



médecine/sciences 1995 ; 11 : 1162-4

*Allemagne : enfin un programme  
Génome humain*

Cinq ou six ans après les États-Unis, la Grande-Bretagne, le Japon et la France, voici que l'Allemagne annonce le lancement d'un grand programme d'étude du génome humain. Mieux vaut tard que jamais, dira-t-on... Il est vrai que ce pays est un cas à part. L'opinion publique y est très soupçonneuse à l'égard de la science, et plus encore du génie génétique. La connotation des termes *gentechnik* ou *gentechnologie* qui le désignent est même franchement négative: *Gentechnologie, der Gipfel der Ausbeutung alles lebendigen*, « génie génétique, sommet de l'asservissement de tout le vivant », proclament les banderoles des activistes. Si, de plus, il s'agit de l'homme, la méfiance devient extrême. Attitude compréhensible, compte tenu des terribles souvenirs de l'ère nazie: les scientifiques allemands des années 1930 ont largement contribué à la justification des programmes d'« hygiène raciale » du III<sup>e</sup> Reich. Après 1945, la plupart d'entre eux sont restés les piliers de la génétique officielle, et il a fallu attendre 1988 pour que les rapports entre science et national-socialisme soient dénoncés par Benno Muller-Hill dans son livre *La science meurtrière* [1]. Du fait de ce passé chargé, des thèmes comme l'analyse des composantes héréditaires du comportement sont quasiment tabou, et les études génétiques les plus innocentes sont vues avec suspicion. L'Allemagne compte pourtant de très bons laboratoires dans ce domaine, mais aucun n'a encore

engagé les travaux systématiques qui caractérisent une approche proprement génomique.

Le vent a pourtant commencé à tourner. Les excès de certains groupes anti-*gentechnik*, allant jusqu'à l'attentat à la bombe, ont sans doute lassé l'opinion; les chercheurs et les décideurs industriels mettent en cause une législation tâtilonne qui a contraint plusieurs entreprises à transférer leurs activités de génie génétique à l'étranger [2]. Sur le front scientifique, la *Deutsche Forschungsgemeinschaft* (DFG), principale agence gouvernementale de financement de la recherche, avait lancé en 1987 un (modeste) programme intitulé «Analyse du génome humain par les méthodes de la biologie moléculaire». Soutenue à partir de 1990 par le ministère de l'Éducation, de la Science, de la Recherche et de la Technologie (BMBF en initiales allemandes), cette initiative a porté ses fruits en aidant des équipes d'excellente qualité. Plus récemment, la puissante Société Max Planck (dont les fonds proviennent pour moitié du gouvernement fédéral, l'autre moitié étant fournie par les *Länder*) a joué un rôle décisif en choisissant les deux nouveaux directeurs de l'Institut Max Planck de Génétique Moléculaire (Berlin). Elle a en effet nommé Hans Lehrach, génomiste de grand renom et inventeur de nombreuses techniques ingénieuses qui prennent le contre-pied de certains paradigmes admis aux États-Unis, et Hans-Hilger Ropers, généti-

cien humain de bonne envergure. De ce remue-ménage émerge finalement un programme national intitulé *Human Genome Research*. Annoncé fin juin par le Dr Rütgers, ministre de l'Éducation et de la Recherche, c'est un projet déjà structuré, dans lequel on retrouve sans trop de surprise nombre des idées-force qu'a soutenues Hans Lehrach depuis bientôt dix ans: l'emploi systématique de banques sous forme de filtres à haute densité, le recours à l'hybridation plutôt qu'à la PCR, et l'intégration des résultats dans une base de données centrale.

Ce programme arrive très tard, alors que plusieurs pays ont déjà beaucoup investi dans le génome. Ce n'est pas forcément un inconvénient: le projet allemand peut s'appuyer sur une analyse approfondie de l'état de l'art, prendre en compte l'ensemble des connaissances déjà acquises, et choisir un créneau prometteur sans être tenu par la nécessité de terminer des travaux en cours afin de les rentabiliser. Situation inverse, par exemple, de celle des centres de Lawrence Livermore et Los Alamos aux États-Unis, qui se sont impliqués très tôt, dès 1988, dans la cartographie physique de chromosomes entiers, avec les outils de l'époque, les cosmides. Ils se sont vite trouvés confrontés à des avancées technologiques (YAC, cartographie par microsatellites et STS - *sequence tagged sites*) qui ont dans une large mesure rendu leur travail caduc. En outre, un programme entamé aujourd'hui peut bénéfici-

crier de l'étude des différents modèles organisationnels mis en place (les *Genome Centers* aux États-Unis, la constitution d'un centre de ressources en Grande-Bretagne, l'expérience de Généthon...), analyser leurs avantages et leurs limites et en tirer des leçons utiles pour sa propre structuration.

A première vue, les choses se présentent plutôt bien. Le projet engage conjointement le BMBF et la DFG, avec l'appui de la société Max Planck et de l'industrie. Il est inscrit dans la durée, huit ans, avec un soutien de 50 à 60 millions de deutschmarks par an, près de deux cent millions de nos francs. Ses concepteurs ont donc compris – et surtout réussi à faire admettre aux politiques – que dans ce secteur on ne pouvait pas travailler au coup par coup et qu'une planification à moyen terme était indispensable. Il est aussi résolument ancré dans la communauté scientifique internationale : les demandes doivent être rédigées en anglais, et les Allemands sont minoritaires dans le comité scientifique chargé de veiller à leur évaluation. Visiblement on a saisi que dans un « petit » pays (tout est relatif...) il fallait éviter une consanguinité excessive...

Qu'en est-il du contenu du projet ? Son objectif est clairement formulé : « Identification et caractérisation systématiques de la structure, de la fonction et de la régulation des gènes humains, en particulier ceux qui ont une importance médicale. » Ce centrage affirmé sur les gènes constitue un choix logique en 1995. La carte génétique est, sinon terminée, du moins arrivée à la limite de ce qui apparaît utile et raisonnable ; la carte physique, encore imparfaite, est en voie d'affinement rapide : s'embarquer aujourd'hui dans ce domaine ne serait pas raisonnable. Les gènes, leur expression, leur fonction constituent en revanche le nouveau front sur lequel il convient de se porter. Un volet très important du projet s'appuie sur les concepts défendus par Hans Lehrach : production massive et distribution à grande échelle de « ressources », et collation, centralisation des données obtenues grâce à leur emploi.

Précisons tout de suite que les ressources en question sont essentiellement des banques (génomiques ou d'ADNc), diffusées sous forme de filtres à haute densité portant chacun des dizaines de milliers de clones régulièrement disposés grâce à des robots *ad hoc*.

On se souvient que Hans Lehrach s'est fait le champion de ce type d'approche, qui avait été initiée par son équipe à l'*Imperial Cancer Research Fund* (Londres) et a déjà rendu de fiers services à quantité de chercheurs. Elle a l'avantage de donner accès aux banques sous une forme très commode : le criblage ne demande qu'une simple hybridation sur un filtre prêt à l'emploi, et son dépouillement est grandement facilité par la disposition régulière des clones. De plus, ce système facilite la centralisation de l'information : pour récupérer les clones détectés sur le filtre par une sonde, l'utilisateur en communique les coordonnées au laboratoire central, qui peut du coup emmagasiner le renseignement dans sa base de données. Les indications obtenues en divers lieux s'additionnent donc tout naturellement, et l'on obtient « gratuitement » des résultats comme la liaison physique entre des sondes employées dans deux équipes différentes – du seul fait qu'elles ont, par exemple, révélé le même YAC sur un filtre à haute densité. Ce système réclame néanmoins une expérience et une infrastructure importantes pour assurer la construction et la conservation des banques et surtout pour la production à grande échelle de filtres de bonne qualité. Une informatique performante s'impose également pour gérer toutes les données et les mettre à la disposition de la communauté. Le projet comporte donc la mise en place d'un centre de ressources chargé de ces opérations, disposant de plusieurs dizaines de personnes, de matériel lourd et de financements conséquents. Sa mission principale consiste à mettre banques et filtres à la disposition de l'ensemble des partenaires. Il doit de plus établir une liaison étroite avec quelques centres de recherche importants qui, effectuant des travaux à grande échelle grâce aux

outils fournis, collaboreront avec le centre pour l'archivage des résultats. Mais l'appel d'offres qui vient d'être publié est ouvert, et donne la possibilité de créer des centres de recherche (ou, plus ponctuellement, de financer des équipes) dans les champs du « très grand séquençage », de l'informatique appliquée au génome ou d'études systématiques sur la fonction de nombreux gènes. Avec les montants prévus, et compte tenu du fait que l'infrastructure existant en Allemagne est déjà bien fournie, on peut effectivement envisager d'alimenter simultanément un centre de ressources, un programme en réseau assez centralisé et des projets explorant d'autres voies. Une telle ouverture est indispensable. La méfiance envers le génome n'a pas disparu en Allemagne, la communauté scientifique elle-même n'y échappe pas totalement, et un plan centré sur une approche unique – émanant, qui plus est, d'un étranger récemment implanté (Hans est autrichien) – serait difficilement accepté. Le projet initial, très « Lehrarchien », a donné lieu à d'intenses discussions dont la revue *Science* s'est fait récemment l'écho [3] ; elles ont abouti à un intitulé plus ouvert mais qui garde une bonne cohérence.

Sauf anicroche imprévue, le programme Génome Humain allemand semble donc bien parti. En regard, la situation en France apparaît confuse, et notre propre programme prend des allures d'ectoplasme. Durant quelques années, l'implication massive de l'AFM, avec la création de Généthon, a permis de grands progrès qui nous ont placés dans le peloton de tête : la dernière version de la carte génétique (cinq mille marqueurs, moins d'un centimorgan de distance moyenne entre les repères) va être publiée très prochainement, et la carte physique CEPH/Généthon, malgré ses limites, a joué un rôle de premier plan. Mais dorénavant l'AFM se tourne plus nettement vers la thérapie – évolution parfaitement logique – et réduit par conséquent son investissement dans la génétique. Le secteur public n'a pas vraiment pris le relais, bien que les effets d'annonce n'aient pas manqué. Le « Programme Génome

---

français», révélé en grande pompe à l'automne 1990 ne s'est concrétisé qu'en 1993. Le Groupement de Recherches et d'Études sur les Génomes (GREG) a alors fonctionné durant deux années à un niveau budgétaire raisonnable (une bonne soixantaine de millions annuels) avant de voir ses attributions et son budget brutalement réduits – dans une relative confusion – début 1995. Les « Actions concertées coordonnées » lancées par le ministère ont repris certains de ses champs d'action, avec un flou notable, des moyens mal définis et un évident recouvrement des thématiques. A l'heure actuelle, les règles du jeu ne sont pas établies de manière claire, et les demandeurs comme les évaluateurs s'interrogent. Le nouveau secrétariat d'État à la Recherche sera-t-il à même de redresser la barre ? Dans une période d'austérité budgétaire peu favorable aux dépenses « improductives », on peut craindre que les bonnes intentions affichées ne se traduisent pas dans les faits. Compte tenu des avancées très significatives récemment réalisées dans notre pays, ce serait fort regrettable ■

## RÉFÉRENCES

---

1. Müller-Hill B. *Murderous Science*. New York : Oxford University Press, 1988.
2. Abbott A. Germany will ease requirements of gene technology laws in bow to researchers. *Nature* 1993; 360: 286.
3. Kahn P. Germany warily maps genome project. *Science* 1995; 268: 1556-8.

---

### Bertrand R. Jordan

Directeur de recherche au Cnrs, responsable du groupe « Structure du Génome et fonctions immunitaires ». CIML, Inserm/Cnrs, case 906, 13288 Marseille Cedex 9, France.

---

## TIRÉS À PART

---

B.R. Jordan.