

**Zeitschrift:** Bulletin de la Société Fribourgeoise des Sciences Naturelles = Bulletin der Naturforschenden Gesellschaft Freiburg

**Herausgeber:** Société Fribourgeoise des Sciences Naturelles

**Band:** 87 (1998)

**Artikel:** Médecin moléculaire

**Autor:** Rusconi, Sandro

**DOI:** <https://doi.org/10.5169/seals-309002>

#### **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. [Mehr erfahren](#)

#### **Conditions d'utilisation**

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. [En savoir plus](#)

#### **Terms of use**

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. [Find out more](#)

**Download PDF:** 29.01.2026

**ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>**

# Médecine moléculaire

Sandro RUSCONI,  
Institut für Biochemie  
Universität Freiburg Pérolles  
1700 Freiburg

## Abstract

The goal of medicine is not only to cure but also to ensure the maintenance of public health with an efficacious prevention and to continuously ameliorate the diagnostic power. In the context of the celebration of the centennial of our faculty of sciences, I was asked to give my «Inauguralvorlesung» which I had entitled «Molecular Medicine». The conference was held in April 1997. In this article I recapitulate some of the aspects presented at that occasion and I am updating them with the numerous novelties that emerged in this discipline within the last two years, specially in the field of gene therapy and in pharmacogenomics. I will describe the impact of the molecular genetics progress on the various fields of today's medicine and at the same time I shall mention several critical aspects raised by this emerging technology at social and ethical level.

## Zusammenfassung

Die Medizin hat nicht nur zum Ziel Krankheiten zu heilen, sondern auch, mit einer effizienten Prävention und einer kontinuierlichen Verbesserung der diagnostischen Techniken, die Gesundheit der Bevölkerung zu erhalten. Anlässlich zur Feier des hundertjährigen Bestehens unserer wissenschaftlichen Fakultät wurde ich eingeladen, meine Antrittsvorlesung zu geben, der ich den Titel gab: «Molekulare Medizin». Die Vorlesung fand im April 1997 statt. In diesem Artikel werde ich einige Aspekte aus dieser Vorlesung wieder aufgreifen und sie mit den zahlreichen Neuerungen, die in diesem Gebiet in den letzten zwei Jahren entstanden sind, ergänzen, insbesondere in den Gebieten der Gentherapie und der Pharmakogenomik. Ich werde die Auswirkungen des Fortschritts der Molekularen Genetik auf die verschiedenen Bereiche der heutigen Medizin beschreiben und gleichzeitig auch auf die kritischen Aspekte sozialer und ethischer Natur eingehen, die aus dieser aufstrebenden Technologie entstehen.

## Résumé

La médecine n'a pas seulement pour but de «guérir» mais aussi de garantir que la population puisse rester en bonne santé avec une prévention efficace, et de améliorer continument les techniques de diagnostique. Dans le cadre des célébrations du centenaire de notre Faculté des Sciences, on m'a invité à donner ma conférence inaugurale, que j'ai intitulé «Médecine moléculaire». La conférence a eu lieu en avril 1997. Dans cet article je vais récapituler certains aspects traités dans cette conférence et de les compléter par les nombreuses innovations surgies dans cette discipline dans les deux derniers ans, surtout dans le domaine de la thérapie génique et de la pharmacogénomique. Je commenterai l'impact des progrès de la génétique moléculaire dans les différents aspects de la médecine, tout en prenant en considération aussi certains points critiques au niveau social et éthique soulevés par ces technologies émergentes.

### Les trois missions de la médecine: diagnostique, prévention, thérapie

Aucune thérapie ne peut être effective si on ne connaît pas la cible. On ne traite pas une maladie virale avec les même médicaments qu'on utilise pour une maladie d'origine bactérienne. Donc, un diagnostique précis est la base essentielle de toute thérapie. Le diagnostique classique se base sur les symptômes ou sur l'analyse des causes plausibles en se basant sur les événements précédents (anamnèse) ou sur une combinaison de ces deux procédés. Comme on verra plus loin la biologie moléculaire offre de nouveaux moyens extrêmement puissants et précis, qui ont permis un saut qualitatif dans le diagnostique d'un nombre croissant de manifestations pathologiques.

Quand on connaît la nature et la cause des maladies on peut «drastiquement» diminuer les risques de développer ces maladies avec des techniques préventives. Il y a plusieurs niveaux de prévention qui peuvent toucher la diète, le comportement, ou se baser sur l'entraînement immunitaire (vaccination). On portera des exemples qui illustrent l'impact des techniques de génétique moléculaire aussi dans ce secteur.

Lors que toute prévention se révèle insuffisante il faut trouver des remèdes pour les manifestations pathologiques. Il y a plusieurs formes de thérapie, dont la plus simple est d'attendre que le problème trouve une solution spontanée. Malheureusement, pas toutes les maladies guérissent d'elles-mêmes et il faut trouver des interventions spécifiques et efficaces. On cherchera de montrer comment le génie génétique a influencé et va d'avantage influencer les techniques thérapeutiques.

## *Le nouveau défi du XXI<sup>e</sup> siècle: le vieillissement démographique*

La médecine au début du siècle devait s'occuper surtout des maladies infectieuses et des troubles traumatisques. Durant ce siècle l'espérance de vie à la naissance a passée de 45–50 ans à des valeurs autour des 80 ans (Fig. 1A). La fréquence de beaucoup de maladies progressives ou dégénératives tels que le cancer (Fig. 1B) ou la maladie de Alzheimer (Fig. 1C) suit des courbes qui montrent un décours catastrophale à partir de 40–50 ans. Cela signifie que ces maladies n'avaient pas une grande importance clinique au début du siècle, mais sont devenues des facteurs majeurs vers la fin de ce siècle. Cette situation représente un nouveau défi et un dilemme pour la médecine du XXI<sup>e</sup> siècle. Le défi est de trouver des solutions thérapeutiques pour ces maladies, le dilemme est de savoir si une ultérieure augmentation de l'espérance de vie ne va pas causer des problèmes supplémentaires, soit au niveau médical que au niveau social. Dans ce chapitre je vais décrire comment la médecine moléculaire se prépare à ce défi du troisième millénaire.

### *Définition du concept de «médecine moléculaire»*

Le terme «médecine moléculaire» comprend toutes les techniques dans lesquelles on se sert de matériel génétique pour le diagnostic, la prévention ou la thérapie. Dans son sens plus large, la médecine moléculaire utilise la connaissance des macromolécules pour comprendre les mécanismes à la base de l'état pathologique ou pour atteindre un des trois buts (diagnostic, prévention, thérapie). A ce moment on parle aussi de «biomédecine». La médecine moléculaire, est pour la grande partie encore au stade de recherche fondamentale même si on arrive déjà aujourd'hui à proposer de nouvelles thérapies ou à perfectionner les thérapies conventionnelles.

## **Comment est-on arrivés à un concept moléculaire de la médecine?**

### *Génétique, biotechnologie et génie génétique*

Les mots «génétique» et «biotechnologie» évoquent l'idée de sciences et technologies modernes. Cela est loin d'être vrai. La génétique empirique a été probablement un des facteurs qui a contribué à sortir l'être humain de sa condition de pré-civilisation. L'élevage sélectif d'animaux et de plantes et même des techniques de clonage (par exemple dans les greffes d'arbres fruitiers, ou la propagation végétative de plantes agricoles) ont des racines bien anciennes et sont liées au progrès de notre agriculture dans les siècles et millénaires passés. Nos ancêtres avaient reconnu la puissance de la transmission des caractères génétiques et en avait aussi aperçu la flexibilité et la manipulabilité, en générant de nouvelles races de plantes et animaux (suffit de consi-

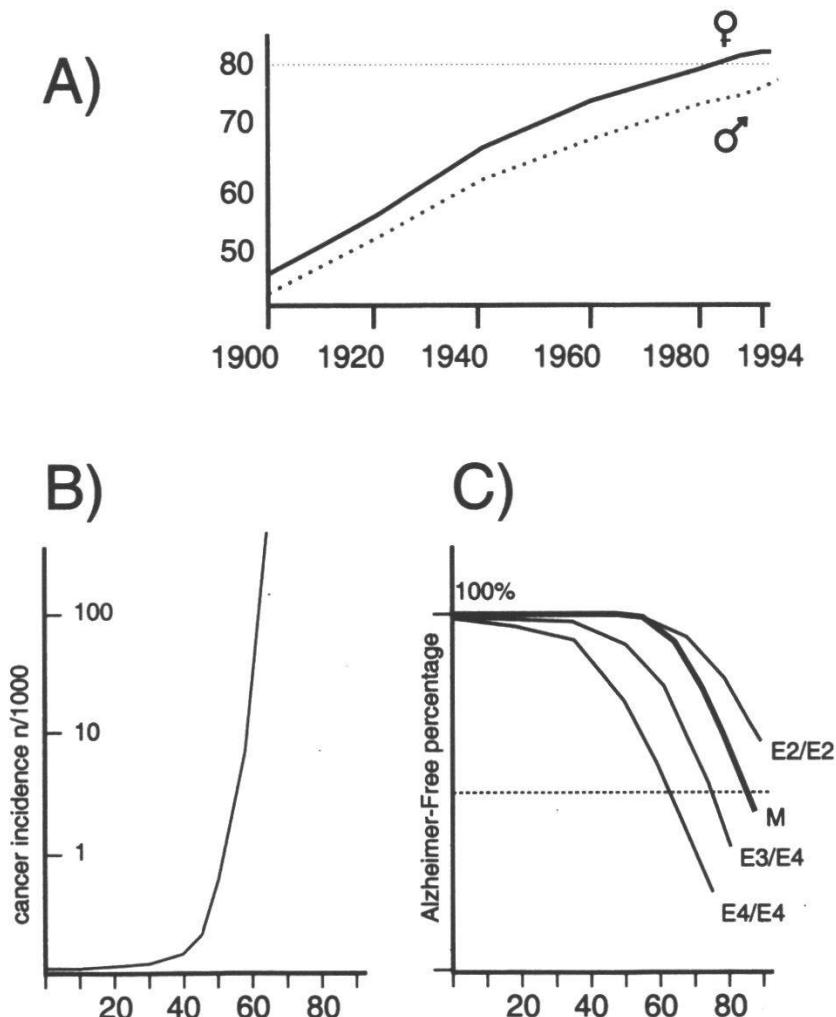


Fig. 1 Longévité et augmentation des incidences de certaines maladies

A) Évolution suisse de l'espérance de vie à la naissance durant le XX<sup>e</sup> siècle. Le graphe montre la valeur de l'espérance de vie (axe y) de 1900 à 1994 (axe x). On remarquera que la valeur a pratiquement doublé (source: office fédérale de la santé publique).

B) Progression de l'incidence de manifestation cancéreuses en fonction de l'âge (USA, bureau of national public health). La progression est iper-exponentielle parce que elle n'est pas une ligne même si l'axe y (incidence) est représenté de façon logarithmique.

C) Progression de la maladie d'Alzheimer (USA) dans la population moyenne et chez les personnes porteuses d'une configuration particulière d'un des gènes de prédisposition (ApoE, REFNR). L'axe y porte le pourcentage d'individus sains, la ligne ponctuée horizontale délimite le 50%. Exemple de lecture: à l'âge de 80 ans dans la population moyenne (courbe marquée M) seulement 70% des personnes sont encore saines, c'est-à-dire 1 individu sur trois est atteint par les symptômes de la maladie d'Alzheimer. L'évolution des pourcentages est différents pour les combinaisons possibles d'allèles du gène ApoE. La configuration ApoE2/ApoE2 semble diminuer l'incidence de la maladie, tandis que l'allèle E4 coïncide avec une accélération du processus dégénératif.

dérer la variété de races canines pour se rendre compte de cet effort sélectif!). De même pour les techniques biotechnologiques de fermentation qui exploitent des micro-organismes (bactéries, moisissures, levures) pour la transformation des aliments et qui sont aussi connues depuis les civilisations les plus anciennes.

Le seul mot qui est vraiment moderne est celui de «génie génétique» (synonyme de «biologie moléculaire, ou génétique moléculaire»). Dans ce secteur on s'est occupé de trouver les mécanismes qui sont justement à la base de cette transmission héréditaire qui caractérise la maintenance et la flexibilité dans les espèces animales, végétales et dans les micro-organismes. Cette branche scientifique a été fondée par les observations clairvoyantes de savants tels que Mendel, Miescher, Morgan (fin 1800 début 1900), mais elle a du attendre la deuxième partie de ce siècle pour s'épanouir avec toute sa force et son impact sur la société. Son histoire est pleine de noms importants mais on peut affirmer que les majeurs développements sont survenus après les découvertes de Griffith et Avery (le DNA comme porteur de l'information génétique, années 40) et de Watson & Crick (structure de la double hélice, années 50); Kornberg, Khorana, Ochoa, Nirenberg, (réplication de l'ADN, code génétique, années 60); Arber, Boyer (enzymes de restriction, clonage moléculaire, années 70); Mullins, Brinster, et d'autres (technique de PCR, animaux transgéniques, années 80); Anderson, Bordignon et autres (Thérapie génique, années 90). Ces progrès nous ont permis de comprendre la structure et la fonction des gènes, et même de procéder aux transfert de gènes spécifiques à travers différentes espèces et la générations de souches dites «transgéniques». Il était inévitable que ces études, qui sont nés au niveau de la recherche fondamentale, vont bouleverser nos concepts de génétique, de biotechnologie et dans plusieurs d'autre secteurs, y inclus naturellement la médecine.

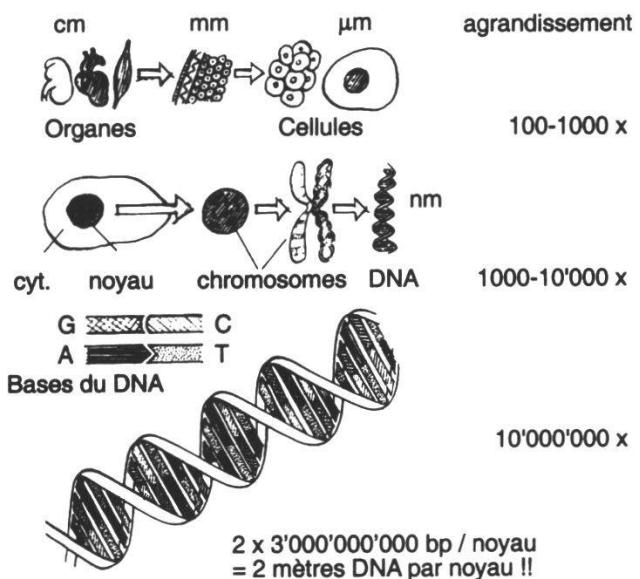
### *Principes de biologie moléculaire*

Pour comprendre les bases de la génétique moléculaire il faut se plonger dans le monde sub-microscopique (Fig. 2). Un être vivant est composé d'organes qui sont perceptibles par nos sens (niveau macroscopique). Ces organes sont composés de tissus, et les tissus dépendent de l'organisation concertée de milliards de cellules (les éléments fondamentaux de la vie). Il faut posséder un microscope de grande puissance pour voir les détails d'une cellule (voir «1000x» dans Fig. 2). On verra alors que chaque cellule est composée d'une membrane externe (plasma membrane) et d'un deuxième compartiment interne (le noyau) séparé par un système membranaire spécialisé du reste de la cellule (le cytoplasme). C'est justement dans le noyau que se trouve l'information qui dirige les activités de base et spécifiques d'une cellule. Cette information est répartie sur les chromosomes, constitués principa-

lement de DNA (en français ADN, acide désoxyribonucléique) et de protéines qui en garantissent l'organisation et la stabilité. Le DNA est une molécule de dimensions formidables: extrêmement mince (deux milliardièmes en diamètre), mais extrêmement longue (plusieurs centimètres pour chaque chromosome humain, pour un total de deux mètres dans le noyau de chaque cellule!). Ce polymère aux dimensions étonnantes porte sous forme chimique les informations digitalisées qui forment le patrimoine génétique. L'alphabet du DNA est très simple (il dispose seulement de quatre symboles) et l'information est stockée sous forme de séquence. Cette séquence est spécifique et subdivisée en unités fonctionnelles (les gènes Fig. 3). Ce qui est plus étonnant est que toutes les cellules d'un individu contiennent la totalité de l'information, y inclus celle dont elles n'ont pas spécifiquement besoin. C'est justement cette particularité qui permet le clonage des êtres vivants à partir d'un noyau d'une cellule. Au moment de la leçon du 1997 la nouvelle du clonage de Dolly n'était pas encore bien digérée par l'opinion publique et laissait encore beaucoup de scepticisme parmi les cercles scientifiques, mais aujourd'hui on sait que le clonage de tout mammifère est probablement possible et on dispose de techniques fortement améliorées dans leur efficacité. Cela ne veut pas dire que les implications éthiques qui surgissent de la possibilité du clonage d'un être humain soient pleinement clarifiées.

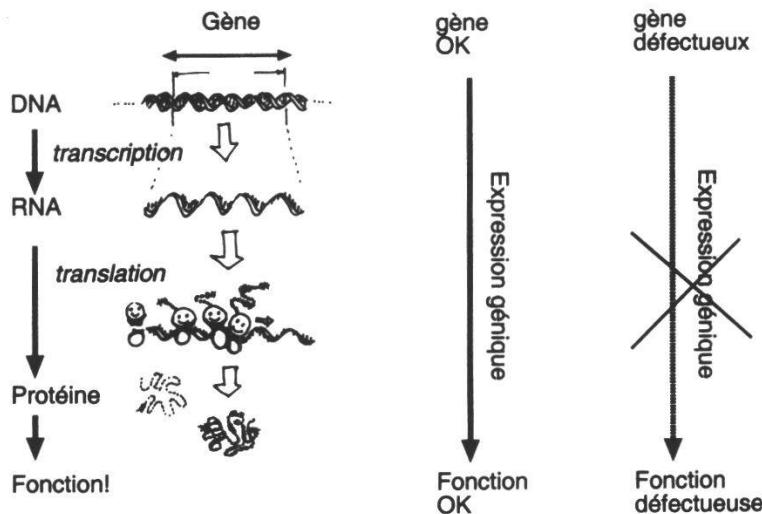
### *Un gène -> une fonction*

Un gène (Fig. 3, en haut) est défini par un segment de DNA de longueur variable (en moyenne entre 2 000 et 10 000 bases, avec des exceptions dépassant le million de bases) qui contient les séquences régulatrices et les séquences qui sont destinées à être transcrrites en RNA. Effectivement l'expression d'abord passe à travers la transcription (Fig. 3, centre). Ce polymère de RNA subit une «translation» (Fig. 3 en bas) c'est à dire il est traduit en protéines qui sont la matérialisation de la structure et la fonction 'programmée' dans le gène correspondant. Entre RNA et protéines il y a un changement d'alphabet des quatre symboles des acides nucléiques aux vingt symboles des acides aminés. En ligne de principe, un gène produit une forme de RNA et donc un type de protéine, qui aura une fonction spécifique (enzyme, canal membranaire, transporteur, facteur de signalisation, etc.). Avec un peu de simplification on peut déclarer qu'en gros un gène équivaut à une fonction. Bien que dans chaque noyau tous les gènes soit présents, seulement une petite fraction en est «exprimée». Il y a des gènes de «ménage» qui sont exprimés dans toutes les cellules et en garantissent les fonctions fondamentales. Dans les cellules différenciées (par exemple cellules du sang, neurones etc.) une palette de gènes additionnels entre en action et produit les facteurs qui caractérisent la fonction. Pour les vertébrés on calcule que le génome contient environ 100 000 gènes. Le séquençage du génome humain qui pourrait



**Fig. 2 Du macroscopique au sub-microscopique**

Sont représentées les différents niveaux de résolution nécessaires pour visualiser les organes, les cellules, les chromosomes et le DNA. A droite, le facteur d'agrandissement.



**Fig. 3 Structure et fonction d'un gène**

A gauche, les étapes nécessaires pour exprimer un gène. Le segment correspondant est transcrit en une molécule métastable (le RNA) qui est en suite utilisé comme instruction pour la traduction (traduction) en protéine. La protéine est le produit final qui a une

fonction spécifique (trans- porteur de petites molécules, enzyme qui catalyse la transformation chimique dans une étape métabolique, protéine de structure pour renforcer les membranes ou le squelette cellulaire, protéine sécrétée ayant fonctions différentes, récepteur pour hormones etc.). Avec un peu de simplification on peut déclarer qu'un gène correspond à une fonction spécifique. L'activité fondamentale d'une cellule de mammifère requiert l'action coordonnée d'environ 10 000 gènes. Les fonctions spécialisées (typiques de chaque type de tissu ou de cellules) nécessitent d'environ 80–90 000 gènes supplémentaires, qui sont exprimés de façon sélective. Donc la totalité des gènes pour un mammifère se situe autour des 100 000. A droite: le paradigme fondamental de la génétique, si le gène est intacte la fonction correspondante sera remplie; si un gène manque, est défectueux ou son expression ne peut pas s'achever, la fonction correspondante sera manquante.

s'achever dans deux-trois ans nous fournira une quantification plus précise. Depuis ma conférence du 1997 le génome de plusieurs micro-organismes ainsi que de deux eucaryotes (levure *Saccharomyces cerevisiae* (1), et le nématode *C. elegans* (2)) ont été publiées. Pour la fin du '99 on attend la publication de la séquence complète du génome de la mouche du vinaigre (*Drosophila*) et pour 2003 le génome humain (3). Ces séquences vont nous révéler de nouveaux aspects du métabolisme, de la régulation génique et de l'évolution.

### *Clonage moléculaire, recombinaison, transfert*

En dépit de cette complexité, les scientifiques ont appris à isoler des gènes spécifiques et à les analyser dans leurs détails structurels et fonctionnels. Aujourd'hui plus de 10 000 gènes des vertébrés ont été isolés et analysés en détail et une quantité double à déjà été isolée et attend une caractérisation ultérieure. La «cultivation» des gènes, c'est-à-dire le clonage moléculaire (à ne pas confondre avec le clonage des organismes vivants) se base sur la possibilité de recouper précisément un segment de DNA et de le coller dans un mini-chromosome bactérien (un plasmide). Ce travail se fait dans des éprouvettes et avec du DNA isolé. Le produit de ce «cut & paste» moléculaire est de nouveau transféré dans des micro-organismes, où le mini-chromosome recombiné va se multiplier ad libitum. La partie insérée dans ce mini-chromosome peut être ainsi étudiée en détail et même modifiée avec des procédés analogues (coupure, délétion, insertion, ou substitution de segments ultérieurs). Donc on peut créer des molécules recombinées de façon spécifique et les amplifier (cultiver) selon les besoins. Ces molécules amplifiées sont la base pour les études de structure mais aussi elles peuvent être transférées dans d'autres organismes pour buts d'étude ou d'application. Vu comme les séquences de régulation et les séquences codifiantes d'un gène se laissent facilement séparer, les gènes peuvent être redessinés de façon à entrer en action même dans des cellules ou même dans des organismes complètement différents. Le transfert dans les cellules peut être provisoire ou permanent. Quand le transfert est fait dans les cellules germinales d'un organisme et le gène s'insère dans un chromosome de l'hôte, l'altération va être transmise à la descendance, tout comme un autre gène du patrimoine normal. Les souches animales ou végétales qui sont transformées de cette façon s'appellent souches «transgéniques» (4). Pour conclure, les buts de cette technologie de «Lego avec le DNA» appelée «génie génétique» ou «biologie moléculaire» sont: a) isoler et amplifier; b) caractériser); c) modifier et d) transférer les molécules de ADN recombinant.

## *Applications du génie génétique dans et hors la médecine*

Le transfert de gènes spécifiques dans les plantes, animaux ou micro-organismes a permis non seulement de mieux comprendre leurs fonctionnement mais aussi d'établir des nouveaux systèmes de production pour médicaments, de nouveaux modèles de maladie et de nouveaux produits dans les plus différentes applications. Je sortirais du contexte de cet article si je voulais commenter tous les champs d'application du génie génétique, mais je pense que cette technologie a de profondes implications pour la médecine. Les êtres humains fonctionnent sur les mêmes principes de tout être vivant et donc l'activité des gènes est à la base de nos états de santé ou maladie. Non seulement les maladies héréditaires, mais aussi la guérison de blessures ou le déroulement des maladies infectieuses sont contrôlés par l'activité de certaines de gènes spécifiques. Alors une meilleure compréhension de ces composantes génétiques peut aider à trouver de nouvelles thérapies, à améliorer les thérapies existantes ou même à prévenir des maladies.

### *Conclusions*

Le génie génétique est une vraie et propre révolution technologique. L'impact de cette révolution est comparable, voire supérieur, à l'impact d'autres découvertes de ce siècle comme l'énergie nucléaire ou les télécommunications digitalisées. Le monde n'est plus et ne sera jamais plus le même après ces années de recherches en biologie moléculaire. Tous les aspects de la vie sociale, économique et individuelle ont été ou en seront touchés, la médecine en premier. Les applications de la biologie moléculaire dans le domaine de la médecine sont résumées dans le prochain paragraphe sous le nom de médecine moléculaire.

## **Impact de la médecine moléculaire dans le secteur diagnostique**

### *Diagnostique moléculaire prénatal*

L'importance de l'analyse génétique moléculaire dans le secteur prénatal est certainement la plus connue. Plus de 4000 maladies héréditaires ont été décrites et pour plus d'une centaine d'entre elles on connaît le gène ou les gènes impliqués. Le nombre de maladies caractérisées moléculairement croît chaque semaine. Grâce aux techniques modernes de hybridation avec sondes de ADN marquées radioactivement, ou par la méthode de PCR (polymerase chain reaction), on peut analyser la structure d'un gène spécifique, même s'il se trouve mélangé aux autres 100 000. On peut en déterminer la présence, l'absence, son intégrité ou ses défauts avec une précision pratiquement mathématique. Ces techniques deviennent de jour en jour plus efficaces,

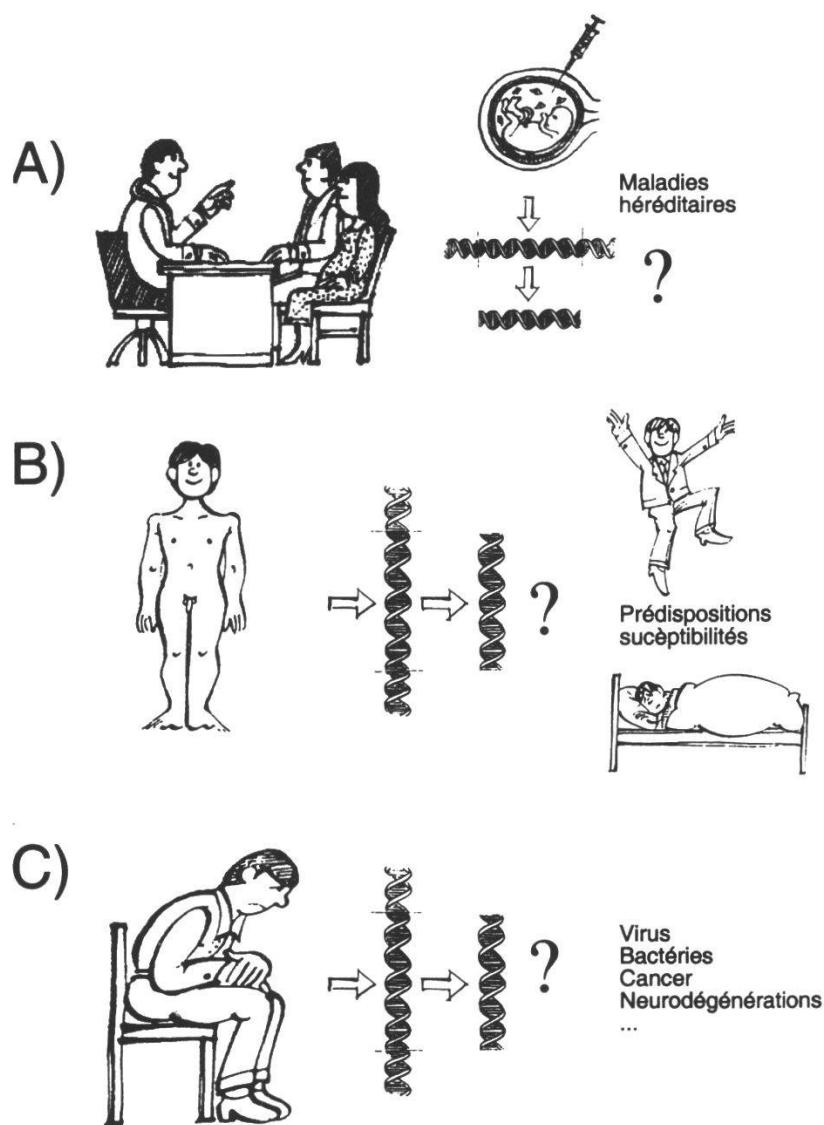
rapides et économiques. Sur le marché on trouve déjà des mini-analyseurs bâtis sur des micro-chips qui sont en mesure de déterminer l'état d'un gène spécifique directement à partir d'une goutte de sang et dans un temps inférieur à une heure. Donc, on peut déterminer avec précision absolue si dans le génome d'un être vivant se cache un défaut qui porte à une maladie mortelle pour laquelle on n'a pas de cure disponible. Maladies de cette catégorie, telles que la mucoviscidose, la dystrophie musculaire, certaines immunodéficiences et certains défauts chromosomiques peuvent être dépistées de façon extrêmement précise avec le prélèvement de très petites quantités de tissu d'un foetus (Fig. 4A). Il est même possible de procéder à l'analyse de l'embryon avant l'implantation (par exemple quand il consiste d'une douzaine de cellules).

Cette analyse prénatale soulève naturellement une série de problèmes éthiques, à savoir le respect de la libre décision des parents ou le danger de baisser le seuil de définition de 'maladie' en se mettant sur la pente glissante de l'amélioration des caractéristiques génétiques des nouvelles générations. Le danger d'un eugénisme latent est très fortement dénoncé par plusieurs catégories de personnes porteuses d'handicap. Admettons qu'un jour on puisse déterminer avec précision si des caractères génétiques portent plus facilement à la dépression, ou vers d'autres comportements considérés 'improductifs' ou 'antisociaux' ou simplement des facteurs de 'low-fitness', alors la tentation d'éviter que les nouveau nés 'souffrent' de ces déficits pourrait en effet entraîner le système dans le trend eugénique. Il est donc impératif que ces pratiques de screening prénatal soient soumises à des règles strictes et ratifiées par le consensus social.

#### *Diagnostique moléculaire «en directe»*

Cet aspect de l'analyse génétique-moléculaire est moins connu par le public. Dans toutes les maladies infectieuses (bactériennes ou virales), auto-immunitaires (voir arthrose ou allergies) ou cancéreuses, des altérations de l'expression génique peuvent être mises en évidence (Fig 4C). Le génome de plusieurs bactéries et virus est désormais connu en détail. Avec le prélèvement de petites quantités de tissu ou fluides corporels on peut procéder au dépistage des traits génétiques des agents infectieux. Ce type d'analyse se faisait jusqu'à maintenant de façon conventionnelle, avec des méthodes de culture microbiologie, dont certaines prenaient plusieurs jours, voir semaines avant de fournir le résultat. L'analyse moléculaire permet une caractérisation de l'agent infectieux avec une précision inimitable et dans des délais très brefs (quelques heures). Aujourd'hui on peut par exemple caractériser la souche précise de la bactérie ou du virus pathogène, de déterminer combien de cellules tumorales ont survécu à un traitement ou de déterminer le niveau de cellules inflammatoires en circulation, etc. L'analyse moléculaire présente d'énormes avantages dans les études épidémiologiques ainsi que dans le tra-

Fig. 4 Diagnostique moléculaire (4A, 4B, 4C)



protection des individus de la pression psychologique sociale tendant à l'émargination de l'handicapé.

B) Diagnostique prédictif sur l'adulte. Pour un nombre croissant de maladies les configurations génétiques qui déterminent un risque accru de manifestation (= prédisposition) sont déjà partiellement connus. Par exemple on dispose de données qui peuvent déceler la susceptibilité accrue à la formation de cancers, de maladies neurodégénératives etc... Les points cruciaux pour ce domaine du diagnostique sont: a) la protection des données; b) le dilemme des maladies prévisibles mais non-curables; c) le suivi psychologique du patient; c) une nouvelle définition du «patient» qui devient un «client» et du médecin qui devient un «conseiller de santé».

C) Diagnostique immédiat. Dans plusieurs occasions (surtout dans les maladies infectieuses) il est impératif de connaître avec précision la cause (exemple la souche de bactéries, de virus etc.). Les techniques de biologie moléculaires permettent un diagnostique extrêmement précis et dans un délai bien plus bref que les techniques microbiologiques conventionnelles, permettant donc une intervention plus ciblée et sans retard. Il n'y a pas de 'contre-indications' pour ce type de diagnostique.

A) diagnostique prénatal. La disponibilité de sondes moléculaires à haute précision permet la détection de défauts génétiques (exemples Mucoviscidose, Dystrophie Musculaire, Maladies du métabolisme,...). Aujourd'hui plus quelque centaine de maladies héréditaires sont caractérisées moléculairement, et quelque douzaine de tests sont utilisés dans la routine clinique. Les points cruciaux dans le domaine du diagnostique prénatal sont: a) la définition des pathologies pour lesquelles ce diagnostique est indiqué; b) la préparation des cadres pour le conseil génétique et le suivi psychologique des couples avant et après le diagnostique; c) la

tement ciblé (par exemple en fournissant l'information sur les éventuelles résistances aux antibiotiques, ou sur la nécessité d'ultérieures interventions en temps utile). Cette situation est particulièrement appréciée par les instances de surveillance épidémiologique internationales et à déjà conduit à des actions de prévention spectaculaires (voir par exemple l'élimination en masse des poulets de Hongkong en mars 1998). Surtout si ces micro-analyseurs de poche (voir paragraphe précédent) seront introduits, l'analyse moléculaire en temps réel peut se révéler un atout formidable pour la médecine du futur.

### *Diagnostique moléculaire préventif*

Il y a des centaines de conditions pathologiques qui se manifestent tardivement et à partir de prédispositions génétiques (Fig. 4B). Par exemple, environ 30% des personnes âgées de 80 ans développent les symptômes de la maladie d'Alzheimer (voir Fig. 1C). On a pu déterminer que l'état de certains gènes comme les présenilins (5) ou la protéine ApoE (5) peut dramatiquement augmenter ou diminuer le risque de développer la maladie d'Alzheimer (voir exemple des allèles du ApoE dans la Fig. 1C). Si un individu porte sur les deux gènes ApoE (5) les formes E4 (ApoE4/ApoE4) il est sujet au risque de développer la maladie dix ans plutôt que la moyenne de la population. Par contre, si l'individu porte la configuration ApoE2/ApoE2 il aura un risque diminué. Des courbes de risque analogues peuvent être tracées pour certaines formes de cancer (6), pour la maladie de Huntington (7), etc. Il est même envisageable que le développement de certaines conditions du comportement qui ne sont pas acceptés par notre système social (comme l'abus d'alcool ou de drogues, ou l'homosexualité) et qui semblent avoir une composante de prédisposition génétique (8), puisse être prévu de façon assez fiable dans un futur pas trop loin. Cette situation met notre société dans la nécessité de développer des mesures de protection de l'individu. Si la prévision de certaines maladies peut être avantageuse en favorisant l'application de mesures préventives ou palliatives ciblées, elle peut devenir un facteur d'exclusion sociale ou de discrimination au niveau du travail ou des assurances. A l'occasion de la conférence d'avril 1997, plusieurs aspects de ce point ont été soulevés dans la discussion.

### *De la pharmacogénomique à la pharmacogénétique*

Une nouvelle technologie est en train de bouleverser nos concepts de pharmacologie. L'application de tout médicament entraîne une série d'altérations du programme génétique des cellules. C'est à dire, plusieurs gènes augmentent leur expression et d'autres la diminuent. En moyenne, il s'agit de quelques

centaines de gènes qui changent leur expression. Avec l'aide d'une technologie de hybridisation sur microchip on a commencé à mesurer ces «domaines» de réponse génique. Avec l'analyse de milliers de patients on espère pouvoir dévoiler la corrélation entre cette expression génique (qui varie légèrement d'un patient à l'autre) et le bilan effets désirés / effets secondaires. Ce type d'analyse (appelé pharmacogénomique (9)) devrait permettre de quantifier la réponse individuelle à un médicament et à établir les doses ou les combinaisons ciblées pour chaque individu. Les données de pharmacogénomique devraient jeter la base d'une discipline prédictive: la pharmacogénétique, qui va prévoir la réaction de l'individu aux médicaments, en se basant sur son «layout» génétique. Il s'agit d'établir la carte de l'état non pas d'un seul gène, mais de milliers de gènes. Les limitations de la technologie actuelle ne permettent pas d'envisager une pharmacogénétique «populaire», mais on ne doit pas sous-estimer les développements possibles. Ces techniques cachent des dangers latents de discrimination raciale et même la possibilité horriifiante de construire des «poisons ethniques» (10). Il semble que des recherches en cette direction se fassent déjà dans certaines régions de ce monde troublé par la haine entre les peuples.

Il est certainement intéressant de souligner que ces mêmes notions de «pharmacogénomique» et «pharmacogénétique» n'étaient pas mentionnées lors de ma conférence de 1997, parce que tout simplement elles n'existaient pas encore! Cela devrait donner une idée de la vitesse avec laquelle les techniques d'analyse génétique se développent. Il est même possible que si on me demandera dans dix ans d'écrire un article sur la médecine moléculaire, la pharmacogénétique en deviendrait le chapitre principal au lieu du petit paragraphe qu'on lui a dédié dans cette édition.

## **Impact de la médecine moléculaire dans le secteur de la prévention**

### *Vaccination avec protéines issues du génie génétique*

Éviter l'exposition aux agents infectieux, voilà théoriquement la méthode plus simple, économique et efficace pour la lutte contre les maladies infectieuses. Malheureusement ce principe est partiellement en conflit avec une société qui se veut dynamique et dévouée à la mobilité, ainsi que avec le mode de propagation de certains pathogènes (par exemple les virus qui se propagent par aérosol). Donc, «the next best» est certainement la vaccination. Dans la vaccination conventionnelle on stimule le système immunitaire en s'exposant à l'invasion locale de pathogènes affaiblis. Malheureusement pas tous les virus se laissent cultiver et manipuler en laboratoire pour donner une préparation utilisable en vaccination. Le cas le plus dramatique est le virus de l'hépatite B qui compte autour des 300 millions d'infectés dans le

monde. Un vaccin de première génération, mais certainement efficace a été conçu par l'expression de certaines protéines du virus dans un hôte inoffensif (une levure). Ce vaccin est en commerce depuis cinq ans et est utilisé systématiquement chez le personnel sanitaire, afin de diminuer le risque élevé de cette profession. Sans les techniques de génie génétique (transfert et expression de gènes HBV dans la levure) on aurait jamais pu concevoir ce type de vaccin. Récemment, on a fortement critiqué ce vaccin en soulevant le doute qu'il puisse engendrer des maladies auto-immunitaires dans une très petite fraction des vaccinés (environ 1 cas sur 50 000 (11)). Il est trop tôt pour donner une réponse précise à ces critiques, mais un vaccin de deuxième génération sera bientôt en commerce et on attend de ce nouveau produit une efficacité supérieure et un risque diminué d'effets secondaires.

### *Vaccination avec DNA, une forme de «thérapie génique»*

Comme discuté avant, la vaccination se base sur l'entraînement du système immunitaire à la reconnaissance de structures spécifiques d'un pathogène. Ces structures sont formées par des protéines, donc par des gènes correspondants. On a pu montrer que le système immunitaire développe une réponse encore plus vigoureuse si ces protéines sont exprimées par les cellules de l'hôte au lieu d'être simplement injectées. Cette observation a jeté les bases de la vaccination par transfert de gènes. Dans ces protocoles les gènes correspondants à des structures virales sont insérés dans des vecteurs (DNA recombinants) qui permettent leurs transfert et expression dans le tissu musculaire ou épidermale. Le transfert se fait soit par simple injection de DNA libre ou par «bombardement» avec microprojectiles (12). Les cellules de l'hôte vont produire les protéines correspondantes et entraîner ainsi une réaction inflammatoire et l'action du système immunitaire qui monte sa réaction neutralisante. Les avantages de la vaccination avec le DNA sont multiples: a) on peut combiner les vecteurs de transfert avec un cocktail de vecteurs qui expriment des stimulateurs du système immunitaire (cytokines et lymphokines); b) le matériel de vaccination est simple à préparer et parfaitement caractérisé; c) le DNA se laisse conserver sous forme lyophilisée pendant plusieurs années à température normale contrairement aux vaccins basés sur des protéines ou pathogènes affaiblis, qui nécessitent de conservation à basse température. Les points (a) et (b) sont avantageux du point de vue de la technique et la sécurité. Le point (c) se révèle avantageux surtout du point de vue économique et pour les vaccinations de masse dans des conditions précaires (voir exemple le tiers monde). Donc, la vaccination avec injection directe de DNA semble avoir le potentiel pour supplanter les autres types de vaccination. Le futur nous le témoignera.

## **Impact de la médecine moléculaire dans le secteur de la thérapie**

### *Thérapie avec médicaments issus du génie génétique*

Comme on a dit, on peut transférer des gènes qui codifient pour des facteurs thérapeutiques (par exemple hormone de croissance, érythropoïétine, facteurs de coagulation, facteurs anti-coagulation, etc.) dans des micro-organismes ou dans des cultures cellulaires au but d'en exprimer de grandes quantités. Par exemple, il faut traiter environ mille litres de plasma humain pour isoler un milligramme de facteur VIII (un facteur de coagulation). L'injection de ce facteur garantit une vie presque normale chez les personnes atteintes de hémophilie de type A. Avec un milligramme on peut traiter un patient pendant quelques mois. Avec les techniques de génie génétique le facteur VIII est surexprimé par des cultures cellulaires contrôlées. La quantité est de 1 milligramme par millilitre de culture, donc sa purification est plus simple et aussi plus sûre. La question de la sécurité est extrêmement importante, comme nous l'enseignent le virus du SIDA qui a contaminé plusieurs lots de facteur VIII purifié de façon conventionnelle. Dû à cette contamination, plusieurs hémophiliques ont été infectés au début des années 80. Un cas analogue a été vu avec l'hormone de croissance (HGH) qui conventionnellement était extrait de glandes hypophysaires de cadavres. Une contamination par l'agent de Creutzfeld-Jakob a infecté de cette façon plusieurs dizaines de patients traités par ces préparations de HGH. Dans ce cas aussi la production par génie génétique garantit le travail avec des substances définies et libres d'agents infectieux. En Suisse plus de trente médicaments issus de techniques de génie génétique sont déjà approuvés et commercialisés et la liste se rallonge chaque mois. À côté du facteur VIII et de l'HGH on citera encore l'érythropoïétine, le TPA, l'alpha1-antitrypsine et les différents interferons, aujourd'hui tous produits par génie génétique. Comme tout le monde sait bien, pas tous ces médicaments sont utilisés pour les indications originaires (suffit de penser au tour de France 1998). Pour l'instant, le coût de certains de ces produits est gonflé à cause des brevets et il nous reste à attendre que le côté financier se stabilise dans les cinq-dix ans à venir (période où la plupart de ces brevets va en échéance). De toute façon, cette palette de médicaments qui s'agrandit chaque jour va changer bien de choses dans la pharmacopée.

### *Thérapie Génique, le DNA comme médicament*

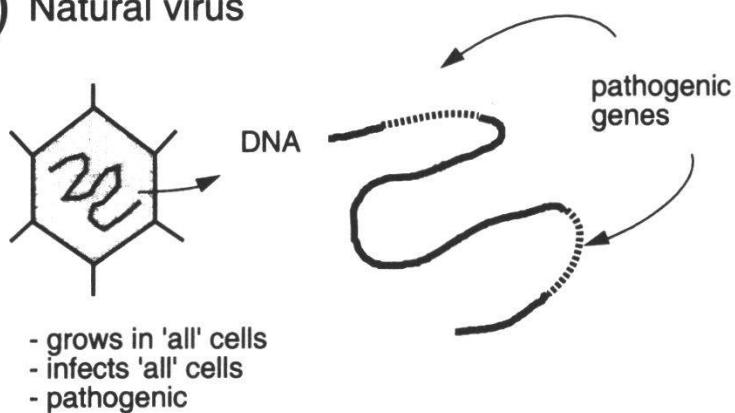
Comme on a eu occasion de commenter, pratiquement dans tous les conditions pathologiques les gènes jouent un rôle fondamental soit dans la pathologie que dans le processus de guérison. Plusieurs maladies sont dues à des défauts génétiques, soit partiels que totaux. Dans ces cas, il serait théoriquement possible de re-atteindre l'équilibre physiologique soit en réparant qu'en

ajoutant le gène fautif. Dans plusieurs maladies, comme par exemple l'hémophilie, il n'est même pas nécessaire de réparer la totalité des cellules. Donc, a priori, une correction partielle suffit dans ces cas pour rétablir le bon fonctionnement de l'organisme. Même dans ces situations il s'agit néanmoins d'atteindre des milliards et milliards de cellules (on rappelle qu'un milliard de cellules corresponds à un peu moins d'un gramme de tissu). Les techniques physico-chimiques courantes de transfert génique (dites techniques de transfection) ne garantissent pas encore un résultat approprié à la tâche. Pour obtenir la preuve du concept on fait appel aux vecteurs viraux (Fig. 5). Les virus sont des capsules de protéines qui renferme le code génétique destiné à former d'avantage de copies de la même structure (Fig. 5A). L'enveloppe sert pour protéger le matériel génétique (DNA ou RNA) et aussi à l'infection et au transport de ce matériel à l'intérieur de la cellule infectée. Le génome d'un virus contient dans peu de gènes toute l'information nécessaire pour reprogrammer la cellule afin de produire de nouvelles copies du même virus. Dans la plupart des virus on peut substituer une grande partie de leur génome avec du DNA «étranger». Ces virus, dites «recombinants» ne sont pas en mesure de pousser dans des cellules normales, parce que ils manquent de l'information nécessaire. Ils peuvent par contre être amplifiés dans des souches cellulaires spéciales, dans lesquelles les gènes viraux manquants ont été transplantés dans les chromosomes de la cellule. La génération de ces souches de «paquetage» (packaging cells) (Fig. 5B) est un des grands thèmes dans la thérapie génique. On a obtenu ainsi des cellules qui soutiennent la croissance de Adenovirus (virus avec génome de DNA); de rétrovirus (génome à RNA, y inclus le virus du SIDA) ou d'autres visur (Vaccinia, Herpes, etc.). Dans les génomes recombinants de ces virus on a inséré soit des gènes de marquage soit des gènes thérapeutiques. Les essais précliniques ont montré que de grandes quantités de cellules peuvent être infectées par ces virus recombinants. Plusieurs essais cliniques sont en cours pour tester l'efficacité de ces vecteurs viraux dans le traitement génétiquement assisté de différentes maladies.

Les vecteurs de transfert peuvent être administrés soit de façon «systémique» (par exemple par injection intraveineuse Fig. 6A) soit de façon ciblée (Fig. 6B, 6C, 6D, soit par application locale *in vivo* que par application à des tissus explantés, dans la technique dite *ex-vivo*). Le type de protocole choisi dépend de la maladie qu'on veut traiter et du type de vecteur utilisé (à savoir si le vecteur est fourni de mécanismes qui en garantissent une spécificité du transfert). Les trois questions fondamentales sont basées sur les mots clé suivants: efficacité, spécificité, persistance. La raison principale du rythme ralenti qui semble caractériser les progrès de la thérapie génique est justement qu'on ne dispose pas encore de vecteurs qui garantissent une solution à tous les trois problèmes. Donc les essais cliniques actuels sont effectués surtout pour prouver le principe du traitement mais ne sont pas encore mûrs pour entrer dans le domaine de la routine clinique. De plus, tous les traitements

actuels sont basés sur l'implantation au hasard du gène thérapeutique dans le génome des cellules cibles. Ce fait comporte encore beaucoup de risques d'effets secondaires dû à l'activation/inactivation de gènes résidents qui peuvent entraîner des dégénérations tumorales avec une certaine fréquence.

### A) Natural virus



### B) Therapeutic virus

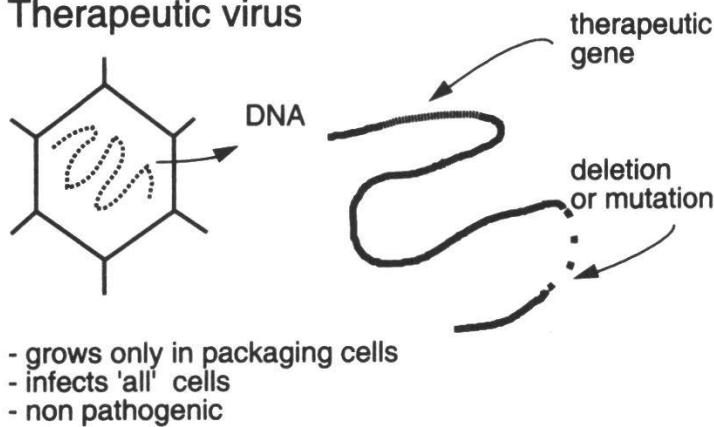


Fig. 5 Vecteurs viraux.

Les virus sont en principe des «capsules» qui renferment le matériel génétique destiné à reprogrammer une cellule hôte pour produire d'avantage d'individus. Un virus «naturel» (A) porte donc dans son génome tous les gènes (pathogenic genes, ligne pointillée) destinés à la réplication et à la libération du virus même. B) Ce génome peut être modifié avec les techniques moléculaires modernes pour générer un virus «récombinant». Dans ce cas, une grande partie des gènes du virus sont éliminés de son génome et substitués par de segments de longueur équivalente qui contiennent le (les gène(s) qui nous intéressent) (therapeutic gene, Fig. 5B). Naturellement les fonctions éliminées du génome sont essentielles à la croissance du virus récombinant. Pour lui permettre de se multiplier il faut préparer des souches de cellules spéciales (packaging cells) qui soutiennent cette réplication. Les «packaging cells» contiennent dans leur génome les gènes qui ont été éliminés du génome du virus récombinant. En conclusion, un virus récombinant peut se répliquer seulement dans les packaging cells, mais pas dans les cellules-cible, dans lesquelles il va seulement «déposer» son génome, en transférant ainsi les fonctions thérapeutiques.

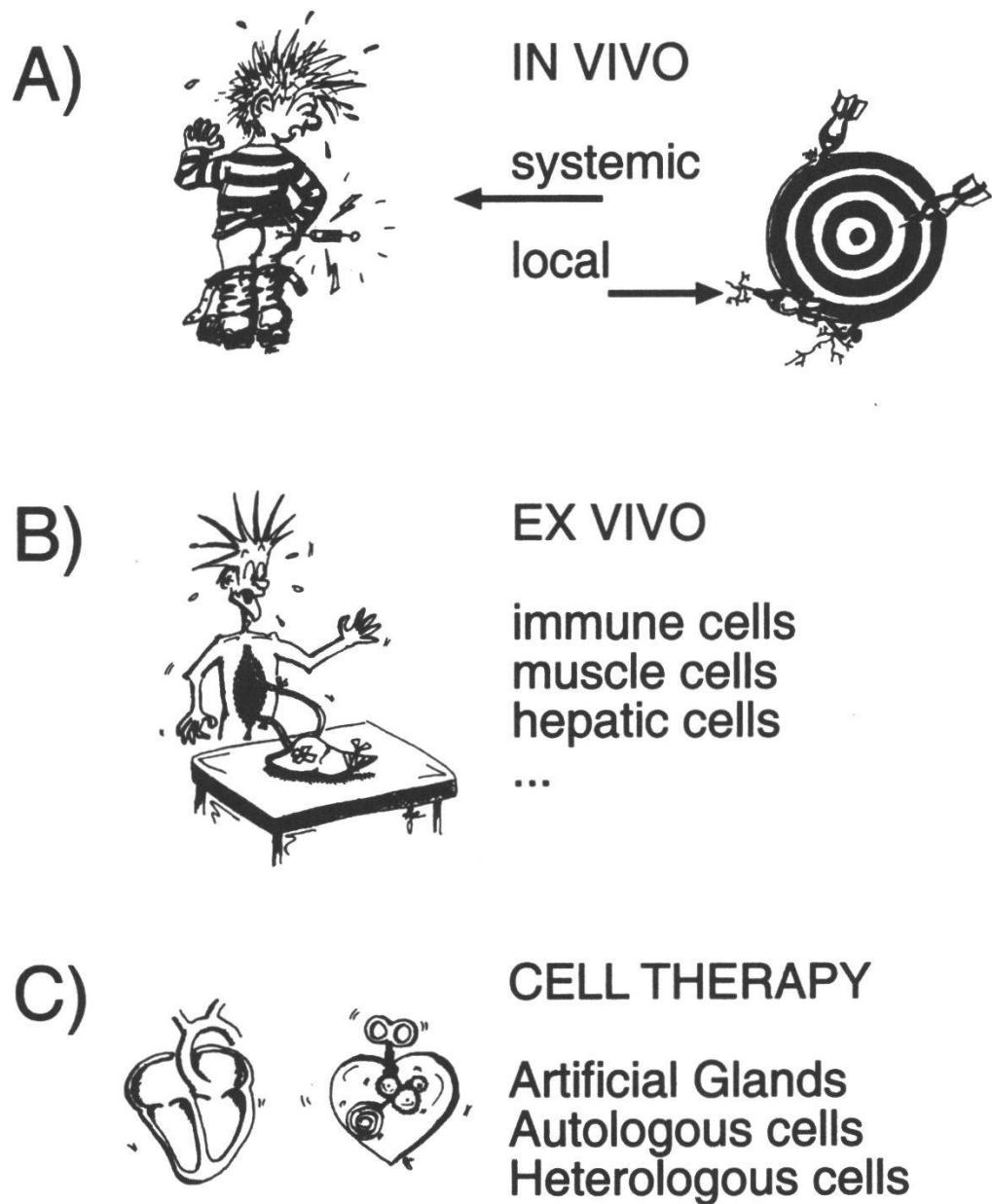


Fig. 6 Méthodes de thérapie génique (6A, 6B, 6C, 6D)

Le technique de transfert de gènes se subdivisent en trois catégories:

A) le transfert «directe» soit par injection intraveineuse (systemic) que par application locale («local», permeation, inhalation, injection intramusculaire etc.). Les points cruciaux dans ce type de transfert sont: a) l'efficacité du vecteur utilisé; b) la capacité du vecteur à sélectionner des organes spécifiques; c) la barrière représentée par le système immunitaire

B) le transfert sur de cellules ou organes explantés (ex vivo) suivi par reimplantation. Le point faible de ce type de traitement est dans la complexité chirurgicale.

C) le transfert dans des cellules qui normalement n'expriment pas le gène thérapeutique et leur implantation sous forme d'un «organe artificiel» ou «tissu artificiel» laquelle fonction devrait rééquilibrer les fonctions physiologiques.

Naturellement, les scientifiques se sont penchés aussi sur ce point et ont développé plusieurs stratégies de sécurité. Finalement, on veut mentionner une technique relativement nouvelle, qui devrait permettre de cibler précisément l'effet thérapeutique. La technique utilise des très courts fragments de DNA synthétiques (appelés chiméroplasts (13)) qui, une fois entrés dans le noyaux des cellules ciblées devrait induire la correction du gène fautif. Cette technique, même si fortement controversée, semble donner les premiers résultats publiables et on attend beaucoup de progrès, si elle pourra être récapitulée par plusieurs groupes indépendants de chercheurs.

### *Thérapie Génique, exemples*

Le premier essai clinique de thérapie génique a été introduit en 1990 par le groupe du Prof. Anderson (14). Il s'agissait d'une rare forme d'insuffisance immunitaire, due au manque du gène de l'enzyme ADA. Le manque de l'expression de cet enzyme entraîne la mort des cellules différenciées du système immunitaire. Les individus souffrant de ce syndrome ont une espérance de vie très raccourcie, et le seul traitement actuel est la greffe de la moelle osseuse d'un donneur sain. Ce type de greffe réussit seulement dans un petit pourcentage des cas et il n'est pas toujours possible de trouver des donneurs compatibles. Le groupe de Anderson a effectué une explantation d'une certaine quantité de moelle osseuse de la patiente (une fillette de 8 ans) et essayé de «transformer» les cellules avec un vecteur (un rétrovirus modifié pour porter le gène de l'enzyme ADA). Après une brève culture, les cellules transformées ont été reinfusées par injection intraveineuse. Les chercheurs ont été en mesure de prouver qu'une partie du système immunitaire s'est réconstituée à partir des cellules réimplantées. Un exemple analogue a été la correction d'un autre manque d'un gène qui cause la hyperlipidémie. Dans ce cas, les chercheurs ont explanté une partie du foie, ont mis les cellules en culture, les ont transformées avec le vecteur approprié et les ont reinfusées dans le patient. Aussi dans ce cas on a pu prouver une reconstitution partielle de la fonction hépatique (15). Beaucoup d'autres traitements analogues se sont suivis, avec des résultats encourageants mais jamais vraiment thérapeutiques. Une des exceptions est le grand et inattendu succès dans le traitement de la gangrène des extrémités. Dans ce cas, le groupe du Prof. Isner (16) a réussi à revitaliser des mains et des pieds qui auraient pu être amputés. La stratégie est d'une simplicité épataante: le DNA recombinant pur (codifiant pour un facteur de vascularisation) est injecté (intramusculaire) en proximité de l'affection gangreneuse. Ce DNA va transfecter une petite quantité de cellules musculaire et le gène du facteur vascularisant va être exprimé. Le facteur vascularisant diffuse dans les environs et induit la formation de nouveaux vaisseaux sanguins (c'est à dire il réactive la vascularisation de la région malade), entraînant ainsi la guérison de la nécrose. Avec cette technique simple et efficace, le

Dr. Isner à déjà traité plusieurs dizaines de patients avec un succès de réhabilitation supérieur au 80%. Voilà dans ce cas, un type de traitement génique très localisé, et où la question de l'efficacité, la spécificité et la persistance du transfert sont secondaires, parce que l'effet thérapeutique est obtenu même seulement avec le transfert provisoire dans une cellule sur mille. Le Dr. Isner explore couramment la possibilité de revasculariser avec une technique similaire les tissus du cœur, pour réparer les dégâts des ischémies cardiaques.

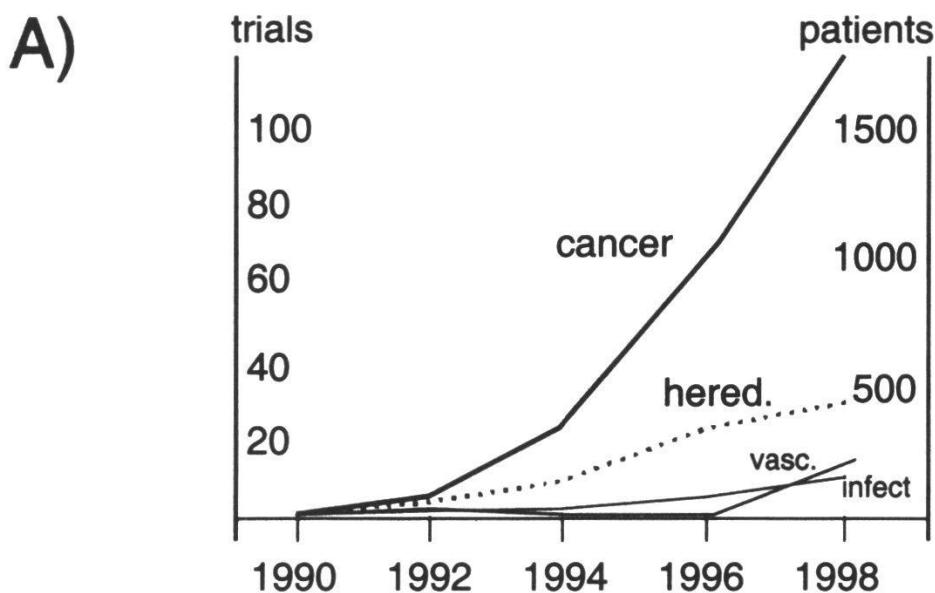
### *Évolution et trends dans la thérapie génique*

Depuis 1994, environ 3000 patients ont été traités par des essais cliniques ou sont couramment enregistrés dans des programme de traitement expérimental de thérapie génique. La progression des protocoles de traitement enregistrés ainsi que le nombre approximatif de patients est exprimé dans la Fig. 7A sous forme de diagramme dans lequel on distingue l'évolution dans les différentes catégories: maladies héréditaires, maladies cardio-vasculaires, maladies infectieuses et cancer. Comme on peut bien remarquer, les traitements génétiquement assistés contre les tumeurs ont suivi la progression plus étonnante. La génétique moléculaire nous offre beaucoup de stratégies pour induire la mort ou l'attaque immunitaire contre les cellules tumorales. L'espace à disposition ne nous permet pas d'expliquer ces techniques, mais on va citer les méthodes suivantes: a) activation de pro-toxines par transfert génique; b) activation de la réponse immunitaire par expression de lymphokines; c) instruction spécifique des cellules immunitaires; protection des tissus normaux contre les effets de la thérapie cytostatique; d) construction de virus qui attaquent spécifiquement les cellules tumorales; e) destruction des tumeurs solides par inhibition de l'apport sanguin (par anti-vascularisation); etc.

## **Situation de la médecine moléculaire en Suisse**

### *Diagnostique et préventions établis dans la clinique*

La médecine moléculaire est déjà une solide réalité clinique dans notre pays. Plusieurs formes de diagnostique moléculaire (des maladies classique héréditaires telles la mucoviscidose ou la dystrophie musculaire aux diagnostics prédictifs pour les prédispositions au cancer du sein et du colon) sont devenues routine et beaucoup de traitements avec bio-médicaments issus du génie génétique sont couramment utilisés (de la vaccination anti-hépatite à l'utilisation des interférons pour le traitement de la sclérose en plaques).



B)

Category	trials	patients
total as of Feb 1998	15	280
Preclinical assays*	46	
<i>Type of disease</i>		
Cancer	9	243
Hereditary diseases	2	9
infectious diseases	1	8
Other diseases	2	20
<i>Type of gene transfer</i>		
Viral vectors	8	177
r-Adeno	5	
r-Retrovirus	3	
Non viral vectors	7	103
encapsulated cells	2	
<i>Supported by NFP37</i>		
Clinical trials	3	28
Preclinical & fundamental	22	

Fig. 7 Tendances dans la thérapie génique

A) les nombres de différentes catégories de protocoles cliniques de thérapie génique (axe y) sont représentés en fonction du temps (axe x); à droite l'axe y représente le nombre de patients impliqués dans ces essais expérimentaux. Symboles: ligne épaisse, cancer; ligne pointillé, maladies héréditaires; autres lignes: vasc, maladies vasculaires; infect, maladies infectieuses.

B) Situation en Suisse, Février 1998. «Preclinical assays», expérience précliniques (estimés à partir des projets annoncés au Fonds National, Divisions 3 et 4). Le tableau présente les différentes catégories de maladies ciblées dans ces expériences cliniques ainsi que les vecteurs utilisés (r-adeno, récombinant adénovirus). En bas, les nombres concernant le programme national NFP37 «thérapie génique». On peut conclure que la recherche expérimentale en Suisse a impliqué environ 10% des patients aux niveau mondial et que le NFP37 représente seulement environ 10% des efforts Suisses.

### *La situation de la thérapie génique*

Aussi les essais cliniques de thérapie génique sont extrêmement bien représentés. Sur un total d'environ 3000 patients enregistrés dans ce secteur, 280 ont été traités en Suisse (Fig. 7B). Dans le cadre du programme de recherche national NFP37 appelé «thérapie génique somatique» environ 20 groupes de chercheurs sont actifs, pour la plupart sur des essais précliniques (Fig. 7B). Ce programme que je dirige depuis 1996 terminera en 2001 et on espère pouvoir lancer un deuxième programme visant les mêmes buts. Il faut souligner que le programme national NFP37 regroupe moins d'un quart des recherches actuellement en cours dans le secteur de la thérapie génique dans notre pays. Selon ma modeste opinion, ces efforts coordonnés devraient continuer pour permettre à la Suisse de bâtir son propre know-how dans la matière et éviter de devoir un jour acquérir cette technologie à un prix exorbitant des pays voisins. La perception publique du génie génétique souffre dans notre pays d'un manque de confiance général sur le bilan bénéfices/risques dérivant de ce secteur. Cette situation délicate a engendré de vives discussions lors de la campagne pour la votation sur l'initiative dite «pour la protection génétique», initiative qui a finalement été refusée à grande majorité en Juin 1998. On espère que ces signaux préoccupants de scepticisme diffus, puissent stimuler les scientifiques à chercher d'avantage un dialogue continu avec l'opinion publique.

### **Conclusions, un équilibre et une vision sont nécessaires**

Aucun progrès dans un secteur peut se révéler utile s'il n'est pas en équilibre avec le progrès dans les autres secteurs. Donc aussi, la médecine moléculaire, souvent accusée d'incarner la vision réductionniste du concept de maladie et santé, doit trouver son équilibre avec les progrès dans la médecine conventionnelle et aussi dans les secteurs de la médecine complémentaire (un euphémisme pour la notion de médecine alternative). Il ne faut pas laisser des terrains d'exploration inachevés. Il n'y a pas une forme de médecine qui puisse résoudre tous les problèmes de santé. Donc, il est très important de soutenir aussi les recherches dans la médecine préventive, et dans la médecine alternative.

Deux autres grandes accusations à la médecine moléculaire et surtout à la thérapie génique sont d'avoir soulevé beaucoup d'espoirs et d'illusions avec des promesses qu'on a pas pu maintenir et d'attirer trop de ressources financières. Il est certain que cette situation se présente grâce à la complicité de plusieurs facteurs. D'un côté certains scientifiques se sont prononcés de façon imprudente sur les temps nécessaires pour réaliser leurs projets. Ces propos ont été spectaculaires par certains mass média et ont trouvé un feedback positif dans le secteur de l'investissement à risque (venture capital). Il ne

faut pas oublier que la majorité du financement des recherches en thérapie génique provient du secteur privé. Tout cela a contribué à créer une certaine euphorie médiatique/économique et des espoirs infondés, surtout chez les personnes souffrantes de maladie héréditaire graves et pour lesquelles le temps est malheureusement une dimension restreinte. Je n'ai pas de justifications pour ce type d'attitude qui contient des aspects que je ne peux pas partager. Néanmoins, il faut avouer qu'on ne peut pas conduire ou financer des recherches à haut risque sans avoir une vision positive, peut être même un peu euphorique. La vision doit être un but, encore hors portée mais raisonnablement atteignable, comme par exemple l'idée d'une mission avec équipage humain sur la lune (en 1960) ou sur mars (aujourd'hui). Un but difficile et fortement coûteux, dont le bénéfice est incertain, mais pas impossible, qui nous forcera à chercher des solutions techniques qui auront un impact positif au delà du but final. Autant que les missions spatiales audacieuses, la thérapie génique est aussi une vision, difficile à atteindre mais pas impossible. Il faut soigner cette vision avec le réalisme nécessaire pour donner du courage aux investissements de ressources, pour faire les pas selon la longueur de nos jambes, et pour permettre aux technologies de «spin-off» de produire leurs effets bénéfiques et durables.

## Remerciements

Je remercie la Société Fribourgeoise des Sciences Naturelles pour l'invitation à la conférence du 10.4.97. De grands remerciements vont aux collaborateurs et assistants du «Ruscolab» et surtout à Anne Genilloud pour la préparation de plusieurs figures. Finalement un grand merci aussi à mon épouse Augusta pour la lecture critique et «médicale» de ce résumé. Ce travail est soutenu par le canton de Fribourg et par le Fonds National Suisse pour la Recherche.

## Références bibliographiques

- 1) DERISI J. et al., *Science* 278, 680–686 (and references therein)
- 2) HODGKIN J. et al.; *Science* 282, 2011 (news & views)
- 3) WATERSTON R. & SULSTON J.E., *Science* 282, 53–54 (news & views)
- 4) RUSCONI S, in *Principles of medical biology*, EN Bittar Ed, JAI Press, Greenwich Co USA 1996 (reviewing book article)
- 5) SELKOE D, *Science*, 275, 630–631 (mini-review)
- 6) TAUBES G, *Science* 275, 1056–1059 (mini-review)
- 7) ROSENBERG H, *New England Jour. Med.* 335, 1222–1224 (mini-review)
- 8) DORNER et al. *Exp. Clin. Endocrinol.* 98, 141–150 (review)
- 9) HOUSMAN & LEDLEY, *Nature Biotech.* 16, 492–493 (mini-review)  
KLEYN P & VESELL E, *Science* 281, 1820–1821 (mini-review)
- 10) REUTERS NEWS AGENCY, Patricia Reaney, Jan 21 10:52 AM ET, (agency despatch)
- 11) MARSHALL E, *Science* 281, 630–631 (mini review)
- 12) SUN et AL., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92, 2889–2993
- 13) YE et AL., *Mol. Med. Today* oct 88, 431–437 (review)
- 14) BLAESE et AL. *Hum. Gene Ther.* 4, 521–527 (scientific article)
- 15) GROSSMANN M et AL., *Nature Genet.* 6, 335–341 (review)
- 16) BAUMGARTNER et AL. *Circulation* 97, 1114–1123 (scientific article)