



Soigner au XXI^e siècle

Axel Kahn

A. Kahn : Département génétique, développement et pathologie moléculaire, CHU Cochin-Port-Royal, 24, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France.

Durant le xx^e siècle, l'espérance de vie dans les pays riches a augmenté de plus de trente ans, mais dans de bien moindre proportions dans les pays les plus pauvres. A dire vrai, c'est avant tout l'augmentation du niveau de vie, de l'hygiène, la diminution de la mortalité infantile et les vaccinations qui sont à l'origine de ces progrès spectaculaires, plus que le développement des méthodes thérapeutiques elles-mêmes. Cependant, le siècle qui s'achève est marqué par la naissance réelle du médicament sous sa forme chimiquement définie. Le Prontosil rouge démontre son activité anti-infectieuse chez la souris en 1930. C'est le premier sulfamide, et aussi le premier médicament moderne. Il sera suivi par la pénicilline pendant la guerre, puis par bien d'autres. Cependant, depuis la découverte des neuroleptiques, des β -bloquants, de la ciclosporine, des antisécrétoires gastriques et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les progrès thérapeutiques semblent s'être ralentis ; si on excepte les inhibiteurs de l'HMG CoA réductase et les anti-protéases actives dans le SIDA, aucun produit vraiment révolutionnaire n'est apparu ces dernières années. De ce fait, le traitement des principales causes de morbidité dans les pays riches ne s'améliore que très lente-

ment : le pronostic de la maladie athéromateuse, des cancers, du diabète, des maladies psychiatriques et neuro-dégénératives, des affections auto-immunes en général et des rhumatismes inflammatoires ou dégénératifs ne s'est pas radicalement modifié ces dernières années. Par ailleurs, de nouvelles maladies ont émergé, telles que le SIDA et les affections à prions, alors que les résultats thérapeutiques acquis dans le traitement d'affections que l'on considérait comme maîtrisées se sont dégradés ; l'exemple typique en est la tuberculose, mais c'est aussi le cas d'autres maladies infectieuses et parasitaires. Par conséquent, il reste fort à faire. Pour relever les défis thérapeutiques ainsi lancés, on pourra probablement compter sur quatre types principaux de techniques et de connaissances. A l'évidence, celles-ci ne pourront produire leur effet dans les pays pauvres du Sud que si elles s'accompagnent d'un développement économique suffisant. L'ensemble formé par la robotique, l'informatique et la micro-électronique aboutira sans aucun doute à des progrès spectaculaires dans le domaine de l'endoscopie et de l'imagerie interventionnelles, de la micro-chirurgie, de la chirurgie assistée par ordinateur et de nombre d'appareillages prothétiques.

L'utilisation des données issues du séquençage du génome humain est très généralement présentée comme la deuxième source d'améliorations futures du pouvoir de guérir. De fait, l'élucidation des mécanismes pathogéniques, qui bénéficiera de la connaissance des gènes et de l'accès aux protéines qu'ils codent, conduira sans doute à des développements significatifs. Si, dans le passé, beaucoup des progrès thérapeutiques majeurs ont été accomplis sans connaissance réelle du mécanisme d'action des médicaments identifiés (pensons à l'aspirine, à la digitaline et aux fibrates), les problèmes qui restent à résoudre aujourd'hui sont souvent d'une complexité telle qu'ils gagneront à être mieux compris pour que l'on puisse progresser. Le cheminement de la recherche du médicament grâce à la « génomique » est souvent présenté de façon linéaire : découverte du mécanisme des maladies, identification de cibles et, grâce à leur utilisation, sélection de molécules actives par criblage à haut débit ou conception assistée par ordinateur. Il s'agit ici de synthétiser des médicaments stéréospécifiques de la cible dont la structure tridimensionnelle a été déterminée. Quoique les exemples réels du succès de ces démarches soient encore très peu nombreux, ils existent néanmoins,

confirmant qu'on n'est pas en ce domaine totalement dans l'illusion. Cependant, il faut à l'évidence se garder d'un enthousiasme déraisonnable. Cela fait vingt ans qu'ont été identifiés les oncogènes, de bonnes cibles théoriques du traitement anticancéreux. Pourtant, ce n'est que tout récemment que sont apparus des traitements s'appuyant sur leur reconnaissance, tel qu'un inhibiteur de protéine kinase dans la leucémie myélocyte chronique [1] et l'acide rétinolique dans certaines formes de leucémies à promyélocytes [2]. La structure de l'hémoglobine a été établie il y a près de quarante ans, et les gènes des globines, de petite taille, sont parmi les premiers à avoir été isolés. Il n'empêche que les progrès réalisés dans le traitement de différentes maladies moléculaires de l'hémoglobine ne sont pas vraiment spectaculaires.

Peut-être la découverte que la préséniline 1, mutée dans des formes familiales de maladies d'Alzheimer, est une γ -sécrétase [3] permettra-t-elle le développement d'inhibiteurs spécifiques, mais cela reste à prouver. Quant aux conséquences thérapeutiques de l'identification des gènes de susceptibilité aux cancers du sein (*BRCA1*, *BRCA2*) ou du côlon (*APC*, gènes de réparation des mésappariements de l'ADN), elles restent aujourd'hui bien incertaines.

La personnalisation thérapeutique à laquelle aspire la méthode « pharmacogénomique » est certainement justifiée s'il s'agit d'étudier très rapidement, chez un individu, grâce à l'utilisation de puces à ADN [4], des marqueurs connus de susceptibilité aux effets bénéfiques ou maléfiques de produits médicamenteux. Quant à la vision selon laquelle on pourrait en arriver à établir une relation entre un profil génétique plus ou moins anonyme des malades et le traitement optimal de leur maladie, elle reste à ce jour non validée et poserait de toute façon d'énormes problèmes techniques et économiques [5]. Cela dit, les programmes génomes permettent également d'accéder plus facilement à deux autres types de traitement, les protéines recombinantes et la thérapie génique.

Quand on sait qu'aujourd'hui les protéines recombinantes représentent environ 30% du marché des produits

médicamenteux utilisés à l'hôpital, on peut faire l'hypothèse selon laquelle l'inventaire des gènes humains et l'étude de leurs fonctions aboutira à la mise à disposition des thérapeutes de nouveaux produits. Ceux-ci pourront d'ailleurs être administrés, soit sous la forme des protéines elles-mêmes, soit sous celle de thérapie génique [6]. Enfin, l'espoir d'une microchirurgie réparatrice des mutations géniques elles-mêmes, illusoire il y a encore peu, est maintenant fondé avec les premiers essais expérimentaux de chiméroplastie [6, 7].

La greffe d'organes et la thérapie cellulaire ont fait la preuve de leur efficacité dans un nombre croissant d'affections. Leur diffusion est limitée par la disponibilité des greffons et par les phénomènes d'incompatibilité tissulaire. C'est la raison pour laquelle les perspectives offertes par l'utilisation des cellules souches, qu'elles soient embryonnaires ou adultes, semblent réelles [8].

Aujourd'hui, les recherches en ce domaine se développent dans trois directions. La première est celle d'utilisation de cellules souches embryonnaires autologues prélevées sur des embryons clonés. La seconde repose sur des banques de cellules souches embryonnaires isolées à partir d'embryons surnuméraires, ou bien sur leur modification génétique afin d'en promouvoir la tolérance immunologique. Enfin, des résultats en cascade témoignent depuis deux ans de ce que des cellules souches existent dans un nombre croissant d'organes adultes, y compris le cerveau, et qu'il est possible de moduler bien au-delà de tout ce qui était envisagé auparavant leur différenciation. Pour que cet ensemble, souvent désigné sous le nom « médecine régénératrice », aboutisse, de très importants obstacles techniques restent néanmoins à surmonter, sans aborder ici les interrogations éthiques. Il faut apprendre à stimuler considérablement la prolifération de ces cellules, souvent disponibles en quantité limitée, et leur différenciation doit être bien mieux maîtrisée qu'elle ne l'est aujourd'hui. La découverte grâce au programme génome humain de nouveaux facteurs de croissance devrait faciliter ces tâches. De plus, des méthodes éprouvées doivent être mises en place pour éliminer du greffon cellu-

laire les cellules plus ou moins indifférenciées à potentiel oncogénique.

Malgré leur caractère spectaculaire et leur puissance intrinsèque, la robotique, la génomique et la biologie cellulaire ne peuvent résumer l'effort nécessaire pour mieux soigner nos concitoyens. Après tout, aucune de ces méthodes n'aurait été suffisante pour découvrir que la cause favorisante réelle de la plupart des ulcères gastroduodénaux est *Helicobacter pylori*, ce qui est à la base d'une nouvelle révolution dans la thérapeutique de la maladie ulcéreuse. C'est dire que dans l'avenir, une approche épidémiologique, physiopathologique et clinique des maladies restera totalement indispensable au progrès médical.

En résumé, plusieurs qualités semblent nécessaires pour mieux soigner demain : technicité, évidemment ; lucidité, afin de bien distinguer ce qui dans le progrès promis relève de la promotion publicitaire ou de la prévision réaliste ; solidarité, enfin et surtout, puisque l'on sait qu'après tout, ce ne sont pas les médecins et la médecine qui constituent les paramètres principaux de la santé ■

RÉFÉRENCES

1. Goldman JM. Tyrosine-kinase inhibition in treatment of chronic myeloid leukemia. *Lancet* 2000; 342: 1031-2.
2. Degos L, Castaigne S, Fenaux P, Daniel MT, Chomienne C. Le traitement des leucémies aiguës à promyélocytes par l'acide tout-*trans* rétinolique. *Med Sci* 1991; 7: 460-4.
3. Li YM, Xu M, Lai MT, et al. Photoactivated γ -secretase inhibitors directed to the active site covalently label presenilin 1. *Nature* 2000; 405: 689-94.
4. Lee P, Hudson TY. La puce à ADN en médecine et en science. *Med Sci* 2000; 16: 43-9.
5. Holtzman NA, Marteau TM. Will genetics revolutionize medicine? *Lancet* 2000; 343: 141-4.
6. Kahn A. Dix ans de thérapie génique: déceptions et espoirs *Biofutur* 2000; 202: 16-20.
7. Ye S, Cole-Strauss A, Frank B, Kmiec E. Targeted gene correction: a new strategy for molecular medicine. *Mol Med Today* 1998; 4: 431-7.
8. Weissmann I. Translating stem and progenitor cell biology to the clinic: barriers and opportunities. *Science* 2000; 287: 1442-6.