

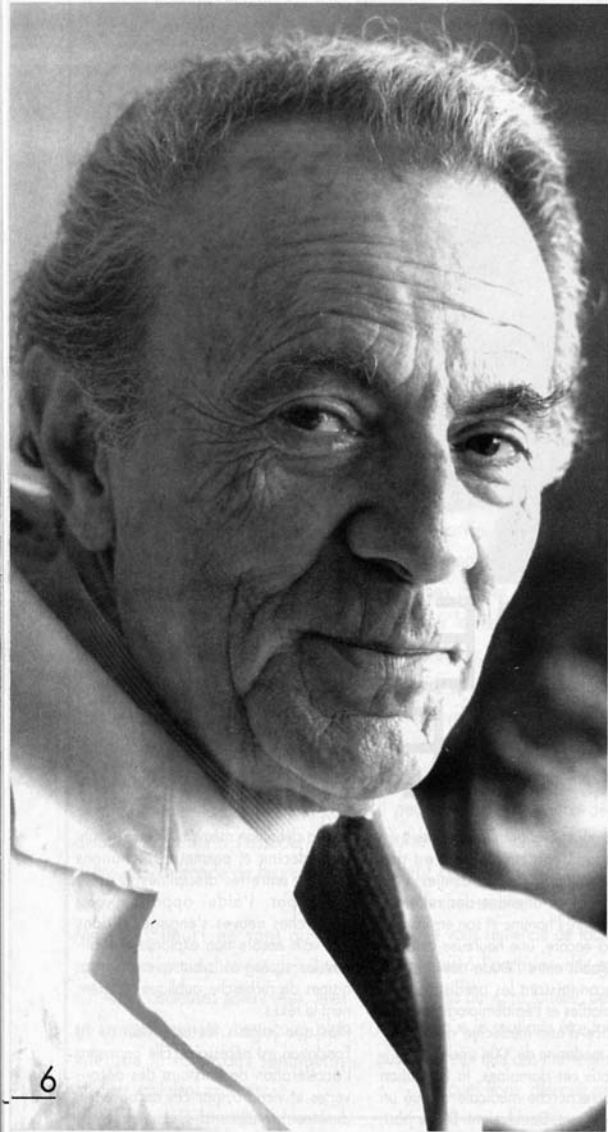
## Une Médecine nouvelle la thérapie génique

**A**u début de mes études de médecine, quand je suis, pour la première fois, entré dans une salle d'hôpital, on commençait à y prononcer des mots magiques : Dagénan et Sulfamide. Depuis lors, médecine et biologie n'ont cessé de se transformer. Mais à ce moment précis, quand je suis entré à la Faculté de médecine, personne n'avait le moindre fantôme de soupçon de ce qui allait se passer.

Pour notre génération comme pour les précédentes, cette médecine que nous commençons à apprendre, nous pensions qu'elle nous servirait toute notre vie sans changements majeurs. Vingt-cinq ans plus tard, il n'en restait pratiquement rien. C'est dire qu'à faire des prévisions, on est sûr de se tromper.

Cette transformation de la médecine est due à deux révolutions. La première a commencé à la fin des années 30 avec les sulfamides. C'est une révolution purement empirique, fondée sur des observations fortuites. Empirisme des chimistes, comme Domagk et les Tréfouël, manipulant des molécules en les essayant. Empirisme des microbiologistes avec le hasard d'une contamination observée par Fleming et réutilisée par Chain et Florey. L'étude du mode d'action et la théorie du mécanisme ne sont venues qu'après coup. Ces découvertes ont eu des effets considérables car elles ont donné aux médecins, après des siècles d'impuissance, la possibilité de guérir toute une série de redoutables fléaux, les maladies infectieuses, la tuberculose, la syphilis, de nombreux désordres endocrinologiques ou nerveux.

La seconde révolution a fonctionné de manière exactement inverse. La biologie moléculaire est née d'une idée que l'expérimentation est venue après coup étayer. Cette idée, due à une série de physiciens, Bernal, Niels Bohr, Delbrück, Schrödinger, c'était que les propriétés des êtres



J.P. Defail

vivants doivent s'expliquer par la structure et les interactions des molécules qui les composent. C'est en pathologie qu'a été obtenue la première explication moléculaire avec l'étude de l'anémie falciforme par Pauling et ses collaborateurs. Mais c'est la connaissance de la structure moléculaire de l'ADN qui devait prouver de façon éclatante le bien-fondé de cette manière de voir. Avec la découverte de Watson et Crick venait se résoudre dans les propriétés d'une molécule l'une des plus grandes questions posées à la biologie : l'hérédité.

En quelques années s'est alors transformée la manière de considérer et d'étudier les êtres vivants. L'exigence d'explication moléculaire a gagné les branches les plus diverses de la biologie. Un effort technologique sans précédent a permis d'affiner les méthodes utilisées dans l'analyse des macromolécules, acides nucléiques et protéines. Un étudiant entrant aujourd'hui à l'université apprend en quelques semaines à découper en morceaux le génome de n'importe quel organisme ; à purifier des

### *Souris transgéniques*



J-P Defail

gènes ; à en faire la séquence ; à réassocier avec n'importe quel autre fragment d'ADN n'importe quel gène ; à injecter un gène dans une cellule et même dans le noyau d'un œuf fécondé ; à obtenir des lignées de souris auxquelles a été ajouté le gène choisi, y compris un gène humain. Bref, en quelques semaines, il apprend à bricoler en laboratoire comme un vulgaire moteur de 2 CV, la molécule même de l'hérédité. Le projet maintenant qui occupe nombre de laboratoires à travers le monde consiste à déterminer la séquence complète du génome de quelques organismes types dont l'homme n'est pas le moindre. Et à mesure que va s'affiner la connaissance du génome humain vont s'accroître les possibilités d'intervenir sur ce génome.

Comme tout ce qui touche aux êtres vivants, la maladie est le résultat d'une action conjuguée entre facteurs externes, entre acquis et inné,

entre circonstances et phénotype. La poliomyélite est due à un virus mais pour y être sensible, il faut posséder à la surface de ses cellules un récepteur déterminé par un gène du chromosome 19. Le paludisme résulte d'une infection par un plasmodium mais l'invasion des globules rouges par le parasite exige l'intégrité d'un groupe sanguin spécifique par un gène du chromosome 13. L'accès aux facteurs externes des maladies a été ouvert au 19<sup>ème</sup> siècle, notamment par les travaux de Claude Bernard et de Pasteur. L'accès aux facteurs internes vient d'être ouvert par la biologie moléculaire.

Roger Viollet



Sir Alexander Fleming

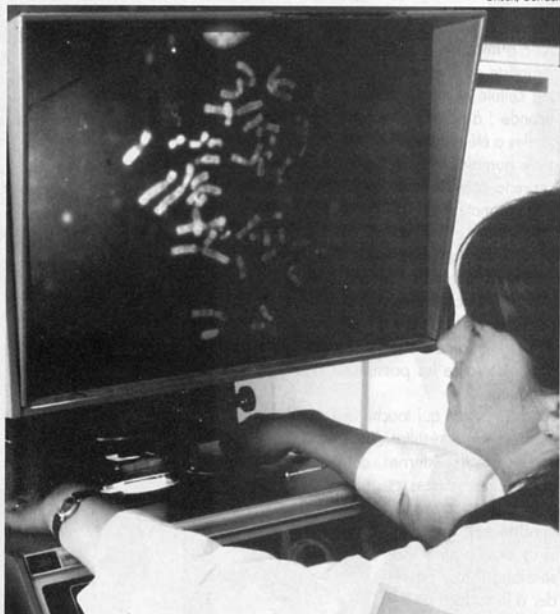


Dr Jacques Trefouël

Tous les domaines de la médecine deviennent progressivement infectés par la biologie moléculaire. Y compris le diagnostic avec l'usage de sondes de plus en plus sophistiquées. Y compris la prévention avec la promesse de vaccins synthétiques. Y compris la parasitologie qui connaît aujourd'hui un renouveau impressionnant. L'étude des maladies à virus est en complète évolution. Pour la première fois, la maladie cancéreuse s'entrouvre à l'analyse.

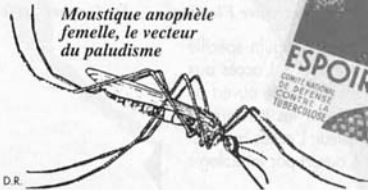
Grison/Govaux

### Identification de chromosomes



Avant la dernière guerre, la tuberculose était le fléau n° 1 de l'Occident

Moustique anophèle femelle, le vecteur du paludisme



Roger Viollet

Mais ce qui va rénover le plus profondément la médecine c'est la notion aujourd'hui encore un peu inquiétante de thérapie génique qui vise à traiter une maladie génétique en fournissant au malade la version fonctionnelle d'un gène défectueux. On sait qu'il existe à cet égard deux situations bien différentes. On peut, tout d'abord, prélever les cellules d'un tissu malade, les cellules du sang, par exemple, dans lesquelles on insère un exemplaire sain du gène affecté, avant de réinjecter au malade ses propres cellules ainsi traitées. Quand le produit du gène est diffusible, hormone ou facteur de croissance, on peut injecter le gène sain dans un autre tissu : par exemple les cellules de peau prélevées sur le malade et mises en culture avant d'être greffées sur le malade. Tous ces traitements des seules cellules somatiques ne se distinguent pas dans leur principe de ceux utilisés depuis longtemps en médecine, prothèses, greffes ou transplantations d'organes.

Mais on peut aussi injecter un gène de manière qu'il vienne s'insérer dans toutes les cellules du corps y compris les cellules germinales, les cellules reproductrices d'un individu, qui le transmettra alors à sa descendance. La situation est ici beaucoup plus complexe. Pour obtenir ce résultat, il faudrait, en effet, injecter l'ADN dans des œufs fécondés, avant toute division. En préparant de tels embryons, par fécondation in vitro nécessairement, on devrait obtenir une série d'embryons parmi lesquels se trouveraient toujours des embryons normaux, indemnes de la lésion. Plutôt que d'injecter les embryons malades, il serait donc plus simple de choisir ces embryons sains. Autant dire que la thérapie génique paraît ici sans objet. En revanche, il est possible, par cette technique, d'ajouter un nouveau caractère génétique, par exemple un gène qui pourrait conférer certains avantages aux humains. Ce que l'on fait couramment déjà chez les animaux et les plantes. Mais là, on change d'objectif. Il s'agit non plus de soigner l'homme mais de le modifier, de le façonner. Et l'ensemble des biologistes semble d'accord : à éviter à tout prix dans l'état actuel des connaissances. Se cantonner dans le traitement de cellules somatiques, ou par des cellules somatiques. Et cette technique thérapeutique nouvelle qui répond à une exigence médicale est parfaitement acceptable du point de vue éthique. ●