

TA 32A/1999

SOMATISCHE GENTHERAPIE: DIE KRANKHEIT AN DER WURZEL PACKEN

Kurzfassung der TA-Studie "Gentherapie"

LA THÉRAPIE GENIQUE SOMATIQUE: ATTAQUER LE MAL À LA RACINE

Résumé de l'étude TA "Thérapie génique"

SOMATIC GENE THERAPY: STRIKING TO THE ROOTS OF DISEASE

Short version of the TA-study "Gene therapy"

Cette série des publications TA contient les résultats des projets menés dans le cadre du programme TA du Conseil suisse de la science et de la technologie (CSST).

Sous la dénomination TA (Technology Assessment / évaluation des choix technologiques), on comprend les projets visant à cerner, de la manière la plus approfondie possible, les effets des nouvelles technologies sur la société. Il s'agit là des influences potentielles, aussi bien positives que négatives, que la technologie peut avoir sur des procédures et des systèmes sociaux, politiques, économiques et écologiques.

Après une phase-pilote de 4 années, le Conseil fédéral et le Parlement ont chargé le CSST de poursuivre les activités du programme TA pour la période 1996-1999.

Pour répondre à cette demande, le CSST a nommé un Comité Directeur composé de scientifiques, de spécialistes des domaines industriel et politique ainsi que des représentants des organisations non gouvernementales (ONG).

Fin 1999, le Parlement a décidé d'institutionnaliser les activités du Technology Assessment. Cette décision est inscrite dans la loi fédérale sur la recherche du 8 octobre 1999.

Die materielle Verantwortung für den Bericht liegt bei der Autorin:

Dr. Anne Eckhardt
Basler und Hofmann AG
Forchstrasse 395
CH-8029 Zürich

Betreuung des Projektes:

Dr. Adrian Rügsegger, TA-Geschäftsstelle,
Bern

Redaktion der Kurzfassung:

Dr. Lucienne Rey, TA-Geschäftsstelle, Bern

Der ausführliche Bericht "Gentherapie" kann bezogen werden bei:

TA-Programm Schweiz
Schweizerischer Wissenschaftsrat
Inselgasse 1
CH-3003 Bern

Tel +41 31/322 99 63
Fax +41 31/323 36 59

APETITS PAS VERS L'ESPOIR

De nombreuses maladies tirent leur origine de la disposition héréditaire des patients. Les connaissances croissantes en matière de génétique ont permis au cours des dernières années de localiser plus précisément bon nombre de ces maladies dans le patrimoine génétique humain. Ainsi l'espoir grandit de traiter ces affections par une modification ciblée du programme génétique dans les cellules de l'organisme. Ce processus est connu sous le nom de thérapie génique somatique.

Silvie n'est pas une enfant comme les autres. Lorsque les autres enfants courent à travers les prés, elle reste en arrière, toussant et haletant. Elle apporte avec elle à la colonie de vacances un sac à dos qui contient ses appareils thérapeutiques: elle doit revêtir plusieurs fois par jour le masque respiratoire, qui produit une hypotension dans les poumons et dissout les mucosités tenaces qui se fixent dans les bronches. Les termes techniques médicaux dont les autres enfants de son âge n'ont pas la moindre idée, Silvie, elle, ne les connaît que trop bien: bronchite chronique, traitement aux antibiotiques, arythmies cardiaques – fibrose cystique (mucoviscidose). A dix ans, Silvie sait que la maladie va l'accompagner toute sa vie durant: elle ne pourra jamais exercer sa profession rêvée d'hôtesse de l'air, elle dépendra toujours de l'assistance de la caisse-maladie et peut-être même d'une rente de l'assurance-invalidité.

La mucoviscidose figure parmi les maladies du métabolisme héréditaires les plus fréquentes. En Europe, un nouveau-né sur 2'000 en moyenne en est atteint; rien qu'en Suisse vivent actuellement 900 à 1'000 malades. La CF (abréviation du terme anglais „cystic fibrosis“) est due à une déficience chromosomique. Cette modification a pour conséquence que dans tout l'organisme, les glandes ne fonctionnent pas comme chez les gens non atteints. Souvent, elles produisent des sécrétions plus visqueuses, dont la composition chimique est également différente de celle des fluides organiques des individus sains. C'est notamment les poumons qui deviennent ainsi vulnérables aux inflammations chroniques. Les

lésions pulmonaires apparaissant avec le temps et la surcharge permanente du cœur raccourcissent l'espérance de vie des patients atteints de CF: elle est actuellement de 25 à 30 ans en moyenne; autrefois, les enfants atteints mouraient généralement encore bébés.

La CF est une maladie héréditaire récessive. Cela signifie qu'un enfant n'est atteint de cette affection que s'il en a hérité la prédisposition aussi bien de sa mère que de son père. Si aucun cas de CF n'est survenu auparavant dans une famille, les parents ne savent généralement pas eux-mêmes qu'ils portent cette déficience génétique. La funeste hérédité familiale ne s'exprime alors que dans les symptômes du nourrisson malade, qui ne prend pas beaucoup de poids, souffre de troubles digestifs et respiratoires et transpire anormalement fort: les parents inquiets trouvent parfois des dépôts de sel sur la peau de leur bébé.

Depuis un certain temps, la médecine et la biologie moléculaire travaillent à des procédés permettant de traiter la CF plus efficacement que jusqu'ici. La thérapie génique donne l'espoir de guérir un jour la racine du mal.

Premières découvertes issues de la phase expérimentale

A l'issue d'une vingtaine d'années de travaux préparatoires dans la recherche fondamentale, la thérapie génique somatique a été testée pour la première fois dans des études cliniques au début des années 90.

Nombre d'essais par année dans le monde

Le développement de la thérapie génique somatique

En 1990, un gène curatif a été introduit dans les cellules sanguines d'une patiente de quatre ans, qui souffrait d'une maladie infectieuse opportuniste. Cette expérience américaine s'est avérée très prometteuse et a suscité un vif intérêt sur le plan international dans les médias et le public. Dans le monde entier, quelque 300 essais cliniques relatifs à ce nouveau procédé médical sont actuellement en cours. Depuis le début des travaux de recherche, la Suisse occupe dans la communauté internationale des chercheurs une place non négligeable: sur les 46 études qui étaient en cours en 1996 en Europe, neuf études parfois déjà avancées revenaient à la Suisse. Jusqu'à fin 1998, ce sont au total 17 études cliniques sur la thérapie génique somatique qui ont été approuvées par les autorités en Suisse.

Avec le soutien de l'entreprise française Transgène, l'Hôpital cantonal universitaire de Genève a commencé en 1995 un projet en vue de combattre la **mucoviscidose** à l'aide de la thérapie génique somatique. L'objectif consistait à déposer dans la muqueuse nasale de patients une version saine du gène déficient en présence de CF. Cette étude visait à clarifier si le gène sain pouvait entraîner dans la muqueuse nasale la constitution d'albumine organique, déficiente chez des malades de CF, sous une forme saine, permettant ainsi d'atténuer la maladie.

La mucoviscidose n'est toutefois qu'une parmi plusieurs maladies que la thérapie génique somatique est censée attaquer. La recherche sur le sida se sert également de nouveaux procédés. Le virus du **sida** IHV attaque les cellules du système immunitaire de l'organisme. Avec le temps, le système immunitaire s'affaiblit à tel point que même des agents pathogènes pouvant être combattus avec succès par les défenses immunitaires de l'organisme humain sain provoquent des infections. Des troubles du système nerveux, des tumeurs et des infections entraînent en fin de compte la mort du malade du sida. Entre 1995 et 1997 une étude clinique a été menée à l'hôpital universitaire de Zurich, dans le but de tester si un vaccin génétique pourrait être employé avec succès contre le IHV. Le vaccin contient des fragments de l'information génétique du IHV et est injecté à des personnes déjà infectées par le virus, mais qui ne présentent encore aucun symptôme de la maladie. La vaccination est censée stimuler la réponse immunitaire de l'organisme, afin de renforcer le système immunitaire et de mieux combattre la reproduction constante du virus dans l'organisme.

En ce qui concerne la lutte contre le **cancer**, la médecine place également des espoirs dans de nouveaux procédés. Dans le monde entier, environ deux tiers des expériences de thérapie génique en cours sont axées sur le cancer. Par exemple, en présence de glioblastomes, une forme de tumeur cérébrale particulièrement dangereuse pour les patients, il est en règle générale impossible de procéder entièrement à l'ablation chirurgicale des tumeurs, sans risquer des répercussions graves telles que paralysies, troubles du langage ou de la vue et autres affections. La thérapie génique somatique laisse envisager des possibilités de faire mourir de façon ciblée des cellules qui continuent à se diviser après l'ablation chirurgicale de la tumeur— dans le cerveau il ne s'agit plus que des cellules tumorales restantes. Bien que cette approche semble fondamentalement convaincante, elle n'a pas encore pu être appliquée avec succès, comme presque tous les procédés de thérapie génique.

Récemment d'autres perspectives pour l'emploi de la thérapie génique somatique se sont ou-

vertes : ainsi, elle peut être utilisée pour influencer la croissance de **vaisseaux sanguins**. On pourrait par exemple se servir de ce procédé pour recréer des vaisseaux endommagés. Ceci permettrait dans certaines conditions de sauver des membres qui ont subi des dommages en raison d'un approvisionnement sanguin déficient – comme chez les diabétiques ou les victimes de gelures – et qui doivent dans le pire des cas être amputés.

Étant donné que la thérapie génique somatique permet en principe de modifier les cellules organiques de façon qu'elles commencent à produire des substances actives (comme les hormones), elle pourrait traiter à l'avenir certaines maladies qui réagissent à des signaux de l'organisme, comme le diabète par exemple, grâce à des **"glandes artificielles"**.

Attention aux attentes exagérées

Toutefois, vu les séduisantes possibilités d'application très vastes et parfois spectaculaires de la thérapie génique somatique, les voix sceptiques mettent instamment en garde contre les espoirs de guérison trop grands. En effet, jusqu'à présent il n'existe pratiquement aucune efficacité thérapeutique de la thérapie génique.

Dans le cas de l'étude genevoise sur le traitement de la mucoviscidose, on a pu certes enregistrer un transfert génique dans la muqueuse nasale des patients; mais le degré d'efficacité était minime. Également dans la lutte contre les glioblastomes, la désillusion s'est répandue après les premiers signes encourageants, car jusqu'à présent, la thérapie génique n'a guère permis d'améliorer la qualité de vie et la durée de survie de patients souffrant de tumeurs cérébrales. Il a seulement pu être démontré que la thérapie génique n'entraîne pratiquement pas d'effets secondaires désagréables pour les patients.

Les critiques objectent également que l'on ne devrait pas miser trop sur le vecteur d'espoir "thérapie génique" en négligeant éventuellement le développement de procédures de traitement alternatifs et de mesures préventives.

L'organisme humain est bien davantage que la somme de ses gènes. C'est la raison pour laquelle les multiples interactions s'opposent encore longtemps à une utilisation fructueuse de la thérapie génique.

Thérapie génique somatique versus interventions sur la lignée germinale

La thérapie génique somatique est axée sur des cellules organiques dont le patrimoine génétique n'est pas transmis aux générations successives. Ses effets doivent donc se limiter à l'individu traité.

Il en est autrement des cellules traitées par intervention sur la lignée germinale, qui transmettent des informations génétiques d'une génération à la suivante. En font partie les précurseurs des gamètes mâles et femelles, les gamètes mâles et femelles capables de se reproduire, ainsi que les cellules des premiers stades de développement embryonnaire d'un être humain – car au début du développement embryonnaire les cellules germinales et somatiques ne sont pas encore différenciées.

En Europe, les interventions sur la lignée germinale se heurtent généralement à un rejet et sont expressément interdites en Suisse en vertu de la Constitution fédérale (art. 24 novies, al. 2). Abstraction faite des difficultés techniques considérables qui se posent encore aujourd'hui, ce sont avant tout des réserves d'ordre éthique qui sont exprimées: les interventions sur la lignée germinale influenceraient le destin des générations futures, sans que les intéressés puissent se prononcer sur cette interférence. Elle touche également l'idée ancrée dans notre culture selon laquelle la vie humaine est inviolable. En outre, on ne pourrait exclure avec certitude que la thérapie de lignée germinale ne serait pas un jour utilisée à mauvais escient pour l'élevage d'êtres humains présentant certaines caractéristiques physiques.

En revanche, c'est surtout aux États-Unis que la question se pose ouvertement de savoir pourquoi chaque génération devrait à nouveau être traitée pour une affection héréditaire qui pourrait être éradiquée grâce à une seule thérapie de lignée germinale. Si la thérapie génique somatique devait un jour s'établir dans la pratique médicale, il faudrait donc prévoir des discussions de principe au sujet des interventions sur la lignée germinale.

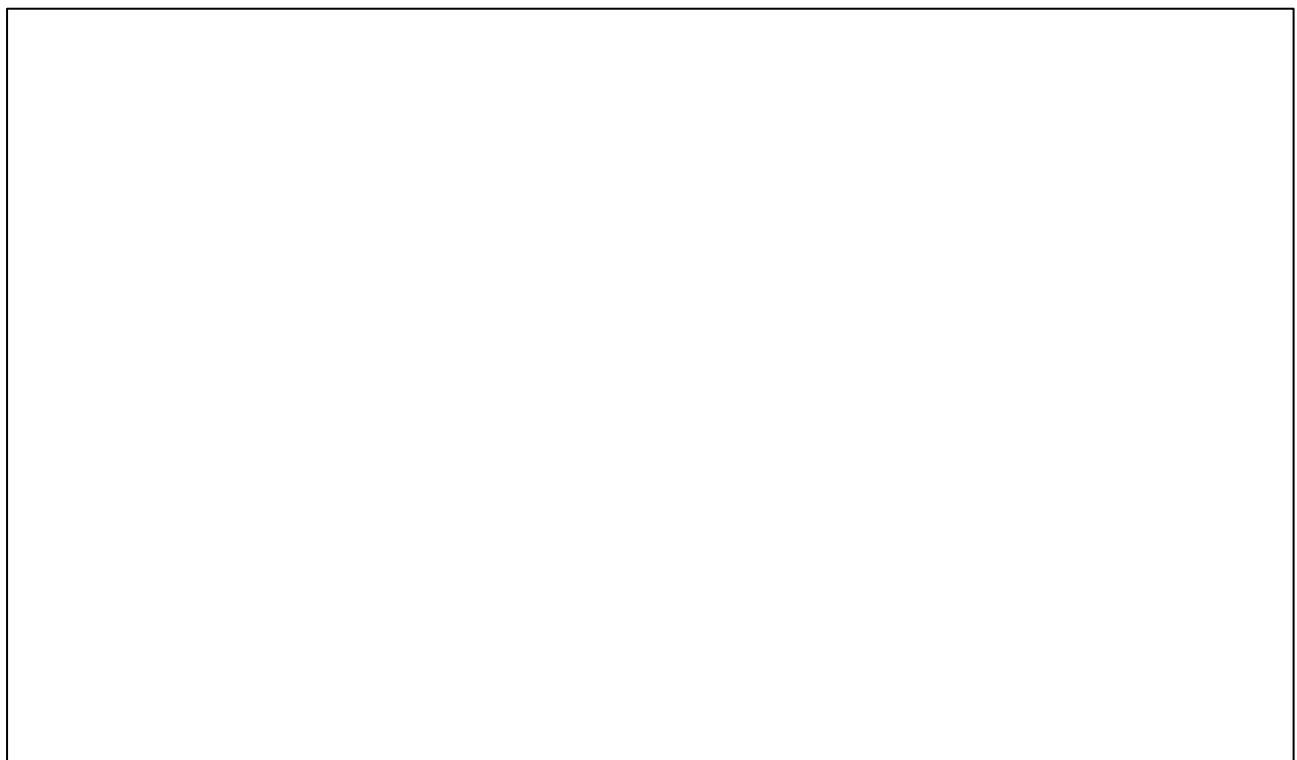
EN BONNE SANTE GRÂCE A LA CONTAGION

On tire avec des “canons génétiques” sur un “tissu cible” nécessitant traitement, des gènes étrangers sont introduits clandestinement par des virus dans les cellules malades: dans la lutte pour la santé, la thérapie génique somatique met tout en œuvre, depuis l’insistance énergique jusqu’à la ruse de guerre subtile.

Le procédé le plus efficace à l’heure actuelle pour transférer des gènes dans l’organisme d’un patient consiste à se servir d’un système que l’on rencontre fréquemment dans la nature: la “contamination” par un virus. Les spécialistes désignent ce procédé comme le “transfert de gènes à l’aide de virus”. Les gènes devant être introduits clandestinement dans le tissu cible sont incorporés au cours de ce procédé dans l’idioplasma d’un virus. Ce sont surtout des agents pathogènes inoffensifs, par exemple les virus du rhume, qui conviennent comme “passeurs de gènes”. Des manipulations génétiques rendent ces virus incapables de se reproduire, de sorte qu’ils ne puissent plus se propager dans l’organisme. Les messagers

viraux font entrer clandestinement le gène thérapeutique dans la cellule hôte. Dans certains procédés, si la cellule se divise, il est transmis à ses descendantes, dans d’autres il disparaît au bout d’un certain temps – exactement comme lors d’un traitement médicamenteux ordinaire.

Étant donné que la “collaboration” avec des virus n’est pas toujours simple, la recherche travaille actuellement à d’autres moyens de transport qui serviront à apporter les gènes thérapeutiques dans le tissu malade. On espère le succès grâce à des particules de graisse microscopiques (que l’on appelle liposomes), où les gènes sont stockés. Elles peuvent



Différents procédés pour atteindre le tissu cible

fusionner avec la paroi cellulaire et libérer ainsi le gène à l'intérieur de la cellule.

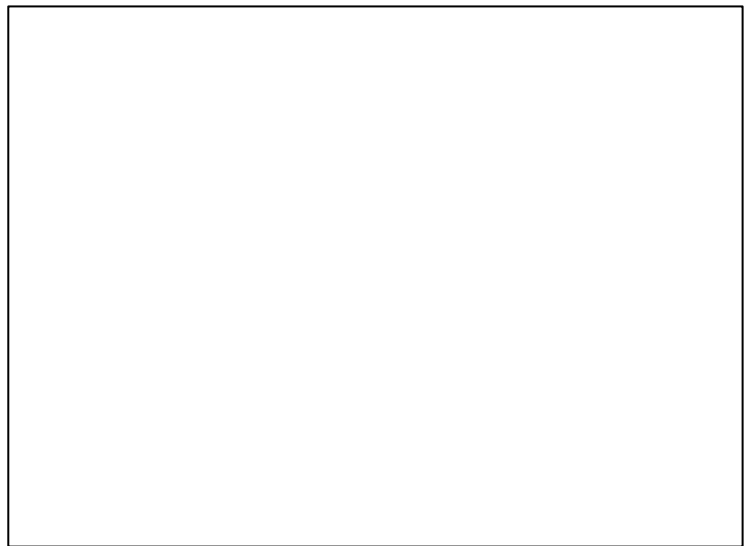
Enfin, des expériences sont également en cours pour apporter de l'information génétique "nue", c'est-à-dire non emballée, directement dans la cellule. Dans le "canon génique" par exemple, de petites particules d'or sont enduites de substance génétique et "injectées" par pression de gaz dans le tissu cible. Ce procédé n'a toutefois été testé jusqu'à présent que dans l'expérimentation animale et dans des cultures cellulaires.

La médecine distingue trois procédés différents pour atteindre le tissu cible.

- Dans les thérapies appelées "ex vivo", des cellules sont prélevées sur l'organe cible du patient et modifiées génétiquement à l'extérieur du corps. Une fois que les cellules traitées se sont reproduites, elles sont réimplantées dans l'organisme. Ce procédé est assez onéreux et long au point de vue médical.
- La "thérapie in vivo" prévoit que le passeur de gène atteigne son but dans une certaine mesure par lui-même, comme un médicament. Le principal inconvénient de ce processus techniquement simple est qu'il ne vise pas particulièrement juste – le vecteur infecte aussi inutilement de nombreuses cellules qu'il rencontre en route vers l'organe cible.
- Enfin, dans le cas de la "thérapie in situ", le passeur de gène ou le gène nu est délivré directement dans le tissu – soit par injections, ou en l'introduisant dans la plaie après les opérations. Mais même ce procédé, qui vise précisément un organe nécessitant traitement, laisse encore fortement à désirer sur le plan de l'efficacité.

"En ce qui concerne les risques et les effets secondaires....."

Si des virus sont utilisés comme messagers pour faire entrer clandestinement des gènes étrangers dans un organisme, une infection indésirable ne peut être entièrement exclue. Certes,



Transfert de gènes à l'aide de virus

on emploie généralement des virus qui sont affaiblis, ne pouvant plus se reproduire et qui ne sont pas du tout pathogènes dans leur forme initiale, donc ne pouvant pas provoquer une infection. Cependant, lorsque la substance génétique des virus fusionne avec celle des cellules hôtes, il arrive dans certains cas que les virus redeviennent aptes à la reproduction et qu'ils puissent à nouveau causer des maladies.

Les réactions du système immunitaire de l'organisme constituent autant d'obstacles supplémentaires à la thérapie génique. Le système immunitaire est activé lorsqu'il reconnaît le vecteur introduit comme corps étranger. La violence de la réaction est proportionnelle au nombre d'anticorps adéquats qui circulent déjà dans le sang – par exemple lorsqu'il y a déjà eu auparavant une thérapie génique analogue. Des effets secondaires fréquents consistent en des inflammations et de la fièvre.

Certaines des interventions effectuées au cours d'une thérapie génique dans la disposition génétique des patients peuvent également favoriser à long terme l'apparition de maladies cancéreuses. Certains messagers viraux s'introduisent largement par hasard dans le matériel génétique des cellules hôtes, ce qui risque de provoquer la destruction d'un gène qui était auparavant chargé d'empêcher les tumeurs cancéreuses.

Toutefois, par rapport aux effets secondaires pouvant survenir lors des thérapies conventionnelles des maladies graves, les risques de la thérapie génique somatique paraissent supportables: par exemple en présence d'un cancer, la chimiothérapie et les rayons ont généralement des répercussions plus négatives sur la qualité de vie et les perspectives

d'avenir des patients que la thérapie génique somatique. Mais il est fortement recommandé lors de tout emploi de cette nouvelle forme de traitement de soupeser soigneusement les risques éventuels par rapport aux avantages potentiels. Ceci s'applique surtout lorsqu'il s'agit de traiter par la thérapie génique des maladies qui ne sont ni graves ni dangereuses.

3

QUI PAIE LA THÉRAPIE GÉNIQUE?

Avant que la thérapie génique somatique puisse être largement appliquée en Suisse, il reste encore de nombreuses questions à clarifier. On ne peut guère évaluer pour l'instant les effets sur l'économie nationale, puisque les intérêts de divers groupes sont en jeu.

La santé des citoyennes et citoyens suisses leur coûte passablement cher: la santé publique en Suisse engloutit déjà plus de dix pour cent du produit national brut. En 1996, le Suisse moyen a dépensé par personne dans la lutte contre les maladies quelque 2'500 US\$, se plaçant ainsi au deuxième rang parmi tous les pays de l'OCDE, juste derrière les USA (avec 3'900 US\$). Il est difficile d'évaluer les répercussions qu'aura la thérapie génique somatique sur les coûts de la santé – car cette forme de thérapie d'un genre nouveau aura certainement des effets différents selon le cas.

La facture est présentée

La thérapie génique laisse entrevoir d'une part des procédés de guérison de maladies pour lesquelles on ne disposait pas jusqu'ici de traitements appropriés. La mucoviscidose en est un bon exemple. D'autre part, la thérapie génique pourrait combattre plus efficacement que les méthodes actuelles de traitement même des maladies largement répandues telles que l'artériosclérose et le diabète, réduisant ainsi la durée de la maladie. Ceci pourrait contri-

buer à décharger les caisses-maladie et l'assurance invalidité.

D'autre part, de nouvelles formes de thérapie vont probablement renforcer la tendance, déjà prononcée, à l'augmentation de l'espérance de vie moyenne. L'AVS en sera davantage surchargée que jusqu'à présent.

Toutefois, on ne peut émettre que des suppositions concernant les effets qu'une application répandue de la thérapie génique somatique entraînera sur les ménages privés. Actuellement, les ménages supportent la plus grande part des coûts de la santé, avec quelque 65 pour cent. Environ un tiers de ce montant est constitué par des paiements directs, le reste est traité par les caisses-maladie. La thérapie génique somatique, ainsi que d'autres nouvelles techniques médicales, pourront entraîner des conséquences financières pour les ménages – même s'il n'est pas encore certain si les coûts vont augmenter ou baisser. De telles incertitudes ne pourront cependant être clarifiées que lorsque l'on saura quelles approches thérapeutiques ordinaires ce nouveau procédé remplace, à quelle fréquence il faut répéter une thérapie génique, si l'état de santé du

patient doit être surveillé en permanence, si la nécessité des soins peut être diminuée, voire entièrement évitée, et bien d'autres considérations. Mais la thérapie génique somatique n'est pas encore suffisamment développée pour permettre une réponse définitive à ces questions.

Thérapie génique et marché du travail

Au cas où la thérapie génique somatique devenait un traitement médical de routine, de nouvelles places de travail pourraient être créées: dans l'industrie pharmaceutique, mais aussi dans le domaine de la santé et dans les entreprises de sous-traitance, il y aurait davantage besoin de spécialistes connaissant bien ce nouveau procédé thérapeutique: il s'agirait de former le personnel médical qui appliquerait la thérapie ; le perfectionnement et le raffinement des thérapies ouvriraient un domaine de travail très riche à des professionnels bien formés.

A moyen terme cependant, il est probable que la thérapie génique somatique ne comble pas seulement des lacunes thérapeutiques préexistantes, mais qu'elle remplace également d'autres processus curatifs ordinaires, ce qui entraînerait un déplacement de postes de travail. Mais il est certain que le nouveau marché qui naîtrait grâce à la thérapie génique somatique profiterait en premier lieu à des collaboratrices et collaborateurs hautement qualifiés, ayant terminé une école supérieure.

Développement et distribution des procédés thérapeutiques géniques

Les effets économiques de la thérapie génique se feront probablement sentir non seulement dans les ménages privés et les assurances, mais aussi dans les collectivités, les écoles supérieures et les entreprises pharmaceutiques.

Dans les universités et les écoles techniques supérieures de Suisse, on s'adonne à une recherche variée sur la thérapie génique somatique. Depuis 1996, un programme national de recherche sur cinq ans (le PNR 37) est en

Succès à différents degrés

L'expérience fictive suivante montre que la thérapie génique aura probablement des répercussions différentes selon l'application et le cas de maladie. Les conséquences économiques de la thérapie génique sont donc difficiles à évaluer.

- On a diagnostiqué chez Madame Monney un cancer du sein. Après l'opération, on a utilisé une combinaison de chimiothérapie et de thérapie génique. Le traitement n'a pas guéri la maladie, mais il l'a atténuée. Madame Monney ne recouvrera certes pas son aptitude au travail, mais son état général s'améliore considérablement jusque peu avant sa mort.
- Par contre, Monsieur Durand, qui est atteint de leucémie, est guéri de sa maladie. Dans son cas, la thérapie génique comparativement avantageuse peut être administrée comme un médicament. Sans avoir à craindre des traitements consécutifs de longue haleine, Monsieur Durand revient bientôt à sa place de travail et reprend le cours de sa vie.

Ces deux exemples fictifs montrent que l'on ne doit pas tenir compte dans les comparaisons coûts/avantages des seuls critères économiques: dans le deuxième cas le calcul s'avère bon, même du point de vue économique, alors que dans le premier cas, c'est avant tout une augmentation de la qualité de vie qui s'oppose aux coûts économiques.

cours sur la thérapie génique somatique. De 1996 à 1997, c'est avant tout la recherche fondamentale qui a été appuyée dans le cadre du PNR; de 1999 à 2000, l'accent doit être mis davantage sur la recherche appliquée.

Des impulsions pourraient à l'avenir partir des écoles supérieures en vue de la création de petites entreprises de thérapie génique. En outre, elles forment les spécialistes nécessaires et fournissent les fondements et les idées pouvant aboutir plus tard à des produits commercialisables.

Parmi les grandes entreprises pharmaceutiques suisses, c'est surtout Novartis qui poursuit la recherche dans le domaine de la thérapie génique somatique – toutefois en priorité dans ses succursales à l'étranger ou avec des entreprises partenaires. En revanche, l'entreprise

Hoffmann-La Roche observe plutôt une stratégie d'attente. Cette société se procure ses points d'attache avec la thérapie génique par le biais de partenariats avec d'autres entreprises.

Les expériences issues d'autres pays et notamment des USA montrent que les petites entreprises de génie génétique jouent un rôle déterminant dans la capacité d'innovation de l'économie d'un pays. Elles se trouvent d'une certaine manière à la charnière entre les écoles supérieures et l'industrie pharmaceutique et contribuent ainsi à l'échange de connaissances entre les institutions publiques de formation et de recherche et l'économie privée. Il n'y a pas longtemps encore, aucune petite entreprise de biotechnologie ne développait en Suisse des thérapeutiques. Depuis 1996/97, la société Modex Thérapeutiques S.A. à Lausanne produit des implants cellulaires. Cette jeune entreprise employait début 1997 dix collaborateurs. En 1997, l'université de Zurich développa une autre entreprise suisse de biotechnologie, la société Prionics. Enfin, le bureau de transfert technologique Biotectra soutient également la constitution et l'organisation de petites entreprises dans le domaine de la biotechnologie. Toutefois, on ne trouve pas encore en Suisse d'entreprises qui se consacrent spécialement à la thérapie génique.

Questions en suspens

Même si les problèmes médico-techniques liés à la thérapie génique somatique étaient résolus et même si les effets au niveau de l'économie nationale étaient répartis plus précisément qu'auparavant, il faudrait encore répondre à toute une série de questions:

- Dans quelle mesure faudrait-il encourager la recherche sur la thérapie génique somatique et soutenir la création de petites entreprises de thérapie génique?
- Comment la société réagira-t-elle aux nouvelles technologies médicales telles que la thérapie génique, qui augmentent la qualité et la durée de vie des patients, mais qui pourraient également charger la santé publique et l'AVS de frais supplémentaires?
- Quels seraient les effets d'une vaste introduction de la thérapie génique sur la santé publique? En viendrait-on par exemple à un nouveau partage du travail entre les hôpitaux et les entreprises pharmaceutiques?

LEGISLATION EPARPILLÉE

4

La thérapie génique somatique n'est pas entièrement réglementée dans le droit applicable suisse. Pour les différentes étapes du développement de cette nouvelle forme thérapeutique, des lois et des arrêtés différents sont applicables. A cela s'ajoutent aussi des directives, comme par exemple celle de l'Académie suisse des sciences médicales (ASSM).

La thérapie génique somatique touche essentiellement différentes sphères d'activité de la législation, qui ne peuvent être esquissées ici que dans les grandes lignes.

- La **protection du patient** est notamment visée par "l'ordonnance sur les essais cliniques des produits immunobiologiques". Son objectif est de protéger le patient lors des essais cliniques et d'en garantir la qualité. Elle prévoit notamment deux conditions qui doivent être remplies pour qu'un essai clinique soit possible: l'essai doit être approuvé par une commission d'éthique et il doit être annoncé au préalable à l'Office fédéral de la santé. Certaines directives doivent en outre être tirées de "l'arrêté fédéral sur le contrôle du sang, des produits sanguins et des transplants", qui est applicable dans tous les cas où des cellules contenant un patrimoine génétique étranger sont introduites dans l'organisme humain. Le Code civil et le Code des obligations contiennent des règlements sur le droit de la personnalité, respectivement des explications sur le droit en matière de responsabilité civile, qui s'appliquent lorsque le patient subit des dommages lors de l'utilisation de la thérapie génique somatique.
- La loi sur les épidémies prescrit entre autres des mesures pour protéger la population de la contagion par des agents pathogènes. La loi comporte également une obligation de se procurer une autorisation pour la fabrication, l'introduction et la distribution de produits immunobiologiques.
- Le personnel médical et les collaboratrices et collaborateurs des entreprises

Biens protégés	Arrêtés et directives
Santé de la population	Loi sur les épidémies Loi sur la protection de l'environnement Loi fédérale sur l'assurance-maladie Code des obligations Règlement de l'OICM Directives de l'ASSM et de la CSSB
Santé des patients	Ordonnance sur les essais cliniques des produits immunobiologiques Arrêté fédéral sur le contrôle du sang, de produits sanguins et de transplants Loi fédérale sur la responsabilité civile des produits Code des obligations Règlement de l'OICM Directives de l'ASSM et de la CSSB
Santé des travailleurs	Loi sur les épidémies Loi sur l'assurance-accidents Loi sur le travail Code des obligations Directives de l'ASSM et de la CSSB
Dignité humaine	Ordonnance sur les essais cliniques des produits immunobiologiques Code des obligations Code civil Directives de l'ASSM et de la CSSB
Environnement	Loi sur la protection de l'environnement Directives de l'ASSM et de la CSSB
Animaux de laboratoire	Loi sur la protection des animaux Directives de l'ASSM et de la CSSB
Propriété intellectuelle	Loi fédérale sur le brevet d'invention
Protection des données	Loi sur la protection des données
ASSM = Académie suisse des sciences médicales; CSSB = Commission suisse interdisciplinaire pour la sécurité biologique; OICM = Office intercantonal de contrôle des médicaments	

[Ce que protègent les principaux arrêtés et directives](#)

pharmaceutiques doivent être protégés de la contagion et de la maladie par différents règlements. Ainsi l'article 6 de la loi sur le travail oblige l'employeur à prendre toutes les dispositions nécessaires pour la protection de la santé des travailleurs. La loi sur l'assurance-accidents pourrait également être applicable, s'il arrivait que des collaboratrices et collaborateurs subissent un dommage lors de la participation à une thérapie génique somatique.

- Plusieurs lois et ordonnances visent la protection de l'environnement et partant également la sécurité des gens. Il faut notamment mentionner l'article 29 de la loi sur la protection de l'environnement. Il prescrit entre autres qu'il est nécessaire de se procurer une autorisation auprès du Conseil fédéral lorsque des organismes génétiquement modifiés doivent être disséminés dans l'environnement. Cependant, la question de savoir si la thérapie génique doit être comprise comme une dissémination est controversée.
- Les groupes pharmaceutiques et les entreprises de biotechnologie qui s'engagent dans la thérapie génique somatique tiennent finalement à ce que leurs efforts de recherche soient protégés et honorés légalement. Ici le brevet joue un rôle essentiel; l'obtention d'un brevet empêche qu'un concurrent puisse fabriquer un produit analogue sans

avoir exécuté les travaux préliminaires nécessaires à cet effet. La Suisse s'aligne pour l'essentiel aux dispositions européennes. Aux termes de l'article 2 de la "loi fédérale sur le brevet d'invention", les "procédés chirurgicaux, thérapeutiques et diagnostiques appliqués sur l'organisme humain ou animal" sont exclus de l'obtention de brevet. Cependant, bon nombre d'éléments de la thérapie génique somatique, tels que par exemple le gène thérapeutique, le système de transfert génique et la stratégie de thérapie génique peuvent en principe être brevetés en tant que tout.

Regard vers l'avenir

La thérapie génique somatique englobe un vaste champ d'activités, allant de la recherche fondamentale à l'application de routine, qui évolue continuellement au fur et à mesure des nouvelles découvertes. Les règlements futurs devraient être tout aussi flexibles. Grâce à la législation qui est prévue pour les années à venir, la thérapie génique sera également saisie avec davantage de précision qu'elle ne l'est actuellement. Toutefois, les dispositions importantes continuent à se répartir en différents arrêtés et directives, ce qui en rend difficile la vue d'ensemble pour les profanes en matière légale, comme les médecins.

THERAPIE GENIQUE ET ETHIQUE: SUR UNE MAUVAISE PENTE?

La thérapie génique somatique ouvre des approches prometteuses pour le traitement des maladies graves. Cependant, l'abus de cette nouvelle forme de thérapie ne peut pas être exclu. Il est donc nécessaire de procéder par étapes et de manière réfléchie, et de susciter une discussion sociale animée.

Ce n'est pas la nature qui détermine ce qui est considéré comme malade et comme sain; ces définitions résultent des directives et sémantiques culturelles. Il n'existe pas de "gènes malades", seulement une multitude d'informations génétiques. En effet, la manière dont la société va examiner et évaluer ce qui s'écarte de la "norme" en matière de santé est une question en soi: Jules César, par exemple, était malgré son épilepsie un important général et homme d'état – et plus d'un de ses biographes laisse entendre que l'épilepsie aurait encore renforcé le prestige de ce grand Romain.

Au cours des années, la médecine a continuellement augmenté son arsenal de remèdes efficaces et a ainsi incontestablement contribué à apaiser la souffrance humaine. Mais les procédés high-tech peuvent également créer des contraintes en un tournemain: par exemple, des patients souffrant de maladies héréditaires pourraient subir un rejet croissant de la part de la société s'ils devaient refuser de se soumettre à une thérapie génique. Les possibilités médicales de reconnaître à temps les "malformations" génétiques, et même de les traiter, pourraient faire diminuer dans la société la tolérance à l'égard de maladies "qui ne devraient même plus exister".

La médecine en contradiction

Qu'il s'agisse de l'antidépresseur Prozac, du Viagra, stimulateur de la virilité, ou de la pilule amaigrissante Xenical, le désir d'une meilleure performance et de la beauté physique pousse bon nombre de personnes à recourir aux médicaments. La thérapie génique somatique pourrait sembler à certains un instrument

séduisant: pour "guérir" par exemple une calvitie indésirable, la thérapie génique offrirait peut-être de meilleures chances que des greffes de cheveux onéreuses ou un traitement médicamenteux de longue durée. Et comme même des athlètes de haut niveau n'hésitent manifestement pas, en se dopant, à risquer de subir de graves atteintes à leur santé, on peut supposer que même dans le domaine sportif, le marché de la thérapie génique est assuré: la transition du dopage à la thérapie génique, des drogues de "bien-être" aux médicaments, pourrait devenir affaire courante. La thérapie génique renforcerait ainsi une tendance qui se dessine de toute façon avec la médecine moderne: le corps humain est réduit à ses performances au sens de sa capacité à fonctionner de manière optimale. La diversité, qui englobe également des dérogations à la norme et l'imperfection, n'est plus de mise.

Distribution des ressources – répartition des possibilités

Afin de continuer à développer la thérapie génique, on recourt à des moyens qui ne sont alors plus disponibles pour le développement d'autres traitements. Précisément à une époque où il s'agirait d'économiser des frais dans le domaine de la santé publique suisse, la question de l'utilisation des ressources limitées s'impose: est-il justifié de promouvoir un nouveau procédé comme la thérapie génique somatique, dont les perspectives de succès sont encore incertaines? Ne faudrait-il pas plutôt perfectionner des solutions déjà existantes et plus avantageuses, voire encourager des mesures préventives?

C'est aussi et surtout le rapport entre le bien de l'individu et l'utilité pour la collectivité qui détermine si l'emploi de moyens pour la thérapie génique est approprié: les avantages à moyen et à long terme de la communauté ne doivent pas être mis en jeu au profit des avantages à court terme pour certains. Plusieurs arguments indiquent cependant que la thérapie génique somatique, considérée globalement, augmente plutôt la justice sociale:

- Elle recèle par exemple le potentiel pour traiter efficacement des maladies qui ne pouvaient l'être jusqu'ici.
- Elle peut guérir des infirmités dont auparavant seuls les symptômes pouvaient être combattus; elle donne ainsi à tous les patients les mêmes chances
- Certaines de ses applications, comme par exemple la vaccination au moyen de l'idio-plasma, pourraient profiter spécialement aux pays du tiers monde, et contribuer en même temps à l'égalité des chances entre les pays industriels et les pays en développement.

La diversité est de mise

Comme d'autres technologies récentes, la thérapie génique met à disposition de l'être humain de nouvelles possibilités, mais le force également à prendre des décisions inhabituelles.

De nombreux patients espèrent un jour trouver, grâce à la thérapie génique somatique, un soulagement à leur grave maladie. Dans un certain nombre de cas, une part considérable de leur qualité de vie se fonde même sur cet espoir, car une thérapie génique efficace ouvrirait à de nombreuses personnes de nouvelles chances et perspectives de vie.

Cependant, il existe des malades qui considèrent leur maladie comme une partie de leur destin personnel. Leur attitude consiste souvent à penser que d'être aux prises avec la maladie les a conduits à la maturité intérieure et leur a permis d'avoir un développement personnel positif.

On peut voir dans la capacité à accepter son sort une valeur importante. C'est la raison pour laquelle on exige souvent dans les discussions relatives à l'éthique de garantir le droit à l'imperfection. Une "obligation à l'imperfection" ne peut cependant pas être codifiée, de même qu'on ne peut priver un malade gravement atteint de ses chances de guérison: car même celui qui a décidé d'admettre la maladie et l'imperfection physique ne peut exiger des autres qu'ils renoncent à leur propre droit à la guérison et à la santé.

