

COMMUNICATION EN CONSEIL DES MINISTRES

LA RECHERCHE BIOLOGIQUE SUR LE GENOME : LE PROGRAMME "GENOME HUMAIN"

I - LE GENOME HUMAIN

La totalité de l'information nécessaire pour le développement et la vie d'un être humain est contenue dans 46 chromosomes (molécules d'ADN) concentrés dans un volume dont l'extension ne dépasse pas quelques microns (millième de millimètre). Cette information se trouve sous la forme d'une double hélice d'ADN composée de l'enchaînement de quatre parties élémentaires (bases).

Les progrès récents de la biologie moléculaire offrent la possibilité de lire cette information et donc d'accéder à la description exhaustive de l'ensemble des "plans" de la machine humaine. Cette ambition est à la base du programme Génome Humain.

Il a pour but ambitieux d'accélérer l'établissement de l'inventaire des 50.000 gènes humains. Ceci comprend non seulement l'identification de tous les gènes humains, mais aussi leur positionnement précis le long du génome.

Dès 1982, sous l'impulsion du Professeur Jean DAUSSET, le Centre d'Etude du Polymorphisme Humain (CEPH) organisait la centralisation mondiale de la distribution d'ADN en vue de la réalisation de ce programme, plaçant ainsi la France au premier rang de la compétition mondiale.

Les enjeux d'un tel programme sont particulièrement importants : d'une part au plan technologique, il va induire un changement d'échelle dans les techniques utilisées actuellement en biologie et imposer une réelle interdisciplinarité des équipes engagées. D'autre part, le clonage puis le séquençage des gènes responsables des 3000 maladies génétiques aujourd'hui recensées devront avoir des retombées considérables sur le diagnostic et la thérapeutique de ces maladies, aujourd'hui incurables. De plus, l'identification de gènes inconnus et de modes de régulation nouveaux permettra d'aborder le fonctionnement de cellules vivantes dans leur ensemble, leur relation avec leur environnement et d'aborder le problème de l'évolution sous un jour nouveau.

Enfin, ce programme comporte une dimension éducative certaine. Les recherches sur le génome constituent à la fois un fer de lance de la

biologie la plus moderne et le symbole de l'évolution que connaît cette dernière. De ce fait, elles préfigurent ce que seront demain beaucoup de secteurs de la biologie : ceux-ci seront caractérisés par l'abondance des données que seuls peuvent produire des automates et gérer des ordinateurs, et orientés vers l'intégration de ces données élémentaires dans la description et la compréhension de systèmes biologiques de plus en plus complexes et, par conséquent, de plus en plus proches des réalités du vivant. En ce sens, les recherches sur les génomes constituent un tournant que la recherche française se doit de prendre avec détermination pour se préparer au futur.

H - LE DEFI AMERICAIN

Ses applications potentielles intéressent en particulier les biotechnologies dont le marché dans le domaine biomédical devrait passer de 1 milliard de dollars en 1990 à 40 milliards dans 10 ans.

Le programme, tel qu'il a été adopté, comporte un premier volet de 5 ans pour un budget de 200 millions de dollars par an.

Les grandes lignes du programme américain se décomposent ainsi : établir la cartographie du génome humain (cartographie génétique et physique) ; analyser le génome d'organismes modèles (bactérie, levure, drosophile, souris) ; concevoir de nouvelles approches technologiques dans les domaines du séquençage et de l'informatique ; répondre aux problèmes d'éthique soulevés par ce programme ; assurer la formation des chercheurs ; transférer les informations contenues dans les banques de données vers l'industrie des biotechnologies.

Le risque est grand de voir les Etats-Unis d'Amérique progresser seuls dans un programme aux retombées scientifiques et industrielles majeures.

J. WATSON, directeur du programme américain a en effet publiquement déclaré à plusieurs reprises que les Etats Unis garderaient pour eux toutes les informations scientifiques issues du séquençage du génome si une coopération internationale n'était pas engagée.

Face à ce défi sans précédent dans les sciences biologiques et médicales, la réponse européenne est à ce jour dispersée.

Plusieurs pays ont déjà mis en place leur propre programme national de recherche sur le génome humain. Il s'agit de la Grande Bretagne (6 millions de dollars par an), du Japon (6 millions de dollars par an), de l'Italie (2 millions de dollars par an). La CEE vient d'adopter un programme de 8 millions de dollars par an.

En France, de nombreuses équipes du CNRS, de l'INSERM, de l'Institut Pasteur, de laboratoires propres à l'Education Nationale, de l'INRA et du CEA sont déjà engagées dans la compétition internationale (67 laboratoires présentent le mot génome dans la description de leurs thèmes de recherche).

Nous nous devons donc de développer un programme national évoluant vers des collaborations européennes qui seules nous permettront de développer des coopérations équilibrées avec les Etats-Unis d'Amérique.

C'est pourquoi une mission a été confiée à Monsieur Philippe LAZAR aidé par Messieurs Daniel COHEN et Philippe KOURILSKY. Les principales recommandations de ces experts sont résumées dans les chapitres suivants :

III - LES GRANDS AXES D'UN PROGRAMME FRANÇAIS

I - Le séquençage

Il existe deux possibilités pour séquencer le génome humain :

- soit séquençage systématique de tout le génome.
- soit séquencer uniquement les parties codantes pour les protéines (c'est à dire les ARN messagers (ou cDNA) qui représentent la partie exprimée du génome).

En effet, le génome est majoritairement (95 %) composé de parties non transcrites en protéines dont la fonction exacte est encore inconnue. De nouvelles techniques permettent actuellement d'envisager de ne séquencer que les parties codantes pour des protéines.

Il est donc proposé de ne pas privilégier le séquençage chromosomique à grande échelle dans les années qui viennent.

Un effort parallèle, mais moins intensif, pourrait être entrepris chez la souris. On peut imaginer, par exemple, que l'homologue murin de tout ADN important chez l'homme soit immédiatement recherché.

L'accès préférentiel des industriels aux données brutes serait possible, avec priorité aux entreprises françaises et communautaires. La publication des données vérifiées aurait lieu dans un délai strictement défini.

Cette démarche est complémentaire de celle des Etats-Unis qui visent à séquencer la totalité du génome mais ne souhaitent commencer que lorsque le prix de séquençage aura suffisamment diminué. Nous nous proposons de suivre une stratégie de créneau en y mettant les moyens nécessaires pour pouvoir disposer d'une avance suffisamment tôt.

2 - La cartographie

En matière de cartographie, il s'agit principalement d'accélérer les opérations en automatisant les méthodes de biologie moléculaire actuelle.

Un programme ambitieux (LABIMAP) d'automatisation des méthodes de cartographie bénéficie depuis 3 ans d'un soutien important dans le cadre de la procédure EUREKA.

3 - Le développement en informatique

La production de grandes quantités de données nécessite deux types de développement :

- développement de programme de saisie et d'analyse des données
- développement de structures informatiques adaptées.

4 - Les analyses génomiques systématiques à grande échelle de petits génomes.

Les programmes susceptibles de débiter rapidement auraient pour objet de cartographier puis de séquencer entièrement un ou plusieurs petits génomes (bactérie, levure) afin d'expérimenter en vraie grandeur le fonctionnement d'un génome entier.

L'effort parallèle de cartographie et de séquençage des autres génomes est indispensable dans le cadre du programme "génomique humaine" pour plusieurs raisons :

- la connaissance *in extenso* de petits génomes (bactéries, levures) permettra d'aborder le fonctionnement de cellules vivantes dans son ensemble.
- la compréhension du mécanisme d'action des gènes humains impose souvent que ces mécanismes d'action puissent être comparés à ceux d'autres espèces.
- il est indispensable de pouvoir dépasser le simple stade de la description et de passer à une phase d'expérimentation.

5 - La distribution nationale et/ou internationale de matériel biologique et génétique

Le matériel biologique est constitué d'échantillons d'ADN destinés à la cartographie ou provenant de cette dernière. Cette distribution nécessite de grosses structures de production, de stockage et d'archivage.

La recherche de gènes impliqués dans des maladies héréditaires est une voie suivie dans plusieurs laboratoires de recherche très actifs. Elle est soutenue par les organismes de recherche et par des associations privées d'aide à la recherche dont l'AFM (Association Française contre les Myopathies) qui juge cette démarche prioritaire et y investit des fonds importants.

Les gènes responsables des principales maladies héréditaires provoquées par la déficience d'un seul gène sont maintenant identifiés. Il reste à découvrir les gènes responsables de maladies héréditaires mono géniques rares ou hétérogènes, ou encore ceux responsables des maladies à hérédité complexe.

6 - Formation, transfert technologique et mobilisation de la communauté scientifique

Il est nécessaire d'augmenter progressivement le nombre de personnel qualifié, s'agissant ici d'une nouvelle discipline et de transférer informations et savoir-faire vers le monde biomédical, premier utilisateur des données engendrées par le programme.

7 - Considérations éthiques, légales et sociales

L'utilisation des données engendrées par le programme pose de multiples problèmes d'ordre éthique, social et légal. En effet, il faut s'assurer que l'utilisation de ces données s'effectue uniquement au bénéfice du bien-être humain.

Il est donc primordial de maintenir l'ensemble de la société informée de ces développements et de leurs conséquences. Le comité national d'éthique des sciences de la vie a été consulté sur ce programme. Des avis de principe ont déjà été rendus. Il sera tenu en permanence au courant de l'avancée du programme.

V - ORGANISATION ET MOYENS

A) Situation des équipes actuellement engagées dans le programme génome humain

Actuellement, les dépenses de recherche sur le génome (2/3 des dépenses de personnel + 1/3 des dépenses de fonctionnement) des organismes subventionnés sur le BCRD représentent 100 MF par an. Les principaux organismes impliqués dans cette recherche sont l'INSERM, le CNRS, l'INRA et l'Institut PASTEUR de Paris auxquels il faut ajouter les laboratoires propres du ministère de l'Education Nationale, de la Jeunesse et des Sports.

A ces sommes, il faut ajouter le soutien de l'action concertée génome et du CEPH par le FRT (23 MF en 1990) et le financement du programme LABIMAP sous la procédure EUREKA (30 MF).

Malheureusement les efforts des laboratoires sont dispersés et manquent souvent de moyens indispensables pour soutenir la compétition quasi industrielle des équipes américaines.

B) La structure

Pour être présente dans ce grand programme la France doit se doter d'un instrument adapté, capable d'impulser, de coordonner, de financer et d'évaluer les actions qu'il initie.

Le programme génome doit donc être conduit par une structure autonome mais insérée dans le système de recherche. Un GIF spécialisé sera mis en place. Il disposera de moyens budgétaires à la mesure de cette tâche, sans laboratoire ni personnel propre mais aura pour mission de coordonner et d'impulser les laboratoires existants. De plus, il devra être capable de lancer des actions originales de grande envergure (cartographie, séquençage des cDNA) et de faire recruter dans le cadre du statut des EPST du personnel technique de très haute qualification (une vingtaine, dans l'informatique essentiellement). Le statut des EPST permet en effet de recruter sur des contrats à durée déterminée (3 ans renouvelable du personnel de très haute qualification.

Cette structure devra se coordonner le plus rapidement possible avec les structures comparables en Europe et le programme génome humain de la CEE.

C) Le financement

Le lancement parallèle de 3 grandes actions : cartographie à haute résolution, séquençage des cADN, séquençage des petits génomes le tout étant soutenu par un effort particulier dans le domaine du stockage et du traitement des données informatiques doit être compétitif au niveau international. Pour acquérir la taille critique, le programme génome doit donc atteindre le plus rapidement possible, et en tout cas avant 1992, un niveau de dépenses nouvelles annuelles de 100 MF par an. Ceci portera l'effort global à 250 MF.

Un GIP sera créé et aura pour mission de :

a) coordonner les orientations scientifiques et les programmes de recherche des organismes et associations impliqués dans le programme.

b) de programmer les moyens nouveaux affectés par les Pouvoirs Publics aux organismes et associations dans le cadre du programme.

c) de représenter les organismes et associations dans les programmes européens et internationaux.

Il sera présidé par une haute personnalité scientifique. Son conseil d'administration sera composé de représentants des ministères impliqués (Recherche, Santé, Education Nationale, Agriculture, Industrie ...), des organismes effectuant des recherches dans le cadre du programme et d'industriels (français) désirant participer au programme. Un conseil scientifique sera chargé de définir les programmes, d'évaluer les réponses aux appels d'offre et, en coordination avec les organismes, d'évaluer les programmes des équipes et les chercheurs impliqués dans le programme.

Une concertation régulière sera engagée sous l'autorité du Président avec le Comité National d'Ethique dans les formes appropriées.

Une cellule de valorisation et de transfert veillera en permanence à assurer et à mobiliser la communauté scientifique afin d'assurer le maximum de retombées pratiques du programme. De plus, un effort permanent de transfert vers l'industrie sera entrepris par cette cellule.

Une association de préfiguration du GIF sera mise en place avant le 1er janvier 1991.

Les moyens supplémentaires dont disposeront en 1991 l'association dans un premier temps puis le GIF seront de 50 MF.