
Genève, 20 novembre-8 décembre 2006
Point 10 de l'ordre du jour provisoire
**Examen du fonctionnement de la Convention,
conformément à son article XII**

**DOCUMENT D'INFORMATION SUR LES PROGRÈS SCIENTIFIQUES ET
TECHNIQUES RÉCENTS AYANT UN RAPPORT AVEC LA CONVENTION**

Établi par le secrétariat

Introduction

1. Au paragraphe 22 de son rapport (BWC/CONF.VI/PC/2), le Comité préparatoire de la sixième Conférence d'examen a décidé de prier le secrétariat de soumettre un document d'information sur les progrès scientifiques et techniques récents ayant un rapport avec la Convention, qui serait établi à partir de renseignements fournis par les États parties ainsi que par les organisations internationales compétentes. Le secrétariat a établi le présent document conformément à cette demande.
2. Les deuxième, troisième et quatrième Conférences d'examen¹, *conscientes des appréhensions suscitées par les réalisations scientifiques et techniques pertinentes, notamment dans les domaines de la microbiologie, du génie génétique et de la biotechnologie, et des risques de leur emploi à des fins incompatibles avec les objectifs et les dispositions de la Convention*, ont réaffirmé que *l'engagement pris par les États parties en vertu de l'article premier s'appliquait à tous ces développements*. La quatrième Conférence d'examen a complété cette liste des domaines sensibles en y ajoutant *la biologie moléculaire, ainsi que toutes applications issues d'études sur le génome*.
3. Dans le présent document, le secrétariat examine les réalisations significatives enregistrées dans ces domaines depuis la cinquième Conférence d'examen, ainsi que l'évolution de disciplines nouvelles. Le document porte sur la biotechnologie, la génomique, la protéomique, la bio-informatique et la bioprogrammation («computational biology»), la biologie systémique, la découverte, la conception et l'administration des médicaments, la biologie de synthèse et le génie biologique, ainsi que sur plusieurs domaines où d'autres faits nouveaux intéressants sont intervenus. On trouvera en annexe au présent document un aperçu des caractéristiques d'expériences pouvant constituer un sujet d'inquiétude (Annexe I) et une liste d'expériences faites qui sont souvent citées comme intéressant tout particulièrement la Convention (Annexe II).

¹ BWC/CONF.II/13, BWC/CONF.III/23 et BWC/CONF.IV/9.

4. Les États parties dont le nom suit ont communiqué des renseignements au secrétariat aux fins de l'établissement du présent document: Australie, États-Unis d'Amérique, Pays-Bas, Portugal, République tchèque, Royaume-Uni et Suède. Le texte intégral des communications de ces États parties, de même que de toutes communications reçues trop tardivement pour être intégrées dans le présent document, peut être consulté en ligne à l'adresse suivante:

<http://www.unog.ch/bwc>, à la section relative à la sixième Conférence d'examen. Certains éléments d'information apportés ici ont été tirés, en outre, de divers documents qui avaient été communiqués par des organisations scientifiques professionnelles, et des organisations internationales ou intergouvernementales.

5. Le choix des réalisations nouvelles susceptibles d'avoir un rapport avec la Convention s'est inscrit dans une perspective très ouverte. Les progrès évoqués dans le présent document, tout en ayant à l'évidence des applications à des fins de prophylaxie, de protection ou d'autres fins pacifiques, sont aussi susceptibles d'être appliqués à des fins contraires aux objectifs et aux dispositions de la Convention. La mention d'une réalisation dans le présent document n'implique nullement quelque prise de position du secrétariat sur le point de savoir si elle relève des activités autorisées ou non par la Convention.

Biotechnologie

6. La biotechnologie a eu des retombées sur les plans de la santé publique, de l'agriculture et de l'économie, tout en apportant aux sciences du vivant des informations en retour propres à mieux soutenir leur développement. De nombreuses applications commerciales en ont été trouvées et le recours à cette technologie a augmenté radicalement au cours de ces dernières années. Les pays en développement exploitent de plus en plus les retombées de la biotechnologie. Une communication présentée à un symposium organisé en Autriche en mars 2005 par l'Organisation des Nations Unies pour le développement industriel (Global Partners Symposium) fait apparaître que tant le nombre de communications publiées dans divers pays en développement que celui des brevets accordés à de tels pays pour des innovations en matière de biotechnologie axées sur la santé ont augmenté radicalement entre 1991 et 2002².

7. Le renouvellement rapide du personnel des petites sociétés de biotechnologie, en particulier celles qui sont rattachées à des institutions universitaires, a eu pour effet d'accélérer la dissémination des nouvelles réalisations entre institutions. Ces sociétés sont souvent tributaires d'un petit nombre de produits potentiels. Si leurs efforts sont couronnés de succès, elles sont souvent rachetées par des sociétés plus importantes (en même temps que leur propriété intellectuelle). S'ils échouent, elles sont le plus souvent liquidées. Cette situation dynamique en matière d'emploi favorise la dissémination des connaissances (biotechnologie intangible).

8. Nous assistons de toute évidence à une dissémination de la biotechnologie, tant intangible que tangible. Certains moyens techniques favorisent cette dissémination, tels les bioréacteurs jetables: il s'agit de dispositifs de production autonomes, équipés de tous les accessoires nécessaires et livrés prêts à l'emploi. Disponibles en plusieurs tailles – de 1 à 500 litres –, ils

² *Health Biotechnology Innovation in Developing Countries*, ONUDI, Global Partners Symposium, Vienne (Autriche), 3 et 4 mars 2005. Pour plus de détails, voir à l'adresse suivante: http://www.unido.org/file-storage/download/?file_id=35240.

peuvent être jetés après emploi, ce qui obvie à la nécessité de les faire nettoyer, stériliser et valider.

Prospection biologique

9. Par «prospection biologique», on entend la recherche, dans la diversité biologique, de matières naturelles précédemment non reconnues qui sont susceptibles de servir de matière brute en médecine, dans l'agriculture et dans l'industrie. Les matières ainsi recueillies peuvent être des séquences de gènes, des protéines, des composés biologiques complexes ou des organismes entiers. En outre, la prospection biologique conduit à l'identification de nombreuses espèces nouvelles, en particulier de différents microbes. Au cours de ces dernières années, la prospection biologique a produit des matières candidates à la création de nouveaux antibiotiques, composés antiviraux, agents de lutte contre le cancer, antioxydants, agents antidiabétiques, composés immunosuppresseurs et insecticides, ainsi que des séquences de gènes codant pour une stabilité élevée ou faible à la température, une tolérance élevée ou faible au PH et une tolérance élevée ou faible au sel. Il a aussi été procédé à des études par sondage en vue de découvrir des agents microbiens susceptibles de servir d'agents pathogènes à l'avenir. Des vecteurs et des réservoirs naturels ont été étudiés en vue de découvrir des pathogènes inconnus ou des microbes associés à des pathogènes connus. De telles études débouchent sur une amélioration des programmes de gestion des risques, fournissent certains moyens d'alerte avancée en cas de poussées de maladie et apportent une meilleure compréhension de la diversité microbienne et des fonctions microbiennes induites.

10. Plusieurs avancées sont venues soutenir l'extension de la prospection biologique. Les travaux actuels dans ce domaine seraient impossibles sans les progrès intervenus en ce qui concerne la culture microbienne, les études sériologiques, les techniques d'extraction et de purification, les capacités d'amplification du matériel génétique, les techniques *génomiques*, ainsi que *la découverte, la conception et l'administration des médicaments*.

Criblage à haut débit

11. Dans les années qui ont suivi la cinquième Conférence d'examen, des progrès considérables ont été enregistrés dans l'automatisation et la miniaturisation des opérations répétitives auxquelles les laboratoires devaient se plier pour examiner les composés biologiquement actifs afin d'y découvrir des propriétés intéressantes. L'application de ces avancées a entraîné des améliorations significatives dans la rapidité et l'efficacité du traitement des échantillons. Les technologies de *criblage à haut débit* offrent la possibilité de cribler un grand nombre de composés (des bibliothèques – voir la section relative à la *biochimie combinatoire*) dans des contextes précis, notamment lorsque l'on cherche un composé susceptible de fixer un récepteur particulier, ou à rendre inerte une enzyme spécifique. Elles offrent aussi la possibilité de soumettre à des essais un composé unique dans de multiples contextes possibles. Cette capacité a été mise au point pour les puces à ADN (microséries, ou «microarrays», d'oligonucléotides) qui sont couramment utilisées pour contrôler, dans la recherche fondamentale et appliquée, le niveau d'expression des gènes, identifier les fonctions des gènes, évaluer les variations génétiques, et mettre en évidence de nouvelles cibles thérapeutiques. Ces techniques servent dans bien d'autres domaines d'activité scientifique et technologique.

12. Les progrès dans les techniques à haut débit sont issus d'un amalgame de réalisations intervenues dans tout un éventail de domaines, notamment en ce qui concerne les modes de criblage miniaturisés, la manipulation des liquides, la détection des signaux, la robotique, la bio-informatique et les analyses biologiques. Grâce à ces progrès, l'utilisateur peut à présent cribler plus de 100 000 composés par jour, dans le contexte désiré. De ce fait, il est possible aujourd'hui, dans le cadre de projets de recherche, de cribler régulièrement plus d'un million de composés, tâche qui, si elle était exécutée manuellement, prendrait des millions d'heures-laboratoire.

Micro-informatique biologique

13. Les progrès en matière de miniaturisation et d'automatisation ont aussi été appliqués à la production de dispositifs fonctionnels discrets capables de réaliser des tests biologiques complets pour lesquels il fallait disposer auparavant d'un laboratoire. C'est pourquoi ils ont été décrits comme étant des puces-laboratoires («lab-on-a-chip»). Des avancées dans la microfluidique et la microfabrication ont permis de produire des dispositifs de dimensions réduites, allant de la lame de microscope au disque compact. Il n'est plus nécessaire de travailler à grande échelle, sur une table de laboratoire et avec des flacons de substances. Les mêmes processus peuvent être reproduits avec un picolitre (10^{-12} litre) de l'échantillon initial et un volume tout aussi petit de réactif. Ces dispositifs sont conçus en règle générale pour l'exécution d'une activité spécifique, telle que l'analyse de l'ADN, l'immunoessai, l'analyse de cellules, ou la mesure de l'activité enzymatique. Ils peuvent être entièrement automatisés et accomplir plusieurs opérations pour réaliser l'activité prescrite, notamment décomposer l'échantillon, le diluer, y ajouter des réactifs, le mélanger et détecter les réactions.

14. Les «puces-laboratoires» perfectionnées peuvent être entièrement intégrées et exécuter toutes les opérations, de l'introduction de l'échantillon à l'interprétation des résultats. Il est plus courant de les relier à des équipements de laboratoire usuels, tels que des détecteurs externes. Comme ils offrent la possibilité de réduire les équipements et la formation des spécialistes nécessaires pour entreprendre les analyses considérées, de tels dispositifs sont mis au point pour être employés dans des contextes nouveaux. Ils offrent de vastes perspectives d'avenir dans le domaine de l'épidémiologie et, partant, en matière de dépistage, de diagnostic et de caractérisation des poussées de maladies, ainsi qu'en matière d'intervention en cas de poussée (voir la section relative aux *techniques de dépistage*).

Génomiques

15. Si le gène est une sous-unité fonctionnelle de l'ADN qui code pour un produit spécifique, telle qu'une protéine, alors le génome est la collection entière de gènes au sein d'un organisme. Les progrès technologiques ont augmenté rapidement la vitesse à laquelle il est possible d'identifier, de caractériser et de manipuler des gènes. Les progrès dans le séquençage des gènes sous-tendent nombre des nouvelles réalisations scientifiques et technologiques intéressant la Convention. Grâce au volume important d'informations génétiques produites, il est possible à présent de parler en termes de génome, et non plus de gène. Des efforts concertés pour faire en sorte que l'information sur les génomes reste accessible à tous ont favorisé le progrès de la *génomique* (l'étude des génomes).

Séquençage de l'ADN

16. Le séquençage est l'identification de l'ordre des nucléotides constituant l'information génétique. Cela revient à traduire les substances physiques existantes en autant d'informations abstraites. Cette technique n'est pas nouvelle. Les scientifiques expérimentés opèrent des séquençages depuis un certain temps. Avant la cinquième Conférence d'examen, il y avait eu des progrès significatifs sur le plan de l'automatisation et de l'efficacité, qui avaient permis de séquencer des génomes entiers: le premier génome eucariote (une levure) a été séquencé en 1997, le premier génome animal, en 1998 et le génome humain, en 2001. Les avancées enregistrées au cours du séquençage du génome humain illustrent l'impact d'une automatisation accrue et généralisée. Les responsables du Projet sur le génome humain (entrepris en collaboration à l'échelle internationale en vue d'élucider la séquence de ce génome) comptaient accomplir la tâche en 15 ans en utilisant un nombre relativement élevé d'installations hautement spécialisées dans lesquelles travaillaient des scientifiques expérimentés. À mesure que les techniques avançaient, c'étaient plutôt les dépenses de personnel connexes qui exerçaient des contraintes. Grâce à l'automatisation et à la miniaturisation, il est devenu possible de remplacer les chercheurs ayant un doctorat par des étudiants préparant une maîtrise, puis ces étudiants par d'autres qui préparaient leur premier diplôme universitaire, et, enfin, ces derniers par des techniciens n'ayant qu'une formation supérieure minimale. Un concurrent du secteur privé a pu, grâce aux progrès en matière de séquençage, publier un projet de génome humain en même temps que les institutions de la coalition internationale, alors même qu'il avait commencé son propre projet près de 10 ans après ces institutions.

17. La technique de séquençage de l'ADN a continué à évoluer depuis la dernière conférence d'examen, apportant des gains de capacité en matière d'identification et de caractérisation d'organismes précédemment inconnus. L'efficacité et l'automatisation ont continué à progresser au cours des quatre dernières années. Les coûts connexes diminuent de moitié tous les 12 à 18 mois. Les évolutions actuelles, telles que la machine de séquençage capillaire et les puces à ADN, permettent d'étudier des variations de séquence au sein des espèces en séquençant parallèlement un grand nombre de souches, y compris des pathogènes. Les travaux en cours sont également centrés sur la conception de machines capables de lire une copie unique d'une séquence. Cela réduirait considérablement le nombre d'erreurs introduites dans une séquence (comparé à la méthode actuelle qui consiste à amplifier des copies multiples), ce qui permettrait de déchiffrer avec plus de précision le génome d'une seule cellule et ouvrirait la voie à des progrès dans le domaine de la génomique fonctionnelle et dans celui de la *protéomique*.

Synthèse d'ADN

18. La *synthèse d'ADN* est le processus inverse du séquençage d'ADN. Elle consiste à reproduire une substance physique à partir de données de séquençage. La capacité de générer de l'ADN physique qui soit conforme à une séquence d'information n'est pas récente. Toutefois, des améliorations considérables sont intervenues dans l'efficacité et l'automatisation du processus. Dans les années 70, il était possible de générer des séquences d'ADN manuellement. Pendant les années 80, des méthodes perfectionnées ont été élaborées, qui permettaient de synthétiser bien plus facilement des fils courts d'ADN. Dans les années 90, des machines automatisées ont fait leur apparition, et il suffisait au technicien d'introduire des données brutes de séquençage pour en retirer des fragments courts d'ADN. Grâce aux progrès accomplis dans l'intervalle, il est maintenant possible de produire des brins plus longs,

d'environ 40 000 paires de bases, de réduire le temps nécessaire à la production des brins, de diminuer le nombre d'erreurs apparaissant dans les brins finis et d'assembler des brins pour former des génomes entiers. Les expériences faites en 2002 et 2003 ont démontré qu'il était possible d'assembler, de toutes pièces, des génomes entiers de virus et que ces virus pouvaient alors fonctionner aussi bien que leurs équivalents naturels (voir, par exemple, l'expérience sur le virus de la poliomyélite, à l'annexe II).

19. Des machines semi-autonomes de synthèse d'ADN peuvent aujourd'hui produire de longs brins d'ADN, avec un taux d'erreur qui n'est plus que de 1 pour 10 000 paires de bases. Des modèles plus anciens de ces machines sont déjà mis en vente aux enchères sur des sites Internet pour un prix situé entre 5 000 et 10 000 dollars. Des séquenceurs simples d'ADN peuvent être construits de toutes pièces à partir d'éléments courants, en suivant les instructions disponibles sur l'Internet, pour environ 10 000 dollars. Le coût et le temps nécessaires pour produire des brins d'ADN constituent aujourd'hui les contraintes qui s'exercent sur la synthèse d'ADN. Des analyses statistiques récentes de l'évolution des coûts et des temps indiquent que ces facteurs sont réduits de moitié tous les 12 à 18 mois. À l'heure actuelle, le coût de fragments d'ADN est d'environ 0,10 dollar la paire de bases. Voici un exemple à titre d'illustration: la production (en plusieurs segments) de la structure complète du virus de la variole coûterait dans les 18 600 dollars. La commercialisation des moyens et procédés techniques a facilité en partie ces progrès. Des sociétés de séquençage de gènes, auprès desquelles des fragments d'ADN peuvent être achetés en ligne et livrés par courrier exprès, sont apparues partout dans le monde. Une opération qui, à l'époque de la deuxième Conférence d'examen, aurait été faite manuellement et aurait exigé un laboratoire spécialisé et un grand nombre d'années-homme, peut aujourd'hui être réalisée presque immédiatement et pour un coût peu élevé.

Inactivation de l'ADN

20. Les plantes, les champignons et les animaux (y compris les êtres humains) ont tous en commun un mécanisme très ancien de défense contre certains types de virus. La présence, dans une cellule, de certaines informations génétiques sur les virus (l'ARN double brin) déclenche un mécanisme «RNA interference» – qui empêche la réplication de l'ARN double brin par une intervention dans le processus suivant lequel le matériel génétique est transcrit et converti en un produit. Ce processus a été décrit très récemment – en 2001 – et les chercheurs ont tôt compris qu'il pouvait être adapté pour servir d'outil de laboratoire. En créant un ARN double brin correspondant à une séquence spécifique d'ADN, ils pouvaient induire le mécanisme de défense en erreur et faire en sorte qu'il empêche la transformation de la séquence en un produit. En d'autres termes, il est possible de suspendre sélectivement le fonctionnement d'une séquence donnée. Cette option est devenue toujours plus importante à mesure que la quantité d'informations sur les séquences génétiques dont on ignorait la fonction augmentait radicalement avec les progrès du *séquençage d'ADN*. En étant à même d'inhiber à leur gré l'expression d'une séquence ou d'un gène, les scientifiques pouvaient observer les effets de son non-fonctionnement sur un système biologique, et partant, en identifier la fonction. C'est ainsi que, à l'aide de cet outil puissant, des chercheurs étaient parvenus en mai 2003 à déterminer la fonction de 1 722 gènes d'une espèce de vers, dont un grand nombre était inconnu jusque-là. Un projet a déjà été entrepris en vue de déterminer par ce moyen la fonction de chacun des gènes du génome humain.

21. *L'inactivation de l'ADN* a aussi des applications thérapeutiques. Certains gènes sont associés à des maladies. L'inactivation de l'ADN peut servir à suspendre le fonctionnement de ces gènes et, ainsi, atténuer les symptômes d'une maladie, l'empêcher de s'installer ou la guérir. Des projets sont déjà en cours en vue d'utiliser l'inactivation de l'ADN pour lutter contre le VIH/sida, l'hépatite et le cancer. En outre, une expérience a été faite en 2004 sur l'emploi de ces techniques pour réduire le taux de cholestérol chez la souris. L'administration sous forme clinique continue de poser problème. Des recherches récentes donnent à penser que les scientifiques auront bientôt surmonté ces difficultés. Une méthode consiste à utiliser un virus pour déclencher l'interférence d'ARN.

Recombinaison aléatoire de l'ADN («DNA shuffling»)

22. Afin de créer une séquence dotée de propriétés renforcées, le généticien devait, traditionnellement, pouvoir couper une séquence d'ADN pour l'insérer ailleurs. C'était là une opération dirigée qui visait à combiner les propriétés de deux séquences distinctes afin d'en créer une troisième dotée de propriétés plus efficaces que celles des deux séquences mères. Ce processus était connu sous le nom d'évolution dirigée. Suivant les méthodes du génie génétique, il fallait élaborer une à une chacune des nouvelles séquences, en combinant les séquences manuellement, puis en procédant au criblage pour repérer des combinaisons ayant les caractéristiques souhaitées. Ce processus était répété plusieurs fois avec des ensembles successifs de descendants, afin d'optimiser la séquence. La *recombinaison aléatoire d'ADN* («*DNA shuffling*»), en revanche, consiste à prendre une bibliothèque de versions apparentées de la même séquence (telles que les gènes d'espèces apparentées), à couper ces séquences en fragments et à les recombiner pour obtenir de nouvelles versions de la séquence de base. Cette méthode offre effectivement la possibilité d'apparier simultanément de nombreuses espèces. Le rendement en descendants fonctionnels est ainsi plus élevé qu'avec la méthode plus ancienne. La recombinaison aléatoire améliore l'efficacité avec laquelle il est possible de dériver des séquences génétiques très diverses.

23. La recombinaison aléatoire d'ADN a été utilisée en 2002 pour combiner des séquences de quatre microbes afin d'obtenir une nouvelle séquence dont l'activité serait bien supérieure – de 270 à 540 fois – à celle de la meilleure séquence mère. Les résultats obtenus par recombinaison aléatoire indiquent en outre que les séquences mères formant la meilleure combinaison ne sont pas nécessairement celles qui ressemblent le plus étroitement aux séquences descendantes. (Contre toute attente intuitive, il n'est pas nécessairement très indiqué, pour obtenir une séquence présentant une bonne partie A et une bonne partie B, de partir d'une séquence mère présentant une bonne partie A et d'une autre qui présenterait une bonne partie B.) Cela complique les tentatives de reproduction du processus suivant la méthode de l'évolution dirigée. Même s'il est possible d'obtenir la séquence optimale à l'aide des techniques plus anciennes, il demeure que la recombinaison aléatoire d'ADN aboutit aux mêmes résultats bien plus rapidement.

24. La recombinaison aléatoire d'ADN a progressé à tel point qu'il est possible aujourd'hui de faire se recombiner des génomes entiers. Des expériences ont déjà été faites sur des bactéries apparentées. Les résultats d'une seule opération de recombinaison étaient comparables à ceux que l'on obtenait à la vingtième génération suivant la méthode de l'évolution dirigée. Des travaux ont été effectués en vue d'améliorer des molécules humaines. Des chercheurs sont parvenus en 2003 à produire une cytokine humaine (un groupe de molécules intervenant

dans la transmission de signaux et dans le système immunitaire) ayant une activité 10 fois supérieure à celle de la cytokine naturelle. Ces techniques ont également été employées pour optimiser des virus en vue de leur emploi dans des *thérapies géniques*. Toutefois, il reste difficile, suivant la recombinaison aléatoire d'ADN, de cribler les descendants pour en isoler ceux qui présentent au mieux les propriétés souhaitées. De nouveaux progrès dans le *criblage à haut débit* permettent, peu à peu, de surmonter ces difficultés.

Médecine génomique

25. L'étude plus poussée du génome a fait apparaître que les séquences génétiques jouent un rôle important dans la maladie, tant au niveau de l'agent pathogène qu'à celui du sujet infecté. Le génome d'un agent pathogène apporte des informations au sujet de son infectivité, de sa virulence et d'autres facteurs déterminant la maladie. Cela permet d'élaborer des technologies de dépistage, des mécanismes de diagnostic ainsi que des moyens prophylactiques et thérapeutiques novateurs. Chez les sujets infectés, la séquence génétique confère une prédisposition à certaines maladies et explique aussi pourquoi certaines thérapies sont moins efficaces chez certaines personnes et pourquoi certains patients souffrent d'effets secondaires inhabituels ou extrêmes. Cela offre la possibilité d'élaborer des régimes prophylactiques ou thérapeutiques correspondant exactement à la constitution génétique spécifique du patient. Les recherches requises sont déjà en cours. Pour être efficace, la *médecine génomique* exige que soit établi au préalable un catalogue de la diversité génétique des êtres humains. C'est précisément ce que vise le projet international HapMap actuellement en cours³. Les informations obtenues dans le cadre de ce projet international sont dans le domaine public et donc librement accessibles. Il ressort déjà des progrès de la médecine génomique que certains médicaments sont plus efficaces dans certaines régions géographiques, ce qui offre la possibilité d'une spécificité ethnique ou géographique.

26. La médecine génomique ne pourra devenir pleinement utile tant que les coûts et le temps de séquençage d'un génome n'auront pas été considérablement réduits. Il sera éventuellement possible, à plus court terme, de tirer parti d'observations fondées sur des caractéristiques ethniques ou géographiques communes. Cela permettrait d'optimiser les médicaments en fonction d'un groupe de population. Des applications concrètes de la médecine génomique au dépistage, au diagnostic, à la prévention et au traitement des maladies apparaissent déjà.

Protéomique

27. Si la *génomique* est l'étude de tous les gènes de l'organisme, la *protéomique* est celle de toutes les protéines pour lesquelles ces gènes codent. La protéomique incorpore des éléments tant de la structure des protéines que de leur fonction, ainsi que de leur mode d'interaction dans la régulation des systèmes biologiques. La protéomique s'apparente à la génomique fonctionnelle, puisqu'elle étudie la fonction des gènes, en particulier de ceux qui codent pour des protéines. Les protéines sont à la base de la majorité des fonctions biologiques. Elles sont étroitement liées à la maladie – soit qu'elles la causent (par exemple, la toxine du charbon est composée de trois protéines), soit qu'elles sont prises pour cible dans l'hôte (dans une cellule humaine, le récepteur auquel se lient les toxines du charbon est également une protéine). Il a été postulé que certaines protéines peuvent se comporter comme des agents pathogènes infectieux se reproduisant d'eux-mêmes, qui sont mieux connus sous le nom de prions. Les prions sont

³ Voir www.hapmap.org.

soupçonnés de causer diverses affections neurodégénératives chez les animaux et les êtres humains.

28. Les études comparatives forment un domaine de la protéomique qui s'étend rapidement. Des protéines issues de différentes conditions de croissance, souches ou espèces peuvent être marquées et dépistées. Cette méthode permet l'identification de protéines qui jouent un rôle dans la virulence, l'interaction avec l'hôte ou l'environnement, ainsi que la résistance aux antibiotiques. La protéomique fournit encore des informations qui peuvent servir à améliorer les systèmes de dépistage, les diagnostics, les vaccins et les moyens thérapeutiques. Certaines études ont déjà débouché sur l'identification de cibles nouvelles pour les médicaments et les vaccins, y compris en ce qui concerne le parasite qui cause la malaria. Ces travaux contribuent également à la caractérisation du pouvoir pathogène, à l'étude des interactions entre l'hôte et l'agent pathogène, notamment la réponse immunitaire humorale, et à l'évaluation des mécanismes d'action des agents antimicrobiens.

29. La protéomique repose communément sur une combinaison de l'électrophorèse sur gel et de la spectrométrie de masse. Des progrès dans ces domaines et d'autres encore, notamment le séquençage des nucléotides, l'analyse de mélanges complexes, les méthodes fondées sur des puces, ainsi que les algorithmes, ont renforcé les capacités dont pouvait disposer la protéomique. De nouveaux outils existent à présent pour l'étude du fonctionnement et des interactions des protéines, surtout des *réactifs de liaison à forte affinité*. Des avancées considérables ont également été enregistrées dans la séparation de petites molécules de milieux complexes, même lorsqu'elles y sont présentes en très petites quantités. La manipulation de protéines issues d'organismes dangereux a également progressé. Il est possible à présent de synthétiser chimiquement le gène visé, de l'exprimer et de le purifier en le retirant d'une cellule hôte, aussi n'est-il plus nécessaire que l'organisme lui-même reste présent, ce qui pourrait réduire à terme les précautions de sûreté et de sécurité à prendre pour effectuer des travaux. Parmi les faits nouveaux, on citera encore le progrès de techniques qui ne sont pas fondées sur des gels pour la création, la séparation et l'analyse des mélanges de protéines, même de celles qu'il était difficile d'exprimer dans le passé. On peut désormais assortir les protéines de marqueurs si petits qu'il n'est plus besoin de les enlever après production, et récupérer les protéines sécrétées directement de la matière première, sans centrifugation.

Réactifs de liaison à forte affinité

30. Grâce à des progrès récents, il est possible aujourd'hui d'inhiber ou de moduler l'expression de cibles spécifiques parmi les protéines. Deux types de réactifs de liaison à forte affinité sont utilisés à présent: les aptamères et les «têtards». Les aptamères sont des ligands peptidiques ou d'acide nucléique court monobrin. Ils ont été utilisés pour la validation des cibles, dans des réactifs de dépistage et comme outils protéomiques fonctionnels. Leur emploi éventuel comme moyen thérapeutique a également été étudié. Ils ont été soumis à des essais dans des modèles animaux, en vue d'inhiber la formation de caillots de sang et de traiter des changements dégénératifs de l'œil liés à l'âge. Les «têtards» comprennent une tête composée de protéines et un corps composé d'ADN (d'oligonucléotides). Leur aptitude à fixer des cibles spécifiques (telles que l'une des trois protéines composant la toxine du charbon), combinée à leur quantification aisée (grâce à leur corps d'ADN), a fait qu'ils ont été mis au point aux fins du diagnostic des maladies, de leur surveillance et de leur dépistage dans l'environnement (voir la section relative aux *techniques de dépistage*).

Bio-informatique et bioprogrammation («computational biology»)

31. Les nouvelles réalisations dans les domaines de la *génomique* et de la *protéomique* ont produit des quantités énormes de données d'information. Par exemple, en août 2005, les trois gisements les plus importants d'information sur les séquences de gènes contenaient 100 milliards de bases de données sur des séquences issues de 165 000 organismes. Le volume de l'un de ces gisements, la Genbank, double tous les 18 mois. La synergie entre l'accroissement des connaissances et les libres-échanges d'idées et d'informations accélère les progrès en médecine, dans l'industrie et dans l'agriculture.

32. Le volume de données disponibles et la complexité des interactions biologiques font qu'il n'est plus possible, matériellement, d'en assurer le traitement manuel. La baisse du coût des ordinateurs, qui deviennent aussi plus puissants, et l'élaboration de plates-formes spécifiques d'analyse et de gestion des données ont fourni un moyen de traiter toutes ces informations. L'application de techniques d'analyse des données à grande échelle dans ce domaine a pris le nom de *bio-informatique*. La bio-informatique crée de nouvelles possibilités scientifiques et commerciales. En combinant la bio-informatique à des technologies de *criblage à haut débit*, il est possible de réduire le temps nécessaire à l'exécution des travaux de recherche, de même que le délai de conversion d'une découverte en un produit commercial viable.

33. La *bioprogrammation* (ou la biologie virtuelle) va au-delà de l'analyse des données pour s'intéresser à l'interface plus large entre la programmation et la biologie. Quatre points clés de chevauchement ont été repérés. Premièrement, il y a les outils (les logiciels ou les matériels) qui permettent aux biologistes de saisir, d'archiver, de gérer, d'interroger et d'analyser les données biologiques dans le but de résoudre des problèmes très spécifiques et exactement définis. Deuxièmement, il existe des modèles virtuels susceptibles d'être employés pour vérifier des idées, faire des prévisions quantitatives et aider à interpréter des données expérimentales. Troisièmement, les perspectives ou l'abstraction virtuelles fournissent des constructions mentales claires qui peuvent servir à caractériser la fonction biologique étudiée. Quatrièmement, les scientifiques s'appuient toujours plus largement sur des centres de calcul général perfectionnés, des gisements de données accessibles et bien gérés, des bibliothèques électroniques, des réseaux à haute vitesse et des technologies d'acquisition des données telles que les séquenceurs de génomes.

34. Les types et modes de présentation des données d'information actuellement disponibles sont très divers: séquences, graphiques, données géométriques, champs scalaires et champs de vecteurs, formules d'organisation, contraintes, images, et textes. Les progrès de la bio-informatique et de la bioprogrammation ont fourni des moyens de faire face à cela, notamment:

- i) Des capacités accrues d'archivage et d'analyse de quantités importantes de données d'information sur les plates-formes à bas prix;
- ii) Une plus grande efficacité des techniques de télécommunication et de diffusion des données, permettant l'exploitation et la mise en commun de sources de données complexes et importantes, ayant une répartition géographique large;

- iii) Des outils fondés sur l'Internet permettant un accès simple, partout dans le monde, aux données d'information biologiques;
- iv) Des modes de présentation des données communs, permettant l'intégration de multiples flux de données;
- v) Des méthodes améliorées pour la recherche d'informations de nature très diverse, qui sont stockées dans des lieux répartis sur toute la planète.

Biologie systémique

35. La *biologie systémique* a été décrite comme la physiologie portée à des niveaux de complexité sans précédent: au lieu d'étudier le fonctionnement de l'organisme à l'échelle visible, on le fait à présent à l'échelle de la molécule. La biologie systémique part du principe que le comportement biologique observable tient à un système complexe d'événements moléculaires en interaction dynamique. Ces interactions ajoutent à la complexité d'un système biologique. Par exemple, le nombre de gènes que présentent les êtres humains (tels que les représentants à une conférence d'examen) n'est pas sensiblement plus important que celui que contiennent des organismes plus simples (tels que les vers). Comment peut-on expliquer la différence manifeste, sur le plan de la complexité, entre le représentant à une conférence et le ver si l'un et l'autre ont un nombre comparable de gènes et, partant, un nombre analogue d'éléments? Cette différence tient à une complexité de la régulation, par opposition à une complexité structurelle. Il a été constaté que les interactions entre les divers éléments constitutifs étaient plus complexes chez l'être humain que dans le ver. La biologie systémique est l'étude des interactions complexes entre des réseaux de molécules dans un système biologique discret.

36. Dans le passé, les scientifiques ont pu examiner un unique aspect d'une voie biologique, par exemple le contrôle de la réaction cellulaire à l'infection. La biologie systémique leur permet d'étudier plus largement l'effet d'un stimulus particulier sur de multiples voies différentes, par exemple d'autres cascades déclenchées par la réaction cellulaire à l'infection qui, à leur tour, ont un effet contre-régulateur sur celle qui a été identifiée en premier lieu. Ces études font apparaître aujourd'hui qu'il existe nombre d'interactions moléculaires qui n'avaient pas été identifiées précédemment, de même que des mécanismes régulateurs entièrement nouveaux utilisant des voies nouvelles pour la transmission des signaux.

37. La biologie systémique suppose un processus en quatre étapes. En un premier temps, les informations sur le système sont rassemblées à l'aide de divers outils, notamment des moyens de *criblage à haut débit*, les innovations en *génomique*, des outils *protéomiques* et des dispositifs de recherche de données dans des bases informatiques. En un deuxième temps, le volume d'informations étant trop important pour être traité manuellement, les informations sont manipulées à l'aide des techniques de la *bioprogrammation*, pour tenter de quantifier tous les éléments moléculaires constituant le système et les transposer en un unique modèle graphique de réseau. À la troisième étape, le modèle est utilisé pour établir comment la manipulation du système en affecte le fonctionnement. Enfin, les prévisions virtuelles peuvent être vérifiées par des expériences empiriques et les données produites servent ensuite à améliorer le modèle. L'objectif ultime consisterait à produire un modèle du système qui reproduise avec précision tout le système et qui permette de simuler des expériences avec précision.

38. La biologie systémique contribue par conséquent à *la découverte, la conception et l'administration des médicaments*, en particulier par une *conception rationnelle des médicaments*, en aidant à modéliser les effets des interactions de molécules avec un système donné. Elle a également des incidences médicales plus larges, puisqu'il est possible de concevoir toutes les maladies comme une manipulation des systèmes biologiques par des facteurs génétiques, moléculaires ou environnementaux. En étudiant en quoi un système affecté par une maladie diffère d'un système sain, il est possible d'induire des informations sur les interactions des processus liés à la maladie et sur le contrôle de ces processus. Cela ouvre la voie à des méthodes diagnostiques et thérapeutiques nouvelles ainsi qu'à une amélioration de la *médecine génomique*.

39. La biologie systémique entièrement intégrée en est encore à ses balbutiements. Il subsiste des lacunes dans la capacité des outils virtuels de traiter avec efficacité la quantité d'informations très diverses actuellement disponibles. Cependant, l'étude des interactions des mécanismes de régulation complexes a considérablement avancé dans le domaine de la *biorégulation*, en particulier en neurobiologie et en immunologie.

Biorégulation (neurobiologie et immunologie)

40. Des publications scientifiques attestent que des peptides biorégulateurs et des produits biochimiques qui sont biologiquement actifs peuvent moduler avec une très grande précision des systèmes et processus physiologiques tels que le cerveau et le système immunitaire. Ces composés biorégulateurs présentent un intérêt commercial considérable car ils ouvrent la voie à des moyens nouveaux de soulager la douleur, la dépression et des troubles psychiques. Certains travaux donnent à penser qu'il sera possible de les utiliser pour manipuler la perception, la sensation, la cognition, l'émotion, l'humeur, la volition, le contrôle des fonctions physiologiques et la vigilance. On pensait que les biorégulateurs auraient un usage restreint en raison de l'instabilité environnementale des composés utilisés. Des progrès dans la *microencapsulation* permettent la mise au point de ces agents à des fins commerciales.

41. Grâce aux efforts faits pour identifier les circuits moléculaires et les systèmes de contrôle qui règlent le fonctionnement de l'organisme, ainsi qu'à des études conçues pour montrer quelles perturbations causent diverses altérations et états de maladie, il a été possible de définir tout un éventail de cibles éventuelles de biorégulateurs. Des efforts considérables ont été consacrés à l'étude des produits issus de divers états de maladie (détermination des profils de transcription). Les études de cette sorte s'intéressent aussi au point de savoir comment les agents pathogènes jugulent diverses réactions immunitaires ou certains traitements (tels que les antibiotiques). Une connaissance toujours plus exacte de la manière dont la structure de composés biologiquement actifs en affecte l'affinité et la réactivité avec des cibles moléculaires spécifiques offre des moyens d'en optimiser la mise au point. Par exemple, il devient aujourd'hui manifeste que le pliage en trois dimensions de composés biologiquement actifs joue un rôle clef dans leur fonction. Les progrès accomplis dans la production de ces molécules offre la possibilité de concevoir des structures plus complexes. L'existence de bibliothèques importantes de composés biologiquement actifs ouvre la voie à un *criblage à haut débit*. De ce fait, il devient toujours plus aisé d'identifier un composé susceptible de perturber un processus biologique spécifique. L'industrie a généré en grande partie les informations pertinentes à ce jour, qu'elle considère comme étant des informations relevant du secret commercial. Des efforts ont été entrepris en vue

d'ouvrir davantage ces sources d'information aux chercheurs de par le monde afin de les aider dans leurs travaux et dans l'identification de nouvelles cibles de médicaments.

Découverte, conception et administration des médicaments

42. Nombre de progrès ont été enregistrés au cours des cinq dernières années dans l'identification, la création et l'exploitation de substances (médicaments) biologiquement actives. Il en découlera de nouveaux moyens prophylactiques (tels que des vaccins) et thérapeutiques (comme des agents antimicrobiens). Des fonds considérables ont été injectés dans des travaux relatifs à la défense biologique. Récemment encore, des progrès ont été faits en ce qui concerne les vaccins à sous-unités vaccinant et à ADN.

Biochimie combinatoire

43. Grâce à la mise au point de techniques de *criblage à haut débit*, on peut aujourd'hui évaluer rapidement les possibilités d'emploi en tant que médicament d'un grand nombre de structures biochimiques. Dès lors qu'existaient ces techniques de pointe, il était souhaitable de disposer d'une capacité parallèle de produire un grand nombre de substances biochimiques différentes à cribler. En biochimie traditionnelle, il fallait construire les protéines acide aminé par acide aminé, suivant un processus connu sous le nom de synthèse en phase solide. Suivant les nouvelles techniques, les constructions individuelles sont placées dans des «filets», ce qui permet d'en combiner les éléments après chaque étape en vue d'accroître sensiblement la diversité des séquences d'acides aminés (par synthèse parallèle en solution). En outre, il est devenu possible d'assortir chaque construction d'un marqueur de sorte qu'il soit possible de lire aisément l'ordre des acides aminés et d'en comprendre la structure. La synthèse parallèle en solution accroît en outre la gamme des réactions chimiques qui peuvent s'opérer, ce qui augmente considérablement les possibilités de variation des structures créées. S'y ajoute le fait qu'il est possible depuis peu d'obtenir des produits plus purs. Ces avancées, combinées à l'automatisation, à la miniaturisation et à la bio-informatique, permettent de créer rapidement un grand nombre (des bibliothèques) de composés synthétiques.

44. Les premiers progrès dans la conception des médicaments donnaient à penser que, en criblant une bibliothèque suffisamment importante, on finirait par trouver une structure biochimique présentant les caractéristiques souhaitées. Les avancées réalisées dans la *biochimie combinatoire* offrent à présent des bibliothèques de dimensions sans précédent. Toutefois, cette méthode semble n'avoir guère eu de retombées, et les travaux récents indiquent que les chercheurs renoncent à utiliser de grosses bibliothèques générales au profit de bibliothèques plus ciblées dont ils criblent les variations plus limitées pour trouver une solution optimale eu égard à une caractéristique précise. Cela s'est révélé être particulièrement utile à la poursuite de la mise au point de composés prometteurs (ou «phares») susceptibles de servir à des médicaments nouveaux. Il est ainsi possible d'évaluer l'efficacité et d'autres caractéristiques souhaitées des différentes variations du composé prometteur. Les informations issues de la *biochimie combinatoire* permettent de décrire effectivement comment la modulation chimique des composés affecte l'activité biologique. Elles permettent également, par conséquent, d'obtenir des données intéressantes la *biologie systémique* et la *conception rationnelle des médicaments*.

Conception rationnelle des médicaments

45. Le progrès des connaissances sur les systèmes biologiques, en particulier les interactions de leurs divers composants, ont fait apparaître qu'un certain nombre de molécules revêtent une importance pour le maintien de la santé ou jouent un rôle dans l'apparition de la maladie (voir la section relative à la *biorégulation*). Grâce à d'autres progrès, notamment dans les domaines de la radiocristallographie et de l'imagerie par résonance magnétique nucléaire, il a été possible de dresser des cartes de la structure des molécules cibles et des structures qui interagissent avec elles. Le fait de comprendre comment ces interactions se produisent ouvre la voie à la conception de molécules qui interagissent avec des cibles spécifiques pour produire un effet souhaité. Si la structure de la molécule cible est connue, il sera possible de se fonder sur des interactions connues pour prévoir la forme que devra prendre un médicament qui interagisse avec cette molécule. Plus il y aura de données sur lesquelles se fonder et plus la prévision sera précise.

46. Des progrès en *bio-informatique* et en *bioprogrammation* ont ouvert la voie à la construction de logiciels et de matériels informatiques pour modéliser ces interactions. Ces ordinateurs permettent de cribler virtuellement des bibliothèques massives bien plus rapidement que cela n'est possible à l'aide des techniques biochimiques, même les plus avancées. Le produit en est une molécule conçue rationnellement qui peut ensuite être utilisée aux fins de programmes pour la mise au point de médicaments classiques. Dans la pratique, cette conception rationnelle et informatisée des médicaments est utilisée parallèlement à la *biochimie combinatoire* et au *criblage à haut débit*. Des méthodes traditionnelles peuvent être suivies pour identifier un composé phare, qui peut ensuite être optimisé à l'aide de techniques de conception rationnelle des médicaments.

Ciblage des médicaments

47. L'efficacité d'un médicament dépend de son aptitude à atteindre la partie de l'organisme avec laquelle il doit interagir. On peut en améliorer l'efficacité en veillant à ce qu'il interagisse uniquement avec la cible souhaitée. Cela signifie qu'il en reste une plus grande quantité pour interagir avec la cible, puisqu'il n'en est pas gaspillé dans des interactions avec des molécules qui ne sont pas visées. En outre, cela réduit les risques de réactions indésirables ou d'effets contraires.

48. Bien qu'il reste à trouver un système d'administration sélectivement ciblé et véritablement efficace, des progrès considérables ont été accomplis dans cette voie. La bibliothèque des systèmes ciblant différentes cibles ne cesse de croître. Trois méthodes sont à la base des efforts déployés actuellement en vue d'améliorer le ciblage des médicaments. Premièrement, les médicaments ont été encapsulés en étant dotés d'une structure qui en améliore le ciblage (voir la section relative à la *microencapsulation*). Deuxièmement, les chercheurs ont manipulé un grand nombre de virus et de bactéries en vue de leur emploi comme dispositifs d'administration, en tirant parti de leur aptitude naturelle à infecter sélectivement des cellules précises (voir par exemple la section relative à la *thérapie génique*). Troisièmement, des médicaments ont été liés à des molécules vecteurs conçues pour reconnaître des cibles spécifiques. Tous ces systèmes sont fondés sur la reconnaissance moléculaire. Ils reconnaissent sélectivement leur cible et s'y lient avant de libérer le médicament. Ces vecteurs peuvent encore être améliorés en vue d'accroître l'absorption du médicament par la cible.

Microencapsulation

49. L'enrobage d'agents biologiquement actifs peut les protéger de facteurs environnementaux tels que l'évaporation, l'oxydation et la contamination. Cela peut aussi améliorer la reconnaissance de la cible et, partant, la spécificité. L'enrobage peut être fait à partir de divers matériaux – polymères organiques, hydrocolloïdes, sucres, cires, graisses, métaux, oxydes inorganiques, etc. L'enrobage est conçu pour préserver la fonctionnalité de l'agent qu'il contient jusqu'à ce que celui-ci arrive là où il le faut. Cela exige divers mécanismes de libération afin que le médicament soit à même d'interagir lorsqu'il arrive dans le lieu souhaité. Parmi les mécanismes mis au point à ce jour figurent les mécanismes à libération progressive, différée ou ciblée (voir la section relative au *ciblage des médicaments*), à libération sous une forme biodégradable et à libération provoquée par la présence de sel. Il y a deux méthodes courantes de microencapsulation, physique et chimie. La microencapsulation physique peut prendre la forme d'une dessiccation par pulvérisation, d'un enrobage sur lit fluidisé, d'une coextrusion, ou d'une atomisation sur roue; la microencapsulation chimique fait généralement appel à la polymérisation, à la séparation progressive, à l'évaporation de solvant et à la coacervation.

50. La microencapsulation n'est pas une technique nouvelle mais a trouvé de multiples applications nouvelles depuis la cinquième Conférence d'examen. De ce fait, elle est toujours plus largement disponible dans le commerce. Elle est utilisée aujourd'hui dans le traitement de l'eau, la production d'aliments, l'agriculture et l'industrie des cosmétiques, ainsi que pour l'assainissement par voie biologique et la gestion des déchets dangereux. Elle aura bientôt une application dans le cadre du traitement du cancer et des lésions cutanées.

Obtention et production de produits pharmaceutiques par voie biologique

51. L'obtention de produits pharmaceutiques par voie biologique («biopharming») consiste à utiliser des plantes génétiquement modifiées qui peuvent être cultivées en grand nombre pour produire des molécules complexes biologiquement actives sans qu'il soit besoin d'installations industrielles. Elle offre la possibilité de produire en masse des composés biologiques suivant des méthodes d'un bon rapport coût-efficacité et ne nécessitant pas de gros investissements technologiques. Le gène d'une substance souhaitée est inséré dans la plante qui peut ensuite être cultivée naturellement, puis utilisée directement comme vecteur (dans le cas des plantes alimentaires) ou alors être récoltée et traitée aux fins d'extraction de la molécule voulue. L'emploi de plantes de cette manière réduit les coûts de production, abaisse le seuil technique nécessaire à la production (après que la plante a été modifiée) et permet de construire des structures complexes biologiquement actives (telles que des vaccins ou des anticorps) qui, auparavant, ne pouvaient pas être produites suivant les méthodes traditionnelles, ou dont la production suivant ces méthodes était d'un coût prohibitif.

52. Les plantes transgéniques (génétiquement modifiées) – riz, pommes de terre, maïs, fruits, légumes et tabac, notamment – ont été mises au point pour produire des bêta-carotènes, des protéines du lait maternel, des antigènes du choléra, des antigènes d'agents pathogènes de la diarrhée, le vaccin contre l'hépatite B, des antigènes du sida, des vaccins à sous-unités vaccinales contre la rage, des glycoprotéines humaines, des hémoglobines humaines, ainsi que des antigènes de l'hépatite B. En outre, il a été entrepris de mettre au point des plantes en vue de la production d'anticorps protégeant contre des armes biologiques. Des délais de démarrage relativement longs et des coûts de réglementation assez élevés ont fait que les applications

brevetées sont rares, et il se peut que la production de produits pharmaceutiques par voie biologique ne devienne pas chose courante avant longtemps. Des systèmes d'expression des protéines pour des séquences génétiques artificielles ont aussi été mis au point dans des bactéries, des levures, des champignons filamenteux, des insectes et des tissus de mammifères.

Administration des médicaments

53. Il y a trois voies courantes par lesquelles un médicament peut pénétrer dans un organisme: par inhalation, par voie orale et par voie percutanée. L'inhalation offre certains avantages, notamment la rapidité avec laquelle apparaissent les premiers effets, une répartition plus égale, ainsi qu'une couverture potentielle plus large. Cette voie, qui est fondée sur l'aérobiologie et les techniques des aérosols, a été mise au point pour administrer des substances prophylactiques et thérapeutiques aux êtres humains, aux animaux et aux plantes. Des progrès ont été enregistrés sur deux plans importants: la préparation de structures biologiques adaptées à une administration par aérosol, et l'efficacité des dispositifs d'administration proprement dits. Des réalisations importantes dans le domaine de la technologie des poudres et de l'ingénierie des particules sont venues augmenter le pouvoir qu'ont les particules de se disperser, renforcer le contrôle de la morphologie des particules et mieux assurer la stabilité physique et chimique. Par exemple, les fluides supercritiques qui ont été mis au point donnent aux composés les propriétés tant des liquides que des gaz, ce qui, en outre, permet de surmonter les difficultés inhérentes à la purification de l'agent actif. De même, des progrès dans la construction de grosses particules poreuses ont permis d'optimiser l'administration par aérosol de substances sous une forme plus importante que celle qu'on considérait auparavant comme étant adaptée à une inhalation effective. Trois systèmes différents sont couramment utilisés pour l'administration d'aérosols: les inhalateurs à propulsion de doses, les inhalateurs de poudre sèche et les nébuliseurs. L'utilité de chacun de ces trois systèmes a posé dans le passé des problèmes. Les progrès intervenus après la cinquième Conférence d'examen ont permis d'en résoudre bon nombre.

54. La technique des aérosols est appliquée toujours plus largement au traitement des maladies. Elle est couramment utilisée pour le traitement de l'asthme et de la bronchopneumopathie chronique obstructive. La mise au point de modèles analogues est en cours pour le traitement du diabète, la carence en hormone de croissance chez les êtres humains, le cancer de la prostate et l'endométriose. Les applications n'en sont pas limitées à l'administration des médicaments aux êtres humains. Les progrès dans ce domaine ont aussi conduit à la dissémination à grande échelle d'agents pesticides, tels que la diffusion aérienne d'aérosols de *Bacillus thuringiensis* pour protéger les forêts contre la tordeuse des bourgeons de l'épicéa (voir la section relative à la *lutte biologique contre les ravageurs*). Des études sur des animaux ont également été réalisées afin d'évaluer l'impact biologique de l'inhalation de particules toxiques. En outre, des études de pulvérisation ont été faites en vue de la dissémination de bactéries sur de grands plans d'eau dans le cadre d'un traitement des eaux. L'aérobiologie a été utilisée pour évaluer les caractéristiques de la traînée des aérosols biologiques employés pour les cultures. Ces moyens techniques sont ainsi bien plus courants aujourd'hui qu'ils ne l'étaient à l'époque de la cinquième Conférence d'examen.

55. Des progrès ont aussi été faits dans les techniques d'administration par voie orale. Les problèmes qui se posent à cet égard, c'est-à-dire l'ingestion du médicament, découlent de la capacité qu'ont l'estomac et les intestins de décomposer les structures biologiques. En règle générale, les composés biologiquement actifs sont dénaturés, voire digérés, avant même de

pouvoir être absorbés et transportés là où ils sont censés agir. Les progrès réalisés en matière de *microencapsulation* ont permis de surmonter dans une grande mesure ces problèmes. Des recherches récentes sont venues offrir la possibilité d'enrober des molécules protéiques de sorte qu'elles puissent passer par l'estomac sans être affectées et se lier à la muqueuse de la paroi des intestins, par où elles peuvent pénétrer dans le sang.

56. Récemment encore, la voie percutanée n'offrait pas un moyen d'administration possible dans la pratique. Elle exigeait un vecteur tel qu'un insecte pour percer la peau et transporter les composés biologiquement actifs dans le sang. Cette méthode a pu être affinée à la faveur de la mise au point d'insectes transgéniques (génétiquement manipulés) et d'une meilleure compréhension de la manière dont certains vecteurs, comme les moustiques qui propagent la malaria et le virus du Nil occidental, jugulent les insecticides. En outre, des progrès considérables ont été accomplis en ce qui concerne les solutions chimiques capables de pénétrer la peau. Certaines techniques ont déjà été validées et ont trouvé des applications commerciales, telles que les timbres dispensant de la nicotine, censés aider les fumeurs à renoncer au tabac. Des travaux sur des amplificateurs de pénétration chimique ont permis d'augmenter de 100 fois la pénétration par voie percutanée de protéines relativement grosses.

Biologie de synthèse et génie biologique

57. Nombre des avancées examinées dans le présent document étaient fondées sur la mise au point de technologies habilitantes novatrices et l'application de principes d'ingénierie à la biologie, comme ceux qui sont requis pour accroître l'automatisation et réduire le temps et les coûts que supposent des activités souvent répétées. Ce chevauchement toujours plus important entre la biologie et l'ingénierie a facilité l'adoption d'une nouvelle méthode dans les sciences du vivant, dite *biologie de synthèse*, qui est centrée sur l'utilisation des connaissances sur les systèmes biologiques pour en construire de toutes pièces. La biologie de synthèse exige au premier chef que l'on dispose de composants biologiques susceptibles d'être combinés pour produire un système biologique d'une manière qui rappelle celle dont un circuit est compilé à partir de composants électroniques prêts à l'emploi.

58. Tant les biologistes que les ingénieurs se sont intéressés à la biologie de synthèse, en la concevant sous des perspectives très différentes. Pour les ingénieurs, la biologie de synthèse constitue un moyen de fabriquer des dispositifs biologiques pour faire ce qu'aucune technique actuelle ne permet. Pour les biologistes, c'est là un moyen puissant de dégager les principes sous-tendant une fonction biologique. Ensemble, les uns et les autres modélisent des systèmes biologiques présentant les propriétés souhaitées, créent concrètement ces systèmes, les soumettent à des essais pour en vérifier la fonctionnalité et les ajustent jusqu'à ce qu'ils fonctionnent correctement. L'affinement empirique auquel il faut procéder reste considérable, mais diminuera sans doute avec l'expérience. Tout au long du processus, les connaissances acquises servent à de nouveaux projets de conception et de construction. En conséquence, la compréhension des principes d'opération et de conception des systèmes biologiques avance rapidement.

59. La biologie de synthèse a emprunté des concepts aux sciences liées à l'ingénierie, telles que la normalisation et l'abstraction. Ces concepts sous-tendent toute tentative d'établir un processus de conception orientée vers la fonction et revêtent une importance pour la mise au point de composants biologiques. Dans d'autres disciplines liées à l'ingénierie, il est possible de

prendre un composant prêt à l'emploi en sachant qu'il est compatible avec ceux qui sont déjà utilisés dans un dispositif. Dans le domaine de la biologie de synthèse, des efforts ont été entrepris afin de veiller à ce que les divers composants biologiques construits de par le monde soient interopérables et fondés sur des paramètres normalisés et cohérents⁴. L'abstraction revêt également une importance pour la mise au point de systèmes biologiques induits par leurs composants. Il n'est nul besoin de comprendre chacune des étapes du processus pour y contribuer. Une tâche complexe peut être répartie en plusieurs niveaux, et il est possible de devenir expert à un échelon sans avoir une connaissance approfondie de ce qui se passe à d'autres échelons. Par exemple, on peut concevoir un circuit électrique sans savoir comment chacun des composants peut être fabriqué. Cela rend le processus plus accessible, ce qui en facilite la commercialisation.

60. Le concept de biologie de synthèse s'est développé après la cinquième Conférence d'examen. Son application à l'élaboration de systèmes biologiques a été couronnée de succès notables. Par exemple, en 2003, une bactérie a été remaniée de sorte qu'elle change de couleur lorsqu'elle croît en présence d'un explosif. Sa mise au point devait servir à localiser des mines terrestres ou des munitions non explosées. La bactérie remaniée pouvait être pulvérisée sur une zone et, lorsqu'elle se multipliait en présence de TNT, elle luisait d'un vert fluorescent. De même, en 2004, des chercheurs ont produit un ordinateur à ADN servant à détecter les premiers signes du cancer de la prostate et des poumons et à contrôler l'administration de médicaments biologiquement actifs.

Autres faits nouveaux intéressants

Nanotechnologie

61. La *nanotechnologie* a été qualifiée de moyen ingénieux de produire l'infiniment petit. Bien que, dans la plupart des cas, les progrès enregistrés concernent la manipulation de la matière inorganique et n'intéressent donc pas les sciences du vivant, il demeure que les éléments structuraux des systèmes biologiques répondent aux exigences en matière de dimensions qui sont celles de la nanotechnologie. La manipulation de systèmes biologiques en vue de créer des dispositifs dans un but précis pourrait donc être considérée comme étant une forme de nanotechnologie.

62. De toutes les propriétés des systèmes biologiques, l'auto-assemblage a retenu tout particulièrement l'attention des nanotechniciens. L'ADN et ses versions synthétiques ont été utilisés pour construire des objets, des réseaux maillés et des dispositifs. Ceux-ci ont été employés tant comme composants que comme agents de raccordement dans la construction de structures complexes. Parmi les applications actuelles de la nanotechnologie aux systèmes biologiques, figurent l'imagerie et le dépistage moléculaires, les marqueurs servant à déterminer l'efficacité d'une thérapie, des moyens thérapeutiques multifonctionnels, la lutte contre les maladies et leur prévention, ainsi que diverses technologies habilitantes. La mise au point de contrôles architecturaux et d'échafaudages, de dispositifs nanomécaniques et de nanosystèmes se reproduisant d'eux-mêmes est en cours. Quant aux dispositifs construits à ce jour, on citera

⁴ Le Registry of Standard Biological Parts, du laboratoire Endy au Massachusetts Institute of Technology, en est un exemple (voir à l'adresse: <http://parts.mit.edu>).

notamment une structure synthétique d'ADN qui coupe des molécules d'ARN, ou encore des lentilles de contact libérant des doses précises d'un médicament pour traiter le glaucome.

Thérapie génique

63. Il existe un lien entre le fonctionnement des gènes et la maladie. Des gènes défectueux dont le fonctionnement est anormal sont à l'origine d'un grand nombre de maladies. La thérapie génique cherche à remplacer ces gènes défectueux par des copies saines. Elle est fondée sur l'aptitude qu'ont certains virus de retranscrire l'ADN dans le génome de l'hôte. En thérapie génique, un vecteur est employé pour transporter le gène sain dans les cellules cibles. Parmi les vecteurs en cours d'élaboration figure un éventail de virus construits, y compris des rétrovirus, des adénovirus, des virus satellites des adénovirus et des virus de l'herpès, dans lesquels le gène à l'origine de la maladie a été enlevé et un espace créé pour l'insertion d'un gène sain. Les virus sont souvent choisis comme vecteurs en raison de leur aptitude à cibler certaines cellules (voir la section relative au *ciblage des médicaments*). Une bibliothèque assez importante de vecteurs ciblant différents tissus a été élaborée. En outre, un grand nombre de mécanismes d'administration non viraux ont été créés. Ils doivent être administrés directement et exigent une grande quantité d'ADN, outre qu'ils ne sont compatibles qu'avec certains types de tissus.

64. Bien que des progrès considérables aient été enregistrés en la matière après la cinquième Conférence d'examen, en particulier dans l'élaboration de vecteurs ciblés, la thérapie génique reste une technique non confirmée. Des succès notables ont été obtenus avec des modèles animaux, notamment le rétablissement de l'ouïe chez des cochons d'Inde sourds. Les quelques essais cliniques chez les êtres humains auxquels il a été procédé ont toutefois moins bien réussi qu'on ne l'espérait. Il reste à surmonter des difficultés considérables en ce qui concerne les systèmes d'administration et les taux d'expression des gènes.

Remaniement génétique des virus

65. Nombre des virus utilisés en *thérapie génique* contiennent un matériel génétique analogue à celui que l'on trouve dans d'autres organismes, y compris chez les êtres humains (ADN). D'autres virus, en revanche, utilisent des matériels génétiques sous une autre forme (ARN). Si les capacités de manipulation et de remaniement génétique de l'ADN sont bien établies et couramment employées, la manipulation des virus utilisant de l'ARN pose plus de difficultés. L'ARN est moins stable et se prête moins à des techniques de recombinaison génétique. Des stratégies différentes ont été élaborées pour des virus à ARN. L'ARN peut être transcrit en une version complémentaire d'ADN par une manipulation génétique inverse (qui requiert dans certains cas la présence de certaines protéines virales ou de certains virus assistants), puis inséré dans une bactérie où il peut être manipulé suivant des techniques classiques. Il y a eu des progrès significatifs après la cinquième Conférence d'examen en ce qui concerne la taille de la séquence nécessaire pour accomplir cela. Il est possible à présent d'opérer un remaniement génétique inverse sur les plus grands virus à ARN, tels que le coronavirus qui est à l'origine du SRAS. Après modification, l'ADN peut être enlevé et inséré dans un système pour le reconvertir en ARN, après quoi il peut être inséré dans une cellule permissive (là encore en présence, dans certains cas, de certains virus assistants ou protéines virales), où il pourra être lu et utilisé pour la construction des virus résultants. Ce mécanisme a permis de mieux comprendre comment les virus se reproduisent et a offert des possibilités d'élaboration de nouveaux vaccins et vecteurs.

66. Des techniques analogues ont été employées récemment pour recréer le virus de la grippe qui a causé la pandémie de 1918-1919. Le virus remanié incorporait des structures superficielles du virus originel qui avait été réintroduit artificiellement. L'ajout de ces structures a transformé des virus qui n'étaient pas pathogènes en une souche pathogène dans des animaux. Qui plus est, les sujets infectés par le virus ont présenté des symptômes caractéristiques de la souche de 1918-1919 (voir à l'annexe II l'exposé des expériences faites avec le virus de la grippe de 1918).

Médicaments antiviraux

67. Des médicaments antiviraux efficaces et sûrs, dotés de propriétés analogues à celles des antibiotiques, continuent de faire défaut. Depuis la cinquième Conférence d'examen, un certain nombre de médicaments ont été mis au point, qui lutteraient efficacement contre l'infection par le virus de la variole, mais les effets secondaires sembleraient devoir en empêcher l'emploi à des fins prophylactiques. D'autres stratégies de lutte contre des virus, telles que l'emploi d'anticorps monoclonaux ou polyclonaux, ont aussi été suivies, qui auraient permis de mettre au point un traitement efficace pour combattre tant le virus de la variole que celui de l'encéphalite équine du Venezuela. Des progrès ont aussi été accomplis dans la mise au point d'immunostimulateurs non spécifiques, qui suscitent une réaction de défense générale au moyen d'immunomodulateurs ou de cytokines. C'est ainsi que l'emploi de l'interféron alpha a donné de bons résultats dans le traitement du VIH/sida.

Techniques de dépistage

68. Des progrès dans plusieurs domaines et le recours à des technologies habilitantes utilisées dans ces domaines ont permis d'améliorer considérablement les techniques d'identification et de dépistage. Parmi les innovations intéressantes, figurent un éventail plus large de molécules de dépistage fluorescentes, des stratégies d'amplification en chaîne par polymérase (PCR) plus rapides, l'affinement des systèmes de sondes géniques et une spécificité accrue, des avancées dans les techniques utilisant les microséries («microarrays»), la lyophilisation de réactifs, des anticorps plus robustes, l'introduction d'aptamères et de la reconnaissance des antigènes, les nanotechnologies, y compris l'emploi de points quantiques et de nanoparticules d'or, les techniques de détection par ondes évanescentes, les techniques de résonance de plasmon de surface à dispersion de la lumière, les techniques des guides d'ondes à ondes de fuite sous gaine métallique, l'amélioration des seuils de détection par le recours aux ultrasons, à l'électrophorèse et à la diélectrophorèse, les techniques faisant appel à la bioluminescence, ainsi que les techniques de détection par autofluorescence.

69. Depuis la cinquième Conférence d'examen, les équipements de dépistage biologiques sont devenus plus sensibles, plus faciles à manier et moins coûteux. La miniaturisation et l'autonomisation progressent. Le nombre de moyens techniques disponibles dans le commerce et adaptés à un emploi sur le terrain va en augmentant. Des dispositifs portables ont été mis au point pour le diagnostic rapide et l'échantillonnage environnemental en temps quasi réel. De nombreuses méthodes de dépistage sont à l'étude, notamment celles qui font appel aux anticorps, aux *réactifs de liaison à forte affinité*, à la détection optique, à la bioluminescence, aux réglettes-jauges, ainsi qu'à la *nanotechnologie*.

Lutte biologique contre les ravageurs

70. Les progrès enregistrés dans plusieurs domaines ont stimulé la recherche sur les systèmes de lutte biologique contre les ravageurs (biopesticides). Il est peu probable que de tels systèmes remplacent les méthodes chimiques dans un avenir proche, car il subsiste des problèmes en ce qui concerne leur préparation, la rapidité de leur action et leur efficacité. Le système de lutte biologique contre les ravageurs qui est le plus souvent cité et dont l'élaboration est en cours fait intervenir des *Bacillus thuringiensis*. Des études sur d'autres toxines ont été entreprises en vue de leur utilisation comme agents biologiques de lutte contre les ravageurs, notamment celles que l'on trouve dans *Photorhabdus luminescens*, *Pseudomonas entomophila* et *Bacillus nematocida*. Des recherches sont en cours en vue de la production de cultures transgéniques incorporant la toxine pesticide que contient *Bacillus thuringiensis*. Les travaux sont centrés à présent sur la découverte de toxines plus puissantes et l'extension de la gamme de cibles. La toxine que contient *Bacillus thuringiensis* a aussi été insérée dans d'autres micro-organismes, tels que les baculovirus ou d'autres bactéries, en vue de leur utilisation comme agents de lutte biologique contre les ravageurs.

Annexe I**Caractéristiques d'expériences pouvant constituer un sujet d'inquiétude**

1. Un certain nombre d'États parties et d'organes scientifiques professionnels, entre autres, ont cherché à caractériser les expériences pouvant constituer un sujet d'inquiétude. Certaines de ces expériences ont déjà été réalisées, et il a été fait état de leurs résultats dans des publications savantes s'adressant à des spécialistes; d'autres sont considérées comme étant théoriquement possibles. Toutes sont techniquement ambitieuses et requièrent des programmes de recherche bien financés et coordonnés.

2. Dans un rapport publié en 2004, intitulé *Biotechnology Research in the Age of Terrorism*, l'Académie nationale des sciences des États-Unis énumère sept types d'expériences pouvant constituer un sujet d'inquiétude, à savoir celles qui:

- i) Démonstreraient le procédé à suivre pour rendre un vaccin inopérant;
- ii) Conféreraient une résistance à des antibiotiques ou des agents antiviraux thérapeutiquement utiles;
- iii) Renforceraient la virulence d'un agent pathogène ou rendraient virulent un agent non pathogène;
- iv) Accroîtraient la transmissibilité d'un agent pathogène;
- v) Modifieraient la gamme d'hôtes d'un agent pathogène;
- vi) Fourniraient les moyens d'échapper au diagnostic ou au dépistage;
- vii) Fourniraient des moyens de militariser un agent biologique ou une toxine.

3. Dans sa contribution à l'élaboration du présent document, l'Australie a établi une liste de types d'expériences pouvant constituer un sujet d'inquiétude, à savoir celles qui:

- i) Rendraient un vaccin inopérant;
- ii) Conféreraient à des organismes pathogènes une résistance à des antibiotiques ou des agents antiviraux thérapeutiquement utiles;
- iii) Renforceraient la virulence d'un agent pathogène ou rendraient virulent un agent non pathogène;
- iv) Accroîtraient la transmissibilité d'un agent pathogène;
- v) Modifieraient la gamme d'hôtes d'un agent pathogène;
- vi) Fourniraient les moyens d'échapper au diagnostic ou au dépistage par les méthodes établies;
- vii) Porteraient sur le séquençage génétique d'agents pathogènes;

- viii) Consisteraient à synthétiser des micro-organismes pathogènes;
- ix) Seraient axées sur la production de protéines à grande échelle à l'aide de systèmes d'expression de protéines hétérologues (et des techniques de production associées);
- x) Viseraient à optimiser les procédés de production de vaccins vivants atténués;
- xi) Fourniraient des moyens de militariser un agent biologique ou une toxine;
- xii) Porterait de quelque manière sur le virus de la variole.

Annexe II

Expériences faites qui sont souvent citées comme intéressant tout particulièrement la Convention

1. Quatre expériences sont souvent évoquées lorsqu'il est question de réalisations scientifiques et technologiques intéressant la Convention:

- i) *Expression of Mouse Interleukin-4 by a Recombinant Ectromelia Virus Suppresses Cytolytic Lymphocyte Responses and Overcomes Genetic Resistance to Mousepox*, de Ronald J. Jackson, Alistair J. Ramsay, Carina D. Christensen, Sandra Beaton, Diana F. Hall, et Ian A. Ramshaw. Article publié dans la revue *Journal of Virology*, vol. 75, n° 3, février 2001, p. 1205 à 1210;
- ii) *Chemical Synthesis of Poliovirus cDNA: Generation of Infectious Virus in the Absence of Natural Template*, de Jeronimo Cello, Aniko V. Paul, et Eckard Wimmer. Article publié dans la revue *Science*, vol. 297, n° 5583, 9 août 2002, p. 1016 à 1018;
- iii) *Characterization of the Reconstructed 1918 Spanish Influenza Pandemic Virus*, de Terrence M. Tumpey, Christopher F. Basler, Patricia V. Aguilar, Hui Zeng, Alicia Solórzano, David E. Swayne, Nancy J. Cox, Jacqueline M. Katz, Jeffery K. Taubenberger, Peter Palese, et Adolfo García-Sastre. Article publié dans la revue *Science*, vol. 310, 7 octobre 2005, p. 77 à 80;
- iv) *Characterization of the 1918 influenza virus polymerase genes*, de Jeffery K. Taubenberger, Ann H. Reid, Raina M. Lourens, Ruixue Wang, Guozhong Jin et Thomas G. Fanning. Article publié dans la revue *Nature*, vol. 437, 6 octobre 2005, p. 889 à 893.

En outre, des expériences concernant la grippe aviaire sont aujourd'hui en cours.

L'expérience sur l'éctromélie de la souris

2. Des chercheurs se sont efforcés de produire un virus susceptible d'être utilisé pour maîtriser une prolifération de souris causant des dommages considérables aux cultures céréalières. Ils voulaient modifier un agent pathogène, l'éctromélie de la souris, en y insérant une protéine présente dans l'embryon de la femelle. Ils cherchaient à amener le système immunitaire de la souris à provoquer une autostérilisation. Afin d'accroître la réaction à l'anticorps chez la souris, ils ont aussi inséré un autre gène, celui qui code pour l'interleukine 4. Le virus produit avait une létalité de 100 % chez les souris infectées, y compris celles qui étaient génétiquement immunisées contre l'éctromélie naturelle ou qui avaient été vaccinées contre cette maladie. On a craint que des effets similaires puissent être reproduits dans des virus apparentés, notamment celui de la variole.

L'expérience sur le virus de la poliomyélite

3. En 2002, un groupe de chercheurs est parvenu à créer artificiellement un virus de la poliomyélite vivant et pathogène, à partir d'une séquence génétique. Les informations sur la séquence ont été obtenues d'un gisement accessible en ligne et ouvert à tous. La séquence a

été coupée en plusieurs segments plus petits. Les séquences des segments ont été soumises par l'Internet à des sociétés commerciales de synthèse d'ADN, qui ont renvoyé l'ADN physique par courrier aux chercheurs, lesquels ont ensuite pu reconstituer les segments pour obtenir le génome de l'agent pathogène. Le génome a ensuite été utilisé pour générer le pathogène effectif. Par la suite, d'autres expériences ont été mises en route en vue de recréer par ce processus des virus plus gros, et il est aussi question de synthétiser une bactérie. Malgré les progrès de la technologie au cours des quatre dernières années, il n'est pas encore possible de reproduire tous les virus suivant cette méthode.

Les expériences portant sur la grippe de 1918

4. Les publications citées de 2005 font apparaître que deux équipes de chercheurs sont parvenues à recréer la souche du virus de la grippe qui a causé la pandémie de 1918-1919. Ils ont assemblé de nouveau cet agent pathogène disparu à partir de sa séquence génétique, qu'ils ont compilée en utilisant des échantillons de tissu prélevés sur les sujets infectés. L'analyse de cette séquence et de divers éléments structuraux indique qu'il s'agissait probablement d'un virus muté de la grippe aviaire. Des recherches ont également été entreprises en vue de caractériser les propriétés structurales grâce auxquelles ce virus a pu infecter les êtres humains et les tuer avec autant d'efficacité.

Expériences sur la grippe aviaire

5. Dans le prolongement des connaissances qui vont en augmentant sur les virus de la grippe, des travaux ont déjà été entrepris en vue de forcer la souche responsable de l'actuelle pandémie chez les oiseaux pour qu'elle puisse infecter les êtres humains et devenir transmissible d'un sujet à l'autre. Par ces travaux, on cherche à mieux comprendre comment l'évolution de l'espèce hôte se produit dans la nature et ce qu'il faut pour en arriver à une pandémie de grippe chez l'être humain. Plusieurs laboratoires ont signalé qu'ils essayaient de mélanger les gènes du virus de la grippe aviaire à ceux de la grippe humaine.
