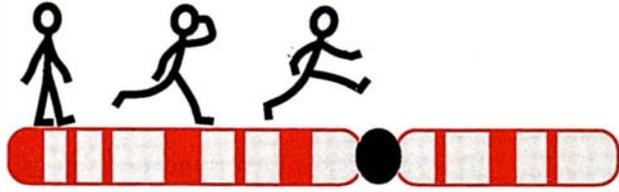


Chroniques génomiques



Programme Génome : et la France ?

par Bertrand JORDAN

Un état des lieux nuancé : des équipes de natures assez différentes, des investissements modestes. Les enjeux, compte tenu des faiblesses et des forces du système français. De nouveaux moyens et des choix difficiles.

Note de la rédaction

Les « chroniques génomiques », dont la rédaction a été confiée à Bertrand Jordan, comme les chroniques que nous pourrions ouvrir dans le futur, constituent une « carte blanche » donnée à un scientifique de renom. Nous en attendons un éclairage original proposé par un acteur reconnu des évolutions et des transformations dont l'importance justifie ces chroniques. Il va de soi que ces textes ne sont soumis à aucune « censure » et que les opinions qu'ils reflètent n'engagent que leur auteur. Ces opinions et analyses ne sauraient être partagées par tous et devraient susciter des réponses et des réactions. *médecine/sciences*, sans perversité mais avec un réel goût du débat loyal et vigoureux, espère recevoir des contributions de lecteurs se sentant concernés par les points de vues exprimés ; elle les publiera sans délais.

Un état des lieux nuancé. La génétique, et en particulier la génétique médicale, fait partie des secteurs de recherche bien développés en France. Il existe par ailleurs, chez nous, bon nombre d'excellents laboratoires de biologie moléculaire et, après un démarrage un peu lent à la fin des années 70, les technologies du génie génétique ont bénéficié d'une bonne diffusion. On pourrait donc s'attendre à ce que notre pays soit très bien placé dans les recherches sur le génome humain, qui se situent au confluent de ces deux domaines : ce n'est pourtant pas réellement le cas, comme le montrent quelques indicateurs simples, approximatifs sans doute, mais néanmoins convergents. En effet, le nombre de chercheurs travaillant en France, membres de *Human Genome Organization* (HUGO) est de 15 contre 33 Britanniques et 103 Nord-Américains (sur un total de 220 membres fin 1989) ; notre participation aux colloques spécialisés, comme celui (annuel) de *Cold Spring Harbor* « Genome Mapping and Sequencing », est faible (13 participants sur 300, 2 orateurs sur 52, en 1990) comme la part d'articles émanant en tout ou en partie de notre pays dans la revue *Genomics* (moins

de 10 %). Notre position dans ce domaine est donc relativement modeste, très en deçà de la Grande-Bretagne qui, elle, tire fort bien son épingle du jeu malgré les moyens très limités dont disposent la plupart des laboratoires de ce pays.

Des équipes de natures très différentes. En fait, si l'on y regarde de plus près, le paysage scientifique français dans ce domaine est formé de trois composantes assez différentes. Il y a d'abord les cliniciens venus à la biologie moléculaire, qui remontent de plus en plus en amont à partir de cas cliniques et de familles et en viennent progressivement à manier l'ensemble des outils de la « génétique inverse ». Pour personnaliser les choses, on peut citer, comme exemple typique de ce profil, l'équipe d'Arnold Munnich à l'hôpital Necker-Enfants Malades. A l'inverse (mais pas nécessairement à l'opposé), on trouve les biologistes moléculaires « purs et durs » qui se sont peu à peu impliqués dans des thématiques de génétique humaine : le groupe de Jean Weissenbach, à Pasteur, par exemple (il y en a beaucoup d'autres). Qu'ils partent de la clinique ou du fondamental, ces labora-

toires ont en commun le caractère relativement classique de leur structure inscrite dans un cadre institutionnel Inserm, Cnrs ou universitaire, le montant assez modéré de leurs ressources — du moins jusqu'à tout récemment — et leur personnel principalement statutaire (à part les étudiants et les internes de médecine en stage). En raison de ces contraintes et de leur taille généralement limitée, ces équipes ont mené des travaux de type artisanal (terme utilisé ici sans intention péjorative !), joué des « coups » et profité de certains créneaux, mais ils n'ont pas pu mettre en place les grosses machines nécessaires à certaines étapes d'un travail sur le génome humain comme la construction systématique de *contigs* de cosmides avec pour ambition de couvrir une ou deux mégabases, ou l'établissement de banques d'ADN après tri de chromosomes qui est resté, pour l'essentiel, un domaine réservé anglo-saxon ; quand aux « grosses » séquences (50 ou 100 kb en un seul tenant), elles ont été réalisées à la main en Grande-Bretagne ou à la machine aux États-Unis avec l'aide de l'EMBL pour une des dernières. La troisième de ces composantes, elle, a pu développer certains moyens lourds. Il s'agit bien entendu du CEPH (Centre d'études du polymorphisme humain) fondé en 1983 par Jean Dausset sur des fonds personnels et qui a toujours un statut d'association loi de 1901. La tâche essentielle du CEPH pendant ses premières années d'existence a été de rassembler une vaste collection de familles pour fournir à l'ensemble des équipes de génétique, la possibilité d'étudier le polymorphisme de l'ADN sur une série commune d'échantillons et donc d'avoir des résultats confrontables et cohérents. Le CEPH a ainsi apporté une contribution décisive à l'établissement de la carte génétique humaine, et cela a nécessité la mise en place d'une infrastructure permettant de gérer une collection de plus de 500 prélèvements sanguins, d'établir à partir de chacun une lignée lymphoblastoïde, de cultiver ces cellules et d'en extraire l'ADN, de le vérifier, l'emballer, l'expédier aux laboratoires... Ainsi ont été mis en place des moyens semi-industriels qui ont

donné au CEPH l'expérience nécessaire pour aborder, dans un deuxième temps, des projets comme le séquençage de la région du CMH humain (actuellement ralenti pour des raisons financières et techniques), la constitution d'une banque YAC bien représentative du génome humain ou la gestion d'une collaboration européenne (le programme Eureka « LABIMAP ») destinée à développer des automates pour les laboratoires de biologie moléculaire. Des résultats tout à fait notables ont été ainsi obtenus, mais avec une organisation, un niveau de financement et une souplesse de gestion du personnel très différents de ce qui peut être fait dans le cadre institutionnel normal. Comme le CEPH est maintenant financé pour l'essentiel par le ministère de la Recherche, et cela à un niveau très élevé par rapport aux autres laboratoires soutenus par ce même ministère à travers l'Inserm ou le Cnrs, la question se pose de savoir jusqu'à quel point ce financement est justifié par le caractère particulier des travaux menés au CEPH et des méthodologies qui y sont développées. Il y a là un difficile problème d'évaluation qui, à mon avis, n'a pas été — pour le moment — résolu de façon satisfaisante.

Des moyens modestes. Y a-t-il un effort spécifique sur le programme Génome en France ? Oui et non. Des actions publiques et privées existent, mais les montants mis en jeu sont restés relativement limités jusqu'à récemment. Citons, par exemple, l'action concertée Génome du ministère de la Recherche qui distribue chaque année depuis 1987 de 5 à 8 millions de francs, une ATIPE Cnrs qui débute et l'action dans le domaine des maladies neuromusculaires de l'Association française contre les myopathies qui a réparti plusieurs dizaines de millions de francs grâce aux fonds très importants récoltés à l'occasion de son « Téléthon ». Ces montants restent modestes face au programme Génome des États-Unis (150 millions de dollars soit environ 800 millions de francs en 1990) ou même en Grande-Bretagne, bien qu'il faille tenir compte du fait qu'en France l'effet d'un contrat d'un mil-

lion de francs est plus important qu'aux États-Unis dans la mesure où il ne couvre en général ni salaires ni frais d'infrastructure, et se répercute donc directement en possibilités supplémentaires d'équipement et de fonctionnement.

Des spécificités bien françaises. Un petit tour dans les laboratoires nord-américains ou même britanniques travaillant dans ce domaine s'avère souvent désastreux pour le moral des chercheurs français. Plus que la richesse parfois toute relative de ces équipes, ce qui frappe, c'est leur rapidité à mettre en œuvre de nouvelles techniques, leur capacité à nouer des collaborations transdisciplinaires ou trans-secteurs (universités-industries en particulier), leur faculté à concentrer rapidement des moyens matériels et humains sur un thème précis. Cette comparaison fait ressortir cruellement la pesanteur des structures françaises, avec leurs longs délais de décision, leurs moyens d'intervention limités (75 % du budget du Cnrs sont consacrés aux dépenses de personnel, et moins de 10 % du reste sont réellement mobilisables) et leur gestion peu efficace dans le cadre d'un fonctionnariat généralisé qui ne propose pas à l'individu de moyen terme entre vivre d'expédients (bourses ou contrats de très courte durée) et un emploi à vie. Les associations dites « caritatives » (ARC, FRM, LNFCC et surtout AFM) atténuent un peu cette rigidité en apportant des financements, des bourses et même quelques contrats à durée déterminée... mais le système reste très pesant et son temps de réponse trop long.

Il a tout de même, il faut le reconnaître, quelques aspects positifs. Le regroupement dans un organisme unique, le Cnrs, de différents secteurs de recherche *devrait* faciliter les entreprises transdisciplinaires entre physique, chimie ou informatique et biologie dont ce secteur a tant besoin ; la mobilité possible des chercheurs tant Inserm que Cnrs sur tout le territoire est un atout enviable et envié (plus en tout cas que leurs salaires !) ; et la relative sécurité liée à ce système d'emploi et à une évaluation sur des périodes assez longues (quatre ans en général) permet en

principe aux chercheurs (du moins ceux qui ont déjà atteint un certain niveau) de se lancer sur des pistes hasardeuses, ce que nos collègues appellent *high-risk, high pay-off programs*, sans crainte de se retrouver sans crédits ni salaire au bout d'une ou deux années de recherches infructueuses. Le fait que le post-doc à l'étranger (souvent aux États-Unis), assez rare il y a une quinzaine d'années, soit maintenant une pratique très courante est aussi un point positif. Il n'en reste pas moins que le bilan global est peu favorable.

De nouveaux moyens. Il est vrai que des moyens supplémentaires ont été ou vont être bientôt dégagés pour soutenir ce type de recherche. Certains d'entre eux proviennent directement du public (pas du « secteur public ») : il s'agit essentiellement des sommes considérables gérées maintenant par l'Association française contre les myopathies (AFM) qui a collecté plus de 260 millions de francs lors de son dernier « Téléthon ». Bien sûr, tout cet argent ne va pas directement à la recherche : une part importante est consacrée à l'amélioration des soins et à l'assistance aux malades et aux familles... Mais les sommes allouées aux laboratoires, directement ou indirectement, sont très importantes et susceptibles d'influer nettement (certains pensent d'ailleurs dangereusement) sur l'orientation des travaux. L'AFM a récemment élargi son champ d'intérêt à l'ensemble des maladies génétiques et soutient plus particulièrement la localisation des gènes dits « morbides », l'organisation de banques de cellules ainsi que l'investissement technologique et sa mise à disposition de la communauté. Cette politique est mise en œuvre avec la participation de comités d'experts et un certain effort de coordination avec les institutions (MRT, Inserm, Cnrs), ce qui devrait atténuer les craintes auxquelles je faisais allusion plus haut.

De son côté, le ministère de la Recherche (MRT) a pris la décision politique d'engager un programme Génome important : on parle d'un montant de l'ordre de 50 à 100 millions de francs en fonds supplémentaires. La définition de ce pro-

gramme a été confiée par le MRT à Philippe Lazar, directeur de l'Inserm, dont les propositions devraient aboutir à un début d'exécution à la fin de 1990 ou au début de 1991. Les choses se précisent donc et après une période un peu attentive (avec quelques exceptions) il semble que nous allions voir une accélération de ces recherches en France.

Des choix importants mais difficiles. Comment déployer au mieux ces nouveaux moyens, compte tenu des spécificités de la situation française ? Le risque de les voir mal employés existe, et toute accélération brutale des dépenses dans un secteur de recherche peut aboutir à financer des travaux de qualité médiocre car le *pool* des bons laboratoires et des chercheurs bien formés ne peut être augmenté que lentement. Il faut absolument, par ailleurs, tenir compte des spécificités du secteur « Génome » (importance des développements technologiques en particulier) et essayer de pallier les carences du système français au niveau de la gestion du personnel. Ce point est crucial ; on ne fera pas un travail sérieux dans ce domaine s'il n'est pas possible de rassembler rapidement sur un projet ciblé des personnes aux compétences complémentaires : génie génétique, mais aussi informatique, électronique, mécanique de précision... en les rémunérant au tarif du marché mais sans nécessairement leur offrir un poste à vie et sans passer par les procédures inadaptées des concours de recrutement de la fonction publique. Il n'est d'ailleurs pas du tout évident que l'ensemble de la recherche sur le génome doive se faire dans le secteur public, et on pourrait parfaitement imaginer qu'au terme d'un appel d'offres précis et soigneusement évalué ce soit une entreprise qui se retrouve chargée, par exemple, de la conception d'ensemble du système informatique nécessaire à ces recherches... De même le choix des secteurs sur lesquels faire prioritairement porter l'effort — on ne peut pas tout faire à la fois au seul niveau français — doit être fait en connaissance de cause, mais aussi vite et clairement. Il me semble en fait que si l'on raisonne dans l'hypothèse

d'un financement global « Génomes » de l'ordre de 100 millions de francs par an, deux types d'actions doivent être menés. Il faut, d'une part, continuer à aider des laboratoires « normaux » de génétique moléculaire humaine (ils se comptent en France sur les doigts de quelques mains) en leur donnant les moyens d'effectuer leur travail à l'échelle voulue et de s'automatiser modérément avec des contrats de l'ordre du demi-million de francs, des facilités de bourses et si possible de contrats à durée déterminée : le soutien de ce secteur ne demande pas plus d'une ou deux dizaines de millions de francs. D'autre part — et c'est surtout là qu'il faut faire des choix stratégiques —, un financement plus lourd sur deux ou trois secteurs pris en charge par des structures qui pourraient être privées ou semi-privées (comme le CEPH) devrait permettre à notre pays d'avoir sa place dans le « génome lourd » et d'être ainsi membre d'un club à l'intérieur duquel circuleront informations, sondes et banques de données. Il faut aussi, bien sûr, assurer la poursuite de l'action du CEPH. L'évaluation de ces programmes doit être sérieusement préparée et faire appel non seulement à des scientifiques mais aussi à des experts venant de l'industrie, afin d'assurer le meilleur rapport qualité/prix.

Il ne s'agit pas là de vœux pieux ni de considérations purement théoriques, puisque la décision politique a été prise d'engager un programme Génome français significatif. On attend donc avec intérêt les propositions qui seront faites, et surtout leur mise en œuvre qui, au prix d'un effort somme toute modéré (5 % du budget de l'Inserm), devrait permettre à notre pays de participer de façon plus significative à un projet dont l'intérêt est maintenant majoritairement — quoique non unanimement — reconnu ■

Bertrand Jordan

Directeur de recherche au Cnrs, responsable du groupe génétique moléculaire humaine, CIML Inserm/Cnrs, case 906, 13288 Marseille Cedex 9, France.