



**GROUPEMENT D'ETUDES ET DE RECHERCHES
NOTRE EUROPE**

Président : Jacques Delors

François D. Lafond
(Notes FDL2.doc)

Paris, le 27 mars 2000

**Appel lancé par Bill Clinton et Tony Blair, le 14 mars,
à propos du libre accès au génome humain :
premières explications**

L'appel du 14 mars

Le 14 mars 2000, dans une déclaration commune, Tony Blair et Bill Clinton ont demandé aux scientifiques du monde entier de placer dans le domaine public toutes les informations concernant le décodage du génome humain, actuellement en cours.

Le communiqué commun publié à Londres rappelle que "*les données fondamentales sur le génome humain, y compris le séquençage de tout le génome de l'ADN humain et de ses variations, devraient être librement accessibles aux scientifiques du monde entier afin que la recherche puisse trouver toute son application*". Ce qui n'est pas le cas, puisque pour se procurer les informations obtenues par les compagnies privées, il est nécessaire de payer un abonnement annuel, à la différence des découvertes obtenues par le secteur public, qui sont librement accessibles sur Internet.

Le communiqué rappelle que le décodage de la carte d'identité génétique humaine devrait permettre de "*réduire le fardeau des maladies, améliorer la santé dans le monde ainsi que la qualité de vie de toute l'humanité*".

Une première ébauche du décodage des 100 000 gènes devrait être disponible cette année et la totalité du séquençage détaillé établie en 2003.

Le Président Clinton, lors d'une cérémonie, a explicité le sens du communiqué en mettant l'accent sur la nécessité de rendre publiques les recherches de base, patrimoine de l'humanité, laissant cependant aux sociétés commerciales le droit d'utiliser commercialement les futures applications médicales. Car la "*protection intellectuelle des inventions à partir des gènes jouera un rôle important dans le développement de nouveaux produits pour la santé*".

Cependant, cet appel n'a qu'une valeur déclamatoire, symbolique. Aucune mention n'a été faite dans le communiqué qui laisserait penser qu'une intervention juridique, contraignante, pourrait être prise par les deux États, leaders dans cette course génomique, ni sur quoi les brevets pourront porter.

Comment expliquer que des dirigeants politiques de deux grandes puissances interviennent de manière solennelle sur un sujet qui, à première vue, semble mineur ? N'y aurait-il pas des raisons réelles mais non explicites permettant d'expliquer un tel positionnement public ? Pour tenter d'apporter quelques explications, il convient dans un premier temps de resituer la dynamique de l'appel et dans un

deuxième temps, d'énoncer quelles sont les principales questions connexes qui permettent de mieux comprendre les enjeux sous-jacents de l'analyse du génome humain en voie de séquençage.

Rappel du contexte

Le séquençage du génome humain est une technique permettant de manière systématique d'identifier la constitution et l'organisation de l'ensemble des gènes, de leur disposition sur les chromosomes, facilitant par la suite la recherche compréhensive de leurs rôles en fonction des interactions entre eux.¹

Cette étape est par conséquent plus qu'une simple cartographie (repérer et baliser les emplacements des gènes) mais bien moins fondamentale que la phase ultérieure qui s'attachera à l'analyse du fonctionnements des gènes et devrait permettre à terme de mettre à jour les maladies génétiques. Selon les dernières estimations, près de 60% des maladies ont une composante génétique.

Le 1^{er} mars 2000, le Président Clinton avait annoncé à Miami qu'au cours des futurs mois, il aurait l'un des plus grands honneurs de sa vie, à savoir annoncer que le génome humain est complètement séquencé. Le Projet public du Génome Humain, piloté par les *National Health Institutes (NHI)* en collaboration avec le département de l'énergie et des laboratoires britanniques, français, allemands, japonais et chinois, a été lancé en 1990 et est financé à hauteur de 3 milliards de dollars.

Ce vaste projet est depuis 1998 en compétition avec le secteur privé et notamment une société américaine *Celera Genomics*. Le dirigeant de celle-ci, Craig Venter (un ancien chercheur du *NHI*), avait lui aussi annoncé au début de l'année 2000, que sa société disposait d'ores et déjà dans sa banque de données de près de 97% des gènes humains et que le séquençage de tout le génome serait terminé dès l'été. C'est par ailleurs cette entreprise qui, en collaboration avec d'autres, vient de publier (*Science*, 24 mars) le génome de la drosophile (mouche à vinaigre très prisée en biologie, du fait de son génome assez rudimentaire - 14 000 gènes), démontrant ainsi la fiabilité des techniques utilisées. En effet, les méthodes mises en oeuvre par cette entreprise sont souvent contestées car moins systématiques et donc plus rapides que celles ayant cours avec le Projet Génome Humain.

Le 29 décembre 1999, une première réunion entre le responsable des *NHI* et les dirigeants de deux des entreprises les plus dynamiques (*Celera Genomics* et *Incyte Internationals*) s'était déroulée aux Etats-Unis pour faire le point du projet génome humain et s'interroger sur l'échange et la diffusion des informations obtenues. Les *NIH* (mais également la *Wellcome Trust* britannique principal bailleur de fonds du projet) souhaitaient que les informations soient rendues publiques à l'issue d'un délai d'un an, alors que ses interlocuteurs privés demandaient cinq années d'exclusivité et la possibilité de déposer des brevets sur les tests de détection de maladies génétiques.

Le 7 mars 2000, une nouvelle réunion entre les responsables du Projet du Génome Humain et *Celera Genomics* s'est terminée sur le même constat de désaccord, ne permettant pas d'entrevoir dans un avenir proche la collaboration entre le secteur privée et le secteur public.

Les interrogations connexes

* La question de la brevetabilité

Près de 20 000 demandes de brevets sur les gènes ont été déposées aux Etats-Unis. Les firmes américaines privées prennent des brevets sur les séquences de gènes qui leur paraissent les plus prometteuses pour la recherche. *Celera Genomics* aurait déjà soumis 6 500 demandes de brevets. Pas moins de 173 des demandes d'*Incyte International* auraient déjà été approuvées par les autorités

¹ Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques, *Rapport sur Génomique et informatique : l'impact sur les thérapies et sur l'industrie pharmaceutique*, par Franck Sérusclat, 15 octobre 1999 (doc. AN n°1871 et Sénat n° 20).

américaines. D'ores et déjà, les chercheurs qui souhaitent utiliser ces gènes pour produire de nouveaux médicaments doivent payer des redevances aux détenteurs des brevets.

Cette question est encore en discussion au sein même de l'office européen des brevets pour savoir jusqu'où il est possible d'aller dans la délivrance des brevets. Tous les observateurs notent qu'il est nécessaire et urgent de clarifier ce qui est brevetable, de ce qui ne l'est pas, même si, davantage encore que les gènes, ce sont les molécules (à la base des médicaments) agissant sur le fonctionnement des gènes, qui pourraient être convoitées, car sources de profits inégalables.

Or, la distinction entre découverte et invention s'estompe au fur et à mesure que les techniques se perfectionnent. Ainsi à partir de quelle nature et de quel degré d'intervention sur un gène (mais également sur des tissus ou des organes humains) sera-t-il possible de déposer un brevet ?

La brevetabilité est loin d'être résolue en Europe, puisque l'Office européen des brevets (issu d'une convention internationale et complètement indépendant de l'Union européenne) est habilité à accorder des brevets à qui en fait la demande (avec une seule demande, l'inventeur obtient des brevets dans plusieurs pays, applicables uniquement nationalement). Son action, très souvent décriée parce que lente et onéreuse (en raison des frais de traduction), risque à terme de poser également de nombreux problèmes de compatibilité avec le projet de l'Union européenne d'adopter le plus rapidement possible (avant l'été selon le Commissaire Frits Bolkestein) un système de brevet communautaire accompagné de la création d'une Cour européenne centralisée de règlements des litiges. Une attitude trop restrictive de l'OEB ou de l'Union européenne aurait pour conséquence d'inciter les sociétés à déposer les demandes de brevets directement aux Etats-Unis. Une attitude trop libérale ou imprécise ouvrirait le champ à des demandes préoccupantes.

Enfin, lorsque la directive communautaire 98/44 sur la protection juridique des inventions biotechnologiques, adoptée en juillet 1998 après dix ans de négociations, devra être transposée dans les Etats membres (la date limite est le 31 juillet 2000), il est acquis que la problématique de la brevetabilité sera de nouveau à l'ordre du jour au sein des Etats membres.

* L'économie de la recherche

L'appel Clinton-Blair repose également la question du rapport public-privé dans la recherche scientifique. Car si les petites entreprises privées avaient pressenti qu'il y aurait eu une "nationalisation" de leurs résultats, il est fort probable que les recherches publiques n'auraient pas réagi aussi massivement et rapidement aux défis lancés par le secteur privé et notamment les *start-ups* biotechnologiques, qui sont également en concurrence avec les grands groupes pharmaceutiques.

Ainsi, cet appel a eu des effets immédiats sur la valeur des titres des sociétés de biotechnologie et de génomique (les sociétés spécialisées dans l'étude des génomes) cotées en bourse. Il était en effet directement adressé aux entreprises qui sont en concurrence avec l'initiative publique "*Human Genome Project*" pour profiter au mieux des résultats de leur recherche. Ainsi les sociétés engagées dans ces activités ont vu leurs actions baisser de 15 à 20 % (*Incyte Pharmaceuticals, Millenium Pharmaceutical, Affymetrix, Human Genome Sciences, Ceragen, etc.*).

La capitalisation de ces entreprises (en raison des perspectives thérapeutiques) avaient augmenté entre 1000 et 3000 % au cours de la dernière année. De la même manière, l'activité des entreprises s'est développée en terme de chiffre d'affaires et il y a peu de raisons de penser qu'il ne pourrait s'agir que d'un effet de mode. Près de 350 produits pharmaceutiques "biotech" sont en attente d'approbation par la *Food and Drug Administration* (FDA) et 30% de ces produits ont déjà atteint les phases ultimes des tests cliniques. Ces médicaments ont pour objet de lutter contre les différentes formes de cancer, du sida, les désordres du système immunitaire, du diabète et des maladies infectieuses.

* La question des thérapies géniques

Il faut rappeler que cette course effrénée aura des retombées scientifiques et économiques colossales. La médecine de demain sera en effet largement génétique. Une fois que seront découvertes les fonctions des gènes et leurs rôles dans la production des protéines – ce qui va être long et encore très coûteux - la recherche va s'orienter massivement dans l'affinement et le perfectionnement des thérapies géniques, même si ces dernières sont loin d'être au point et si leur fiabilité continue de susciter des interrogations. N'a-t-on pas vu récemment une querelle entre le Congrès américain et la *Food and Drug Administration* sur le manquement au respect des protocoles d'expérimentation, en principe obligatoires, mais qui auraient été largement négligés et auraient conduits à la mort de patients ?

Les premières réactions

La Commission européenne s'est félicitée le 16 mars de l'appel Clinton-Blair lancé aux scientifiques pour qu'ils versent dans le domaine public toutes les informations sur le décodage du génome humain. "*Le message de ne pas accorder de brevets sur le génome humain et de mettre dans le domaine public les résultats de cette recherche est une très bonne nouvelle pour la science*", a déclaré dans un communiqué Philippe Busquin, le commissaire européen à la recherche. Bruxelles estime que cette approche correspond à la politique européenne qui a toujours été dirigée vers un libre accès des chercheurs à ce type de données.

En France, le Premier ministre, Lionel Jospin, a profité d'une communication sur la politique gouvernementale de recherche dans les sciences du vivant du ministre de la recherche, Claude Allègre, lors du Conseil des ministres du 22 mars 2000, pour se réjouir de la prise de position Blair-Clinton, soulignant qu'ils rejoignent ainsi "*l'approche française*" concernant le génome.

L'éditorial du *Financial Times* du 16 mars 2000 note l'ambivalence de l'appel. D'une part, le marché a réagi de façon très négative, puisque la plupart des titres des sociétés liées aux biotechnologies et à la génomique a baissé de 20 %, laissant à penser qu'il ne s'agit pas seulement de paroles, mais bien d'une première prise de position sur une réelle question, à savoir les droits de la propriété intellectuelle. Si tout le monde s'accorde sur le fait que l'information génétique doit être brevetée à un moment ou à un autre, la réelle question est de savoir à quel moment. Ainsi les entreprises de génomique estiment que le plus tôt est le mieux. L'appel Blair-Clinton ne se positionne pas clairement sur cette question. Est-il nécessaire de connaître la fonction de la protéine produite par le gène ? Ou le brevet doit-il spécifier également une application thérapeutique ou diagnostic ? Les réponses ne sont pas très avancées. L'Office américain des brevets – traditionnellement plus libéral que ses homologues européens est en voie de breveter plusieurs centaines de brevets pour les gènes humains. Il semble que la situation confuse concernant la propriété intellectuelle relative à la génétique humaine a eu des effets inhibiteurs pour la recherche pharmaceutique.

Le *Financial Times* continue son analyse en estimant que bien qu'il soit notoirement difficile de parvenir à des consensus sur la politique de brevetabilité, la déclaration Blair-Clinton fournit une excellente opportunité pour une action internationale de clarification des frontières de la propriété intellectuelle dans le domaine de la génomique. Pour le journal, les deux leaders semblent avoir été inspirés en partie par populisme : en Europe en particulier, la question de la brevetabilité des gènes humains semble délicate du point de vue moral. Mais tous, des entreprises biotechnologiques aux patients, vont en bénéficier si le résultat est d'accroître le flot de l'information génétique pour les innovations médicales.

La presse italienne note que la succession d'annonces relatives au clonage et aux progrès de la génétique, non accompagnés par des analyses précises des profondes transformations en cours ne fait que renforcer des réactions spontanées, émotives et parfois sans nuances. Car le jour même de la publication du communiqué Clinton-Blair, la presse internationale se faisait l'écho de la naissance de cinq porcelets, obtenus grâce à la technique du clonage. Ces expérimentations vont se poursuivre et se multiplier afin de d'envisager à terme des xénotransplantations (transplantations d'organes animaux chez l'homme) fiables. Or de telles techniques (sans parler des animaux eux-mêmes) feront l'objet de

demande de brevets, car à terme le marché ne cesse de s'élargir, du fait de la pénurie récurrente des organes.

Daniel Cohen, pionnier français du séquençage du génome, passé lui aussi dans le secteur privé (*Genset*) estime que cette déclaration n'est que "*le reflet d'un conflit qui ne concerne que le secteur privé, dans lesquels les politiques sont manipulés par les lobbies de l'industrie pharmaceutique contre Craig Venter*". Il constate en effet que les laboratoires publics n'ont accéléré leurs recherches que lorsque Craig Venter a massivement investi. Dans cette logique, la crainte de certains groupes pharmaceutiques serait que quelques entreprises puissent parvenir à détenir un monopole de fait, empêchant également les autres sociétés privées de profiter de ses découvertes. D'où les pressions faites sur les hommes politiques pour que soient rappelées les vertus d'une saine concurrence.

En fait, cet appel Blair-Clinton est sans aucun doute une nouvelle prise de conscience politique - symbolique du fait de ses auteurs - des enjeux qui émergent du fait de la meilleure connaissance du génome humain. Mis en perspective avec les questions relatives aux OGM (et notamment le revirement de Tony Blair en février 2000 sur les risques éventuels de ces derniers) et aux nouvelles possibilités liées au vivant, il est souhaitable que la volonté affichée ne soit pas seulement une simple opération de communication politique mais que les autorités politiques soient encore capables de contrôler et de peser sur l'évolution en cours. Les prochaines étapes seront importantes pour savoir si nos sociétés maîtrisent effectivement leur avenir et ce, pour le bien du plus grand nombre.