

**Chroniques génomiques**



par Bertrand JORDAN

*Les sigles et les gros sous*

**Aux États-Unis, rivalités mais investissement réel.  
Japon : beaucoup de bruit pour peu de chose (pour le moment).  
La Grande-Bretagne se lance mais l'Europe hésite.**

Un article sur le programme « Génome Humain » ne se conçoit pas sans un certain nombre de sigles (DOE, HHMI, HUGO...) ni une cascade de chiffres, de préférence en millions de dollars. Faisons donc un état rapide des programmes en cours, des sommes engagées et des organismes impliqués.

Aux États-Unis, le programme fut poussé au départ (1987) par le *Department of Energy* (DOE), sorte de CEA à l'américaine chargé en principe du nucléaire civil et militaire. Pas de rapport évident avec le génome humain ; mais en fait le DOE a depuis longtemps des programmes de recherches biologiques (en particulier sur les systèmes de réparation de l'ADN après irradiation) et s'est impliqué, grâce à sa compétence dans le domaine des lasers de forte puissance (la « guerre des étoiles »...), dans le tri de chromosomes, la construction et la distribution à la communauté scientifique de banques d'ADN spécifiques de ces différents chromosomes : les banques dites de Livermore ou de Los Alamos, maintenant distribuées par l'*American Type Culture Collection* (ATCC). Bref, le DOE a comme on dit en franglais « une expertise en biologie *high-tech* » et s'est fortement impliqué dans le programme Génome Humain dont l'aspect technologique et systématique semble convenir à ce type d'organisation très structurée.

Mais le *National Institutes of Health* (NIH), un peu réticent au tout début, a vite revendiqué lui aussi un rôle dans ce programme. Le NIH est une agence fédérale qui gère un budget total d'environ huit milliards de dollars (vingt fois le budget total de l'INSERM), distribue des contrats de recherche et gère ses propres laboratoires (en particulier à Bethesda, près de Washington). Plus tournée vers la recherche biologique fondamentale que le DOE, cette agence n'a pas tardé à revendiquer un rôle dominant dans le programme en question. Enfin, un troisième larron, le *Howard Hughes Medical Institute* (HHMI), fondé avec la fortune de l'excentrique milliardaire du même nom, a également pris sa place dans la recherche sur le génome.

De fait un *modus vivendi* a été trouvé dans lequel le NIH finance à hauteur d'une soixantaine de millions de dollars\* des recherches sur le génome avec un accent marqué sur le plus fondamental et le plus « académique » (au sens américain du mot) via un programme administré par James D. Watson ; le DOE investit, lui, une quarantaine de millions en insistant sur l'aspect technologique (robotisation, nouvelles méthodes de

séquence...) avec Charles Cantor (co-inventeur de l'électrophorèse en champs pulsés) comme coordinateur de recherches menées tant à Los Alamos et Livermore (les deux centres du DOE) que dans un nouveau laboratoire « Genome » à Berkeley. Enfin, le HHMI distribue, lui, une trentaine de millions à quelques laboratoires sélectionnés à travers les États-Unis.

Au total, les sommes investies sont importantes, de l'ordre de 150 millions de dollars, soit la moitié du budget total (salaires compris) de l'INSERM en France, et cet investissement est prévu sur une période longue, de l'ordre de 15 ans ; il est envisagé que le séquençage proprement dit se fera surtout les cinq dernières années, et que l'on dépensera chaque année environ 200 millions au total. La suprématie actuelle des États-Unis dans ce domaine n'est donc pas très surprenante...

Au Japon, la situation est bien différente. Quelques articles un peu futuristes comme ceux de Wada dans *Nature*, l'annonce de programmes comme *Human Frontiers* et la réputation de l'invincible technologie japonaise ont pu faire croire que ce pays s'était sérieusement engagé dans l'aventure du Génome Humain. Ce n'est pas (encore) le cas en fait. La recherche fondamentale a été longtemps négligée au Japon, or le

\* Tous les montants indiqués s'appliquent à l'année 1990.

Génome est encore de la recherche fondamentale ; les robots de séquençage développés l'ont été strictement sur les bases de la technologie manuelle existant à l'époque, et certains sont déjà dépassés ; et les fortes tensions entre les différents ministères ou agences qui dirigent la recherche dans ce pays n'ont rien arrangé. Les choses démarrent cependant : il y a actuellement quatre programmes génomes disposant chacun de quelques millions (de dollars) par an avec des responsables de haut niveau comme Kenichi Matsubara, et le Japon pourrait donc bien devenir un protagoniste important dans le programme Génome Humain. Ce n'est pas encore vraiment le cas actuellement, je le répète, contrairement à une impression assez répandue.

Un mot sur le programme *Human Frontiers* lancé par le Japon et qui a parfois été à tort considéré comme un programme sur le Génome Humain. Il s'agit en fait d'un programme de stimulation de la collaboration scientifique internationale, financé pour les trois premières années par le Japon mais devant ensuite recevoir des contributions des autres grands pays industrialisés. Son siège est maintenant à Strasbourg, et le premier appel d'offres lancé porte sur des thèmes de neurobiologie au sens large ; il n'est pas prévu de soutenir des recherches sur le Génome Humain.

**Et sur le vieux continent ?** Le cas de la Grande-Bretagne est à part. Dans ce pays, qui a une forte tradition de génétique humaine, y compris dans ses aspects les plus modernes, un programme spécifique est mis en place sous l'impulsion en particulier de Walter Bodmer et Sydney Brenner. Son financement, 11 millions de livres sterling soit plus de 20 millions de dollars sur trois ans, est loin d'être ridicule. Des pôles de recherche forts existent déjà (ICRF, Cambridge, Oxford, Edimbourg...) et des « centres de service » distribuant sondes, librairies, cellules, sont actuellement mis en place. Les rapports particuliers que la science et les scientifiques britanniques entretiennent avec leurs cousins d'outre-Atlantique jouent aussi un rôle posi-

tif. Bref, la Grande-Bretagne est partie, et plutôt bien partie, dans cette course.

Que dire du reste de l'Europe ? L'Italie a ciblé son programme sur l'étude de la moitié du bras long du chromosome X (Xq24-Xq28) ; ce programme a démarré et semble finalement assez prometteur. En France, il n'existe pas (encore !) de programme Génome Humain à proprement parler. Quelques bons laboratoires travaillent dans le domaine, de façon un peu artisanale et sans moyens lourds ; le seul centre qui ait pu se lancer dans un travail à grande échelle et dans des investissements technologiques est le Centre d'Étude du Polymorphisme Humain ou CEPH : fondé au départ (1983) par Jean Dausset (sur des fonds privés) pour constituer une collection de familles (et en distribuer l'ADN), il joue un rôle fondamental dans l'établissement de la carte génétique humaine, et a investi avec succès dans les technologies lourdes requises pour un travail systématique sur le génome. Mais les financements nécessaires (très supérieurs à ceux d'un laboratoire classique de même taille) ne sont pas évidents à obtenir de façon durable...

**Et la CEE ?** On a beaucoup entendu parler d'un programme européen baptisé du nom — peut-être pas très heureux — de « Médecine prédictive ». Ce programme, préparé par un comité de chercheurs européens, prévoyait 15 millions d'écus (environ 17 millions de dollars) sur trois ans pour financer un ensemble de travaux ; sa mise en place a été considérablement retardée par des désaccords politiques (opposition des « verts » allemands qui trouvaient à ce programme des relents d'eugénisme) mais devrait finalement avoir lieu en 1990, sous une forme un peu modifiée : il s'appelle maintenant « Analyse du génome » et une partie non négligeable des fonds doit financer des travaux dans les domaines éthiques et juridiques.

**Éthique et problèmes juridiques** font aussi partie des thèmes auxquels s'intéresse HUGO (*Human Genome Organization*). Lancé au printemps

1988 à l'occasion du premier congrès de Cold Spring Harbor sur la cartographie et la séquence du génome, HUGO vise à être le centre d'impulsion et de coordination internationale de la recherche sur le génome, avec un mode d'organisation assez proche de l'Organisation Européenne de Biologie Moléculaire (EMBO, à ne pas confondre avec le laboratoire EMBL de Heidelberg). HUGO devrait donc organiser des rencontres et des congrès, conseiller les gouvernements, peut-être mettre sur pied un programme de bourses... L'examen de la liste des premiers deux cents membres de HUGO (cooptés par un conseil fondateur international) reflète bien les forces en présence : plus de cent vingt membres en provenance des USA, une bonne trentaine de Grande-Bretagne, une quinzaine de France. Pour la plupart des autres pays les membres se comptent sur les doigts d'une main. HUGO vient de se donner un nouveau président, Walter Bodmer, qui est un des poids lourds de la génétique humaine britannique et a remplacé à ce poste le fondateur Victor McKusick. Il sera intéressant d'observer l'évolution de cette organisation dans les mois à venir et de voir si elle trouvera une insertion efficace dans le monde du Génome Humain.

**Au terme de ce tour d'horizon**, on voit que les USA, et à un moindre degré la Grande-Bretagne, restent largement dominants dans ce domaine de recherche. C'est le cas pour la recherche biomédicale en général, mais le déséquilibre est particulièrement net pour la recherche sur le Génome Humain. Outre bien sûr le fait que ce programme ait eu son origine aux États-Unis (mais ce n'est pas vraiment un hasard...) je pense que ceci est dû principalement à deux facteurs, surajoutés à l'effet de masse (financière...) propre aux États-Unis : la souplesse organisationnelle de la recherche nord-américaine, permettant de mobiliser rapidement des forces sur un domaine donné, souplesse dont nous manquons cruellement en France avec nos organismes de recherche dont tout le personnel est fonctionnaire et dont le budget est consacré

à 75 ou 80 % au paiement des salaires ; l'absence de complexes par rapport à l'industrie (et l'implication de l'industrie dans la recherche dont l'exemple typique est *Collaborative Research*), l'ouverture à la technologie : la mise au point d'un robot pour automatiser une procédure de laboratoire n'est pas, aux États-Unis, une tâche indigne d'un chercheur alors que l'on a tendance chez nous à survaloriser la recherche « conceptuelle » et à mépriser un peu tout ce qui peut apparaître comme de la méthodologie. Si l'on veut développer une recherche compétitive dans ce domaine en France il faudra trouver des solutions originales pour permettre l'existence et le fonctionnement durable de structures beaucoup plus souples (et beaucoup plus lourdement financées) que les classiques unités INSERM ou laboratoires propres du CNRS. L'importance des enjeux scientifiques mais aussi médicaux et industriels impose un réel effort d'imagination pour trouver des structures adaptées, même si elles dérangent un peu ! ■

**Bertrand Jordan**

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