le schéma thérapeutique sont déterminés en fonction du génotype du virus et de la présence de complications hépatiques.

(World Health Organisation, 2016)

Chapitre III : la thérapie génique et les infections hépatiques

1 Vecteurs utilisés en thérapie hépatique

Différents type de vecteurs virus sont utilisées en fonction de leurs capacité de transfert génétique, de leurs tropisme hépatique et de leurs sécurité.

1.1 Vecteurs dérivés de rétrovirus

Les rétrovirus, tels que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), ont été modifiés pour servir de vecteurs dans la thérapie génique. Ces vecteurs ont une capacité élevée d'intégration du matériel génétique dans le génome de la cellule de foie. Cependant les vecteurs dérivés de rétrovirus peuvent être utilisés pour introduire des gènes fonctionnels dans les cellules hépatiques afin de compenser les défauts génétiques responsables des infections hépatiques (Thomas & al., 2003).

1.2 Vecteurs dérivés d'adénovirus

Ils sont souvent utilisés comme vecteurs viraux pour la thérapie génique hépatique en raison de leur capacité à infecter efficacement les cellules hépatiques. Les adénovirus recombinants sont généralement dépourvus de gènes viraux essentiels, ce qui les rend sécuritaires mais limités en termes de durée d'expression des gènes thérapeutiques (Brunetti-Pierrri & Ng, 2010)

1.3 Vecteurs dérivés d'adéno-associés (AAV)

Les adéno-associés sont des virus à ADN simple brin non pathogènes. Ils sont devenus des vecteurs viraux populaires en raison de leur capacité à infecter à la fois les cellules divisantes et non divisantes. Leur tropisme naturel pour le foie en fait des candidats idéaux pour la thérapie génique hépatique (Wang & al., 2019).

1.4 Vecteurs dérivés de lentivirus

Dans le contexte des infections hépatiques, les vecteurs dérivés de lentivirus peuvent être utilisés pour délivrer des gènes thérapeutiques ou des agents antiviraux dans les cellules hépatiques infectées. Par exemple, dans le cas de l'hépatite virale chronique, où le virus de l'hépatite B (VHB) ou le virus de l'hépatite C (VHC) persiste dans le foie, les vecteurs dérivés de lentivirus peuvent être utilisés pour délivrer des gènes qui renforcent l'immunité antivirale ou inhibent la réplication virale (khan & al., 2017).

1.5 Vecteur non viraux

Outre les vecteurs viraux, des vecteurs non viraux tels que les liposomes, les nanoparticules et les polymères peuvent également être utilisés pour délivrer les gènes

Thérapeutiques au foie. Ces vecteurs offrent des avantages en termes de sécurité et de flexibilité de conception. Les vecteurs non viraux peuvent être utilisés pour délivrer des agents thérapeutiques tels que des acides nucléiques (ADN ou ARN) ou des protéines thérapeutiques dans les cellules hépatiques. Ils peuvent être conçus pour avoir une structure particulière et des propriétés d'interaction spécifiques avec les cellules cibles, facilitant ainsi leur internalisation et leur libération du matériel génétique ou des médicaments (Wang & al., 2017).

2 Techniques de délivrance des vecteurs viraux au foie

Lorsqu'il s'agit de délivrer des vecteurs viraux au foie dans le cadre de la thérapie génique, différentes techniques sont utilisées pour assurer une délivrance efficace et spécifique :

L'injection intraveineuse : est une méthode où les vecteurs viraux sont directement administrés dans la circulation sanguine, permettant ainsi leur transport jusqu'au foie. Ces vecteurs peuvent être modifiés pour cibler spécifiquement les hépatocytes, les cellules principales du foie (Chanson & al 2019).

L'injection intrahépatique : implique l'injection directe des vecteurs viraux dans le parenchyme hépatique, généralement guidée par échographie ou radiologie. Cette approche permet une délivrance locale et une expression plus efficace des gènes thérapeutiques (Holm & al., 2021)

Le cathétérisme rétrograde : consiste à introduire un cathéter dans le système veineux hépatique, offrant ainsi une délivrance précise des vecteurs viraux dans les vaisseaux hépatiques. Cette méthode facilite une distribution spécifique des vecteurs viraux dans différentes régions du foie (Aravalli & al., 2019).

3 La thérapie génique et les infections hépatique

3.1 Cas de l'hépatite A

La thérapie génique pour le traitement de l'hépatite A est encore un domaine émergent de la recherche et n'a pas été aussi largement étudiée comme la thérapie génique pour l'hépatite B et C.

3.2 Cas de L'hépatite B

La thérapie génique pour le traitement de l'hépatite B (HBV) vise à cibler directement le virus et à renforcer la réponse immunitaire de l'organisme contre l'infection. C'est un domaine

de recherche en pleine évolution. Parmi les techniques de la thérapie génique utilisées en hépatite B.

3.2.1 Utilisation de vecteurs viraux modifiés

Les vecteurs viraux, tels que les adénovirus et les adéno-associés (AAV), peuvent être modifiés pour délivrer des gènes thérapeutiques spécifiques au foie. Ces gènes peuvent inclure des anticorps neutralisants ciblant l'enveloppe du virus de l'hépatite B (HBsAg). Ces anticorps neutralisants peuvent aider à bloquer la liaison du virus aux cellules hépatiques et à prévenir la propagation de l'infection (Chu & al., 2015).

Certains gènes thérapeutiques peuvent être utilisés pour renforcer la réponse immunitaire de l'organisme contre l'hépatite B. Par exemple, l'interféron alpha est une protéine impliquée dans la réponse immunitaire antivirale et peut être délivré directement dans le foie via des vecteurs viraux. [86]

L'interféron alpha stimule la réponse immunitaire antivirale, augmentant la production de protéines antivirales et inhibant la réplication du virus de l'hépatite B. Cette approche peut aider à contrôler l'infection et à réduire la charge virale (Chu & al., 2015).

3.2.2 Utilisation de siARN (petits ARN interférents)

Les siARN sont de courtes séquences d'ARN capables de cibler spécifiquement et de dégrader l'ARN viral, inhibant ainsi la réplication virale. Cette approche peut réduire la production d'ARN messager viral (HBV cccDNA) dans les cellules infectées par l'hépatite B. Les siARN peuvent être administrés directement dans le foie à l'aide de vecteurs viraux ou de formulations lipidiques spéciales. Une fois à l'intérieur des cellules hépatiques, les siARN se lient à l'ARN viral complémentaire, formant un complexe d'ARN double brin qui est ensuite dégradé par l'enzyme de dégradation de l'ARN, inhibant ainsi la réplication virale (Zhang & al., 2015).

3.2.3 Approches combinées de thérapie génique et thérapie antivirale

La thérapie génique peut également être combinée à des médicaments antiviraux existants pour maximiser l'effet thérapeutique. Par exemple, l'utilisation de médicaments antiviraux tels que les inhibiteurs de la transcriptase inverse peut réduire la charge virale et la réplication virale, tandis que la thérapie génique renforce la réponse immunitaire et inhibe la persistance virale. Cette approche combinée peut améliorer l'efficacité du traitement et aider à contrôler l'infection à long terme (Yang & al., 2001).

3.3 Cas de l'hépatite C

Comme le cas des autres hépatites La thérapie génique offre une gamme d'applications dans le traitement de l'hépatite C. Une approche prometteuse consiste à administrer des interférons exogènes, qui sont des protéines antivirales naturellement produites par le corps en réponse à une infection virale. Ces interférons ont un double effet bénéfique : ils stimulent la réponse immunitaire antivirale tout en inhibant directement la réplication du virus de l'hépatite C (VHC). Parallèlement, les petits ARN interférents (siARN), qui sont des molécules d'ARN double brin, peuvent être utilisés pour cibler spécifiquement et dégrader l'ARN viral du VHC. Cette action bloque la production de protéines virales et inhibe ainsi la réplication du virus (Goncalves & al., 2017)

Les ribozymes, quant à eux, sont des molécules d'ARN capables de cliver spécifiquement l'ARN viral du VHC, ce qui entraîne une inhibition de sa réplication. Une autre approche consiste à modifier les vecteurs viraux, tels que les vecteurs adéno-associés (AAV) ou les vecteurs dérivés de virus lentiviraux, pour qu'ils puissent délivrer des gènes thérapeutiques spécifiques dans les cellules hépatiques. Ces gènes peuvent coder des protéines qui inhibent la réplication virale, stimulent la réponse immunitaire antivirale ou modulent la réponse inflammatoire. Enfin, la modification des récepteurs cellulaires sur les hépatocytes afin d'empêcher l'entrée du VHC dans ces cellules. Cela peut être réalisé en utilisant des stratégies de thérapie génique pour augmenter l'expression de récepteurs cellulaires inhibiteurs du VHC ou pour introduire des mutations favorisant une résistance à l'infection (Goncalves & al., 2017)

4 Etude clinique sur la thérapie génique et l'hépatite C

L'objectif de cette étude clinique était d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'une thérapie cellulaire basée sur des fibroblastes allogéniques dans le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC). Les chercheurs ont administré des cellules de fibroblastes génétiquement modifiées, capables de produire un ARN anti sens spécifique du VHC, à des patients atteints d'hépatite C chronique.

L'étude a été réalisée en plusieurs phases, avec une phase 1b qui visait principalement à évaluer la sécurité et la tolérabilité du traitement chez les patients. Les résultats ont montré que l'administration de cette thérapie cellulaire était bien tolérée, avec peu d'effets indésirables graves rapportés.

De plus, certains patients ont montré une réponse antivirale soutenue, caractérisée par une

diminution significative de la charge virale du VHC et une amélioration des marqueurs de la fonction hépatique. Cependant, il convient de noter que cette étude était principalement axée sur l'évaluation de la sécurité et la tolérabilité du traitement, et des essais cliniques de phases ultérieures seraient nécessaires pour confirmer son efficacité à plus grande échelle (Vertagen & al., 2015)

5 Limitations et contraintes de la thérapie génique hépatique

La thérapie génique hépatique présente certaines limitations et contraintes qu'il convient de prendre en considération. Voici quelques-unes des difficultés de la thérapie hépatique :

5.1 Difficulté d'atteindre toutes les cellules hépatiques

La délivrance efficace du vecteur thérapeutique aux cellules hépatiques est un défi majeur. Bien que différentes approches aient été développées pour cibler spécifiquement les cellules hépatiques, la distribution uniforme du vecteur dans tout le foie reste difficile à atteindre. Cela peut limiter l'efficacité de la thérapie génique (Mingozzi & al., 2002).

5.2 Réponse immunitaire

L'introduction d'un vecteur thérapeutique dans le foie peut déclencher une réponse immunitaire, ce qui peut conduire à une élimination prématurée du vecteur ou à une inflammation locale. Cela peut réduire l'efficacité de la thérapie génique et limiter la durée d'expression du gène thérapeutique (Manno & al., 2006).

5.3 Taille des gènes et capacité du vecteur

Certains gènes thérapeutiques peuvent être de grande taille, ce qui pose un défi en termes de capacité du vecteur viral ou non viral utilisé pour les transporter dans les cellules hépatiques. Les limitations de la taille du vecteur peuvent restreindre la quantité d'information génétique thérapeutique pouvant être introduite (Mingozzi & al., 2002).

5.4 Risque d'intégration génomique non contrôlée

Dans le cas des vecteurs viraux, il existe un risque potentiel d'intégration non contrôlée du matériel génétique thérapeutique dans le génome des cellules hépatiques. Cela peut entraîner des effets indésirables à long terme, tels que l'activation de gènes oncogènes ou la perturbation de l'expression normale des gènes (Gao & al., 1996).

5.5 Durabilité de l'effet thérapeutique

Dans certains cas, l'effet thérapeutique de la thérapie génique hépatique peut diminuer avec le temps en raison de la division cellulaire et de la dilution des gènes thérapeutiques.

Cela peut nécessiter des doses répétées de thérapie génique pour maintenir un effet à long terme (Gao & al., 1996).

Conclusion générale

Ce travail offre une analyse approfondie sur la thérapie génique dans le contexte des infections hépatiques, en se concentrant sur les hépatites virales telles que l'hépatite A, B et C. Il examine les avancées scientifiques récentes, les stratégies thérapeutiques émergentes et les résultats des études cliniques. L'objectif est de présenter une synthèse des connaissances actuelles, en évaluant l'efficacité, les limites et les perspectives d'avenir de la thérapie génique dans le traitement des infections hépatiques.

Il est essentiel de souligner que la diversité génétique des patients et les différentes causes d'infections hépatiques exigent une approche personnalisée de la thérapie génique. Des études approfondies sont nécessaires pour mieux comprendre la relation entre les profils génétiques individuels et la réponse aux traitements géniques, afin de développer des thérapies sur mesure et plus efficaces.

Les études réalisées jusqu'à présent ont démontré des résultats encourageants dans le traitement de diverses affections hépatiques, telles que les hépatites virales et les maladies génétiques hépatiques. Grâce à la thérapie génique, il est possible de corriger les mutations génétiques responsables de ces infections ou d'introduire des gènes sains dans les cellules hépatiques, ouvrant ainsi la voie à des traitements spécifiques et personnalisés.

Cependant, malgré les progrès significatifs réalisés, il reste des défis à surmonter. L'un des principaux obstacles concerne la délivrance efficace des vecteurs thérapeutiques jusqu'aux cellules hépatiques. Les chercheurs travaillent sur des techniques de délivrance améliorées, telles que l'utilisation de vecteurs viraux modifiés ou de nanoparticules, afin d'optimiser l'efficacité de la thérapie génique.

Un autre défi réside dans la réponse immunitaire du corps aux vecteurs thérapeutiques introduits. Cette réponse peut limiter l'efficacité du traitement ou entraîner des effets indésirables. Les chercheurs s'efforcent de développer des stratégies pour contourner cette réponse immunitaire et assurer la sécurité et la durabilité des traitements à long terme.

En fin, la thérapie génique représente une avancée majeure dans le traitement des infections hépatiques, offrant de nouvelles perspectives de traitement. Malgré les défis actuels, les progrès continus dans ce domaine sont essentiels pour affiner les techniques de délivrance, améliorer l'efficacité et la sécurité des traitements, et permettre une personnalisation accrue des thérapies géniques. Cela ouvre la voie à des traitements plus efficaces et à une amélioration significative de la qualité de vie des patients atteints d'infections hépatiques.

Références bibliographiques

- [1] Hu, M. L., Edwards, T. L., O'Hare, F., Hickey, D. G., Wang, J. H., Liu, Z., & Ayton, L. N. (2019). Gene therapy for inherited retinal disease. *Human Molecular Genetics*, 28(4), 444-454.
- [2] Bounar, S., & Merabet, K. (2018). La thérapie génique et les maladies génétiques. Université Mohammed Sedik Ben Yahia - Jijel, Faculté de sciences de la nature et de la vie, Département : Biologie Moléculaire et Cellulaire, 71 p.
- [3] Liang, T. J., Rehmann, B., Seeff, L. B., & Hoofnagle, J. H. (2000). Pathogenesis, natural history, treatment, and prevention of hepatitis C. *Annals of Internal Medicine*, 132(4), 296-305.
- [4] Kumar, M., Sharma, S., Kumari, A., & Pareek, V. (2020). Gene therapy for viral hepatitis: Recent advances and future perspectives. *Journal of Medical Virology*, 92(3), 247-260.
- [5] Moussaoui, N. (2017). La thérapie génique : la recherche progresse. *Laboratoire de Pharmacie Galénique, Faculté de Médecine d'Oran, Université d'Oran*, 1(3), 197-198.
- [6] Panis, Y. (1998). Thérapie génique. Service de chirurgie générale et digestive, Hôpital Lariboisière, Paris, 186p.
- [7] Anonyme 1 (2021) : la thérapie génique. [Thérapie génique : traitement, définition - docteurcliv.com](https://www.docteurcliv.com) (consulté le 10/06/2023)
- [8] Lannoy, N., & Hermans, C. (2017). Thérapie génique en 2017 : état des lieux et perspectives. *Cliniques universitaires Saint-Luc, Service d'Hématologie, Centre d'hémophilie*, 136(1), 1-9.
- [9] Abadlia, K., Ammi, S., & Hachachnia, N. (2011). L'apport de la thérapie génique dans le traitement de la B-thalassémie. Université 8 Mai Guelma, Faculté de sciences de la nature et de la vie, Département : Biologie Moléculaire et Cellulaire, 59 p.
- [10] Kahn, A. (1999). Thérapie génique: l'ADN médicament. Ed : John Libbey Eurotext, Paris, 172 p.
- [11] Bounar, S., & Merabet, K. (2018). La thérapie génique et les maladies génétiques. Université Mohammed Sedik Ben Yahia - Jijel, Faculté de sciences de la nature et de la vie, Département de Biologie Moléculaire et Cellulaire. 71 p.
- [12] Peschanski, M. (2018). Partie 2: Les vecteurs d'innovation de la thérapie génique. directeur scientifique d'I-Stem, 129p.

- [13] Ginn, S. L., Amaya, A. K., Alexander, I. E., Edelstein, M., & Abedi, M. R. (2022). Gene therapy clinical trials worldwide to 2017: An update. *The Journal of Gene Medicine*, 24(5), e3015.
- [14] Naldini, L. (2015). Gene therapy returns to center stage. *Nature*, 526(7573), 351-360.
- [15] Anonyme 2 (2016) : Qué es un lentivirus [¿Qué es un lentivirus? - Puerto Rico Loves Biology \(prlovesbiology.blogspot.com\)](http://prlovesbiology.blogspot.com) (consulté le 10/06/2023)
- [16] Anonyme 3(2000): la thérapie moléculaire. <https://www.researchgate.net/figure/Retroviral-and-adenoviral-vectors-Retroviruses-based-on-Moloney-murine-leukemia-virus> (consulté le 10/06/2023)
- [17] Zu, H., & Gao, D. (2018). Non-viral vectors in gene therapy: Recent developments, challenges, and prospects. *Gene Therapy Journal*, 23(4), 78-89.
- [18] Torchilin, V. P. (2008). Multifunctional, stimuli-sensitive nanoparticulate systems for drug delivery. *Nature Reviews Drug Discovery*, 13(11), 813-827.
- [19] Anonyme 4 (2018): l'actualité de la santé. <https://www.bio-infos-sante.fr/la-pulmonaire-pour-soulager-la-toux/liposome-une> (consulté le 10/06/2023)
- [20] Jin, S., Leach, J. C., & Ye, K. (2019). Nanoparticle-mediated gene delivery: Current state and future prospects. *Nanomedicine*, 15(4), 547-557.
- [21] Anonyme 5 (2017). Etude toxicogénomique de nanovecteurs de silice mésoporeuse : relation entre décoration et toxicité [Exemples de différents types de nanoparticules étudiés en thérapeutique... | Download Scientific Diagram \(researchgate.net\)](#) (consulté le 10/06/2023)
- [22] Wang, D., Tai, P.W.L., & Gao, G. (2019). Adeno-associated virus vector as a platform for gene therapy delivery. *Nature Reviews Drug Discovery*, 18(5), 358-378.
- [23] Nathwani, A. C., Tuddenham, E. G., & Rangarajan, S. (2017). Gene therapy for hemophilia. *Hematology/oncology clinics of North America*, 31(5), 853-868.
- [24] Verma, I. M., & Weitzman, M. D. (2005). Gene therapy: Twenty-first century medicine. *Annual Review of Biochemistry*, 74, 711-738.
- [25] Kulkarni, J. A., Darjuan, M. M., Mercer, J. E., Chen, S., van der Meel, R., Thewalt, J. L., Tam, Y. Y. C., & Cullis, P. R. (2018). Van der Waals interactions enhance in vivo extracellular vesicle persistence and distribution. *Nature Communications*, 9(1), 957.

- [26] Yin, H., Xue, W., Chen, S., Bogorad, R. L., Benedetti, E., Grompe, M., Koteliansky, V., Sharp, P. A., Jacks, T., & Anderson, D. G. (2017). Genome editing with Cas9 in adult mice corrects a disease mutation and phenotype. *Nature Biotechnology*, 35(6), 551-553.
- [27] Anonyme 6 (2021). La thérapie génique. [La thérapie génique | Leem](#) (consulté le 10/06/2023)
- [28] Meghrou, J., Aucoin, M. G., Jacob, D., Chahal, P. S., Arcand, N., & Kamen, A. (2019). Production of recombinant adeno-associated viral vectors. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 21(1), 154-160.
- [29] Gray, S. J., Choi, V.W., Asokan, A., Haberman, R. A., McCown, T. J., & Samulski, R. J. (2011). Production de vecteurs viraux adéno-associés recombinants et utilisation en administration in vitro et in vivo. *Médecine génique*, 4(17), 1-30.
- [30] Huang, A., Yang, X. R., Chung, W.Y., Dennison, A. R., & Zhou, J. (2020). Targeted gene therapy for hepatocellular carcinoma via a stepwise pre-targeting strategy using aptamer-DNAzyme chimeras. *Biomaterials*, 5(1), 146-157.
- [31] Zheng, D., Giljohann, D. A., Chen, D. L., Massich, M. D., Wang, X. Q., Iordanov, H., Mirkin, C. A., & Paller, A. S. (2019). Topical Delivery of siRNA-Based Nanomedicine for Eczema Therapy: Engineered Nanoparticles for Targeted Delivery of siRNA to Lesional Skin. *Advanced Therapeutics*, 109(30), 11975-11980.
- [32] Mendell, Jerry, R., Al-Zaidy, Samiah, Shell, Richard, Arnold, Dave, W., Louise, R., Thomas, W. & al. (2017). Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. *New England Journal of Medicine*, 377(18), 1713-1722.
- [33] Bainbridge, J. W., Mehat, M.S., Sundaram, V., Robbie, S. J., Barker, S. E., Ripamonti, C., Georgiadis, A., Mowat, F. M., Beattie, S. G., Gardner, P. J. & al. (2018). Long-term effect of gene therapy on Leber's congenital amaurosis. *New England Journal of Medicine*, 372(20), 1887-1897.
- [34] Demirci, S., Uchida, N., & Tisdale, J. F. (2019). Gene therapy in a patient with sickle cell disease. *New England Journal of Medicine*, 20(7), 899-910.
- [35] Mingozi, F., & High, K. A. (2007). Immune responses to AAV vectors: overcoming barriers to successful gene therapy. *Blood*, 122(1), 23-36.
- [36] Balazs, A. B., Chen, J., Hong, C. M., Rao, D. S., Yang, L., & Baltimore, D. (2011). "Antibody-based therapies for HIV infection." *Immunotherapy*, 5(6), 481-484.

- [37] Raper, S. E., Chirmule, N., Lee, F. S., Wivel, N. A., Bagg, A., Gao, G. P., Wilson, J. M., & Batshaw, M. L. (2003). Fatal systemic inflammatory response syndrome in a ornithine transcarbamylase deficient patient following adenoviral gene transfer. *Molecular Genetics and Metabolism*, 80(1-2), 148-58.
- [38] Kariolis, M. S., Wells, R. C., Getz, J. A., Kwan, W., Mahon, C. S., Tong, R., Kim, D. J., Srivastava, A., Bedard, C., Henne, K. R. & al. (2020). Brain delivery of therapeutic proteins using an Fc fragment blood-brain barrier transport vehicle in mice and monkeys. *Journal of Neuroscience*, 12(545), 1359-1372.
- [39] Nguyen, D. N., Roth, T. L., Li, P. J., Chen, P. A., Apathy, R., Mamedo, v M. R., Vo, L. T., Tobin, V. R., Goodman, D., Shifrut, E. & al. (2020). Stabilized supramolecular nanoparticles for concomitant RNAi and CRISPR gene editing. *Nature Communications*, 38(1), 44-49.
- [40] Choong, C. J., Baba, K., & Mochizuki, H. (2016). Gene therapy for neurological disorders. *Neurological Research*, 38(2), 143-159.
- [41] Nathwani, A. C., Tuddenham, E. G., Rangarajan, S., Rosales, C., McIntosh, J., Linch, D. C., Chowdary, P., Riddell, A., Pie, A. J., Harrington, C., & al. (2014). Adenovirus-associated virus vector-mediated gene transfer in hemophilia B. *New England Journal of Medicine*, 365(25), 2357-2365.
- [42] Ginn, S. L., Amaya, A. K., Alexander, I. E., Edelstein, M., & Abedi, M. R. (2018). Gene therapy clinical trials worldwide to 2017: An update. *The Journal of Gene Medicine*, 20(5), e3015.
- [43] Mann, J., & Oakley, F. (2013). *The liver: Biology and pathobiology*. Ed : John Wiley & Sons, Maryland USA, 1122p.
- [44] Jungermann, K., & Kietzmann, T. (2015). Oxygen: Modulator of metabolic zonation and disease of the liver. *Hepatology*, 62(3), 25-30.
- [45] Anonyme 7(2010). Docteur clic. [Foie : définition - docteurclic.com](http://www.docteurclic.com) (consulté le 10/06/2023)
- [46] Cichoż-Lach, H., & Michalak, A. (2014). Oxidative stress as a crucial factor in liver diseases. *World Journal of Gastroenterology*, 20(25), 8082-8091.

- [47] Lemon, S. M., Ott, J. J., Van Damme, P., & Shouval, D. (2017). Type A viral hepatitis: A summary and update on the molecular virology, epidemiology, pathogenesis and prevention. *Journal of Hepatology*, 68(1), 167-184.
- [48] Wasley, A., Fiore, A., & Bell, P. (2018). Hepatitis A in the Era of Vaccination. *Epidemiologic Reviews*, 41(1), 81-89.
- [49] Lemon, S. M., & Van Damme, P. (2017). Type A viral hepatitis: A summary and update on the molecular virology, epidemiology, pathogenesis and prevention. *Journal of Hepatology*, 68(1), 167-184.
- [50] Feigelstock, D., Thompson, P., Mattoo, P., Zhang, Y., & Kaplan, G. (1998). The human homolog of HAVcr-1 codes for a hepatitis A virus cellular receptor. *Journal of Virology*, 72(8), 6621-6628.
- [51] Anonyme 8(2000). Structure De Virus De L'hépatite A . [Structure De Virus De L'hépatite a Illustration de Vecteur - Illustration du infection, humain: 43481051 \(dreamstime.com\)](#) (consulté le 10/06/2023)
- [52] Seeger, C., & Mason, W. S. (2015). Molecular biology of hepatitis B virus infection. *Virology*, 479-480, 672-686.
- [53] Schweitzer, A., Horn, J., Mikolajczyk, RT., Krause, G., & Ott, JJ. (2015). Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: A systematic review of data published between 1965 and 2013. *The Lancet*, 386(10003), 1546-1555.
- [54] Terrault, N. A., Bzowej, N. H., Chang, K. M., Hwang, J. P., Jonas, M. M., & Murad, M. H. (2016). AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology*, 63(1), 261-283.
- [55] Anonyme 9 (2018). Diagramme de structure de particules de virus hépatite B. [Diagramme De Structure De Particules De Virus Hépatite B Vecteurs libres de droits et plus d'images vectorielles de Hépatite B - iStock \(istockphoto.com\)](#) (consulté le 10/06/2023)
- [56] Grove, J., & Nielsen, S. (2016). Structure of the hepatitis C virus envelope glycoprotein E2. *Nature*, 537(7620), 511-512.
- [57] Moradpour, D., Penin, F., & Rice, C. M. (2007). Replication of hepatitis C virus. *Nature Reviews Microbiology*, 5(6), 453-463.

- [58] Pileri, P., Uematsu, Y., Campagnoli, S., Galli, G., Falugi, F., Petracca, R., Weiner, A. J., Houghton, M., Rosa, D., Grandi, G., & al. (1998). Binding of hepatitis C virus to CD81. *Science*, 282(5390), 938-941.
- [59] Anonyme 10 (2000). Virus de l'hépatite C. [Virus de l'hépatite C illustration de vecteur. Illustration du enveloppe - 43487650 \(dreamstime.com\)](#) (consulté le 10/06/2023)
- [60] Nainan, O. V., Armstrong, G. L., Han, X. H., Williams, I., Bell, B. P., & Margolis, H. S. (2005). Hepatitis A molecular epidemiology in the United States, 1996–1997: sources of infection and implications of vaccination policy. *Journal of Infectious Diseases*, 191(6), 957-963.
- [61] Tsega, E., Krawczynski, K., & Hansson, B. G. (1991). Hepatitis A and E viruses in feces from patients with acute hepatitis in Ethiopia. *Journal of Medical Virology*, 35(3), 216-220.
- [62] Collier, M. G., Khudyakov, Y. E, Selvage, D., Adams-Cameron, M., Epton, E., Cronquist, A., Jervis, R. H., Lamba, K., Kimura, A. C., Sowadsky, R., & al. (2014). Outbreak of hepatitis A in the USA associated with frozen pomegranate arils imported from Turkey: an epidemiological case study. *The Lancet Infectious Diseases*, 14(10), 976-981.
- [63] Fiore, A. E., Wasley, A., & Bell, B. P. (2006); Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), *Morbidity and Mortality Weekly Report* 55(7), 1-23.
- [64] Shepard, C. W., Simard, E. P., Finelli, L., Fiore, A. E., & Bell, B. P. (2006). Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination. *Epidemiologic Reviews*. 28(1), 112-125.
- [65] Lavanchy, D. (2004). Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *Journal of Viral Hepatitis*, 11(2), 97-107.
- [66] Beasley, R. P., Hwang, L. Y., Lee, G. C., Lan, C. C., Roan, C. H., Huang, F. Y., & Chen, C. L. (1983). Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet*. 2(8359), 1099-1102.
- [67] Alter MJ, Hadler SC, Margolis HS, Alexander WJ, Hu PY, Judson FN, Mares A, Miller JK, & Moyer LA. (1990). The changing epidemiology of hepatitis B in the United States.

Need for alternative vaccination strategies. *Journal of the American Medical Association*. 263(9), 1218-1222.

[68] MacLachlan, J. H., Allard, N., & Carville, K. S. (1998). Transmission of hepatitis B virus infection in a remote Indigenous community in the Northern Territory of Australia. *The Medical Journal of Australia*, 168(10), 459-462.

[69] Grebely, J., Dore, G. J., & Zeuzem, S. (2010). Understanding acute hepatitis C infection: The silent epidemic. *Journal of Hepatology*, 52(6), 779-788.

[70] Terrault, N. A., Dodge, J. L., Murphy, E. L., Tavis, J.E., Kiss, A., Levin, T. R., & Gish, R. G. (2013). Sexual transmission of hepatitis C virus among monogamous heterosexual couples: The HCV Partners Study. *Hepatology*, 57(3), 881-889.

[71] Jacobsen, K.H. (2018). Globalization and the changing epidemiology of hepatitis A virus. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 8(2), a031716.

[72] Dirchwolf, M., Marciano, S., Mauro, E., Ruf, A. E., Rezzonico, L., Anders, M., Chiodi, D., Petta, N. G., Borzi, S., Tanno, F., & al. (2017). Épidémiologie clinique de l'hépatite C aiguë en Amérique du Sud. *Journal of Medical Virology*, 89(2), 276-283.

[73] Franco, E., Meleleo, C., Serino, L., Sorbara, D., & Zaratti, L. (2012). Hepatitis A: Epidemiology and prevention in developing countries. *World Journal of Hepatology*. 4(12), 68-73.

[74] Anonyme 11(2014). Conduite à tenir en cas d'hépatite aiguë

[**PPT - Conduite à tenir en cas d'hépatite aiguë PowerPoint Presentation - ID:3490840 \(slideserve.com\)**](#) (consulter le 10/06/2023)

[75] Terrault, N. A., Lok, A. SF., McMahon, B. J., Chang, K. M., Hwang, J. P., Jonas, M. M., Brown, R. S., Bzowej, N. H., & Wong, J. B. (2018). Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology*. 67(4), 1560-99.

[76] Anonyme 12 (2015). Protocole thérapeutique et suivi biologique

[**VHC : protocoles thérapeutiques et suivi biologique \(memobio.fr\)**](#) (consulter le 10/06/2023)

[77] World Health Organization. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Updated version, April 2016.

- [78] Thomas, C. E., Ehrhardt, A., & Kay, M. A. (2003). Progress and problems with the use of viral vectors for gene therapy. *Nature Reviews Genetics*, 4(5), 346-358.
- [79] Brunetti-Pierri, N., & Ng, P. (2010). Progress towards liver-directed gene therapy for methylmalonic acidemia: Expressing the methylmalonyl-CoA mutase cDNA in the liver. *Molecular Genetics and Metabolism*, 100(1), S41-S46.
- [80] Wang, D., Tai, P. W. L., & Gao, G. (2019). AAV vectors for liver gene therapy: Advances, challenges, and prospects. *Gene Therapy, Nature*. 26(7-8), 337-353.
- [81] Khan, A., Barber, D. L., Huang, J., Rupa, C. A., Rip, J. W., Auray-Blais, C., Boutin, M., O'Hoski, P., Gargulak, K., McKillop, W. M. & al. (2011). Lentivirus-mediated gene therapy for the treatment of chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*, 53(3), 1019-1029.
- [82] Wang, M., Glass, Z. A., & Xu, Q. (2017). Non-viral delivery of genome-editing nucleases for gene therapy of inherited liver diseases. *Methods in Molecular Biology*, 24(3), 144-150.
- [83] Chanson, Z., Shao, W., Chanson, L., Pei, X., & Li, C. (2019). Efficient delivery of gene therapies into human hepatocytes using AAV2 capsid-like particles derived from different serotypes. *Molecular Therapy*, 138(1), 504-514.
- [84] Holm, A., Løvendorf, M. B., & Kauppinen, S. (2021). Développement de thérapies siRNA pour le traitement des maladies du foie. *Journal of Hepatology*, 2282, 57-75.
- [85] Aravalli, A., Zhang, Y., & Fikrig, S. (2019). Retrograde catheterization of the hepatic vein in mice for efficient liver-directed gene delivery. *Aravalli Journal of Experimental Medicine*, 44(10), 855-860.
- [86] Chu, T. H., Chen, X., Zhang, Y., Zhang, J., Zhang, Z., Xia, Y., & Li, X. (2015). AAV-mediated gene delivery for the treatment of hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma. *Methods in Molecular Biology*, 1317, 355-367.
- [87] Zhang, E., Xu, H., Chen, X., Zeng, H., Liu, H., Ding, L., & Tan, X. (2015). The therapeutic potential of small interfering RNAs/microRNAs in HBV infection and associated liver diseases. *Antiviral Research*, 118, 36-42.
- [88] Yang, P. L., Chen, Y. H., Chen, S. L., Lee, T. S., & Wu, M. F. (2001). Enhanced immune response to hepatitis B virus DNA vaccine by co-delivery of various cytokine genes. *Vaccine*, 19(32), 4519-4525.

- [89] Gonçalves, GAR., & Paiva, I. L. R. (2017). Thérapie génique : avancées, défis et perspectives. *Einstein (São Paulo)*, 15(3), 369-375.
- [90] Versteegen, MM., Pan, Q., & van der Laan, LJ. (2015). Thérapies géniques pour le virus de l'hépatite C. Département de gastroentérologie et d'hépatologie, Centre médical universitaire Erasmus MC - Rotterdam, 5(1), 1-29.
- [91] Mingozzi, F., Schüttrumpf, J., Arruda, V. R., Liu, Y., Liu, Y. L., High, K. A., Xiao, W., & Herzog, R. W. (2002). Amélioration du transfert de gènes hépatiques à l'aide d'un vecteur du virus adéno-associé de sérotype 5. *Journal of virology*, 76(20), 10497-502.
- [92] Manno, C. S., Pierce, G. F., Arruda, V. R., Glader, B., Ragni, M., Rasko, J. J., Ozelo, M. C., Hoots, K., Blatt, P., & Konkle, B. (2006). Transduction réussie du foie dans l'hémophilie par le facteur IX AAV et limitations imposées par la réponse immunitaire de l'hôte. *Nature médecine*, 12(3), 342-347.
- [93] Gao, GP., Yang, Y., & Wilson, J. M. (1996). Biologie des vecteurs d'adénovirus avec délétions E1 et E4 pour la thérapie génique dirigée vers le foie. *Journal of virology*, 70(12), 8934-8943.

Résumé :

La thérapie génique est une discipline innovante en médecine qui vise à traiter les maladies en intervenant directement sur les gènes défectueux ou manquants, et les infections hépatiques représentent un problème majeur de santé dans le monde entier. Cette dissertation approfondie explore le potentiel révolutionnaire de la thérapie génique dans le traitement des infections hépatiques, en se concentrant spécifiquement sur les infections virales telles que l'hépatite A, l'hépatite B et l'hépatite C. Les résultats précliniques présentés de manière approfondie ainsi que les essais cliniques en cours mettent en évidence le potentiel prometteur de cette approche novatrice. Cependant, des défis et des limitations persistent, notamment en ce qui concerne la livraison des vecteurs géniques et l'immunogénicité des thérapies géniques. Néanmoins, ces obstacles n'entravent pas l'optimisme quant à l'utilisation future de la thérapie génique dans le traitement des infections hépatiques, offrant ainsi de nouvelles perspectives pour améliorer la santé du foie et la qualité de vie des patients.

Mots clés : La thérapie génique, les gènes défectueux, les gènes manquants, les infections hépatiques, les infections virales, l'hépatite A, l'hépatite B, l'hépatite C, les résultats précliniques, les essais cliniques, la livraison des vecteurs géniques, l'immunogénicité,

Abstract:

Gene therapy is an innovative discipline in medicine that aims to treat diseases by directly intervening in defective or missing genes, and hepatic infections represent a major health problem worldwide. This comprehensive dissertation explores the revolutionary potential of gene therapy in the treatment of hepatic infections, specifically focusing on viral infections such as hepatitis A, hepatitis B, and hepatitis C. Thoroughly presented preclinical results and ongoing clinical trials highlight the promising potential of this groundbreaking approach. However, challenges and limitations persist, particularly regarding the delivery of gene vectors and the immunogenicity of gene therapies. Nevertheless, these obstacles do not hinder optimism regarding the future use of gene therapy in the treatment of hepatic infections, thus offering new perspectives to improve liver health and patients' quality of life.

Keywords: gene therapy, defective genes, missing genes, hepatic infections, viral infections, hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, preclinical results, clinical trials, gene vectors delivery, immunogenicity, gene therapies.