

LE MONDE *diplomatique*

> décembre 2002, pages 28 et 29

HISTOIRE D'UNE AVENTURE SCIENTIFIQUE ET POLITIQUE

Le génome humain sauvé de la spéculation

En décernant, le 10 décembre, le prix Nobel de médecine 2002 à Sydney Brenner, H. Robert Horvitz et John Sulston pour leurs découvertes sur la régulation génétique du développement des organes et de la mort programmée des cellules, l'Académie Nobel de Stockholm récompense aussi trois des principaux acteurs de la formidable entreprise scientifique qui aboutira, courant 2003, à la mise dans le domaine public de l'intégralité de la séquence du génome humain. Une issue qui n'allait pas de soi, face aux appétits suscités par les brevets génétiques.

PAR JOHN SULSTON

POINT de départ du développement de chaque être humain, le génome devrait être considéré comme un potentiel à exploiter plutôt que comme une contrainte. Or beaucoup craignent, non sans raison, que l'on utilise à leur encontre les informations que recèle leur ADN. Les assureurs, notamment, cherchent à obtenir l'autorisation d'utiliser les résultats de tests génétiques passés par leurs clients avant de décider de leur proposer — ou refuser — tel ou tel contrat. Si la loi les y autorisait, des employeurs pourraient, à l'avenir, refuser d'embaucher un candidat qui ne se soumettrait pas préalablement à certains tests génétiques. Nous ne devons pas accepter cela.

Par ailleurs, en faisant leurs gros titres sur les miracles du code génétique qui «*pourrait éradiquer toutes les maladies*», les journaux ne font qu'apporter des déceptions quand, année après année, les gens continuent à souffrir du cancer, de maladies vasculaires ou de démence sénile.

Pour autant, le savoir génétique récemment accumulé est d'une valeur immense pour la biologie et la recherche médicale. C'est pourquoi il est important que la publication, célébrée mondialement le 26 juin 2000, du premier brouillon de la séquence du génome humain débouche sur une version définitive et complète de la séquence, afin que tous les chercheurs puissent se mettre à l'utiliser aussi tôt que possible. Dès son achèvement, courant 2003, cette séquence formera une archive et un point de référence permanents pour les scientifiques.

Le Projet génome humain aura-t-il une incidence sur nos choix alimentaires et notre façon de vivre? Dans les sociétés occidentales, on y verra certainement une immense aubaine commerciale; il m'arrive de faire ce cauchemar où les gens choisissent leur restaurant en fonction de leur génotype...

De manière plus réaliste, les dix années à venir apporteront de nouveaux traitements ciblant mieux les maladies actuellement très difficiles à soigner. Prenons un exemple, actuellement à l'étude à l'Institut Sanger : l'équipe de chercheurs dirigée par Mike Stratton examine les tumeurs cancéreuses pour voir comment elles diffèrent, sur le plan génétique, des tissus normaux. En effet, il est souvent plus facile de tuer une cellule morbide que de la soigner; les informations génétiques devraient nous aider à repérer des cibles spécifiques sur les cellules cancéreuses, vers lesquelles diriger le traitement afin de les détruire de manière sélective, et ainsi réduire les effets secondaires et améliorer les taux de rémission.

Myriad, un monopole sur le cancer du sein

Le séquençage du génome représente une avancée formidable pour la connaissance, au niveau moléculaire, du corps humain. Mais il n'en est que le début, pas l'achèvement; nous ne connaissons encore ni la composition de la plupart des gènes, ni le lieu ni le moment où ils sont exprimés sous forme de protéines. Le génome seul ne suffit pas à comprendre tout cela, mais il constitue une boîte à outils où chacun pourra puiser. La prochaine étape est la découverte de la totalité des gènes, de leur localisation, la compréhension de leur signification et, surtout, l'analyse de leurs mécanismes de contrôle.

En novembre 1995, l'équipe de Mike Stratton, qui travaillait alors à l'institut britannique de recherche sur le cancer (ICR), découvrit dans l'une des familles de cancer du sein qu'elle étudiait une mutation semblant pouvoir être associée au gène nommé BRCA2. La région du génome entourant ce gène n'était séquencée que depuis deux semaines lorsque l'équipe confirma la mutation, ajoutant qu'elle en avait trouvé cinq autres. Mike Stratton s'empressa de faire publier la découverte dans la revue *Nature*, tout en se gardant, jusqu'au dernier moment, de l'annoncer à ses collaborateurs. Toutefois, malgré ces précautions, l'entreprise américaine Myriad, basée dans l'Utah (Etats-Unis), réussit à obtenir une quantité suffisante d'informations pour localiser le gène et Mark Skolnick, son directeur scientifique, n'hésita pas à formuler une demande de brevet... la veille de la publication.

Craignant qu'elles ne soient l'objet d'une exploitation commerciale, l'ICR décida de faire breveter les mutations découvertes. De son côté, Myriad revendiquait la paternité de la totalité de BRCA2, ainsi que du gène BRCA1, que ses chercheurs furent les premiers à cloner. Elle ouvrit alors un laboratoire d'analyses médicales. Le brevet obtenu, elle menaça de traîner en justice tout autre laboratoire situé sur le territoire des Etats-Unis qui utiliserait, pour dépister le cancer du sein, l'un de ces gènes. Cette politique lui permet d'être le seul laboratoire à effectuer ce dépistage (facturé environ 2 500 dollars), et de concéder aux autres laboratoires, pour quelque 200 dollars le test, des licences sur des versions simplifiées de ce dépistage.

Mais un des tests de Myriad porte précisément sur la mutation de BRCA2 découverte à l'ICR, une mutation que l'on retrouve communément chez les juifs originaires d'Europe centrale et orientale. « *La présence de cette mutation chez les juifs ashkénazes constituait la trame de notre article original*, explique Mike Stratton. *On peut donc dire qu'aujourd'hui, aux Etats-Unis, Myriad facture une mutation que nous avons découverte.* » Pilule difficile à avaler pour Mike, lui-même d'origine ashkénaze.

Cette façon de s'estimer propriétaire des tests de dépistage pour les deux gènes BRCA, et surtout de les faire payer, signifie que Myriad alourdit la facture totale de la santé. De plus, lorsque les chercheurs auront compris de quelle manière les mutations des gènes BRCA1 et 2 causent la croissance des tumeurs, ils pourront peut-être créer de nouvelles thérapies. Mais Myriad sera alors la seule entreprise habilitée à mettre ces thérapies sur le marché...

Tout au long de cette formidable entreprise qu'a été le Projet génome humain, nous avons été confrontés à la question de la propriété des produits de la recherche. Dès 1995, l'approche agressive de la firme Myriad, même si l'on en ignorait encore toutes les conséquences, nous fit entrevoir la route où nous entraînerait l'importance donnée au profit commercial et aux brevets. Il était clair que la communauté internationale des chercheurs devait s'engager à laisser dans le domaine public toutes les informations sur la séquence du génome humain, pour éviter de les disséminer çà et là au gré d'accords passés avec des entreprises.

Nous organisâmes une rencontre internationale pour fixer un partage des tâches et établir des normes de gestion des données. La rencontre, tenue aux Bermudes — le choix de ces îles britanniques, proches des Etats-Unis, préfigurant l'entrée en politique internationale de notre domaine scientifique -, s'avéra très constructive. C'était la première fois que les chercheurs de notre discipline échangeaient sans restriction leurs idées. L'ampleur du projet nous obligeait à travailler ensemble — personne ne pouvait espérer effectuer tout seul l'ensemble du séquençage. Chacun inscrivit donc, sur des bouts de papier, les régions du génome sur lesquelles il avait l'intention de travailler, et tous les doublons furent éliminés.

A l'époque, nous n'avions prévu aucun mécanisme de publication de résultats préliminaires ; les bases de données publiques n'acceptaient que des données finies. Or, même dans un état brut, les brouillons de séquence que nos machines produisaient pouvaient s'avérer utiles, très vite, à d'autres chercheurs désireux de localiser un gène ou de vérifier une hypothèse. A l'institut Sanger, pour l'humain comme pour le ver (1), nous avons décidé de diffuser sur notre site Internet toutes les données produites, afin que chacun puisse les télécharger pour en faire ce qu'il jugeait utile (2). Nos seules exigences étaient que le caractère préliminaire des informations soit explicite dans toute utilisation, et que leur provenance soit citée dans toute publication.

Aux Bermudes, il nous fallait faire accepter ce principe de la libre diffusion des données, faute de quoi nul ne pourrait faire confiance à l'autre. L'unanimité était assez improbable ; certains des chercheurs présents, dont Craig Venter (3), avaient déjà forgé des liens avec des sociétés commerciales et pouvaient donc s'opposer à l'idée de tout livrer au public sans rien recevoir. Pourtant, debout devant le tableau blanc, j'écrivais, j'effaçais et je réécrivais — et nous réussîmes à rédiger une déclaration. Le Wellcome Trust, principal sponsor de notre centre, a conservé une photo du tableau où sont inscrits trois points :

- diffusion automatique des assemblages des séquences de plus de mille bases (si possible sous 24 heures) ;
- publication immédiate des séquences annotées finies ;
- objectif : rendre toute la séquence librement accessible, dans le domaine public, à la fois pour la recherche et le développement, dans le but de maximiser les avantages pour l'ensemble de la société.

Découverte ou invention ?

Au moment où, avec Bob Waterston, de l'université Washington à Saint-Louis (Etats-Unis), nous rédigeons cette charte en compagnie de nos confrères, notre collègue Michael Morgan était en réunion avec des représentants d'agences de financement, pour leur demander de soutenir cette démarche. Sous le nom de « principes des Bermudes », celle-ci forme désormais, à quelques modifications près, le point de référence de tous les grands projets de séquençage financés sur fonds publics.

Les principes de libre accès et de diffusion instantanée signifient que tous les biologistes du monde peuvent utiliser les données, les convertir — pour finalement créer de nouvelles inventions pouvant éventuellement être brevetées. Mais la séquence elle-même, une fois diffusée sous sa forme brute dans le domaine public, devient impossible à breveter. Quel encouragement ce fut que de voir un si grand nombre de personnes d'accord sur le fait de considérer la séquence du génome comme « *patrimoine de l'humanité* » ! Cette expression fut ensuite adoptée, en 1997, dans le premier article de la Déclaration universelle sur le génome humain et les droits de l'homme à la Conférence générale de l'Unesco.

Au cours du XXe siècle, un fossé s'est créé entre les sciences et les lettres. On ne considère généralement plus les sciences comme faisant partie du domaine culturel. L'une des raisons en est la confusion croissante entre la science et la technologie, et la soumission de la première aux intérêts de la seconde. Ainsi, les scientifiques sont poussés à exploiter commercialement leurs productions, sans considération pour les conséquences de ce choix sur l'ensemble de la société.

Mais la séquence du génome est une découverte, pas une invention. Comme une montagne ou un torrent, c'est un objet naturel qui existait déjà — pas avant nous, certes, mais avant que nous nous rendions compte de sa présence. Pour moi, la Terre est un bien commun, et même si nous y érigeons des barrières, il est préférable qu'elle n'appartienne à personne. Si une région prend de l'importance parce que son paysage est particulièrement beau ou parce qu'elle abrite des espèces rares, alors oui, il faut la protéger en tant que bien commun.

Bien entendu, nous débattons toujours de l'équilibre nécessaire entre les terres privées et publiques ; nous nous querellerons sur leur utilisation. Ce problème, quand on parle du génome humain, est plus aigu encore, car chacun de nous porte en soi sa copie personnelle et unique du génome humain. Mais personne ne peut prétendre être le propriétaire d'un gène, car cela voudrait dire qu'il détiendrait aussi l'un de mes gènes. Personne ne peut dire « *Eh bien, partageons nos gènes* », parce que chacun de nous a besoin de tous ses gènes. L'obtention d'un brevet, certes, n'octroie pas la propriété d'un gène au sens strict ; mais le brevet confère le droit d'empêcher les autres d'utiliser ce gène dans toute activité commerciale.

A mon sens, la mise en place de restrictions légales et de droits de propriété autour des gènes devrait être strictement limitée à l'application sur laquelle le chercheur travaille, lorsqu'il se trouve à l'étape d'invention. Car tout autre chercheur pourrait se décider à travailler sur une application différente, nécessitant l'accès à ce même gène. Or il n'est pas possible d'*inventer* un gène humain. Il faut donc conserver à la connaissance sur les gènes — leur séquence, leur fonction, etc. — un caractère précompétitif. Le système des brevets, après tout, n'a-t-il pas été en partie créé pour stimuler la concurrence ? De plus, les applications les plus indispensables d'un gène naissent souvent au bout de longues recherches, loin des premières utilisations faciles : il ne s'agit donc pas uniquement d'une question de principe.

En mars 2000, par exemple, la société Human Genome Sciences (HGS) annonça qu'elle avait obtenu un brevet sur le gène CCR5, qui code pour l'un des récepteurs de la surface des cellules. Or, au moment où cette société avait déposé sa demande de brevet, elle ignorait à quoi servait ce récepteur. Le brevet n'était pas encore attribué quand un groupe de chercheurs, financés sur fonds publics et travaillant pour le National Institute of Health (NIH) américain, découvrit que certaines personnes dont le CCR5 était défectueux présentaient une résistance naturelle à l'infection par le VIH, le virus du sida. En d'autres termes, le gène CCR5 semblait être l'une des portes d'entrée permettant au VIH de pénétrer dans les cellules. Dès que HGS entendit parler de cette découverte, elle se lança dans des expériences qui lui permirent de confirmer ce rôle, et se fit délivrer le brevet. La société se revendiquait donc propriétaire de tous les droits d'utilisation de ce gène, pour toute application. Elle put ainsi vendre des licences d'utilisation à plusieurs entreprises pharmaceutiques cherchant à développer des médicaments et des vaccins. Mais qui était à l'origine de l'étape créatrice ? L'entreprise qui, par hasard, était tombée sur le bon gène ? Ou les chercheurs qui avaient détecté que, chez certaines des personnes résistantes au VIH, ce gène présentait des défauts ?

Quand les brevets entravent la recherche

William Haseltine, PDG de Human Genome Sciences, estime que les brevets stimulent le progrès dans la recherche médicale, et que le brevet du CCR5 pourra promouvoir la création d'un nouveau traitement ou d'un vaccin. Pourtant, une étude menée auprès de chercheurs de laboratoires universitaires américains montre que nombre d'entre eux ont renoncé à travailler sur certains gènes de peur de devoir s'acquitter de royalties exorbitantes — ou de se voir traîner en justice (4).

Aux Etats-Unis, les directives concernant l'octroi de brevets génétiques ont été clarifiées, et, afin d'éloigner les candidatures les plus spéculatives, donnent une définition un peu plus stricte du terme « utilité » qu'elles employaient — l'utilisation doit être « *substantielle, spécifique et crédible* ». Pourtant, on continue à octroyer des brevets pour des séquences, expliquant qu'elles

peuvent être utilisées, par exemple, comme sondes pour détecter le gène responsable d'une maladie. La directive européenne sur les brevets, approuvée par le Parlement européen en 1998, insiste sur le fait qu'une séquence ou un morceau de séquence ne peuvent être brevetés comme « *composition de la matière* » qu'une fois recréés *in vitro* — par exemple clonés dans une bactérie, ce qui est une des méthodes que nous avons mises en œuvre pour le séquençage. Cet argument m'a toujours paru absurde : l'essence d'un gène est l'information — la séquence — et le fait de la copier sous un autre format ne change rien. C'est comme si l'on prenait un livre relié, qu'on en publiait le contenu sous forme de livre de poche, et qu'on estimait en être propriétaire parce que la reliure est différente.

Le nombre de demandes de brevets pour des gènes (humains ou non) a désormais dépassé le demi-million. Plusieurs milliers de brevets ont été accordés. Pourtant la question des brevets génétiques reste complexe et confuse. Aux Etats-Unis, le Bureau des brevets et des marques déposées estime que la découverte d'un gène est brevetable. Il décernait même, avant la récente réforme, des brevets pour des fragments dont la seule utilité était celle de « sonde génétique ». Le Bureau européen des brevets, quant à lui, était plus sceptique, mais en 1998 l'Union européenne décida d'autoriser explicitement l'octroi de brevets pour les séquences génétiques. Plusieurs Etats membres, dont la France, se sont opposés à la directive. D'autres, comme le Royaume-Uni, pensent au contraire qu'il faut encourager une approche plus libérale sur les brevets, pour que les industries européennes restent concurrentielles avec celles des Etats-Unis.

Il est illusoire de penser qu'une argumentation morale ou même juridique aurait permis, à cette période, d'atteindre une solution équitable. Pour empêcher le morcellement de la séquence par des intérêts privés, il fallait la rendre publique : elle obtiendrait ainsi le statut, dans le jargon des bureaux de brevets, d'« antériorité » (*prior art*) et deviendrait, de ce fait, impossible à breveter. C'est ce que le consortium international de laboratoires réuni sous le nom de Projet génome humain a réussi à faire pour la séquence brute. Nous voulons maintenant hisser la barre encore plus haut, en rendant publiques le maximum d'informations, non seulement sur la séquence des gènes, mais aussi sur leurs fonctions.

Certains ont proposé de tracer une ligne de démarcation entre le vivant, qui ne serait pas brevetable, et l'inerte, qui le serait. Partageant leurs inquiétudes, et estimant qu'il est urgent de placer de la valeur non commerciale sur les choses vivantes, je pense toutefois que cette séparation n'est pas justifiée. En effet, le fossé qui existait auparavant entre la biologie et la chimie est en train de se combler, rendant ce distinguo de moins en moins tenable. Faut-il accepter les brevets sur les souris transgéniques et les plants de coton ? Certes non, mais pas uniquement parce que ce sont des formes de vie ; la raison la plus profonde est que nous n'avons pas *inventé* ces organismes — nous avons uniquement découvert les modifications spécifiques qui les rendent sensibles au cancer (pour la souris) ou résistants aux infestations (pour le coton).

L'avenir de la biologie est fortement lié aux avancées de la bio-informatique — ce domaine de recherche qui vise à collecter sous forme numérique toutes sortes de données biologiques, pour tenter d'appréhender le vivant dans sa globalité et d'en tirer des prédictions. En permettant un large accès aux données, cette discipline permettra aux biologistes expérimentaux d'intégrer leurs résultats et de les relier aux travaux des autres chercheurs. Pour que cette entreprise passionnante sur le plan scientifique mais aussi riche d'avancées médicales puisse aller de l'avant, les données de base doivent être accessibles à tous, pour que chacun puisse les interpréter, les modifier et les transmettre, à l'instar du modèle des « sources ouvertes » pour les logiciels. Les questions scientifiques sont trop complexes pour qu'on les attaque de façon fragmentée, avec des données en quantité limitée et des clés d'accès toujours détenues par une entreprise.

Nos sociétés occidentales traversent une période d'intensification de la croyance dans la propriété privée, au détriment du bien public. Pourtant, tout démontre notre incapacité à prendre des décisions collectives sensées en nous fondant sur la concurrence commerciale. L'appât du gain a ainsi presque réussi à privatiser le génome, notre code ADN commun — et cette menace pèse toujours. Dans cette lutte, la ténacité du projet public a fait de la séquence du génome humain le socle d'un système d'informations biologiques ouvert et libre, qui permettra d'accroître nos connaissances à une vitesse incomparable. C'est là le patrimoine, inaliénable, de l'humanité.

JOHN SULSTON

Prix Nobel de médecine 2002. Chercheur en biologie et fondateur de l'Institut Sanger, Cambridge (Royaume-Uni). Auteur de *The Common Thread. A Story of Science, Politics, Ethics, and the Human Genome*, Bantam Press, Londres, 2002, coécrit avec Georgina Ferry.

(1) NDLR : *Caenorhabditis elegans*, un nématode d'un millimètre de longueur, dont l'auteur a patiemment observé, au microscope et cellule par cellule, toutes les étapes du développement, fut le premier être vivant intégralement séquencé.

(2) <http://www.sanger.ac.uk/HGP/> / [<http://www.sanger.ac.uk/HGP/>]

(3) NDLR : fondateur de The Institute for Genomic Research (TIGR), Craig Venter a ensuite créé la société Celera Genomics, avec l'objectif annoncé de déchiffrer la séquence complète du génome humain et d'en breveter les produits. Au final, le projet génome humain et Celera Genomics, sous haute pression politique, annonceront simultanément, le 26 juin 2000, la complétion d'un brouillon de la séquence.

(4) Anna Schissel, Jon Merz et Mildred Cho, « Survey confirms fears about licensing of genetic tests », *Nature*, vol. 402, 1999, p. 118.

Mot clés: [Science](#) [Recherche](#) [Bioéthique](#) [Génétique](#) [Biotechnologie](#) [Propriété industrielle](#) [Propriété intellectuelle](#)

Cet article était précédé d'un « [chapeau d'actualité](#) » lors de son dernier passage en « Une » du site.