



par Bertrand JORDAN

médecine/sciences 1997 ; 13 : 1176-8

Du programme Génome à la « pharmacogénomique »

Human Genome Conference: on se souvient de ces congrès organisés par HUGO (surtout sa branche américaine) et l'*American Association for the Advancement of Science* (AAAS). Certains eurent lieu en Europe (à Francfort en 1991 puis à Nice en 1992), lors de la grande époque de Généthon et de ses cartes génétique et physique [1]. En mai dernier se déroulait à Monte-Carlo un colloque portant le même nom, *Human Genome Europe...* mais proposé par *Cambridge Healthtech*. Il ne s'agit plus d'une institution académique, mais d'une société tournée vers le monde industriel, et qui met sur pied de multiples réunions portant sur tous les aspects de la « génomique » qui concernent les entreprises*.

Le congrès de Monte-Carlo n'a pas apporté de révélations scientifiques fracassantes; il a néanmoins permis de faire un tour d'horizon des secteurs auxquels s'intéresse l'industrie**, et de la manière dont elle les aborde. L'ambiance de ces réunions surprend un peu: les industriels, qui assureraient plus de la moitié des interventions, sont souvent avarés d'informations précises, et parfois très

triumphalistes sur des fondements expérimentaux ou conceptuels qui semblent minces. Le pire côtoyait le meilleur: certains ont joué le jeu, apportant des données nouvelles et des précisions qui permettaient d'appréhender les approches expérimentales employées par l'entreprise. D'autres au contraire ont fait des exposés totalement creux, affirmant à chaque diapositive la supériorité de leurs *proprietary techniques* sans jamais les dévoiler, et suscitant un agacement largement partagé. Les « académiques », en minorité parmi les orateurs et encore plus dans l'assistance, étaient chargés de faire le point sur les grands domaines de la recherche sur le génome (séquence, cartographie, bases de données...), ou rapportaient les travaux de leur groupe sur des sujets directement liés aux soucis des entreprises.

A coup sûr, ce colloque témoigne de la place qu'a pris maintenant l'étude du génome dans le monde industriel. A lire le programme ou les résumés de bien des orateurs, on pourrait même croire que la « génomique » est dominante: « *Medical genomics: from genes to products* » (Bill Haseltine, président de *Human Genome Sciences, Inc.*), « *New paradigms and opportunities for biology enabled by genomics* » (David Bailey, Pfizer), « *Parallel drug development with gene expression micro-arrays* » (Dari Shalon, Synteni)... Les néologismes foisonnent: « *Genomics* », « *Pharmacogenomics* », ou même « *Proteomics* » pour désigner l'étude « en grand » des protéines; chacun présente sa « plate-forme technologique »

et vante (souvent sans les décrire) ses *proprietary approaches* et ses gadgets aux noms alléchants: « *MAP Technology* », « *CFLP™* », « *Gene-Calling™* »...

Quelques réflexions sur le positionnement des intervenants et la nature de leur « fonds de commerce » amènent à modérer cette impression. *Cambridge Healthtech Institute* a pour seule activité l'organisation de ces colloques à l'interface génome/industrie, et tend naturellement à souligner l'importance de ce domaine de recherche pour les entreprises. Quant aux orateurs du secteur privé, quelques-uns seulement sont de « vrais » industriels de la pharmacie. *Merck, Glaxo, Zeneca, Pasteur-Mérieux-Connaught...* mettent effectivement au point des médicaments et s'appuient pour ce faire sur les résultats récemment acquis dans l'étude des génomes. D'autres, comme *Boehringer, Pharmacia, Perkin-Elmer Applied...* vendent des réactifs ou des appareils, et souhaitent naturellement élargir leur marché. Enfin, bon nombre de firmes (*Synteni, Spectra, Human Genome Sciences, CuraGen, Hexagen, Lexicon...*) ont pour vocation de vendre aux industriels des services leur permettant de bénéficier au mieux de la « révolution génomique ». Elles vont donc vanter, parfois jusqu'à l'exagération, toutes les perspectives ouvertes par la connaissance des génomes...

Il n'en reste pas moins qu'une mutation est en cours dans l'univers de la pharmacie. L'avancée considérable des connaissances permet aujourd'hui la définition moléculaire des « cibles »

* Quelques titres glanés au fil de l'année: « *Human Genome Project: Commercial Implications* », « *From Genes to Proteins* », « *Bioinformatics and Genome Research* »...

** Pour une description générale des activités industrielles dans ce secteur, et un autre éclairage sur ces questions, le lecteur pourra avec profit se reporter à l'article de Philippe Froguel et Catherine Smadja récemment paru dans *médecine/sciences* [2].

morphes et maladies (ou mutants) préoccupe les industriels. N'oublions pas, dans cette liste des *proprietary resources* (informations et réactifs non diffusés), de nombreuses séquences complètes de micro-organismes. Il en existe actuellement sept dans le domaine public, mais beaucoup plus, apparemment, dans les ordinateurs de compagnies qui ont fait séquencer *in house* tel ou tel pathogène, thermophile ou auxotrophe en comptant exploiter ces données pour s'assurer le *leadership* sur leur marché. On imagine la frustration des spécialistes de la génétique bactérienne, qui pourraient mener de bien belles études comparatives... si seulement ils disposaient des mégabases de séquences éparpillées dans le secteur privé!

Cette situation met en évidence plusieurs évolutions récentes. Elle montre, d'abord, que les données génomiques, même celles qui paraissent très « cognitives », présentent une utilité pratique, contrairement à ce qu'affirmaient certains opposants des programmes Génome à leurs débuts*. Ensuite, elle illustre un brouillage de la distinction entre recherche fondamentale et appliquée. La recherche en pharmacie ne se résume plus à synthétiser à l'infini des variantes de composés connus pour les tester sur d'innombrables rats. Elle s'attache aujourd'hui aux mécanismes, donc au déterminisme génétique de maladies multifactorielles – à condition qu'elles soient rentables, c'est-à-dire que le marché d'un futur médicament soit évalué à au moins un milliard de dollars. Pour le diabète, l'hypertension, la migraine, l'incontinence urinaire ou l'obésité, ces conditions sont remplies, et les instruments à employer pour discerner un mécanisme sont ceux de la recherche fondamentale : polymorphismes, déséquilibre de liaison, gènes candidats, bioinformatique, génomes et systèmes modèles... Disposant de moyens considérables, soumis

à une concurrence féroce, les grands groupes n'hésitent pas à investir pour se doter directement ou indirectement des outils nécessaires qui, on l'a vu, sont bien souvent les mêmes que ceux des chercheurs académiques – mais ne leur sont pas accessibles par nature (car trop massifs, ou nécessitant une infrastructure très lourde) ou leur sont refusés pour des raisons de confidentialité.

La recherche industrielle dispose donc, dans certains domaines, d'une avance technologique – soit qu'elle soit la première à employer de nouvelles méthodes, soit qu'elle les applique à une échelle hors de portée des meilleurs instituts de recherche fondamentale. Il est, de plus, difficile de savoir exactement où en sont ses laboratoires en raison du secret industriel ou, parfois, de tactiques d'intoxication. Même sur des fronts apparemment fondamentaux et cognitifs, elle peut donc se trouver en concurrence directe avec des équipes de recherche académiques : les récepteurs de cytokines, les MAP kinases... sont probablement mieux connus chez *Smith Kline Beecham* ou *Schering-Plough* qu'à l'Inserm, au Cnrs ou même au NIH. Certes, les premiers publient rarement le résultat de leurs travaux et ne rivalisent guère pour figurer au sommaire de *Human Genetics*, *Nucleic Acids Research* ou *Immunogenetics*... mais cette situation, nouvelle me semble-t-il en Biologie, n'en est pas moins fort inconfortable pour nous... Il semble en tout cas exclu de se voiler la face, et de continuer son petit bonhomme de chemin de chercheur sans tenir compte de cette nouvelle donne. Les biologistes de l'après-génome seront obligés de se tenir au courant des sujets et des stratégies du monde industriel, afin de définir les créneaux dans lesquels ils peuvent être les plus efficaces, et de mettre en place quelques partenariats. Le jeu se complique, les nouveaux joueurs n'appliquent pas les règles habituelles, il va falloir en tenir compte. En tout état de cause, si la Biologie, et singulièrement la « génomique » ne sont plus seulement un exercice intellectuel mais aussi un levier en prise directe avec la réalité économique, c'est en raison même de leurs succès – et, à ce titre, nous

sommes collectivement responsables de cette évolution somme toute très positive ■

RÉFÉRENCES

1. Jordan B. Généthron : la réussite d'un pari. *Med Sci* 1992; 8 : 1102-5.
2. Froguel P, Smajda C. La génomique à l'épreuve du marché boursier : faut-il avoir peur des sociétés de biotechnologie génétique ? *Med Sci* 1997; 13 : 843-5.
3. Gress TM, Hoheisel JD, Lennon GC, Zehetner G, Lehrach H. Hybridization fingerprinting of high-density cDNA-library arrays with cDNA pools derived from whole tissues. *Mamm Genome* 1992; 3 : 609-19.
4. Nguyen C, Rocha D, Granjeaud S, Baldit M, Bernard K, Naquet P, Jordan BR. Differential gene expression in the murine thymus assayed by quantitative hybridization of arrayed cDNA clones. *Genomics* 1995; 29 : 207-15.
5. Lockhart DJ, Dong H, Byrne MC, Follettie MT, Gallo MV, Chee MS, Mittmann M, Wang C, Kobayashi, M, Horton H, Brown EL. Expression monitoring by hybridization to high-density oligonucleotide arrays. *Nature Biotech* 1996; 14 : 1675-80.
6. Schena M, Shalon D, Davis RW, Brown PO. Quantitative monitoring of gene expression patterns with a complementary DNA microarray. *Science* 1995; 270 : 467-70.
7. Schena M, Shalon D, Heller R, Chai A, Brown PO, Davis RW. Parallel human genome analysis : microarray-based expression monitoring of 1000 genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93 : 10614-9.
8. Derisi J, Penland L, Brown PO, Bittner ML, Meltzer PS, Ray M, Chen Y, Su YA, Trent JM. Use of a cDNA microarray to analyse gene expression patterns in human cancer. *Nature Genet* 1996; 14 : 457-60.

Bertrand Jordan

Inserm U. 136 CIML, Centre d'immunologie Inserm-Cnrs, parc scientifique de Luminy, case 906, 13288 Marseille Cedex 09, France.

TIRÉS À PART

B. Jordan.

* Notons que certains se sont posé la question en temps utile, comme en témoigne par exemple l'organisation d'une réunion entre scientifiques et industriels intitulée « The Genome Project and the Pharmaceutical Industry » dès septembre 1990 (*Human Genome News*, novembre 1990).