

Du 25 au 28 octobre 1989 s'est tenu à Paris le colloque « Patrimoine génétique et droits de l'humanité ». Placé sous le haut patronage du Président de la République, cette réunion a été organisée par Madame Nadine Forest, Président de l'Université Jussieu Paris VII, Monsieur Jean-Pierre Faye, Président de l'Université européenne de la recherche, Monsieur François Gros, membre de l'Institut et professeur au Collège de France, et la commission des Communautés européennes, DG XII/Science. Monsieur Gérard Huber a assuré la coordination des travaux du colloque. Durant deux journées pleines, 250 participants, répartis en 13 ateliers dont nous donnons page suivante la liste, et les coordinateurs ont réfléchi sur différents thèmes abordant sous ses aspects variés les conséquences sur l'homme et la société de la révolution biotechnologique que nous vivons à l'heure actuelle. Nous publions ici, après une définition par François Gros des enjeux du colloque et une réflexion par Gérard Huber sur son bilan, les rapports généraux présentés le

La biologie, l'homme et la société

**François Gros
Gérard Huber
Axel Kahn
Marc Augé
Pascale Briand
Marc Peschanski**

troisième jour par Axel Kahn (ateliers centraux) et Marc Augé (ateliers transversaux). Ces textes sont extraits d'un livre blanc édité par l'association Descartes et consacré aux travaux du colloque. En complément et illustration des problèmes discutés au cours du colloque « Patrimoine génétique et droits de l'humanité », nous présentons un dossier sur les perspectives actuelles de la thérapie génique, par Axel Kahn et Pascale Briand, et une discussion, par Marc Peschanski, d'un avis récent du Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé concernant la greffe de cellules dans le cerveau. Afin que les discussions sur les procréations médicalement assistées et le statut de l'embryon humain apparaissent moins abstraites, nous présentons aussi différents documents photographiques provenant du centre de PMA Baudeloque-Saint Vincent de Paul (Paris 14^e) et issus des travaux de madame Arlette Guichard, chargée de recherche au Cnrs (Inserm U. 166) et de monsieur Pierre Boyer, assistant des hôpitaux.*

* Livre blanc des recommandations du colloque « Patrimoine et droits de l'humanité ». Association Descartes éd., Paris, 1989. 1, rue Descartes, 75005 Paris, France.

Recherche, Europe 1990

François Gros,
Gérard Huber

Le colloque « Patrimoine génétique et droits de l'humanité » qui s'est déroulé les 25-28 octobre 1989 a montré que les chercheurs des sciences de la vie et des sciences de l'homme sont, avec les médecins, les juristes, les philosophes et les décideurs, engagés, en Europe, dans l'explicitation des fondements de l'autonomie de leur pensée éthique.

1. Il n'est pas inutile de rappeler comment un tel rendez-vous a pu avoir lieu. En effet, habituellement, il naît au sein de grands organismes, lesquels mobilisent leurs chercheurs et leurs réseaux. Dans ce cas précis, il en a été tout autrement. La Direction générale de la recherche en Europe (DG XII) a accepté de soutenir scientifiquement et financièrement le projet que nous lui avons présenté et qui consistait, en rapprochant la Recherche et l'Université dans l'indépendance de leur appartenance institutionnelle, à brasser des hommes et des idées qui portent sur le domaine des interactions entre la biologie humaine et végétale notamment et la société.

C'était une façon de concrétiser la mission de l'Europe dont le Président de la République, François Mitterrand, a récemment rappelé qu'elle était de proposer au monde une référence utile dans le domaine de la pratique culturelle des sciences et des techniques.

2. Si l'idée de ce colloque a germé en France, c'est que ce pays joue un rôle particulier en Europe dans le champ de ce qu'il est convenu d'appeler la « bioéthique ». En effet, depuis les lois Neuwirth (1963) et Veil (1975) autorisant successivement la diffusion de la contraception et l'inter-

ruption de grossesse, se sont succédé d'autres faits marquants : la « loi Caillavet » (1976) autorisant le prélèvement d'organes, le décret instituant le Comité Consultatif National d'Éthique (1983), qui suivit de près la naissance du premier enfant procréé à l'aide d'une fécondation *in vitro* (1982), le moratoire du Comité Consultatif National d'Éthique sur le diagnostic au niveau de l'œuf et la recherche sur l'embryon (1986-1989), enfin le vote de la loi du 20 décembre 1988 sur la protection des personnes qui se prêtent à l'expérimentation humaine et la proposition d'un avant-projet de loi « Sciences de la Vie et Droits de l'Homme ».

3. C'est également en France que la conscience d'une menace qui pèse sur l'essor du génie génétique est la plus claire, comme l'a montré récemment l'appel de Jean Dausset, François Gros et François Jacob pour s'opposer au projet de moratoire contre l'utilisation du génie génétique qui était présenté le 8 juin 1989 au Conseil des ministres de l'Environnement à Bruxelles.

4. Au-delà des recommandations du Colloque qui sont présentées dans un livre blanc disponible auprès de l'Association Descartes et qui sont largement explicitées dans les articles qui suivent, il convient de faire le point sur l'actualité du débat entre la science et la société.

Le développement parallèle de courants passionnels pro- et antiscience, de la xénophobie, et d'une certaine indisponibilité des populations pour apprendre, fait que ce débat risque d'être actuellement surdéterminé par des interprétations *a priori* et des anathèmes opposant différents acteurs de la réalité scientifique, civile, politique et industrielle observés sur la scène par des citoyens ballottés de-ci, de-là. C'est donc le sens éthique de la valeur d'intervention de la biologie et du génie génétique dans le corps et dans la cité qu'il faut expliciter à l'avenir. Mais cela ne se fera pas sans construire avec les gens (dont nous sommes tous) de nouveaux liens sociaux exigés par les nouvelles situations biomédicales et bâtis sur le respect de la dignité humaine. Telle est, nous semble-t-il, la prochaine étape de l'approfondissement de la notion de responsabilité scientifique ■

ATELIERS DU COLLOQUE

Ateliers centraux

La recherche sur le génome et ses implications, G. Bernardi ;
Génétique moléculaire du cerveau, J. Lallet ;

La médecine de demain : prédiction et dépistage, J.-F. Bach, E. Papiernik ;

Procréations médicalement assistées, J. Testart, L. Gavarini ;
Ressources génétiques végétales, M. Caboche ;

Processus psychiques dans la transmission de la vie, G. Huber ;

Génome humain et devoirs de l'humanité, M.-A. Hermitte ;

Interface entre les scientifiques et les décideurs, J.-P. Hermelin ;

Ateliers transversaux

Mutation de la communication scientifique, B. Jordan ;

Aspects épistémologiques : idées reçues, modèles et interprétations, A. Danchin ;

Aspects éthiques de la recherche sur le vivant et de ses applications, J. Robin ;

La philosophie du vivant humain, J.-P. Faye ;

Les biotechnologies : base d'un partenariat Nord/Sud, M. Chopplet.

Patrimoine génétique et droits de l'humanité : les enjeux d'un colloque François Gros

Quelles conséquences les recherches génétiques auront-elles ou pourront-elles avoir sur la condition biologique, médicale, écologique et par conséquent culturelle de l'humanité tout entière ? Tel a été l'objet du nouveau rendez-vous international qu'a représenté le colloque « Patri-

moine Génétique et Droits de l'Humanité ».

Cette question est au centre des intérêts de Monsieur François Mitterrand, Président de la République, du gouvernement français, et notamment du Ministre de la Recherche et de la Technologie, de la direction des Communautés européennes et de l'Unesco.

Trois remarques éclairent l'actualité des conclusions de ce colloque.

- Depuis l'apparition du génie génétique, on est en mesure d'analyser le génome comme le chimiste le ferait d'une molécule. On peut en lire le message crypté, en prévoir les conséquences physiologiques. En outre, l'homme est devenu capable de réarranger les gènes de toutes les espèces comme de la sienne propre. Aujourd'hui, il est possible de modifier beaucoup plus efficacement et plus profondément que par les techniques de croisement conventionnelles les propriétés des bactéries, des plantes et des animaux. Une révolution biotechnologique assortie de puissantes transformations de nos habitudes alimentaires et médicales, mais aussi de l'ensemble des ressources vivantes se prépare sous nos yeux. Comment le siècle à venir la vivra-t-il ? Sur un tout autre plan, le biologiste sait découvrir les clefs de certaines maladies héréditaires les plus complexes et déceler les prémices d'une maladie génétique au cours de la grossesse avec une extrême précision. Demain, il sera possible, en s'inspirant des travaux sur la transgénèse expérimentale somatique, d'apporter peut-être un remède au *fatum* biologique par une thérapie génétique. Parallèlement, la médecine a réalisé les progrès que l'on sait dans le domaine de la procréation ; mais ici, on est en droit de se demander s'il n'y aura pas convergence de la génétique moléculaire et de la procréation médicalement assistée... l'homme s'engagerait délibérément dans une nouvelle phase d'eugénisme, d'apparence débonnaire, voire démocratique, empreinte d'intention thérapeutique mais pouvant rapidement apparaître comme une version nouvelle et améliorée d'une idéologie totalitaire et normalisatrice.

- La bioéthique est devenue un

réflexe anthropocentrique. Il n'est pas toujours aisé de discerner ce qu'il recouvre désormais. D'ailleurs, paradoxalement, en voulant protéger la société contre le « tout-biologique », la bioéthique érige souvent ce « tout-biologique » à l'état de référence première, aux dépens de la référence morale individuelle. Parce qu'on énonce les termes d'une situation et qu'on les analyse pour en apprécier les conséquences sociales, n'est-on pas souvent accusé d'apporter prétextes et justifications à la dite situation ? A d'autres moments, on confondra bioéthique et écologie, celle-ci tentant de s'appuyer sur une éthique collective dont les fondements sont encore à trouver.

Dans ce cheminement complexe des idées, il n'est pas sûr que l'individu y trouve son compte et que l'on respecte le principe philosophique de l'indivisibilité du corps et de l'esprit. Attention aux généralisations brillantes, mais hâtives ; attention aux amalgames simplificateurs.

- Compte tenu des nouvelles définitions qu'apporte la biologie à propos de l'espèce humaine et de l'éclatement du principe de ressources naturelles ; compte tenu d'un certain ébranlement des notions de parentalité, mais aussi d'individualité, lié aux progrès des techniques de procréation *in vitro*, le législateur et une partie du public peuvent être amenés à penser qu'il faut s'attendre à un bouleversement des droits de l'homme. D'autres, en revanche, sont d'avis que définir un cadre législatif à certaines recherches ou certaines pratiques issues des biotechnologies ou de la biomédecine ne consisterait qu'à figer l'évolution des sciences biologiques ; ou bien encore que ce serait là faire de la dimension biologique un référentiel social par trop appuyé. A quoi le législateur pourrait répliquer qu'il s'agit de protéger l'individu plus encore que la collectivité et que l'urgence se mesure à l'aune des menaces pouvant peser sur l'individu quant à sa liberté.

On le voit, un colloque comme celui dont nous parlons prend part au débat qui s'ouvre entre la science et la société. Il contribue à mettre en place de nouveaux moyens de communication — et d'éducation —, expliquant mieux qu'on ne l'a fait

jusqu'ici cette formidable science en train de se constituer ; il met en garde le scientifique devant l'éventualité suivante : ce qui à ses yeux devrait susciter l'espoir et garantir un avenir meilleur peut n'engendrer qu'incompréhension, malaise ou rejet délibéré, s'il ne se met pas à l'écoute du vaste mouvement d'interrogation qui traverse actuellement le monde.

Je suis, pour ma part, confiant que le biologiste, souvent placé malgré lui au-devant de la scène, sera de moins en moins extérieur à la réalité qu'il va être appelé à modifier désormais et non plus à décrire. Son rôle, son interventionnisme dans la vie des gènes, prendra ainsi de plus en plus d'importance en tant que facteur épigénétique ■

Réflexions sur le bilan du colloque

Gérard Huber

La réflexion collective qui s'est développée entre chercheurs des sciences de la vie, chercheurs des sciences de l'homme et de la société et décideurs au sein du colloque est un événement sociétal nouveau qui a montré qu'il leur est possible, aujourd'hui, de bâtir des énoncés communs, lorsqu'ils veulent clarifier les droits et les devoirs de l'humanité, à une époque où les sciences et les techniques laissent entrevoir de nouvelles modifications sur les espèces.

Loin de se restreindre à un constat scientifique ou de s'illusionner sur les vertus d'une déclaration, la pensée plurielle des 250 intervenants s'est donnée pour objectif de dégager le sens éthique de la valeur d'intervention qui caractérise la biologie contemporaine, et d'aider aux décisions dans le domaine des réglementations des diverses applications biomédicales et bio-environnementales. Tout en faisant évoluer la conscience de la responsabilité scientifique des participants, elle a respecté les convictions propres de chacun, intégré les différences de cultures et de

nationalités, accepté la séparation de fait qui structure la condition existentielle des êtres humains, dès lors que ceux-ci sont confrontés aux modifications de la représentation intime de la vie, de la mort, du monde et de la nature imposées par le développement de la science. Les recommandations issues de ce colloque peuvent servir de repères pour la communauté européenne des chercheurs, à un moment où le Parlement Européen souhaite une approche globale du projet de la carte génétique et des séquences complètes du génome humain, intégrant les aspects éthiques, sociaux et légaux.

Elles précisent les bases d'un partenariat Nord-Sud qui s'appuie sur le transfert des biotechnologies.

Elles ont été formulées pour offrir un cadre à l'utilisation de la connaissance bioscientifique, ce qui est une des conditions de sa transmission et de sa sauvegarde.

Le bilan du colloque, tel qu'il apparaît à la lecture des diverses recommandations, ne peut manquer de frapper par l'intention d'authenticité qui s'en dégage.

Nous employons ce mot au sens où Claude Lévi-Strauss évoquait « cette relation directe et globale qui caractérisait les sociétés de l'homme primitif, structurée par une appréhension concrète d'un sujet par un autre » (*Anthropologie structurale*, p. 400).

Cela est d'autant plus remarquable que le colloque portait sur les multiples artefacts de la science, de la médecine et de l'environnement, autant d'intermédiaires essentiels des sociétés de l'homme moderne qui imposent un détour de plus en plus complexe aux représentations symboliques et sociales.

Si nous poursuivons la référence anthropologique, nous constatons que plusieurs niveaux d'authenticité ont été mis en évidence :

- le champ des techniciens de la biologie, des praticiens de la médecine et de la psychanalyse, traversé par des discours et des prises de parole qui tentent de rendre compte des nombreux paradoxes vécus ;
- le champ des « végétalistes », des usagers de l'agriculture et de ses produits, du partenariat avec les pays en voie de développement, hanté par la



Sexualité ! (Paul Blanca 1987, Art unlimited, Amsterdam).

crainte que l'écoute fasse défaut ;

- le champ du droit, qui offre le spectacle d'une certaine inhibition de la faculté d'inventer de nouvelles catégories juridiques sans lesquelles, au demeurant, la société ne progressera pas ;

- le champ des responsables des institutions de recherche, des décideurs, des représentants du peuple, et du public, attiré par un vrai parler-ensemble de questions qui suscitent hésitations et doutes.

Contrairement aux idées reçues, nous pensons que l'ensemble des motivations et représentations ainsi associées se définit désormais par une densité psychologique nouvelle et par les nombreuses transactions d'un « agir communicationnel » (au sens du philosophe Habermas) qui donne forme à la pulsion de savoir. En ce sens, notre société, dominée par l'idéal de la connaissance et de la transparence, sort de l'alternative posée par Claude Lévi-Strauss entre société authentique et société inauthentique.

C'est ce qui explique que des chercheurs d'horizons divers n'ont pas hésité à mettre en perspective le découpage des légitimités dominantes et à accomplir des franchissements de problématiques lesquels, pour être incertains, n'en sont pas moins des pas en avant.

Ainsi se sont succédé :

- l'appel à des réglementations urgentes (ex. : sur les empreintes génétiques et les diagnostics prénatals) ;
- l'interpellation des accords internationaux (ex. : sur la Convention européenne des Droits de l'Homme, et retour au « Code de Nuremberg »).
- la stimulation de la jurisprudence ;
- la demande d'élaboration des codes de bonne conduite (ex. : sur les pratiques du diagnostic prénatal) ;
- l'intention d'organiser un débat de société (ex. : sur la procréation médicalement assistée).

A présent, c'est aux institutions nationales, européennes et internationales d'intégrer, relayer et faire

aboutir les propositions qui relèvent de leur champ de décision, si elles les jugent légitimes, de faciliter le montage organisationnel et financier de projets interdisciplinaires, inter-institutionnels et inter-étatiques.

Naturellement, il ne suffit pas d'afficher une volonté ni d'étayer des dossiers pour que soient prises les initiatives qui s'imposent. Mais aujourd'hui la géométrie Ouest/Est et Nord/Sud du monde semble être une scène où s'élaborent la cessation de la guerre et le déploiement des libertés. Pourquoi ne serait-elle pas également le lieu de naissance d'un nouveau type d'une individualité qui échapperait à son carcan étatique en s'appuyant sur les forces de réparation et de pré-régulation qui s'expriment dans les multiples souhaits de protéger les patrimoines de la santé et de la nature, à un moment où ceux-ci se présentent comme des objets perdus ■

Rapport général des ateliers centraux

Axel Kahn

Ce colloque sur le « Patrimoine Génétique et les Droits de l'Humanité » a réuni pendant deux jours des généticiens moléculaires, des médecins, pédiatres et spécialistes de la fécondation, des psychanalystes, des philosophes, des juristes, des représentants du peuple, des « décideurs » et des journalistes. Naturellement, une telle réunion n'avait guère pour objet et pour espoir de parvenir à un consensus ; de fait, elle n'y est pas parvenue. Au moins, comme le disent les psychanalystes, a-t-elle permis souvent de construire les conflits latents ou patents entre les partenaires de ce forum et de les énoncer de façon pluridisciplinaire. Il a été aussi possible, grâce au dialogue engagé, de parvenir à certains constats d'accords débouchant sur des propositions de résolutions. Il me sera impossible dans ce rapport de rendre compte complètement du foisonnement d'idées et d'analyses exprimées durant ces deux journées ;

au moins m'efforcerais-je d'en saisir les lignes directrices. Ne pouvant non plus citer tous les intervenants, je n'en citerai aucun. Je sollicite par avance l'indulgence des participants à ce colloque pour les insuffisances éventuelles dans l'énoncé ou le rendu de la subtilité de leurs interventions et analyses, insuffisances qui ne procéderaient que d'impératifs techniques inhérents à ce type de rapport global nécessairement réducteur.

Ce rapport s'articulera autour d'éléments de réponses apportés aux questions suivantes :

Que sait-on, que peut-on faire dans le domaine de la biologie moléculaire et cellulaire, de la procréatique, de l'embryologie et des rapports de l'homme à son environnement végétal ?

Quelles sont les justifications avancées pour le faire ?

Quels sont les problèmes éthiques et de société soulevés par ces nouvelles possibilités des biosciences ?

Quels sont les droits et les devoirs des biotechniciens et des médecins par rapport à la société ? Ne s'arrogent-ils pas ou, au moins, ne disposent-ils pas *de facto* d'un pouvoir exorbitant ?

Faut-il légiférer, à quelle vitesse, dans quelle limite ?

Que sait-on, que peut-on faire ?

La technologie des recombinants d'ADN et le génie génétique. Les méthodes existent aujourd'hui pour isoler n'importe lequel des 50 000 ou 100 000 gènes qui sont les supports de tous les caractères héréditaires des mammifères, et notamment de l'homme. A ce jour, un bon millier de ces gènes ont été caractérisés ; ce nombre croît de manière pratiquement exponentielle.

Le plus souvent, les chercheurs peuvent parvenir à déduire, à partir de sa structure, la nature du caractère héréditaire pour lequel code le gène étudié.

Ces gènes peuvent être transférés dans d'autres organismes, qu'il s'agisse de bactéries, de levures, de plantes, d'animaux... ou d'hommes. Une telle opération permet d'analyser l'expression chez ces organismes du caractère héréditaire supplémentaire dont le gène transféré est le

support.

Cette opération de transfert de gène aboutit en réalité à la création de nouveaux êtres vivants dont le patrimoine génétique s'est enrichi d'un caractère héréditaire supplémentaire. Parfois il est également possible, au lieu d'ajouter une information génétique, d'en supprimer une qui appartenait auparavant à l'organisme ainsi modifié. De telles opérations sont réalisées dans plusieurs buts :

- la production de substances d'intérêt biologique, médicaments ou vaccins ;

- la production de modèles supposés de maladies humaines chez l'animal de laboratoire ; de tels modèles permettent d'étudier le mécanisme de certaines affections et de tester les traitements proposés pour s'y opposer ;

- le traitement des maladies génétiques, qui constituent un but à plus long terme.

L'analyse de l'intégrité et de l'organisation dans des conditions normales et pathologiques des gènes humains qui ont déjà été caractérisés est maintenant aisément accessible, que ce soit avant ou après la naissance. Cela permet de diagnostiquer avec certitude des maladies lorsqu'elles sont provoquées par l'anomalie de fonctionnement d'un seul gène ; dans d'autres cas, ces techniques permettent de détecter la prédisposition à certaines affections.

Des projets immenses sont à l'heure actuelle engagés pour parvenir à une connaissance complète du génome humain qui comporte trois milliards de paires de base. Cet objectif comporte l'établissement d'une carte de ce génome, c'est-à-dire la localisation d'une série de bornes facilement repérables et régulièrement réparties tout au long de l'ADN au niveau de tous les chromosomes. L'intérêt de cette stratégie est de pouvoir ensuite partir d'une zone connue pour rechercher, à proximité relative, les gènes inconnus dont les anomalies de fonctionnement pourraient être à l'origine d'une maladie. Une autre approche, également engagée, est d'établir l'enchaînement complet des nucléotides qui constituent l'ADN. Ce séquençage du génome humain pose de très difficiles problèmes logistiques, nécessite la mise en

œuvre de moyens considérables et l'engagement de très importantes sommes d'argent. En ce sens, certains généticiens moléculaires s'interrogent sur l'opportunité d'engager immédiatement cette étude au lieu de consacrer tout ou partie des sommes prévues pour ce projet à l'établissement le plus rapide possible de la carte du génome, ainsi qu'à la détection et à la caractérisation des gènes réellement impliqués dans des maladies. En revanche, une telle connaissance de la séquence du génome humain ne pose aucun problème éthique particulier : il s'agira en effet d'une séquence moyenne tirée de fragments d'ADN appartenant à de nombreux individus. De plus, quand bien même cette séquence serait obtenue à partir de l'ADN d'une seule personne, elle n'est pas traductible en connaissances particulières sur le comportement et le destin de cet individu. L'unicité physiologique, psychologique et comportementale de l'homme est le résultat d'une interaction tellement complexe entre tous ces gènes et les facteurs de l'environnement qu'elle ne peut en aucun cas être définie par un déterminisme mécanique et réductionniste.

L'évidence que chaque être est unique trouve sa traduction dans ce que l'on appelle les empreintes génétiques, c'est-à-dire des caractéristiques physiques de l'ADN qui permettent pratiquement d'obtenir autant de diagrammes possibles qu'il existe d'hommes sur la terre. A noter que cette technique n'étudie en rien les gènes, et donc les caractères héréditaires ; elle n'est qu'une méthode extrêmement puissante d'identification.

La biologie cellulaire et les greffes. Plusieurs centaines de maladies neurologiques sont maintenant connues ; un grand nombre d'entre elles comporte une composante génétique plus ou moins nette, par exemple la schizophrénie ou la psychose maniaco-dépressive. Cependant cette composante n'est que l'un des éléments pouvant conduire à des désordres psychiques, les facteurs liés à l'environnement étant tout à fait essentiels : milieu familial, hasard des conflits vécus, etc.

Dans un assez grand nombre de

maladies, les cellules dont la dégénérescence peut être à l'origine de l'apparition et de l'aggravation des symptômes ont été identifiées. Tel est le cas de la maladie de Parkinson, de la démence présénile d'Alzheimer, de la maladie de Huntington, etc.

Plusieurs facteurs de croissance jouant un rôle trophique essentiel à la survie des neurones ont également été caractérisés. Ils se révèlent parfois, sur l'animal d'expérience, utiles pour freiner ou stopper la mort cellulaire dans certaines maladies dégénératives ou pour accélérer la récupération cérébrale à la suite d'accidents tels des traumatismes ou des troubles d'origine vasculaire. L'utilisation de tels facteurs pour ralentir les phénomènes cérébraux de la sénescence, dans la situation normale ou dans la maladie d'Alzheimer, peut être envisagée.

Les techniques des recombinants d'ADN ont permis d'isoler un grand nombre de gènes codant pour des neuropeptides et pour des récepteurs ou canaux intervenant dans le contrôle de la fonction des cellules nerveuses. Ces découvertes autorisent la réalisation d'une « micropharmacologie », c'est-à-dire la caractérisation de substances agonistes ou antagonistes très spécifiques des différents membres de familles moléculaires.

Il est possible d'envisager, pour améliorer certaines maladies neurologiques évoquées plus haut, de réaliser des greffes de cellules compensant la perte de certains neurones. Des essais ont d'ailleurs, dans certains pays, été d'ores et déjà entrepris chez l'homme, chez des malades atteints de la maladie de Parkinson. Les cellules greffées dans le cerveau doivent le plus souvent être d'origine foetale pour pouvoir s'y établir. L'on peut envisager, dans l'avenir, l'utilisation de cellules nerveuses ou neuroendocriniennes cultivées *in vitro*. L'on peut également concevoir qu'il pourrait être possible de s'opposer à des maladies dégénératives en implantant dans le cerveau des cellules cultivées et génétiquement modifiées, sécrétant en grande quantité un facteur trophique destiné à améliorer la survie neuronale.

Les greffes d'organes sont de jour en jour plus nombreuses à être de plus en plus souvent pratiquées et à don-

ner de bons résultats : après les greffes de reins, les greffes de cœur et les greffes de foie sont entrées dans une pratique médicale courante. La greffe de moelle est de plus en plus souvent proposée pour soigner des déficiences immunitaires, des leucémies ou des aplasies de la moelle osseuse. Les greffes du bloc cœur-poumon et les greffes de pancréas, quoique restant encore relativement rares, sont sorties du cadre des pratiques exceptionnelles. Dans la mesure où les greffes sont proposées pour des maladies pour lesquelles n'existent pas encore d'autres traitements, et où la fréquence de leur succès est devenue importante, la liste d'attente de malades à greffer et par conséquent la demande d'organes continuent de croître vivement.

La procréatique. Il existe à l'heure actuelle une très grande variété de méthodes de procréation médicalement assistée (PMA) dont les bases sont la fécondation *in vitro* et l'insémination artificielle avec sperme de donneur. Toutes les combinaisons possibles entre ces techniques et le développement de l'embryon chez la mère naturelle ou chez une autre femme ont été réalisées. Le développement de techniques de PMA comporte l'utilisation de plus en plus fréquente de l'hyperstimulation ovarienne et exige la conservation par congélation des embryons issus des fécondations *in vitro*. Les banques du sperme sont organisées pour répondre à la demande de certaines de ces PMA.

Sur des modèles d'embryons végétaux, le clonage est une technique largement utilisée : il s'agit de dissocier les cellules constituant un embryon précoce, cellules à partir desquelles seront régénérés des embryons tous identiques. Chez l'animal, la technique est beaucoup plus difficile, mais de premiers et rares succès ont été rapportés chez la souris et, avec des variantes techniques, chez des animaux d'élevage.

Rapports de l'homme avec son environnement végétal. Depuis plus de huit mille ans que l'homme est devenu agriculteur, on a assisté de manière continue à la sélection d'espèces végétales d'intérêt agricole,

tout cela engendrant une véritable symbiose entre l'homme et son environnement de plantes domestiquées : ces plantes n'existent que par l'homme, alors que ce dernier ne survit que grâce à elles. Certaines civilisations ont été particulièrement définies par des caractéristiques de leur environnement végétal : la civilisation du riz, la civilisation du blé, la civilisation du manioc. Le changement de ces cultures traditionnelles, par désertification aussi bien que par introduction de nouvelles cultures obéissant au besoin des échanges économiques Nord-Sud, comporte donc un très fort élément de dissolution culturelle.

La sélection végétale pour des caractères agronomiques de plus en plus favorables s'accompagne presque inéluctablement de la perte de certains caractères qui peuvent se révéler, dans certaines conditions, très avantageux. C'est ainsi que lors de la récente destruction aux États-Unis de nombreuses espèces cultivées de haricot par une peste (un champignon), des recherches ont démontré que seule une variété non cultivée et ancestrale comportait une résistance naturelle au champignon. Il y a donc une nécessité absolue à préserver la diversité génétique de l'environnement végétal, celle-ci étant une garantie de non-disparition de caractères qui peuvent se révéler salvateurs dans l'avenir. La FAO, organisation internationale s'occupant des questions de sous-nutrition et d'agriculture, a déjà adopté une charte définissant les droits des agriculteurs traditionnels établis dans les régions sources principales de la diversité génétique du monde végétal. Ces premières mesures doivent être étendues et généralisées par :

- l'adoption d'une charte internationale de préservation de la diversité génétique des plantes ;
- la création d'observatoires chargés de faire l'inventaire de cette diversité et de conservatoires, in situ (dans les régions d'origine des végétaux) et ex situ permettant la protection d'écosystèmes végétaux menacés ;
- la réalisation d'expériences chargées d'analyser l'évolution spontanée de tels écosystèmes après des agressions diverses, tels des incendies.

Une telle « expérience » — grandeur nature — se déroule actuellement

dans le parc national de Yellowstone aux États-Unis.

Par ailleurs, les recherches sur l'existence — et, le cas échéant, la fréquence — d'une transmission horizontale, interspécifique des caractères génétiques, sont rendues d'une particulière actualité par le développement des techniques de recombinaison d'ADN et la création de plantes transgéniques.

Les justifications des biotechniciens et des médecins pour agir ?

Les maladies génétiques. Les maladies génétiques monogéniques, c'est-à-dire expliquées par l'anomalie de fonctionnement d'un seul gène, sont, collectivement, extraordinairement fréquentes ; elles frappent probablement plusieurs centaines de millions d'individus dans le monde et constituent par conséquent le plus important groupe de maladies chez l'homme. Parmi ces maladies citons, particulièrement dans les pays du Sud, toutes les affections de l'hémoglobine. Dans les pays du Nord, les plus fréquentes de ces affections sont la mucoviscidose, l'hémophilie, les myopathies, la chorée de Huntington, la polykystose rénale familiale, etc.

Beaucoup de ces affections sont extrêmement graves, et aboutissent à la mort des sujets atteints avant l'âge adulte, souvent dans des tableaux de souffrance extrême. Comment pourrait-il exister une quelconque loi, humaine ou divine, qui excluerait de toutes tentatives de traitement ces millions d'hommes malades ?

D'autres maladies comportent une composante génétique très nette, mais semblent déterminées par l'interaction entre plusieurs gènes et, souvent, l'environnement (psychologique, alimentaire, social, etc.). Dans certains cas, tel par exemple l'athérome, l'hypertension artérielle, voire certaines maladies mentales, on peut envisager, si une prédisposition à contracter l'affection a été détectée, des mesures préventives destinées à éviter que cette prédisposition ne se transforme en maladie avérée. Ce peuvent être, dans le cas d'une prédisposition à l'athérome, des précautions alimentaires particulières.

Les maladies dégénératives cérébrales, les accidents cérébraux. La découverte qu'il est possible de retarder la dégénérescence de certaines cellules, de favoriser leur récupération après certains accidents, voire de les remplacer dans certains cas particuliers, incite les neurologues à explorer la voie des implantations intracérébrales de cellules.

Les greffes. Comme je l'ai rapporté plus haut, les greffes ont un pourcentage de succès croissant et sont le plus souvent proposées en l'absence totale d'alternative thérapeutique. S'il n'y a pas d'autres moyens, peu de médecins hésiteront longtemps à transformer un quadragénaire cardiaque, suffoquant dans son fauteuil, en un homme actif après qu'il a reçu un cœur greffé.

La stérilité et l'hypofécondité. Cinq pour cent des couples semblent fonctionnellement stériles, jusqu'à 15 % pouvant être rangés dans une catégorie, d'ailleurs fort mal définie, d'hypofécondité. Le désir d'enfant, pour un couple stérile, est très souvent à l'origine d'une brisure profonde dans laquelle plusieurs éléments interviennent, notamment la sensation d'être ainsi doublement mortel, par sa propre mort et son incapacité à procréer. Il existe par conséquent, au départ, une demande réelle liée à ces problèmes de stérilité.

La connaissance scientifique. Connaître les mécanismes de la vie, de son origine, de sa manifestation sous la forme de l'avènement d'organismes différenciés, du développement des embryons, de la sénescence et de la mort, est la raison profonde du travail des biologistes. Les médecins désirent également mieux connaître les différentes phases du développement afin de pouvoir, le cas échéant, porter remède aux anomalies de certains de ces stades.

Problèmes d'éthique et de société posés par le développement des techniques biologiques modernes

Le diagnostic prénatal : diagnostic génétique et diagnostic par échographie. Le diagnostic prénatal des

maladies graves, manifestement incompatibles avec un développement psychomoteur minimal et/ou une survie jusqu'à l'âge adulte, semble poser peu de problèmes, la décision de poursuivre ou d'interrompre la grossesse étant prise par les parents, dûment informés de la nature de l'affection.

En revanche, le diagnostic de maladies génétiques dont les premiers symptômes sont relativement lents ou très tardifs est une question très difficile. Par exemple, une maladie comme la chorée de Huntington ne va se manifester qu'aux environs de la quarantaine. Auparavant, le sujet atteint aura une vie strictement normale. La maladie étant dominante, son diagnostic chez un embryon signifie qu'un des parents est atteints... et ne le sait pas encore. Ne semble-t-il pas parfaitement illégitime d'annoncer à ce sujet jeune, en pleine santé, que sa situation neurologique se détériorera effroyablement dans dix ou vingt ans ? Quant au fœtus, est-il légitime d'interrompre une vie qui peut être parfaitement riche et épanouie pendant quarante ans, ou alors, l'enfant venant au monde, de lui annoncer plus tard le caractère inéluctable d'une maladie incurable qui l'atteindra dans la deuxième moitié de sa vie ? Le problème est voisin pour une maladie comme la polykystose rénale dont les premiers signes apparaissent également, dans l'immense majorité des cas, après 40 ans et qui est alors le plus souvent compatible avec une vie prolongée et subnormale. Que dire alors, si cela devenait demain possible (car un tel cas n'existe pas à ce jour) d'un éventuel diagnostic prénatal ou post-natal d'une maladie d'Alzheimer qui entraînera une détérioration intellectuelle après 60 ans ? L'un des intervenants se demandait, par une boutade illustrant son propos, si l'on ferait demain un diagnostic prénatal de la mort programmée ? Une autre difficulté considérable découle du caractère relatif de la notion d'« anormalité ». Pour illustrer ce débat, un pédiatre concerné par les diagnostics prénataux a raconté l'histoire suivante : « Un jour, un couple vient me voir. Le père a une malformation des membres, avec une implantation des mains au niveau des coudes. La mère

est enceinte ; elle me demande si le fœtus peut être atteint de l'anomalie dont souffre son mari, et s'il est possible de le détecter. Je réponds qu'en effet le risque existe et que la malformation éventuelle peut être détectée par échographie. Celle-ci révèle que le fœtus est atteint. La mère décide de faire interrompre la grossesse. Quelque temps après je rencontre le mari qui me dit : "Docteur, j'ai plutôt été heureux jusqu'à présent, j'ai eu une vie riche, je me suis marié avec cette femme que j'aime ; mais, voyez-vous, docteur, là c'est un peu comme si ma femme m'avait tué." » Il est certes anormal de n'avoir pas de bras, mais aussi de n'en avoir qu'un seul. Ou encore d'avoir un bras plus court que l'autre, etc. L'on voit donc bien que l'appréciation d'un handicap ne peut obéir à des règles claires avec un seuil en deçà duquel il y aurait normalité et au-delà duquel il y aurait anormalité. Incontestablement, dans ces affaires, deux droits légitimes semblent s'affronter : les droits des parents, parfois de l'un d'entre eux, dépendant évidemment du contact avec les médecins ; et les droits du fœtus, notion qu'aucune définition consensuelle ne permet de préciser, mais dont personne ne pense qu'elle puisse être biffée d'un trait de plume. A propos de ces problèmes, la recommandation suivante a été proposée :

En matière de diagnostic prénatal, utilisant des sondes d'ADN aussi bien que l'échographie, l'évaluation du handicap doit être faite par deux experts indépendants. L'élaboration des conclusions de ces expertises, et ainsi de l'information apportée aux parents afin de guider leur choix, doit être le résultat d'un travail d'équipe, et ne point laisser un homme seul face à cette très lourde responsabilité. Toute interruption de grossesse doit faire l'objet de la rédaction d'un protocole et d'un compte rendu adressés aux autorités compétentes, comme le prévoit la loi.

Le diagnostic des prédispositions à des maladies ou à des caractéristiques physiologiques. Pour aborder les problèmes soulevés par cette évolution de la médecine prédictive, il faut rappeler que la tentation de l'eugénisme est très antérieure à son application à une grande échelle telle que nous l'avons connue durant la dernière guerre. Darwin, Carrel, pour ne citer qu'eux, développaient un discours

franchement eugéniste. Plus près de nous, après la guerre, certains textes de très grands scientifiques tels que Crick et Fletcher vont dans le même sens. On peut rappeler également cette terrifiante stupidité qui a conduit aux États-Unis à la proposition de banques de sperme prélevé chez des récipiendaires du prix Nobel !

Dans certains pays, avec des intentions probablement très louables, les autorités civiles et religieuses poussent à des comportements eugéniques : par exemple, en Sardaigne et à Chypre, il existe un certain effort pour dissuader les hétérozygotes thalassémiques, non pas de se marier entre eux, ce qui est du ressort du conseil génétique légitime et ne correspond point à l'eugénisme, mais de ne pas se marier du tout. Cette dernière mesure, parce qu'elle tend à diminuer la fréquence du gène morbide dans la population, serait très évidemment eugénique. Certains spécialistes du diagnostic prénatal se sont déjà vu demander par des mères porteuses d'un fœtus femelle hétérozygote pour l'hémophilie de procéder à une interruption de grossesse. Or, une femme hétérozygote pour cette maladie ne sera pas elle-même malade, mais elle transmettra l'hémophilie à la moitié de ses garçons. Une telle demande, qui n'a, à ma connaissance, jamais été acceptée, correspond donc également à un comportement eugénique.

Le développement de la médecine prédictive moderne soulève obligatoirement cette question de l'eugénisme. Il est, en effet, tout à fait légitime pour un médecin de désirer diagnostiquer des prédispositions à des maladies qui pourraient être évitées grâce à des précautions particulières, par exemple alimentaires comme nous l'avons signalé auparavant. Mais qu'en est-il de l'éventuelle possibilité, dans l'avenir, de prévoir la prédisposition à des rhumatismes, à l'asthme ou à l'urticaire, voire à des performances intellectuelles ou physiques limitées ? On ne peut totalement exclure qu'il sera, également dans l'avenir, possible d'apprécier la prédisposition non point à certaines affections, mais à certains dons !

Pour revenir beaucoup plus près de nous, on sait déjà, naturellement, prédire une caractéristique physiolo-



Procréation non médicalement assistée : le premier baiser au petit frère. (Jan Saudek, Courtesy Torch et Art unlimited, Amsterdam).

gique... le sexe. Dans l'avenir, on peut supposer qu'il sera techniquement possible (peut-être l'est-il déjà) de pratiquer ces tests sur l'embryon avant réimplantation, et par conséquent de procéder à un tri d'embryons pour ne réimplanter que celui correspondant à ce qui sera considéré par les parents et le médecin comme étant le plus conforme à leur désir et aux normes. Il y a unanimité de tous les participants à ce colloque pour refuser absolument, énergiquement, une telle dérive vers la possibilité de « l'enfant à la carte ». La recommandation suivante peut donc être faite.

Les diagnostics prénataux ne peuvent être effectués que par des centres agréés, si possible tenus à l'écart du circuit commercial. Ne pourraient être autorisés que les diagnostics de maladies graves rendant légitime la proposition d'interruption de

grossesse, ou les affections qu'un diagnostic précoce pourrait faire bénéficier de mesures préventives ou thérapeutiques adaptées.

La liste des tests autorisés, évidemment évolutives en fonction des progrès de la biologie et de la médecine, pourrait être établie par une commission ad hoc créée par la loi.

Par ailleurs, il faut absolument éviter que l'information génétique sur telle ou telle prédisposition puisse être utilisée dans un autre but que médical. Il est par exemple essentiel que de telles informations ne soient pas disponibles pour les employeurs qui pourraient l'utiliser dans la sélection à l'embauche. De la même manière, l'acquisition par les assurances de telles informations ne serait pas acceptable. Ces dangers ont conduit à la proposition de la recommandation suivante :

Les informations génétiques telles qu'elles sont issues des méthodes actuelles de la médecine prédictive doivent être protégées dans leur confidentialité par des mesures au moins équivalentes à celles édictées par la commission Informatique et Liberté dans des domaines à vrai dire très proches. Cette commission Informatique et Liberté, ou une commission équivalente, pourrait assumer la responsabilité de définir les mesures propres à garantir cette protection.

Les empreintes génétiques. Les empreintes génétiques constituent une méthode moderne et extrêmement performante d'identification individuelle utilisable aussi bien pour apprécier la prise de greffes de moelle et pour préciser des filiations que pour identifier une victime ou un coupable à partir de l'ADN de quelques cellules. Ces empreintes génétiques constituent donc des élé-

ments essentiels dans la recherche de la vérité en matière criminelle. Les sondes d'ADN utilisées pour réaliser de telles empreintes sont pour l'instant couvertes par des brevets. Des événements très récents survenus aux États-Unis ont montré le danger d'une absence de réglementation ou de législation en ce domaine. Des officines privées, ayant pratiquement le monopole de la réalisation de ces tests, sont saisies par la justice dans le cadre d'un procès criminel. Compte tenu de la puissance de la méthode, la réponse est habituellement du type « il y a moins d'une chance sur un milliard que ce matériel biologique appartienne (ou n'appartienne pas) à tel individu ». Une telle présentation équivaut évidemment, dans l'esprit des juges et des jurés, à une preuve de culpabilité ou d'innocence. Or, il s'est avéré que ces tests — pratiqués sans aucun contrôle, en l'absence des témoins nécessaires, et ne faisant pas l'objet d'une appréciation critique —, pouvaient n'être pas fiables, notamment compte tenu de la dégradation du matériel biologique et de la légèreté scientifique des officines. Deux recommandations dans ce domaine peuvent être formulées à la suite des travaux du colloque.

Il y a une nécessité absolue et urgente à une réglementation ou à une législation concernant l'utilisation des empreintes génétiques. Les centres habilités à réaliser de tels tests doivent être soumis à des contrôles de qualité extrêmement exigeants ; les tests doivent être interprétés par au moins deux experts indépendants. Considérant que la paternité légale est un système de représentation fondé sur une vraisemblance, il faut éviter tout risque potentiel de permettre à tout un chacun, par le recours à l'empreinte génétique, de vérifier la réalité de cette paternité. Une telle possibilité signifierait une détermination de la règle juridique par chaque individu au gré de la volonté. En conséquence le recours aux informations apportées par les empreintes génétiques ne devrait pas être autorisé pour les citoyens particuliers ou pour les représentants de tout intérêt privé, en dehors d'un cadre précisément défini par la loi.

La thérapeutique génétique. L'espoir de pouvoir traiter un jour les maladies génétiques par l'apport du gène dont le fonctionnement anormal est responsable de l'affection est légitime. Dans l'état actuel des

connaissances et compte tenu des problèmes réellement posés, il n'y a en revanche ni raison ni légitimité dans la modification génétiquement transmissible de l'embryon humain. Une telle approche exigerait en effet que le diagnostic de la maladie génétique eût été réalisé sur des embryons avant implantation, et qu'un gène fût introduit dans un embryon porteur du gène morbide. Or, dans la réalité des cas, il existe toujours un mélange d'embryons devant donner naissance à un enfant atteint, et d'autres strictement normaux. On ne peut donc envisager, alors qu'il serait possible, dans une telle éventualité, de réimplanter des embryons normaux, de courir le risque énorme de réimplanter un embryon malade génétiquement modifié ! Par ailleurs, les incertitudes persistant sur les conséquences de la réintroduction dans une cellule germinale d'un gène étranger condamne de toute façon, dans l'état actuel des choses, une telle approche. En revanche, la thérapie génique somatique — qui consiste à prélever des cellules à un malade, à leur réintroduire le gène dont l'absence crée la maladie, puis à réimplanter ces cellules ainsi modifiées chez le malade — ne semble guère poser de problème éthique. Toutes les règles de contrôle de l'efficacité de l'inocuité de cette thérapie doivent naturellement être respectées. S'intégrant dans le cadre d'essais thérapeutiques, une telle attitude doit se conformer aux règles du consentement personnel et volontaire du malade ou, dans le cas qui serait le plus fréquent d'un embryon *in utero* ou d'un jeune enfant, de ses parents. De toute façon, les tentatives de thérapie génique, après avoir utilisé l'animal d'expérience, et avant d'être proposées en « grandeur réelle », pourraient devoir procéder à une expérimentation sur l'homme, rejoignant là l'un des problèmes les plus difficiles discutés dans ce colloque et sur lequel je reviendrai.

Le traitement des maladies neurologiques. Le diagnostic prénatal de la prédisposition à des psychoses ou à d'autres désordres mentaux n'est à ce jour pas possible. S'il le devenait, se poserait la question de la définition floue, là encore, de l'anormalité, ainsi que celle du caractère probablement essentiel dans le déclenchement

de telles affections des facteurs liés à l'environnement. La légitimité d'études pharmacologiques destinées à modifier le comportement, par exemple pour faciliter l'intégration sociale, pose également problème. Ces questions concernant la neuropharmacologie peuvent se trouver amplifiées dans les années futures grâce à l'émergence de nouvelles classes de médicaments conçues pour agir spécifiquement sur l'une de ces nombreuses structures que la génétique moléculaire moderne a permis de déterminer.

La greffe de cellules dans le cerveau, outre la question non résolue de son efficacité, pose le problème de l'origine des cellules : le fœtus humain. Ces difficultés pourraient être contournées par l'utilisation de cellules cultivées. Les spécialistes de la neurobiologie participant à ce colloque ont fait la recommandation suivante :

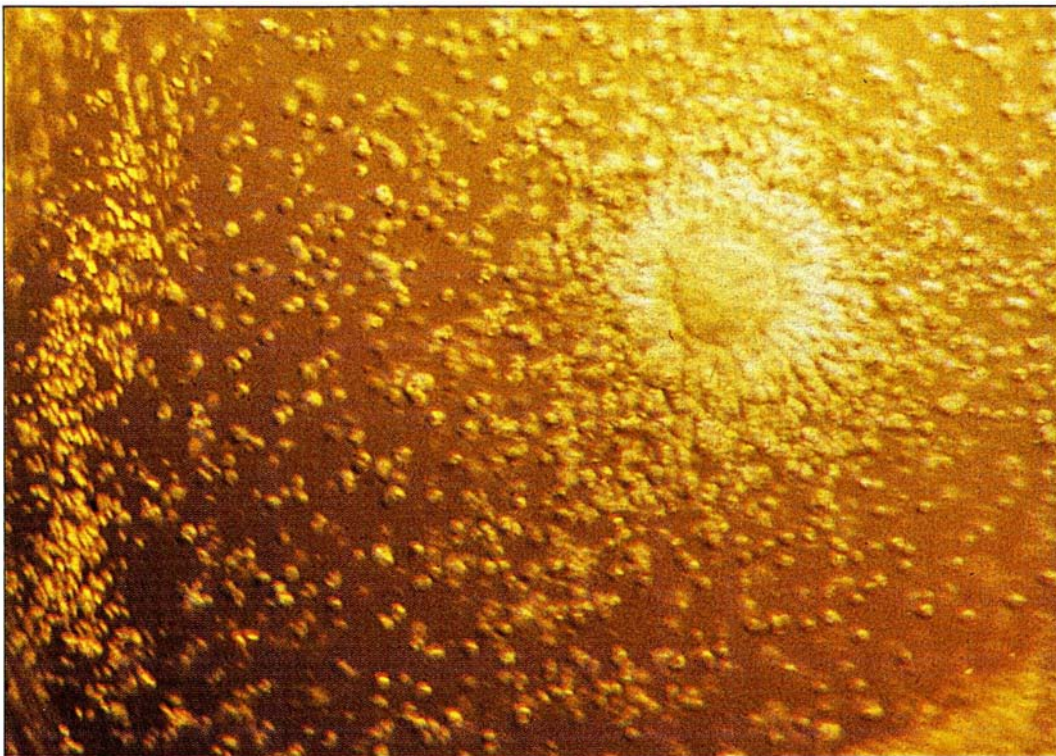
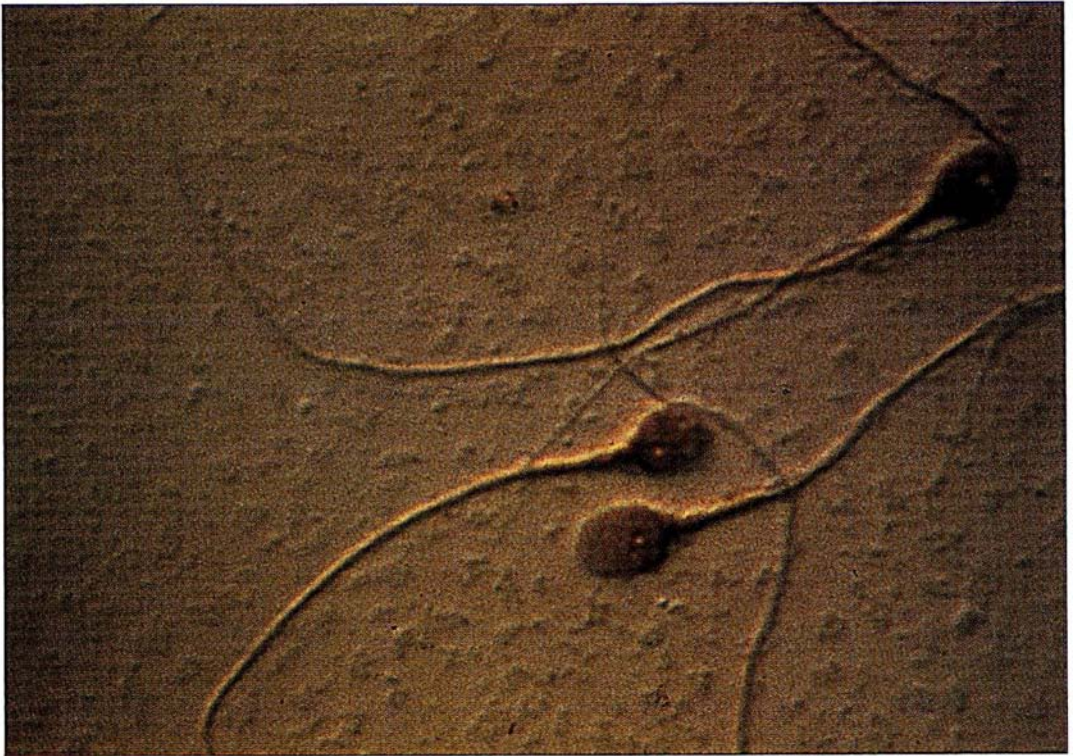
Il est impératif de ne pas freiner les recherches actuelles sur le fonctionnement du cerveau normal et pathologique. Une éventuelle législation ou réglementation ne devrait concerner que les applications de la recherche et les essais thérapeutiques.

Les greffes. La question soulevée ici est celle des conditions du prélèvement des greffons. Pour plusieurs participants au colloque, psychologues et juristes, le rite mortuaire, la séparation des vivants et des morts, la symbolique de la sépulture, sont des faits de société que l'on ne pourrait pas sans danger remettre en question par un recyclage généralisé du matériel humain.

Le même courant de pensée met en question la légitimité de la loi Caillet qui autorise les prélèvements d'organes à moins que l'interdiction n'en ait été clairement formulée par la famille ou le malade. L'accent est également mis sur la contradiction entre l'absolue indisponibilité du corps humain qui, au moins dans la tradition des pays latins, ne peut être l'objet d'une transaction commerciale, et certaines dérives auxquelles on assiste en matière de commerce de greffon... mais aussi, quoique cela soit évidemment moins choquant, de produits dérivés du sang, voire du placenta humain. La loi Cavaillet aboutissant à une appropriation par la société des organes non réservés

Les partenaires de la fécondation in vitro (FIV)

Spermatozoïdes ▶
(× 1 000)
(Photo Pierre Boyer).



◀ **Ovocyte fraîchement prélevé, entouré des cellules folliculaires de la corona radiata (en haut, à droite), au sein du cumulus oophorus (× 128).** (Photo Pierre Boyer).

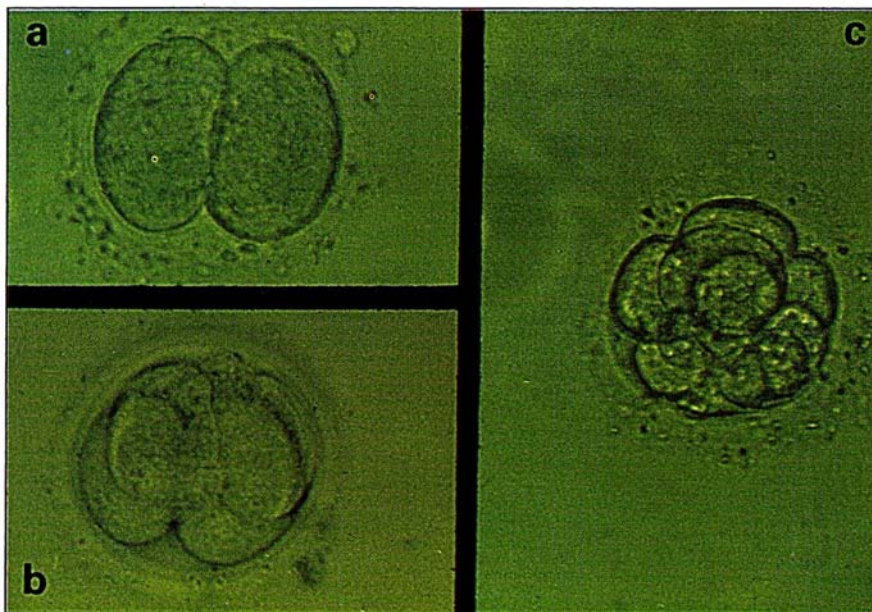


◀ **Ovocyte incubé depuis 24 heures avec les spermatozoïdes dans le milieu de culture (× 200).** (Photo Pierre Boyer)



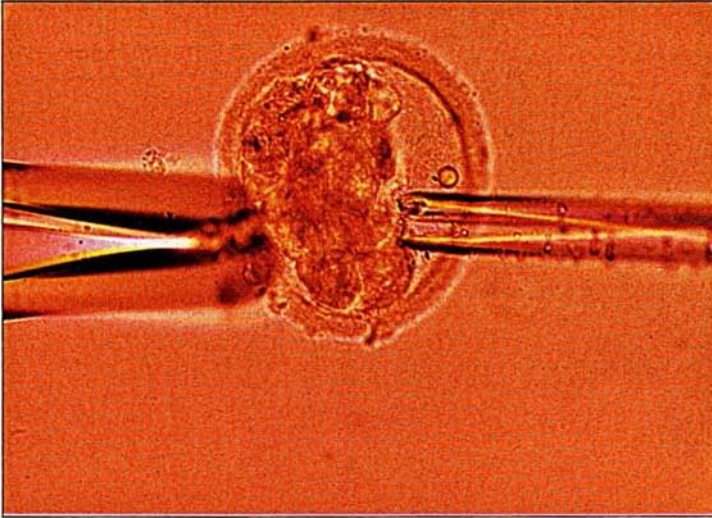
▲ **Œuf fécondé, avec ses deux pronuclei mâle et femelle et un résidu de cellules folliculaires (× 400).** (Photo Pierre Boyer)

**Les premiers temps
du développement
de l'embryon humain
après fécondation
in vitro (FIV).**



◀ **Embryons humains aux stades (a) deux cellules (environ 24 heures après fécondation); (b) quatre cellules (environ 40-50 heures après fécondation); (c) morula avant compaction (? 16 cellules, environ à la 70^e heure) (× 200).** (Photo Arlette Guichard)

Embryons humains in vitro tardifs



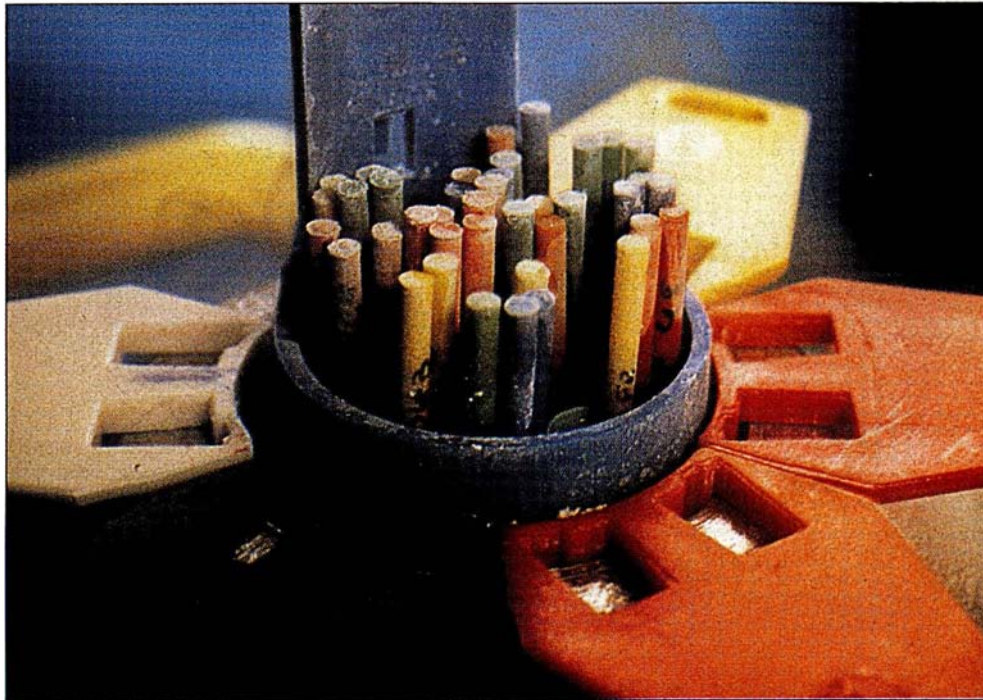
◀ **Morula au 4^e-5^e jour, tentative de prélèvement d'un blastomère à des fins de diagnostic prénatal avant réimplantation de l'embryon.** La morula est légèrement maintenue par aspiration à l'aide d'une pipette de contention, à gauche. Une pipette de prélèvement est introduite dans l'embryon à travers la membrane pellucide, afin de prélever (par aspiration) un blastomère ($\times 400$). (Photo et expérience Pierre Boyer)



◀ **Blastocyste humain, obtenu environ cinq jours après fécondation par culture sur une sous-couche cellulaire nutritive.** A ce stade, l'embryon est composé d'une importante cavité, la blastocoele, au travers de laquelle on peut distinguer par transparence la sous-couche nutritive; cette cavité est bordée par le trophectoderme. Les tissus qui donneront l'embryon proprement dit sont ici réduits à la masse cellulaire interne, que l'on peut observer à la partie inférieure de l'embryon. Toutes les autres structures donneront les annexes extra-embryonnaires (amnios, placenta) ($\times 300$). (Photo Pierre Boyer)

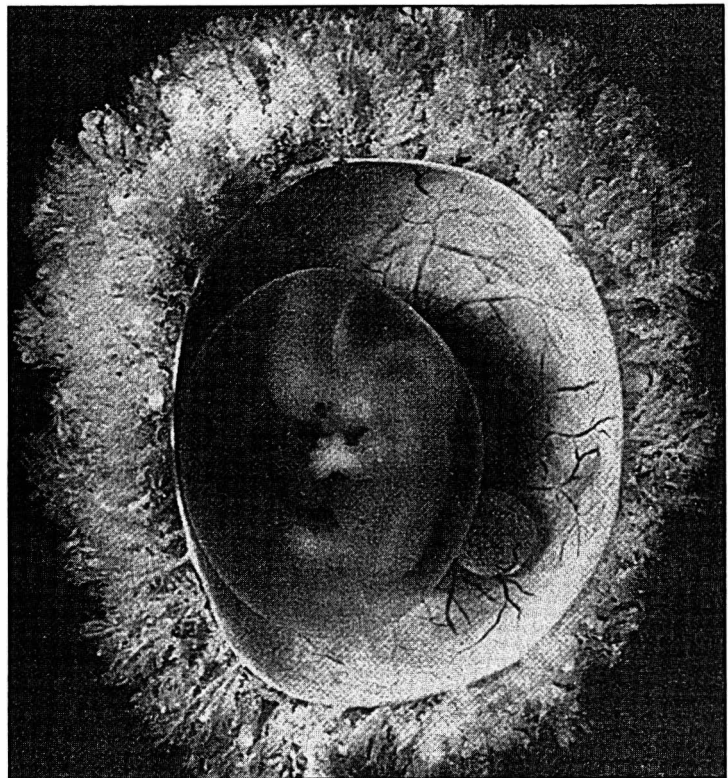


◀ **Blastocyste humain après éclosion (environ six jours après fécondation).** L'embryon, issu de la masse cellulaire interne, a maintenant, en quelque sorte, éclos par une déhiscence de la membrane pellucide, en bas et à gauche ($\times 300$). (Photo Pierre Boyer)



◀ **Stockage dans l'azote liquide (-196°C) d'embryons humains.** Les plots de couleur, les canisters contiennent un grand nombre de paillettes renfermant elles-mêmes les embryons humains d'un couple.

**Embryons humains... congelés...
...et sept semaines après implantation in utero**



► **Embryon humain sept semaines après implantation.** L'embryon se trouve dans la cavité amniotique, en avant du placenta dont on voit les villosités choriales et les vaisseaux placentaires. A droite, un peu en arrière-plan de l'amnios, se trouve le sac vitellin. (Photo tirée de *Developmental Biology*, Gilbert SF, Sinauer Ass. ed., Sunderland, MA, USA)



Naissances antiques : quand Bacchus naissait de la cuisse de Jupiter. La mère de Bacchus fut séduite par Jupiter, mais succomba au sixième mois de grossesse. Le fœtus fut alors implanté dans la cuisse de Jupiter où il acheva son développement (Musée du Vatican).

par une interdiction explicite, certains intervenants souhaiteraient que l'on en revienne à la notion de consentement volontaire et personnel. Les médecins présents font cependant remarquer qu'une telle mesure aggraverait encore la situation des centaines de malades en attente d'une greffe.

La procréation médicalement assistée. En dehors des cas minoritaires où il existe une cause reconnue de stérilité d'un des membres du couple, la notion d'hypofécondité semble être le plus souvent mal précisée. Ce peut être une conséquence des difficultés du couple, voire le résultat d'une absence de réelle manœuvre fécondante. L'intervention médicale

de première intention ne semble donc pas toujours la mesure la mieux adaptée aux difficultés d'un couple consultant pour une demande de procréation médicalement assistée. Cette notion conduit à la recommandation suivante :

Lorsque la demande de PMA est formulée comme une urgence, il semble nécessaire de conseiller l'attente dans le but que le couple puisse élaborer psychologiquement le désir d'enfant qui l'anime. Il faut éviter une utilisation perverse de la PMA qui consisterait à répondre immédiatement à toute demande.

En sens inverse, le désir d'enfant non exaucé est par lui-même, comme cela a déjà été signalé dans ce rapport, une cause de mal-être du couple, c'est-à-

dire un facteur de risque pour l'éventuel enfant à venir. Quoique le statut psychologique des enfants nés de PMA ne soit à vrai dire pas connu, il faut considérer que d'éventuelles anomalies pourraient être aussi bien le résultat de ce mal-être du couple parental que des conditions de procréation.

De nombreux intervenants ont insisté sur le consumérisme en matière de PMA. Aux États-Unis, le budget annuel des produits destinés à provoquer une hyperstimulation ovarienne est de 50 millions de dollars et de 200 millions de dollars pour le commerce du sperme. Une autre pression qui peut pousser à la surconsommation de PMA est la fas-

cinisation technologique, fascination du corps médical enivré par sa puissance, fascination des femmes que la société a persuadé que le corps féminin devait, pour être normal, être prêt à tout instant à la maternité. L'évolution naturelle de la fécondité féminine devient elle-même un phénomène pathologique et les demandes de PMA chez des femmes âgées de plus de 40 ans, voire parfois de 45 ans, augmentent. Soumise à cette fascination, la femme introduit la technique biomédicale dans le couple, s'offrant à « la science triomphante » ! Contrastant avec ces aspects, le pourcentage des succès de PMA reste assez faible, les statistiques réelles étant d'ailleurs très difficiles à obtenir. Le résultat est que le coût d'un enfant obtenu par PMA reste considérable.

Par ailleurs, tout un courant de pensée, comportant principalement de nombreux psychanalystes, attire l'attention sur la remise en cause par les PMA d'éléments essentiels de structuration de notre relation à la naissance, au couple, au désir et à l'amour, à la mort. La dissociation entre la sexualité et la procréation, l'introduction de ce tiers pouvoir que représente le médecin, le corps de la femme considéré comme objet donneur de gamète, après hyperstimulation ovarienne, et réceptacle d'embryon, assumant désormais pratiquement seul les opérations de reproduction avec, pour tout partenaire, le pouvoir médical triomphant, tels sont certains des aspects qui heurtent profondément les tenants de ce courant culturel.

L'attention a également été attirée sur la solitude, la responsabilité et, là encore, le pouvoir des généticiens des CECOS. Ceux-ci — afin de diminuer autant que faire se peut le risque de survenue chez les futurs enfants issus d'une insémination artificielle avec sperme de donneur d'un handicap grave — soumettent ce donneur à une enquête génétique précisant certains caractères de risque, notamment des anomalies du caryotype. Cinq pour cent des donneurs sont ainsi définitivement éliminés. Quarante pour cent de ceux qui restent ne sont cependant proposés qu'à certaines femmes, sur la base de la constatation, dans les familles du donneur ou de la receveuse, d'éven-

tuels prédispositions hétérozygotes à divers affections. La recherche d'antécédents de maladie mentale fait partie de cette enquête. Ces spécialistes se trouvent donc investis d'un pouvoir de marieur et de sélectionneur, reconnaissant eux-mêmes combien difficile est l'appréciation de ce qui n'est qu'un service médical attendu rendu à la femme, et de ce qui pourrait être déjà un comportement eugénique.

Un autre constat critique fait à propos de toutes ces pratiques médicales développées autour des procréations médicalement assistées est que la part des recherches de qualité y serait extrêmement faible. L'essentiel des méthodes utilisées dérive de ce qui est déjà bien connu dans le domaine des animaux domestiques, et nombre d'études complémentaires s'apparentent beaucoup plus à une mise au point technologique qu'à une véritable investigation à visées cognitives. Une conséquence paradoxale du développement impérieux des PMA est que le matériel qui en dérive est d'ores et déjà beaucoup plus accessible — et par conséquent moins coûteux — que celui dérivé de modèles animaux, par exemple des primates.

Le statut des embryons. La création par PMA de nombreux embryons qui ne seront pas tous réimplantés chez la donneuse de gamètes est inéluctable et pose de très difficiles questions juridiques et éthiques.

D'un point de vue biologique, un consensus semble s'être établi pour reconnaître qu'il n'existe pas de discontinuité essentielle dans le développement de l'embryon, qui se déroule depuis la formation du zygote jusqu'à la naissance, passant, il est vrai, par plusieurs phases physiologiques (le développement du système nerveux central... la viabilité autonome) qui sont d'importants éléments de repère. La définition d'une catégorie particulière d'embryons que l'on désignerait comme des « pré-embryons » et qui se trouveraient automatiquement hors réglementation ne semble par conséquent reposer sur aucune base scientifique. Elle n'est pas même un artifice facilitant le développement des recherches embryologiques puisque certaines de ces études, celles concernant des organes à développement tardif (par exemple le système

cardiovasculaire) ne peuvent de toute façon être effectuées que tardivement, bien après le délai de sept jours qui avait été proposé par certains comme correspondant à la période de « pré-embryon ».

Pour les représentants du courant de civilisation le plus réticent au développement des procréations médicalement assistées, l'existence de ces embryons congelés constitue un facteur supplémentaire d'agression psychologique des hommes et des femmes de notre temps. Cette vie en germe représente pour cette école une rupture de la notion de continuité de la vie, l'émergence d'un principe d'intemporalité, de non-encore vie, certains ont utilisé le terme de mort-vivance.

Les embryons congelés excédentaires, c'est-à-dire non réimplantés à la mère biologique, peuvent avoir trois destins : la destruction, l'utilisation pour la recherche aboutissant également à la destruction, ou la réimplantation éventuelle à d'autres femmes que la mère biologique (le don d'embryon). Ces trois éventualités posent problème à des titres divers. Le don d'embryon lui-même choque certains en ce qu'il évoque une « objetisation » de l'embryon dont on pourrait même envisager, au moins dans certaines sociétés, qu'il fût intégré à un circuit commercial. On passerait alors du don à la vente d'embryons. Une telle éventualité ne semble pas complètement fantasmagorique si l'on considère une certaine pratique en vigueur aux États-Unis où existent des banques du sperme privées où les femmes peuvent choisir le sperme par lequel elles désirent être fécondées sur la base d'un catalogue décrivant les caractéristiques physiques et psychologiques des donneurs. Dans les discussions concernant les techniques actuelles de « procréatique », très passionnées parce que l'on touche là à l'évidence à certains des repères les plus anciens et les plus essentiels de l'homme : la création de la vie, sa définition, la liberté, la filiation... certains considèrent même qu'il y a inadéquation entre le principe et la pratique des PMA et le code de Nuremberg.

Il apparaît ainsi que le débat autour du statut de l'embryon et de l'utilisation possible des embryons surnuméraires engendrés dans le cadre

d'une fécondation *in vitro* est très loin d'être clos, et qu'à ce jour, aucune conception consensuelle ne se dégage, sauf peut-être pour reconnaître l'absence de base scientifique à la notion de préembryon.

Le diagnostic de maladies ou de prédispositions sur l'embryon avant réimplantation, débouchant sur le tri d'embryons, combine les questions posées par l'expérimentation sur l'embryon humain et par le développement des méthodes de diagnostic prénatal et de médecine prédictive ; là encore, ce qui fait problème, c'est l'appréciation objective du handicap qu'il est légitime d'éviter à tout prix, c'est-à-dire la frontière obligatoirement floue entre médecine et eugénisme.

Le pouvoir scientifique, le pouvoir médical

Dans différents ateliers, le thème du caractère exorbitant du pouvoir médical et scientifique a été développé. Il a été avancé que les scientifiques, à partir de techniques possibles, développaient un discours sur la technique, c'est-à-dire la technologie, et aboutissaient à la création d'une idéologie. Cette idéologie engendre une hypertechnicité surdimensionnée par rapport à la demande et aux besoins. Par exemple, dans d'autres domaines que la biologie, les techniciens fabriquent des véhicules roulant à 220 km/h dans des pays où la vitesse est limitée à 130, puis développent un discours destiné à créer le besoin de ces objets inutiles. De la même manière, le surdimensionnement des techniques médicales cherche à se justifier par la création secondaire d'une demande sur la légitimité de laquelle il y a lieu de s'interroger. Par ailleurs, l'idéologie de la technique aboutit aussi à la technocratie, l'état d'avancement de la science se trouvant *ipso facto* hors de l'état de droit. Cette situation est d'autant plus sensible en biologie et en médecine que la distinction entre recherche appliquée et recherche fondamentale n'est souvent pas tenable. Si personne ne conteste le droit de la recherche fondamentale de progresser toujours dans la connaissance, presque tous les intervenants traitant de ce problème font remarquer que, en revanche, l'objet des applications

de cette recherche en biologie, c'est-à-dire l'homme, n'appartient pas plus aux biotechniciens et aux médecins qu'à n'importe quel citoyen.

Un domaine dans lequel se trouvent confrontés le pouvoir médical et les droits de l'homme est celui de l'expérimentation médicale. A ce propos, le passage de la notion de consentement personnel ou volontaire tel qu'il apparaît dans le code de Nuremberg à la notion de « consentement libre et éclairé » de la plus récente loi française de décembre 1988 sur l'expérimentation médicale est généralement critiqué. Plusieurs ateliers ont insisté sur le fait que cette notion de « consentement libre et éclairé » aboutissait en fait à faire peser sur les citoyens auxquels le consentement était demandé le poids d'un choix de société relativisant considérablement, en fait, la portée de leur libre arbitre. Deux résolutions adoptées par deux ateliers traitent, en des termes légèrement différents, de ces questions :

Il est urgent de protéger l'humain contre toute expérimentation visible ou invisible. Ceci nécessite une codification plus précise et normative de ce qu'il est convenu de nommer « consentement libre et éclairé », en particulier par l'institution de structures de conseil et d'information et l'application stricte des dispositions éthiques internationales.

S'agissant d'une législation future sur la procréation médicalement assistée, le diagnostic prénatal, sur l'empreinte génétique ou sur tout autre actualisation sociale des techniques génétiques, le colloque recommande de sortir de l'illusion du consentement qui conduit à faire peser sur l'individu particulier des choix de société. Il serait important que ces choix fussent clairement élaborés, notamment par le législateur, et qu'on se pose a priori la question des interventions légitimes.

On peut, dans ce chapitre consacré au pouvoir médical, introduire une demande issue de nombreux ateliers, qui est celle de l'institution rapide et précoce dans les études d'un enseignement de la bioéthique.

Faut-il légiférer ?

Cette question a été débattue dans les ateliers centraux autant que dans les ateliers transversaux. Je ne ferai ici que résumer les grandes tendances. Certaines questions font, d'une part, l'objet d'un consensus et, d'autre part, correspondent à des questions de

société qui se posent déjà et pour lesquelles l'absence de législation ou de réglementation risque de conduire à des situations graves. Tel est le cas, cité dans ce rapport, des empreintes génétiques ainsi que des conditions de réalisation et des limites des tests de médecine prédictive. Dans ce dernier domaine, plusieurs propositions ont été faites de la mise sur pied d'une commission à pouvoir réglementaire et responsable devant le législateur. Cette commission aurait pour rôle de préciser, en son domaine de compétence, les tests légitimes, les conditions dans lesquelles ils doivent être effectués et interprétés, ainsi que les mesures de protection de l'information génétique.

Concernant la plupart des autres questions soulevées lors de ce colloque, derrière la volonté affirmée par beaucoup que la science entre dans l'état de droit, aucun consensus ne s'est dégagé et, de ce fait, l'approfondissement de la réflexion et des discussions semble nécessaire. Dans cette phase, les comités d'éthique, comité national et comités locaux, doivent jouer tout leur rôle. L'édiction de codes éthiques et de codes de conduite, par exemple par le Comité national d'éthique, pourrait constituer une importante aide à la décision des comités locaux ou de toute autre commission ayant à connaître des recherches en biologie humaine.

Conclusions

Au terme de ces deux journées très riches et intenses, trois tendances ont semblé se dégager. Pour l'une, la science a démontré tout ce qu'elle pouvait apporter à l'homme : bien-être, diminution de la mortalité infantile, augmentation de la longévité, etc. Par conséquent, rien ne doit être fait qui puisse en freiner la progression et la société doit faire confiance à la conscience avec laquelle le biotechnicien et le médecin assumeront leur liberté de création scientifique.

Une autre tendance est extrêmement réticente face au développement de la biologie en ce qu'elle remet en cause des repères essentiels à l'équilibre psychologique des sociétés de l'homme. Pour cette tendance, la technocratie biomédicale s'arroge un pouvoir exorbitant sur l'homme,

qu'il est urgent d'endiguer. Une troisième tendance, nécessairement médiane, constate qu'effectivement la médecine et la biologie ont été à l'origine d'une spectaculaire amélioration de la vie de l'homme lui permettant mieux, lorsqu'il peut être libéré de la souffrance et de la maladie, d'assumer toutes ses potentialités. L'objectif qui consiste à proposer un traitement aux malades atteints d'affection génétique, à diagnostiquer avant la naissance celles de ces maladies qui, graves, sont pour l'instant au-delà des possibilités thérapeutiques, de répondre au désir d'enfant des couples inféconds, et, plus généralement, d'améliorer nos connaissances sur l'homme, est légitime. Le biologiste et le médecin ne sont cependant pas « propriétaires » du matériel biologique sur lequel ils travaillent et n'ont aucun droit particulier à décider pour la société ce que sont les interventions légitimes et illégitimes en ces domaines touchant à l'homme et à son environnement. Citoyens dans la cité, dépositaires d'un savoir-faire et habités par le désir de connaître et de soigner, les biologistes et les médecins doivent participer avec les autres spécialistes et représentants de la société aux discussions et travaux sur l'éthique, dans le but d'aider à définir, selon les cas, le droit, la déontologie et la morale. Il est à souhaiter que ce colloque ait pu renforcer cette dernière analyse ■

Rapport général des ateliers transversaux

Marc Augé

Les ateliers transversaux, par définition, ont défini une multiplicité de perspectives et de synthèses partielles ou problématiques qu'il est difficile de résumer.

Je m'en tiendrai ici à une évocation elle-même très synthétique des quelques grands thèmes autour desquels

s'est ordonnée la réflexion en m'efforçant de souligner les convergences et les points d'accord, en renvoyant, pour plus de détails, aux résolutions ou aux vœux formulés par les divers ateliers.

Il semble que la réflexion développée au cours de ces journées puisse se regrouper autour de trois grands thèmes : tout d'abord une interrogation sur le sens que peut avoir pour l'homme et pour la société l'avancée de la science dans l'intimité de la matière vivante, interrogation qui s'exprime aussi bien dans les hésitations des scientifiques, les reformulations des philosophes et la perplexité attentive des juristes ; en second lieu, et étroitement liée à cette première interrogation, une mise en évidence de la nécessité pour les scientifiques de repenser les problèmes de communication.

Cette nécessité de repenser les problèmes de communication doit s'entendre par rapport à plusieurs impératifs, complémentaires mais distincts : améliorer l'information des citoyens, de manière à prévenir toute régression de fait de la démocratie ; améliorer la communication entre les disciplines ; porter attention, enfin, aux leçons de l'histoire qui, dans le domaine des sciences, sont d'un intérêt immédiat et incontestable.

Enfin, et plus particulièrement à propos des biotechnologies tournées soit vers les ressources génétiques végétales, soit vers les problèmes de santé, l'attention a été attirée vers les questions d'environnement et d'équilibre naturel, d'une part, et le dramatique fossé qui sépare ce qu'il est convenu d'appeler le Nord et ce qu'il est convenu d'appeler le Sud, d'autre part.

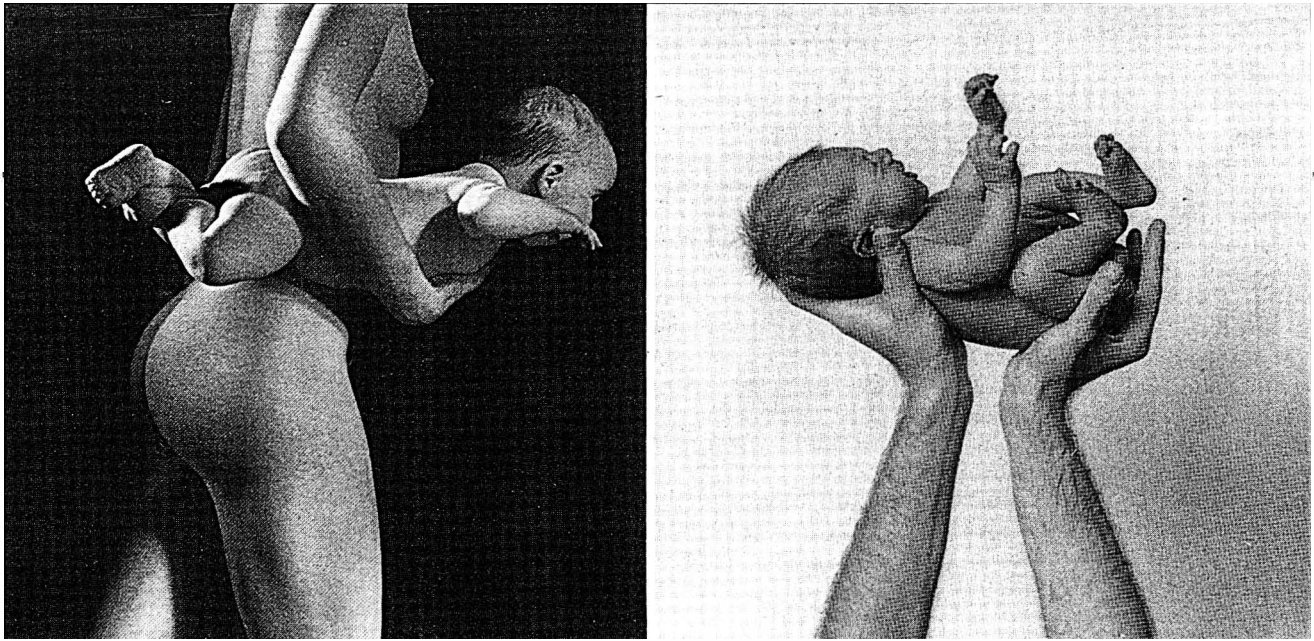
Je reviendrai brièvement sur ces trois grands secteurs de réflexion.

A l'intérieur du premier secteur, que l'on dira éthique pour faire vite mais où se mêlent spéculation philosophique et questionnement juridique, philosophes et juristes s'accordent pour exprimer un certain nombre de mises en garde et exprimer un certain nombre de tensions. Mises en garde : il est en général constaté qu'il n'y a pas de lien nécessaire entre la pertinence scientifique et la pertinence juridique ou morale, comme on le constate avec la notion de préem-

bryon. Il est intéressant à ce propos de constater que les notions anciennes liées à la conception d'une « ontologie progressive » qui s'est exprimée dans les théories de l'esclavage, le droit de la conquête, le droit de la colonisation pourraient, si l'on n'y prenait garde, retrouver un champ d'application. Tensions, lorsqu'il s'agit par exemple de définir les rapports juridiques d'un individu à son génome ; est-il son propriétaire et peut-il en disposer (ce qui correspond à la vision anglo-saxonne) ou le corps est-il essentiellement indisponible (ce qui correspond à la tradition latine) ? Les philosophes redoublent la question en établissant que la « justice génétique » a besoin d'affirmer une communauté du génome humain sans frontières nationales.

Ces interrogations (qui sur le plan philosophique mettent en jeu d'éventuelles redéfinitions ou réaffirmations de la réalité individuelle) rencontrent certaines de celles qui ont été formulées, notamment par les psychanalystes, dans les ateliers centraux, plus particulièrement à propos des procréations médicalement assistées. Un accord pratique semble se dessiner sur la nécessité d'une certaine prudence pour légiférer — prudence que l'établissement de moratoires et la constitution de codes peut permettre d'entretenir. L'attention est plusieurs fois attirée sur la nécessité de distinguer entre ce qui relève immédiatement de la morale générale et donc de l'action des décideurs et les notions philosophiquement et juridiquement problématiques (comme celle de préembryon) à partir et à propos desquelles il ne faudrait pas vouloir légiférer trop vite.

Cette distinction ne met pas en cause la responsabilité particulière des élus dans la vie démocratique mais situe les niveaux de responsabilité et l'inégal mûrissement des questions. Il reste que par rapport à certains problèmes, comme la prédiction, la nécessité se fait sentir de combler ce qui pourrait rapidement apparaître comme un déficit démocratique. La place de la science dans l'État de droit doit être pensée (comme il a été fait pour la politique) et la distinction science fondamentale/science appliquée, chaque jour moins tenable dans certains domaines, ne peut



Enfant de la mère, enfant du père ou enfant du couple ? (Paul Blanca 1987, Art unlimited, Amsterdam). (Thierry Arditti 1987, Éditions Marion-Valentin, Paris).

à cet égard tenir lieu de pensée. La nécessité d'une bonne communication et d'une bonne information scientifique, second grand thème de réflexion, est évidemment très liée à la notion d'État de droit et à la volonté d'intéresser les citoyens aux problématiques de la science — volonté d'autant plus compréhensible que l'effort de celle-ci entraîne des conséquences importantes, tant dans le domaine de la réflexion sur l'individu et la transmission que dans certains aspects concrets de la vie pratique. Certains participants ont regretté qu'un meilleur dialogue ne se soit pas institué avec les journalistes scientifiques, qui ont évidemment un rôle de premier plan à jouer dans une information essentielle à la vie démocratique. La question est d'autant plus importante que la science se distingue de la pseudo-science ou des cosmologies traditionnelles par la manière même dont, en progressant, elle produit des champs d'ignorance. Ces problèmes épistémologiques qui se situent en amont de la génétique, et donc de l'éthique, rendent encore plus nécessaires,

d'une part, l'information du public, d'autre part, la prudence normative. Cet appel à la prudence, dans le cas du savoir portant sur le génotype, est d'autant plus recommandé que ce savoir met en évidence des sauts qualitatifs (entre le minéral et le vivant, entre monde vivant en général et hommes) qui rendent difficiles l'élaboration et l'application des modèles : en dehors des difficultés liées à la production de modèles animaux adéquats aux problèmes posés par la thérapeutique humaine, une difficulté intrinsèque s'attache ainsi aux cas spécifiques des maladies du système nerveux central de l'homme. Spécificité de l'humain et incertitudes fondamentales (sur les effets à terme de la suppression des gènes dits « délétères », sur les relations entre un gène et une population déterminée) : à partir de ce double constat de nombreux scientifiques s'accordent avec les juristes pour un appel à l'information et à la prudence. Parallèlement a été souligné l'intérêt d'une histoire des sciences qui contribuerait à la réflexion sur les problèmes

éthiques, à la fois parce que l'histoire offre à cet égard des exemples décapants et parce que la prise en considération systématique de ce point de vue serait riche d'enseignements. Les problèmes humains se situent dans un environnement plus large qui conditionne aussi l'homme. C'est ainsi qu'à propos d'un certain nombre de problèmes à affronter dans les prochaines années (greffes, transferts de gènes d'une espèce à l'autre ou d'un règne à l'autre ; « brevetabilité » de la matière vivante ; conséquences des interventions humaines sur le génome individuel et sur le pool génétique global ; droit des animaux ; respect de la vie) on a mis en parallèle et en balance une éthique anthropologique et une éthique plus soucieuse des équilibres naturels. A propos des nouvelles formes de protection de la propriété intellectuelle dans le domaine de l'ingénierie génétique des plantes et de l'exploitation des ressources génétiques végétales, des inquiétudes ont été formulées. Les unes ont trait à la nécessité d'har-

moniser, sur le plan juridique, le système traditionnel de protection des espèces végétales cultivées et le système des dépôts de brevet associé au développement des technologies nouvelles. Les autres ont trait, plus spécifiquement, au Sud et à la relation Nord-Sud. D'une part est affirmée la nécessité de protéger la diversité des espèces végétales naturelles. D'autre part, est soulignée l'importance du fossé Nord-Sud en matière de systèmes technologiques, qui engendre une double inquiétude de la part des pays du Sud : les biotechnologies sont développées par des firmes privées dans et pour les pays industrialisés et la crainte peut exister d'une dépossession juridique des pays du Sud au profit de ceux qui ont le monopole des nouvelles recherches et de la commercialisation des nouveaux produits ; en outre le risque existe d'une déstabilisation économique liée à l'apparition de produits de substitution, éventuellement élaborés à partir de produits du Sud et ultérieurement réexportés.

En ce domaine, comme dans celui de la santé, les biotechnologies peuvent être une chance pour le développement, mais les recommandations sont d'autant plus nécessaires que la réalité actuelle, malgré les diverses formes de coopération (bilatérales, interrégionales ou autres), est, à quelques exceptions près, préoccupante.

On ne peut qu'être sensible, à l'issue de ces journées et de ces débats, à l'importance inédite et fondamentale des questions aujourd'hui soulevées par le développement des biotechnologies. Importance inédite, en ce sens que jamais n'avaient pu être formulées jusqu'alors des hypothèses auxquelles les progrès de la science et la technologie donnent un tel crédit. Mais importance fondamentale car l'histoire et l'anthropologie illustrent surabondamment la nature première et universelle des thèmes induits par les possibilités nouvelles : les interrogations sur l'identité individuelle, sur la relation entre le même et l'autre, sur la nature de la filiation, de la transmission et de l'hérédité composent non seulement la trame des angoisses ou des fantasmes individuels à l'écoute desquels essaient de se mettre les psychanalystes mais aussi l'architecture des

mythologies, des cosmologies et des anthropologies élaborées par les diverses cultures du monde. Il y a donc urgence anthropologique et historique à prendre la mesure exacte des nouvelles possibilités qui s'offrent à l'humanité.

Et comme toujours lorsque se formule un problème de société, deux voies se proposent. Que ce soit dans le domaine de l'information ou dans celui de l'action, dans le domaine de la recherche ou celui de la loi, il faut choisir entre la mise à l'écart et la mise en commun : que chaque individu ait droit à l'information et que la génétique soit l'affaire de toute l'humanité, c'est une vérité qui ne s'apparentera pas simplement à un vœu pieux dès lors qu'elle sera au principe de la recherche des scientifiques et de l'action des décideurs ■

Nouvelles orientations pour la thérapie génique

Axel Kahn,
Pascale Briand

Etant acquis qu'il n'y a ni indication ni légitimité à la modification génétique héréditaire de l'embryon précoce (*Tableau I*), au moins en l'état actuel de nos connaissances, les efforts des « thérapeutes géniques » se concentrent déjà depuis plusieurs années sur la thérapie génique somatique, c'est-à-dire sur l'apport d'un gène fonctionnel à des cellules n'intervenant pas dans la gamétogenèse et possédant un équivalent anormal du gène transféré.

Les greffes

En un sens, les greffes d'organes pratiquées pour traiter des maladies héréditaires peuvent être considérées

comme une thérapie génique, le but en étant bien, au moins en partie, l'apport d'un gène fonctionnel. A dire vrai, ce sont même pour l'instant les seules thérapies géniques à avoir fait la preuve de leur efficacité : greffes de moelle osseuse pour des hémoglobinopathies graves ou des déficits immunitaires congénitaux, greffes de foie pour des affections en rapport avec des troubles héréditaires du métabolisme hépatique, voire greffes de poumons ou de blocs cœur-poumons chez des mucoviscidoseux, etc. Les progrès extrêmement rapides réalisés dans le domaine des greffes, l'apparition d'immunosuppresseurs de plus en plus efficaces et de moins en moins toxiques font des greffes une réelle perspective dans nombre de maladies héréditaires. Les exigences de compatibilité immunologique, le manque de disponibilité des organes à greffer, les risques de contamination virale des greffons, la nécessité d'un traitement immunosuppresseur et d'une surveillance prolongée des malades greffés ne permettent cependant pas de considérer cette stratégie autrement que comme un pis-aller justifié par l'absence actuelle d'autres perspectives.

Autogreffes de cellules génétiquement modifiées

Dans son principe, cette approche est extrêmement attrayante : il s'agit en effet d'utiliser les propres cellules du malade (ce qui supprime tout problème immunologique), de les modifier par introduction du gène sensé compenser l'anomalie génétique, puis de les réintroduire dans l'organisme (*figure 1*). Avant même de passer à l'expérimentation, des questions surgissent cependant. La première est celle de l'inocuité de l'introduction, au hasard dans le génome, d'un fragment d'ADN, le plus souvent apporté par un vecteur rétroviral (*figure 2*). Les risques potentiels d'activation d'un oncogène situé à proximité du site d'intégration de l'ADN exogène sont bien sûr diminués autant qu'il est possible par utilisation de vecteurs dont les *enhancers* (situés dans les LTR, *long terminal repeats*) sont inactivés. De plus, l'absence d'apparition de cancers spontanés chez les souris transgéniques ayant intégré,

moniser, sur le plan juridique, le système traditionnel de protection des espèces végétales cultivées et le système des dépôts de brevet associé au développement des technologies nouvelles. Les autres ont trait, plus spécifiquement, au Sud et à la relation Nord-Sud. D'une part est affirmée la nécessité de protéger la diversité des espèces végétales naturelles. D'autre part, est soulignée l'importance du fossé Nord-Sud en matière de systèmes technologiques, qui engendre une double inquiétude de la part des pays du Sud : les biotechnologies sont développées par des firmes privées dans et pour les pays industrialisés et la crainte peut exister d'une dépossession juridique des pays du Sud au profit de ceux qui ont le monopole des nouvelles recherches et de la commercialisation des nouveaux produits ; en outre le risque existe d'une déstabilisation économique liée à l'apparition de produits de substitution, éventuellement élaborés à partir de produits du Sud et ultérieurement réexportés.

En ce domaine, comme dans celui de la santé, les biotechnologies peuvent être une chance pour le développement, mais les recommandations sont d'autant plus nécessaires que la réalité actuelle, malgré les diverses formes de coopération (bilatérales, interrégionales ou autres), est, à quelques exceptions près, préoccupante.

On ne peut qu'être sensible, à l'issue de ces journées et de ces débats, à l'importance inédite et fondamentale des questions aujourd'hui soulevées par le développement des biotechnologies. Importance inédite, en ce sens que jamais n'avaient pu être formulées jusqu'alors des hypothèses auxquelles les progrès de la science et la technologie donnent un tel crédit. Mais importance fondamentale car l'histoire et l'anthropologie illustrent surabondamment la nature première et universelle des thèmes induits par les possibilités nouvelles : les interrogations sur l'identité individuelle, sur la relation entre le même et l'autre, sur la nature de la filiation, de la transmission et de l'hérédité composent non seulement la trame des angoisses ou des fantasmes individuels à l'écoute desquels essaient de se mettre les psychanalystes mais aussi l'architecture des

mythologies, des cosmologies et des anthropologies élaborées par les diverses cultures du monde. Il y a donc urgence anthropologique et historique à prendre la mesure exacte des nouvelles possibilités qui s'offrent à l'humanité.

Et comme toujours lorsque se formule un problème de société, deux voies se proposent. Que ce soit dans le domaine de l'information ou dans celui de l'action, dans le domaine de la recherche ou celui de la loi, il faut choisir entre la mise à l'écart et la mise en commun : que chaque individu ait droit à l'information et que la génétique soit l'affaire de toute l'humanité, c'est une vérité qui ne s'apparentera pas simplement à un vœu pieux dès lors qu'elle sera au principe de la recherche des scientifiques et de l'action des décideurs ■

Nouvelles orientations pour la thérapie génique

Axel Kahn,
Pascale Briand

Etant acquis qu'il n'y a ni indication ni légitimité à la modification génétique héréditaire de l'embryon précoce (*Tableau I*), au moins en l'état actuel de nos connaissances, les efforts des « thérapeutes géniques » se concentrent déjà depuis plusieurs années sur la thérapie génique somatique, c'est-à-dire sur l'apport d'un gène fonctionnel à des cellules n'intervenant pas dans la gamétogenèse et possédant un équivalent anormal du gène transféré.

Les greffes

En un sens, les greffes d'organes pratiquées pour traiter des maladies héréditaires peuvent être considérées

comme une thérapie génique, le but en étant bien, au moins en partie, l'apport d'un gène fonctionnel. A dire vrai, ce sont même pour l'instant les seules thérapies géniques à avoir fait la preuve de leur efficacité : greffes de moelle osseuse pour des hémoglobinopathies graves ou des déficits immunitaires congénitaux, greffes de foie pour des affections en rapport avec des troubles héréditaires du métabolisme hépatique, voire greffes de poumons ou de blocs cœur-poumons chez des mucoviscidoseux, etc. Les progrès extrêmement rapides réalisés dans le domaine des greffes, l'apparition d'immunosuppresseurs de plus en plus efficaces et de moins en moins toxiques font des greffes une réelle perspective dans nombre de maladies héréditaires. Les exigences de compatibilité immunologique, le manque de disponibilité des organes à greffer, les risques de contamination virale des greffons, la nécessité d'un traitement immunosuppresseur et d'une surveillance prolongée des malades greffés ne permettent cependant pas de considérer cette stratégie autrement que comme un pis-aller justifié par l'absence actuelle d'autres perspectives.

Autogreffes de cellules génétiquement modifiées

Dans son principe, cette approche est extrêmement attrayante : il s'agit en effet d'utiliser les propres cellules du malade (ce qui supprime tout problème immunologique), de les modifier par introduction du gène sensé compenser l'anomalie génétique, puis de les réintroduire dans l'organisme (*figure 1*). Avant même de passer à l'expérimentation, des questions surgissent cependant. La première est celle de l'inocuité de l'introduction, au hasard dans le génome, d'un fragment d'ADN, le plus souvent apporté par un vecteur rétroviral (*figure 2*). Les risques potentiels d'activation d'un oncogène situé à proximité du site d'intégration de l'ADN exogène sont bien sûr diminués autant qu'il est possible par utilisation de vecteurs dont les *enhancers* (situés dans les LTR, *long terminal repeats*) sont inactivés. De plus, l'absence d'apparition de cancers spontanés chez les souris transgéniques ayant intégré,

Thérapie génique germinale chez l'homme ?

- Fécondation in vitro
- Embryon → morula ou blastocyste
- Prélèvement d'un blastomère, PCR
 - atteint (homozygote, maladie récessive hétérozygote, maladie dominante)
 - sain

TRI, et non THÉRAPIE !

Tableau I. *La thérapie germinale chez l'homme ne serait envisageable qu'après un diagnostic de la maladie sur des embryons issus de FIV et maintenus in vitro jusqu'à un stade morula ou blastocyste. Le diagnostic se ferait par utilisation de la PCR. Puisque dans tous les cas, on se retrouverait devant un mélange d'embryons sains et malades, c'est le tri d'embryon qui s'imposerait, pas la thérapie génique.*

Les cellules utilisables pour la thérapie génique somatique

• Cellules souches médullaires	• Fragiles
• Fibroblastes	• Divisions limitées
• Kératinocytes	• Sécrétion externe
• Cellules endothéliales	
• Hépatocytes	• Difficiles à transformer, à établir
• Lymphocytes	• Durée de vie limitée (?)
• Cellules nerveuses embryonnaires	• (?)

Tableau II.

TYPE DE MALADIE HÉRÉDITAIRE	THÉRAPIE GÉNÉRIQUE		ALLOGREFFE
	Autogreffe	Vecteur in vivo	
1 organe responsable non atteint (maladies de la coagulation, hypercholestérolémie, oxalose, déficit immunitaires)	+		+, Fait
1 organe responsable et atteint, greffable (maladies de l'hémoglobine, déficit en a1 AT, tyrosinémie, glycogénose)	+ (Moelle)		+, Fait
Organe atteint non greffable, ou tous les tissus (Tay Sachs, myopathie, mucoviscidose)		+	

Tableau III. *Types de thérapie génique ou de greffe d'organe adaptées à diverses situations de maladies héréditaires.*

Thérapie génique somatique

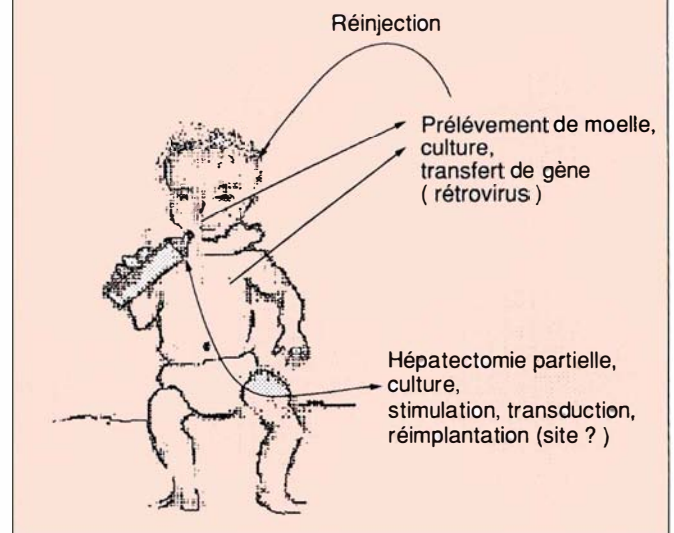


Figure 1. *La thérapie génique somatique peut consister en prélèvement chez l'enfant atteint de cellules malades (moelle osseuse ou hépatocytes, par exemple), en l'introduction in vitro du gène curateur, puis en la réimplantation des cellules génétiquement modifiées.*

au hasard dans leur génome, des séquences d'ADN non oncogéniques semble indiquer que le processus d'activation insertionnelle n'est pas fréquent. Le risque théorique en persiste néanmoins et, quand bien même la méthode aurait par ailleurs démontré son efficacité, resterait probablement un obstacle durable aux autorisations larges d'essais chez l'homme ; les décisions seraient alors prises au cas par cas, tenant compte, comme dans tout essai thérapeutique, de l'efficacité supposée, de la gravité de l'affection à traiter et de l'évaluation du risque potentiel. Les incertitudes persistantes à propos des conséquences éventuelles d'une insertion au hasard d'ADN exogène dans le génome cellulaire expliquent que beaucoup d'espairs soient désormais placés dans la « recombinaison homologe » qui permet d'intégrer un fragment d'ADN au sein de la séquence homologe de l'ADN chromosomique, voire de réellement « réparer » un gène modifié par mutation. L'approche consisterait ici à sélectionner par culture *in vitro* les cellules des malades sièges d'un événement de recombinaison homologe, comme cela est décrit en détail dans l'article de Valérie Lemarchandel et Xavier Montagutelli (*m/s n° 1, vol. 6, p. 18*), puis à réimplanter ces cellules. Malheureusement, les récents résultats obtenus par R.L. Brinster *et al.*, en collaboration avec R.D. Palmiter (Philadelphie, PA, et Seattle, WA, USA) indiquent que le processus de recombinaison homologe peut s'accompagner de l'introduction de maintes mutations risquant d'inactiver le gène que l'on désirait réparer [1].

Une autre difficulté, évidente *a priori* et confirmée *a posteriori*, réside en l'exigence que les cellules génétiquement modifiées soient, notamment, des cellules souches douées d'autorenouvellement, et non des cellules déjà engagées dans une voie donnée de différenciation terminale. Dans ce dernier cas, en effet, on peut s'attendre à la disparition rapide des cellules modifiées, à la vitesse de leur différenciation irréversible en des cellules à durée de vie limitée.

Enfin, exigence supplémentaire, il faut s'assurer que le gène transféré s'exprime quantitativement à des

niveaux suffisants pour avoir une réelle action curative. A la lumière de tous ces prérequis, il semblait probable, jusqu'à il y a une année, que les maladies curables par l'intermédiaire de cellules médullaires génétiquement modifiées seraient les premières à faire l'objet de tentatives thérapeutiques. Il ne s'agissait pas tant des maladies moléculaires de l'hémoglobine exigeant que les cellules modifiées synthétisent la chaîne de globine codée par le gène transféré en quantité énorme, ajustée à la synthèse endogène de la chaîne non intéressée par la maladie, que de carences immunitaires rares dues à des déficits enzymatiques intéressant le métabolisme des nucléotides puriques (adénosine désaminase et purine nucléosides phosphorylase). Les conditions semblaient particulièrement favorables : la moelle est facile à prélever, le succès des greffes de moelle indique que des cellules souches sont bien présentes dans ces prélèvements, et beaucoup d'éléments indiquent qu'une correction partielle des déficits enzymatiques devrait être suffisante pour supprimer la carence immunitaire. En réalité les difficultés expérimentales rencontrées chez l'animal furent considérables, liées soit à l'altération des cellules souches médullaires au cours de la culture *in vitro* nécessaire à l'infection par les rétrovirus recombinés, soit à la moindre infectabilité des cellules souches comparées aux cellules déjà engagées dans les différentes voies hématopoïétiques. De plus, des réarrangements associés à l'intégration de l'ADN exogène sont apparus fréquents. Jusqu'à très récemment, par conséquent, on n'était pas parvenu à maintenir durant une longue période un haut niveau d'expression de l'ADN exogène transféré à l'animal d'expérience via l'infection rétrovirale de cellules médullaires [2]. Une série de progrès récents permettent néanmoins d'être plus optimiste. Il s'agit de la simplification maximale des vecteurs, de l'utilisation de promoteurs internes de préférence au promoteur rétroviral des LTR et de la limitation au strict minimum des manipulations *in vitro* des cellules médullaires.

De plus, l'infectabilité des cellules souches par les rétrovirus peut être

considérablement stimulée en provoquant leur entrée dans le cycle cellulaire grâce à l'action de cytokines, notamment les interleukines 3 et 6 [3, 4, 5]. Grâce à ces perfectionnements, des expressions très prolongées de gènes exogènes introduits dans des cellules médullaires greffées ont été obtenues chez la souris.

Les candidats « thérapeutes géniques » se sont aussi tournés vers d'autres cellules receveuses éventuelles qui accepteraient de se laisser modifier et d'engendrer *in vivo* des lignées permanentes (Tableau III). Les fibroblastes ne semblent pas de bons candidats, car leur capacité de division est limitée (*m/s n° 7, vol. 3, p. 425*). Les kératinocytes ont quelques propriétés intéressantes... mais auraient plus tendance à sécréter les produits des gènes transférés à l'extérieur, vers la peau, que dans la circulation sanguine. Les cellules endothéliales ont des propriétés très attrayantes : elles sont au contact direct du flot sanguin, semblent douées d'autorenouvellement et peuvent être apportées par l'intermédiaire de greffons vasculaires (*m/s n° 7, vol. 5, p. 511*). Fibroblastes, kératinocytes et cellules endothéliales génétiquement recombinés peuvent non seulement apporter à l'organisme des protéines dont elles assurent habituellement la synthèse, mais aussi des molécules normalement produites par d'autres cellules. Ainsi la production de facteur IX normalement synthétisé par les hépatocytes peut être assurée par des kératinocytes ou des cellules endothéliales qui vont le déverser en quantité appréciable dans la circulation [6].

Les lymphocytes entrent aussi dans cette catégorie de cellules, potentielles usines de production d'un facteur manquant. Ils doivent être mis à part, principalement parce qu'ils sont le premier type de cellules à avoir été utilisé pour une expérience de transfert de gène chez l'homme et que nous possédons par conséquent des premières indications sur leur comportement après infection par un rétrovirus transportant un gène étranger, en l'occurrence un marqueur de résistance à un antibiotique actif sur les cellules de mammifères (*m/s n° 9, vol. 5, p. 698*). Il s'agissait

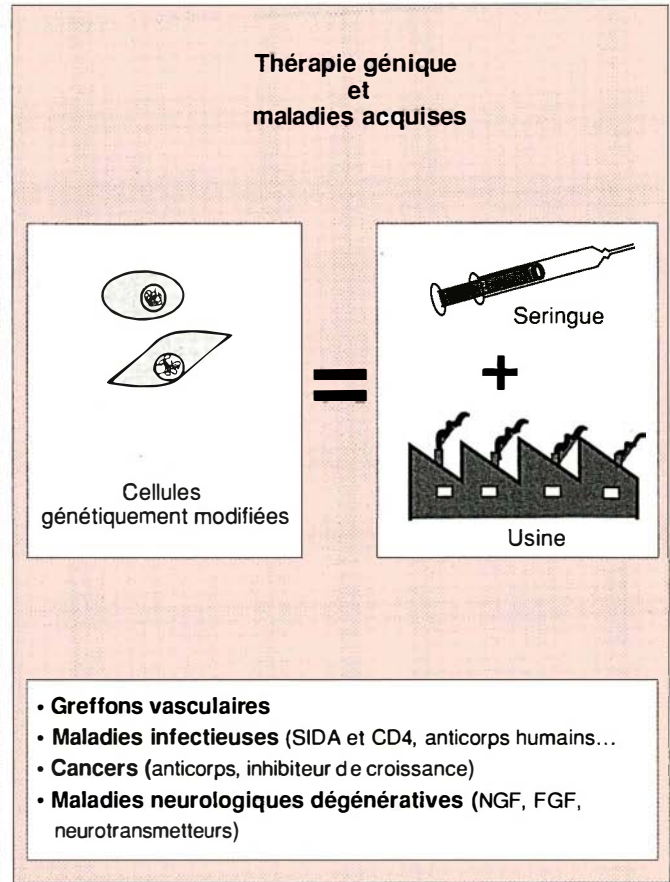
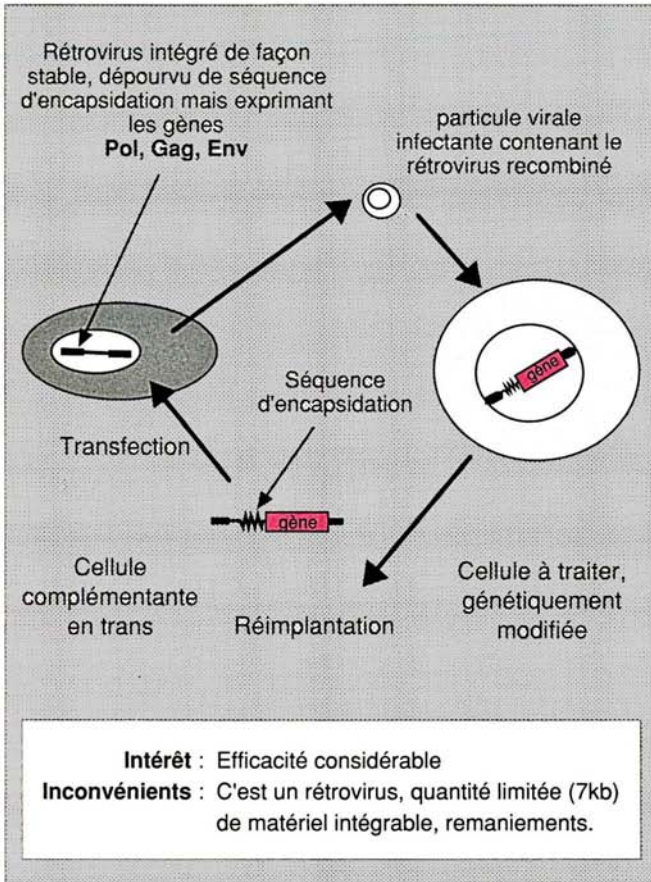


Figure 2. *Utilisation de rétrovirus à des fins de thérapie génique somatique* Figure 4.

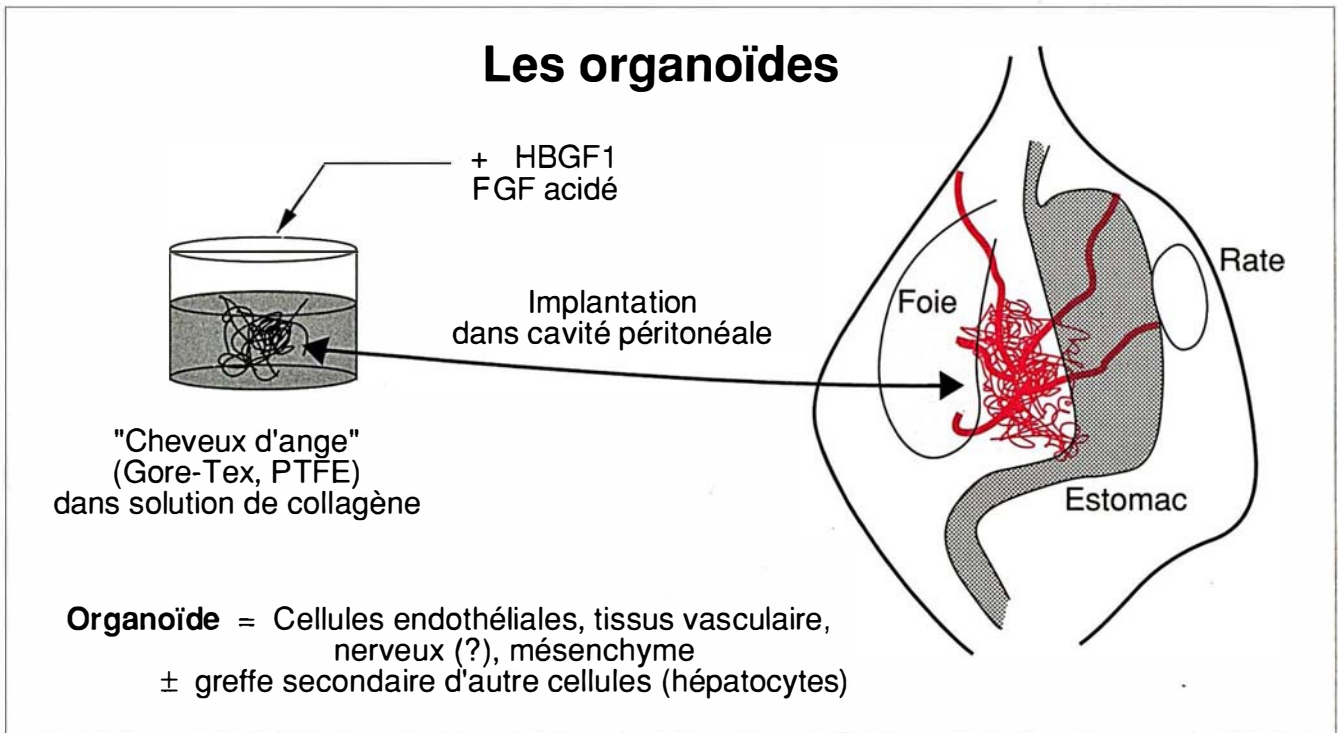


Figure 3.

de suivre le devenir de TIL (*tumor infiltrating lymphocytes*) chez des malades souffrant de mélanomes métastasés. Ces lymphocytes peuvent en effet, après activation par l'interleukine-2, avoir un effet antitumoral, les échecs pouvant être dus à l'incapacité des TIL réinjectés de se concentrer au niveau des tumeurs. Quoiqu'il soit très improbable avec ces cellules de parvenir à une colonisation définitive *in vivo*, les expériences menées chez les malades atteints de mélanome ont montré qu'elles pouvaient survivre, dans de bonnes conditions, plusieurs mois. Faciles à prélever, faciles à injecter, les lymphocytes sont donc peut-être une solution intéressante, soit que l'on envisage de traiter une maladie génétique (par exemple un déficit immunitaire) en répétant les injections de cellules génétiquement modifiées, soit que la thérapie génique soit utilisée, comme nous le verrons plus loin, pour traiter une maladie non génétique, éventuellement transitoire.

Les hépatocytes, malgré la difficulté de leur manipulation *in vitro* et leur faible degré d'infectabilité par les rétrovirus, ont fait l'objet de nombreux essais de transfert parce que le traitement de maladies héréditaires variées du métabolisme nécessite une correction de l'anomalie dans ce type cellulaire. La faisabilité des réimplantations d'hépatocytes, recombinés génétiquement ou non, a été démontrée. De telles mini-greffes ont par exemple permis de faire apparaître de la bilirubine conjuguée dans la bile de rats *Gunn* déficients en UDP-glucuronyl transférase, ainsi que de l'albumine dans le sang de rats analbuminémiques (*m/s n° 5, vol. 3, p. 303*).

En revanche, des hépatocytes infectés par des rétrovirus contenant le gène du récepteur des LDL et réinjectés dans la cavité péritonéale de lapins *Watanabe*, déficients en ce récepteur, n'ont pas permis d'obtenir un résultat appréciable et durable sur l'hypercholestérolémie de ces animaux [7].

Par conséquent, si l'on peut considérer que la réintroduction des hépatocytes ne pose pas de problèmes particuliers, les niveaux d'expressions et la persistance d'une telle expression après transfert restent de faible

importance. De plus, une stratégie classique de thérapie génique effectuée sur les hépatocytes nécessiterait leur prélèvement sur le malade par hépatectomie partielle. Sans être impossible, la difficulté de chaque étape rend probablement lointaine l'application d'une telle approche.

Les organoïdes

Très récemment, plusieurs équipes de la côte Est des États-Unis ont décrit une technique remarquable qui pourrait faciliter considérablement la thérapie génique somatique, notamment celle utilisant les hépatocytes : il s'agit de la création d'organoïdes [8]. *médecine/science* a longuement traité de l'angiogenèse, préalable indispensable à la croissance des tissus, normaux et tumoraux (*m/s n° 5, vol. 4, p. 318 et n° 7, vol. 5, p. 516*). Les facteurs angiogéniques sont nombreux ; beaucoup d'entre eux ont la propriété de se fixer à l'héparine ou à des glycosaminoglycane de la matrice extracellulaire. Ils forment ainsi la famille des HBGF (*heparin-binding growth factors*). HBGF-1 est identique au FGF acide (*fibroblast growth factor*) alors que HBGF-2 est le FGF basique.

La formation d'organoïdes est simple (*figure 3*). Un support non résorbable et bien toléré par l'organisme, le polytétrafluoréthylène (PTFE, Gore-Tex) est utilisé sous la forme de fins filaments non tissés (« cheveux d'anges ») ; il est incubé dans une solution de collagène de manière à recouvrir les fibres textiles de cette protéine de la matrice extracellulaire, puis dans une solution d'HBGF-1/FGF acide. Ce dernier facteur de croissance est si puissant que quelques centaines de nanogrammes suffisent. La mixture est alors implantée dans la cavité péritonéale de rats. En quelques semaines, de complexes structures vasculaires (artériolaires, capillaires, lymphatiques et veineuses) se développent au sein d'un mésenchyme abondant qui semble aussi contenir, fait plus surprenant, des formations nerveuses. Selon le site d'implantation, l'organoïde, qui semble parfaitement viable aussi longtemps que dure l'expérience (plus de six mois) échange de nombreuses connections vasculaires avec les tissus environnants, foie, rate,

péritoine, anses intestinales, etc. Des hépatocytes en suspensions injectés dans un organoïde constitué s'y établissent et restent fonctionnels durant toute la période d'examen, c'est-à-dire six mois. Ils sont capables de provoquer une diminution de plus de moitié de la bilirubine sérique de rats *Gunn*.

Thérapie génique de maladies génétiques et non génétiques

Les indications de la thérapie génique somatique par autogreffe de cellules génétiquement modifiées incluent des maladies génétiques et des affections acquises. Les maladies génétiques les plus accessibles à ce traitement (*Tableau III*) sont celles qui sont secondaires au déficit d'une protéine circulante (maladies de la coagulation, qu'ils s'agissent des hémophilies ou des maladies thrombotiques congénitales [9], déficits hormonaux congénitaux, etc.) et celles dans lesquelles un organe, le foie par exemple est la cause de la maladie, mais non sa victime : oxalose ; maladie de Crigler-Najjar, équivalent humain du déficit du rat *Gunn* ; hypercholestérolémie familiale ; anomalies du cycle de l'urée ou de la néoglucogenèse, etc. [10]. Un déficit hétérozygote en α -1 antitrypsine pourrait être une indication de thérapie génique selon ces méthodes, afin d'éviter la destruction du tissu pulmonaire et l'emphysème. En revanche, parce qu'il s'accompagne d'un risque important de cirrhose et d'hépatocarcinome par surcharge en la protéine mutée, un déficit homozygote de phénotype Z resterait, pour l'instant, une indication de la greffe hépatique (*m/s n° 3, vol. 3, p. 181 et n° 3, vol. 5, p. 182*).

Les maladies non génétiques que l'on peut envisager de traiter par thérapie génique sont, en théorie, nombreuses. Les cellules génétiquement modifiées sont ici considérées comme des mini-usines de production et de distribution d'une substance d'intérêt biologique : facteurs thrombolytiques libérés par des cellules endothéliales tapissant un greffon vasculaire ; anticorps monoclonal « humanisé » (c'est-à-dire possédant des régions constantes humaines) dans une immunothéra-

pie passive anti-infectieuse ou anti-tumorale ; dérivés solubles de CD4 chez les malades atteints de SIDA, facteurs neurotrophiques libérés par des cellules neuronales embryonnaires implantées dans le cerveau de sujets atteints de maladies neurodégénératives [11], etc.

Injection de particules virales

L'introduction directe d'un gène correcteur dans l'organisme pourrait permettre d'ajouter à la liste des candidats à une thérapie génique les malades atteints d'anomalies héréditaires nécessitant d'être corrigées dans une très large proportion de leurs cellules. C'est le cas, par exemple, des mucoviscidosiques ou des myopathes. Cette approche permettrait en outre un traitement très précoce parfois rendu nécessaire par l'apparition de symptômes dès la période néonatale. La thérapie génique directe se heurte malheureusement à deux difficultés majeures. La première est celle déjà soulevée des risques d'activation d'oncogènes par l'insertion des séquences introduites. La recombinaison homologue, qui à ce jour n'est pas contrôlée mais seulement repérable *ex vivo*, ne peut ici être utilisée pour écarter ce danger. La recherche de vecteurs viraux performants mais présentant le minimum de risques pathogènes est donc particulièrement importante pour rendre applicable cette stratégie. A côté des rétrovirus délétés de leurs séquences régulatrices, les adénovirus peuvent être considérés comme de bons candidats [12]. Il n'est cependant pas exclu qu'ils puissent occasionner des symptomatologies plus sévères que la classique rhinopharyngite. La seconde difficulté majeure de cette approche est que les cellules germinales ne sont pas à l'abri du traitement. Même l'absence de tropisme d'un virus donné vis-à-vis des spermatozoïdes et des ovules n'écarterait pas tout danger car l'on sait bien que le tropisme est plus lié à la possibilité d'expression que de pénétration du virus dans une cellule. Or le danger est bien dans la pénétration et l'intégration dans le *germen* de cet ADN viral recombinant qui pourrait modifier l'espèce. Par conséquent, s'il s'avérait nécessaire, dans quelques cas

particuliers, d'opter pour cette stratégie, il faudrait peut-être envisager d'adjoindre un traitement contraceptif définitif. Il faut mentionner qu'une telle contraception est en fait déjà associée à des traitements de maladies graves (chimiothérapies anticancéreuses en particulier, cancers du sein hormono-dépendants, certains cancers du testicule).

A côté des vecteurs viraux, d'autres véhicules ont été envisagés pour introduire de l'ADN *in vivo*, mais les résultats sont restés décevants. Citons pour mémoire les liposomes, initialement développés pour tenter des thérapies enzymatiques. Ces véhicules sont potentiellement intéressants car ils devraient permettre de cibler l'ADN vers un type cellulaire donné et par conséquent d'éliminer tout risque d'atteinte des cellules germinales. Par exemple, les liposomes portant à leur surface des glycoprotéines dont les acides sialiques ont été hydrolysés peuvent être reconnus par les récepteurs hépatiques des asialoglycoprotéines et permettre un ciblage dans les hépatocytes [13]. Il n'existe cependant pas assez de résultats expérimentaux pour affirmer qu'ils constituent un outil adapté, efficace et sans conséquences délétères propres.

En conclusion, en partie à cause des difficultés rencontrées dans la mise au point des thérapies géniques de déficits héréditaires initialement supposés être de bons candidats à une telle approche thérapeutique, les chercheurs se sont tournés vers la recherche de transporteurs de gènes, de cellules cibles, et de modes de réintroduction dans l'organisme des cellules corrigées, entièrement nouveaux, tels les cellules endothéliales et les organoïdes.

Cette évolution des méthodes envisagées s'est accompagnée d'une dérive progressive des indications de la thérapie génique : alors que le traitement par ces moyens des maladies héréditaires les plus fréquentes et les plus graves (mucoviscidose, maladies de l'hémoglobine, myopathies, maladies lysosomales avec encéphalopathie, etc.) reste probablement encore très lointain, il est récemment apparu que nombre de maladies acquises pourraient bénéficier dans un avenir proche de l'introduction de cellules génétiquement modifiées ■

RÉFÉRENCES

1. Brinster RL, Braun RE, Lo D, Avarbock MR, Oram F, Palmiter R. Targeted correction of a major histocompatibility class II E α gene by DNA microinjected into mouse eggs. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989 ; 86 : 7087-91.
2. Culliton BJ. Designing cells to deliver drugs. *Science* 1989 ; 246 : 746.
3. Bodine DM, Karlsson S, Nienhuis AW. Combination of interleukins 3 and 6 preserves stem cell function in culture and enhances retrovirus-mediated gene transfer into hematopoietic stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989 ; 86 : 8897-901.
4. Correll PM, Fink JK, Brady RO, Perry LK, Karlsson S. Production of human glucocorticoid synthase in mice after retroviral gene transfer into multipotential hematopoietic progenitor cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989 ; 86 : 8912-6.
5. Lim B, Apperley JF, Orkin SH, Williams DA. Long term expression of human adenosine deaminase in mice transplanted with retrovirus-infected hematopoietic stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989 ; 86 : 8892-6.
6. Garver RI, Chiytil A, Courtney M, Crystal RG. Clonal gene therapy: transplanted mouse fibroblast clones express human α -1 antitrypsin gene *in vivo*. *Science*, 1989 ; 237 : 762-4.
7. Wilson JM, Johnston DE, Jefferson DM, Mulligan RC. Correction of the genetic defect in hepatocytes from the Watanabe heritable hyperlipemic rabbit. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988 ; 85 : 4421-5.
8. Thompson JA, Haudenschild CC, Anderson KD, Dipietro JM, Anderson F, Maciag T. Heparin binding growth factor I induces the formation of organoid neovascular structures *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989 ; 86 : 7928-32.
9. Boyer-Neumann C, Wolf M, Larrieu MJ. Les maladies thrombo-emboliques constitutionnelles. *médecine/sciences* 1987 ; 4 : 216-22.
10. Bernard O, Fischer A, Grünfeld JP. La transplantation d'organe comme traitement des maladies métaboliques héréditaires. *médecine/sciences* 1988 ; 7 : 406-12.
11. Wolff JA, Fisher LJ, Xu L *et al.* Grafting fibroblasts genetically modified to produce L-dopa in a rat model of Parkinson disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989 ; 86 : 9011-4.
12. Chasse JF, Levrero M, Kamoun P, *et al.* L'adénovirus : vecteur de thérapie génique ? *médecine/sciences* 1989 ; 5 : 331-7.
13. Wu CH, Wilson JM, Wu GY. Targeting genes : delivery and persistent expression of a foreign gene driven by mammalian regulatory elements *in vivo*. *J Biol Chem* 1989 ; 264 : 16985-7.