

# LA POLÉMIQUE SUR LES BREVETS DE GÈNES HUMAINS

## UN ENTRETIEN AVEC CHARLES AUFRAY

*En 1991, l'Institut National de la Santé (NIH), aux États-Unis, dépose une demande de brevet sur des fragments de gènes humains, dont la fonction n'est même pas connue. Un an plus tard, il récidive. L'affaire déclenche un tollé général. Les découvertes ne sont pas des inventions, estiment la plupart des scientifiques, et ne peuvent donc répondre aux critères de brevetabilité. Au-delà de son aspect juridique et épistémologique, cette affaire révèle l'énorme enjeu commercial qui entoure les recherches sur le génome humain. Elle montre aussi à quel point la frontière entre ce qui est brevetable et ce qui ne l'est pas apparaît bien fragile. Le débat est ouvert.*



Charles Auffray dirige le Laboratoire de Génétique moléculaire et de Biologie du Développement du CNRS.

Il est également Directeur Scientifique au Généthon.

Photo : Luc Morvan  
© AFM

**NSS ■** Au cours de l'année 1992, d'importants résultats scientifiques ont été obtenus dans le domaine de la génétique, notamment par le Généthon. L'année a aussi été marquée par une controverse internationale sur la brevetabilité du génome humain. Pour quelles raisons ?

Pour deux raisons majeures. La demande formulée par le NIH vise à contrôler l'ensemble du processus, depuis la découverte d'un fragment d'ADN jusqu'aux applications potentielles<sup>1</sup>. Elle remet donc en cause un principe essentiel, celui de ne pas déposer de brevets sur des connaissances fondamentales, mais uniquement sur les applications de ces connaissances. Seconde raison, cette demande a eu pour effet d'entraver considérablement la collaboration internationale.

Les chercheurs, devenus méfiants, ne voulaient plus se parler et surtout n'échangeaient plus leurs données. La situation s'est aggravée lorsque le gouvernement britannique a voulu imposer le secret à ses scientifiques, pour se protéger au cas où les Américains obtiendraient les brevets, avant de formuler une demande similaire. L'affaire a duré un an et demi jusqu'à ce que l'Office américain des brevets rejette, en septembre dernier, la demande du NIH.

**NSS ■** En réponse à cette tentative d'appropriation, selon vous illégitime, vous avez déposé vos propres résultats entre les mains de l'UNESCO.

Effectivement. Mais il faut rappeler que cette affaire a suscité de nombreuses réactions de désapprobation. En France, le Comité consultatif national d'éthique, l'Assemblée nationale et l'Académie des sciences ont réagi, considérant que le génome humain ne peut faire l'objet d'une appropriation et d'un commerce. Hubert Curien, le ministre de la Recherche et de l'Espace, a publié une lettre de protestation dans la revue américaine *Science* (Curien, 1991). Moi même, j'ai publié une lettre dans la revue britannique *Nature* (Auffray, 1992) en suggérant que l'on mette toutes les données fondamentales acquises sur le génome sous la protection de l'Académie des sciences et de l'UNESCO. Fin octobre, invité par l'UNESCO, j'ai remis à Frederico Mayor, le Directeur général, le catalogue des "transcrits" que nous avons obtenu. De fait, seuls les transcrits (voir l'encadré) sont à l'origine de la controverse, les autres données

ayant été mises dès le début à la disposition de l'ensemble de la communauté scientifique.

**NSS ■ Pourquoi selon vous cette collaboration internationale est-elle aussi importante ?**

Notre but n'est pas de nous approprier des résultats, d'autant que nous sommes financés par des institutions publiques, comme le CNRS, le ministère de la Recherche ou la Communauté européenne, et par les fonds privés de l'Association française contre les myopathies grâce aux dons du Téléthon. Au contraire, nous voulons accélérer l'acquisition des connaissances fondamentales et, à travers leur diffusion, favoriser le développement de la recherche et de ses applications médicales afin de pouvoir traiter les maladies génétiques. La raison de notre démarche est donc éthique, elle est aussi très pragmatique. Nous sommes des spécialistes de certains gènes impliqués dans le fonctionnement des systèmes immunitaires et neuro-musculaires. Or ces gènes correspondent à une très petite fraction du génome et nous connaissons fort mal les autres gènes. D'ailleurs, aucune équipe dans le monde ne pourra jamais avoir la culture nécessaire pour comprendre l'ensemble du génome tant son analyse requiert une masse très importante d'informations. Progresser efficacement dans la connaissance du génome ne peut se faire sans une vaste collaboration internationale. Voilà pourquoi nous mettons, comme d'autres équipes dans le monde, tous nos résultats dans des bases de données électroniques internationales, aussi vite que possible, avant même de publier des analyses complètes.

**NSS ■ Où en est l'affaire aujourd'hui ?**

Rien n'est encore joué puisque le NIH, à la suite du refus de l'Office américain des brevets, a déposé un recours. Il a d'ailleurs aussi déposé une demande auprès de l'Office européen des brevets. Mais je pense que ce type de brevets n'a aucune chance d'aboutir. La quasi-totalité des laboratoires dans le monde souhaite collaborer et le NIH semble bien isolé, y compris aux États-Unis. Les Japonais, généralement fervents défenseurs des brevets, ont d'ailleurs une position très proche de la nôtre. Quoique les Américains veuillent ou fassent, ils seront contraints, ne serait-ce que par pragmatisme, de s'aligner sur cette position.

Cette affaire a eu néanmoins le mérite de déclencher une discussion générale sur le sujet. L'organisation Hugo, qui regroupe l'ensemble des chercheurs dans le monde travaillant sur le génome, la Communauté européenne, le Conseil de l'Europe ont mis en place des groupes de réflexion et l'unité de bio-éthique, récemment créée par l'UNESCO, a été chargée de préparer une convention internationale sur le génome. Je pense que, d'ici un ou deux ans, nous aboutirons à une solution juridique faisant clairement la distinction entre les informations acquises sur le génome et le génome en tant que substrat moléculaire servant de base aux applications. Peut-être faudra-t-il aller jusqu'à un accord international au niveau des Nations Unies qui permettrait de reconnaître une fois pour toute la libre circulation des connaissances et leur non appropriation.

1. Voir à ce sujet l'entretien de C. Venter, à l'époque responsable du NIH, dans *Biofutur* (1992), n°111, 18-22 et les réactions de plusieurs personnalités françaises dans *Biofutur*, n°111, n°114 et 116.

## LE GÉNOME EN CARTES

Le projet *Génoome Humain* a pour objectif de décrypter les quelque 50 000 à 100 000 gènes de notre génome (voir le schéma A). Environ 3 000 à 5 000 d'entre eux sont associés à des maladies génétiques. Depuis quelques années des chercheurs du monde entier se sont attelés à cette tâche. Au cours de l'année 1992, les scientifiques français du Généthon, créé il y a deux ans avec les fonds de l'Association française contre les myopathies, ont obtenu trois résultats majeurs qui correspondent en fait aux trois grandes approches de l'étude du génome : la carte génétique, la carte physique et l'étude des transcrits.

■ **La carte génétique** est actuellement la plus importante pour les généticiens car elle est le point de départ pour localiser un gène responsable d'une maladie génétique. La carte génétique s'apparente un peu à une carte géographique avec des points de repères, appelés marqueurs génétiques, qui délimitent des régions sur les chromosomes. La carte établie par Jean Weissenbach et son équipe, au Généthon, comporte 800 marqueurs (Weissenbach, 1992) couvrant la quasi-totalité du génome ; l'établissement d'une carte à 2 000 marqueurs est en cours (Weissenbach, 1993). Cette carte génétique est fondée sur l'étude de la transmission dans des familles de "microsatellites", petits fragments d'ADN très variables d'un individu à l'autre, auxquels on fait correspondre des marqueurs sur les chromosomes. Ce travail et celui d'autres équipes dans le monde devraient aboutir à la fin de 1994 à l'obtention de quelque 100 000 marqueurs, soit une saturation de la carte.

■ **La carte physique** complète la carte génétique en donnant cette fois-ci des indications de distance. C'est une sorte de carte routière comprenant des bornes kilométriques le long des chromosomes. La stratégie pour l'établir consiste à découper, mesurer, comparer des milliers de fragments d'ADN pour ensuite les remettre dans leur ordre d'origine un peu comme au jeu de dominos. L'équipe de Daniel Cohen, au Centre d'étude du polymorphisme humain (CEPH) et au Généthon, a ainsi obtenu la première carte physique complète du plus petit chromosome

humain, le n° 21 (Chumakov, 1992), tandis qu'une équipe américaine a simultanément établi la carte du chromosome Y (Foote, 1992). L'équipe de Daniel Cohen a aussi démontré que l'on pouvait obtenir une carte physique non plus en étudiant les chromosomes un par un, mais en s'attaquant simultanément au génome dans son entier, afin de gagner du temps (Bellané - Chantelot et al., 1993). Dans le courant de l'année 1993, une première génération de carte physique du génome entier devrait voir le jour.

■ **Les transcrits** sont des copies de gènes, précisément des copies de la partie codante des gènes, celle qui s'exprime dans la cellule. Ici, les chercheurs ne travaillent pas sur le génome directement, mais sur les produits de son expression, autrement dit les produits des gènes. Lorsqu'un gène s'exprime, il est d'abord recopié en une molécule appelée ARN messager (ou transcrit), elle-même traduite en une protéine (voir le schéma B). Très instable, la molécule d'ARN messager peut néanmoins être isolée et servir aux chercheurs à reconstruire un ADN pour obtenir une réplique du gène, contenant essentiellement la partie codante de ce dernier. Cet ADN dit complémentaire (ADNc) peut être reproduit en grande quantité par clonage. Les chercheurs disposent ainsi de "banques" d'ADNc, renfermant chacune par milliers de copies des transcrits de gènes. En 1992, environ 20 000 fragments partiels de transcrits ont pu être obtenus (dont 8 000 par l'équipe de Charles Auffray). Le catalogue idéal devrait comporter quelque 100 000 transcrits, soit en gros un transcrit par gène.

En 1993, une première *carte intégrée du génome* devrait être établie. Sur cette carte, les marqueurs de la carte génétique seront positionnés non plus de manière relative, mais avec des indications de distance grâce aux données de la carte physique. Les informations obtenues sur les transcrits seront également confrontées à celles des cartes pour faciliter la localisation des gènes sur la carte. L'objectif de cette carte intégrée est de connaître rapidement l'emplacement des gènes dans le génome. Des années de travail seront ensuite nécessaires pour décrypter chaque gène et identifier sa fonction.

1. Pour un point complet, cf. B. Jordan (1993) *Voyage autour du génome. Le tour du monde en 80 labos*, éditions INSERM.

**NSS** ■ La bataille déclenchée par les Américains en faveur des brevets sur le génome, tout comme la riposte qu'elle a suscitée dans le monde ne sont-elles pas motivées uniquement par des motifs purement économiques ?

Il est vrai que l'exploitation du programme génome représente potentiellement des centaines pour ne pas dire des milliers de milliards de dollars. Qu'il s'agisse de tests de diagnostics, de médicaments ou encore de

l'amélioration des plantes ou des animaux, l'enjeu économique de ces recherches est considérable. Il est non moins vrai que les États-Unis cherchent à se placer en position de force dans la compétition commerciale qui se joue sur le marché des biotechnologies. Cependant, beaucoup considèrent, y compris dans le milieu industriel, que la stratégie choisie par le NIH n'est pas la bonne. Supposons un gène faisant partie de l'objet

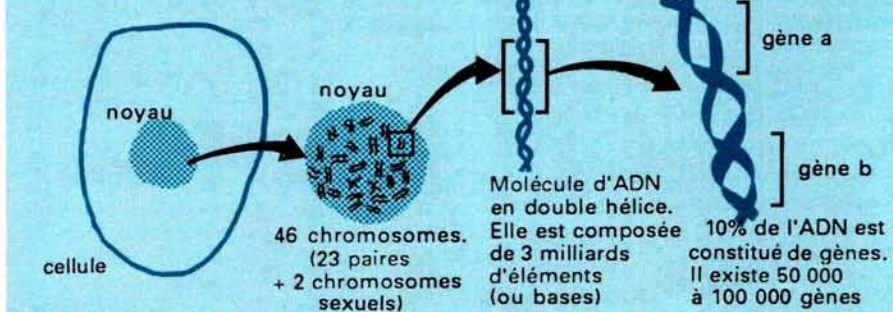
brevetable ; à partir de ce gène, une société souhaite développer par exemple un test de diagnostic pour une maladie génétique. Si une autre société s'intéresse à ce même gène en vue d'une autre application, un médicament par exemple, le second brevet devra juridiquement dépendre du premier brevet. C'est donc tout le processus de développement des différentes formes d'utilisations d'un même gène qui se trouverait ainsi bloqué. Au lieu d'avancer vers le traitement des pathologies d'origine génétique, on freinerait les applications, ce qui est inacceptable sur le plan de l'éthique. Quant aux industriels, il ne peuvent envisager d'investir dans de telles conditions. Rappelons que pour un produit développé, le coût de la recherche représente 1 % de la totalité des dépenses, le coût de l'étude clinique s'élève à environ 10 %, les quelque 90 % restants étant investis par l'industriel pour la mise sur le marché.

**NSS** ■ En France, le projet de loi sur la bioéthique prévoit que les composantes du corps humain ne pourront, « en tant que tels », faire l'objet d'une appropriation. En revanche, les procédés ou produits élaborés à partir de ces composantes resteront brevetables. Les intérêts des industriels sont donc bien préservés ?

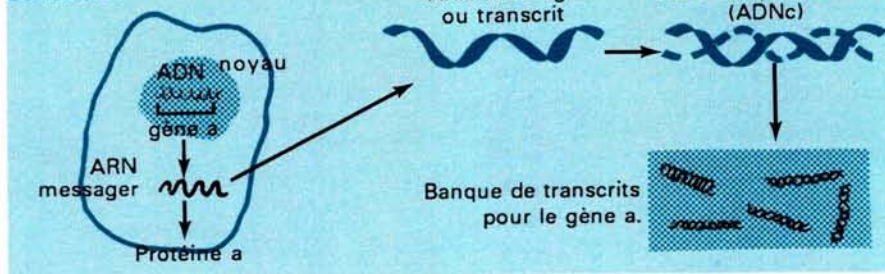
Tout à fait. Ils doivent même être fortement encouragés. D'ailleurs il est intéressant de constater que, pour la majorité des industriels, l'idée de revendiquer des droits sur un gène ou même une protéine à l'état naturel est absurde. Ils veulent de vrais brevets qui leur permettent de valoriser des méthodes, des tests, des molécules. Encore une fois, ce n'est pas le gène en tant que tel qui doit être breveté, mais les outils de diagnostic ou les médicaments obtenus grâce à ce gène.

Précisons aussi que dans la compétition économique que se livrent les pays industrialisés, les chances ne sont pas égales. Aux États-Unis, les chercheurs peuvent déposer un brevet dans un délai d'un an après publication de leurs résultats. C'est d'ailleurs ce qu'a fait l'équipe du NIH. En Europe, en revanche, la publication empêche toute brevetabilité. Une harmonisation des règles en matière de brevet au niveau international paraît donc indispensable.

### SCHÉMA A



### SCHÉMA B



**NSS** ■ Dans le texte de votre déclaration à l'UNESCO, vous faites référence, à propos du génome, au «patrimoine scientifique commun de l'humanité» et non, comme il est d'usage, au «patrimoine génétique». Pour quelle raison ?

Bien que largement utilisée, l'expression «patrimoine génétique» n'est en fait pas appropriée car elle associe une notion de droit à un concept biologique. Comme l'a bien expliqué le philosophe et médecin Henri Atlan, elle suggère un héritage transmis de génération en génération, qu'il s'agit de gérer en le maintenant en l'état ou en le faisant fructifier. Mais les biologistes le savent bien, le génome se modifie sans cesse par recombinaison chaque fois qu'un être nouveau est conçu. L'expression «patrimoine génétique» a d'ailleurs été éliminée des dernières versions du projet de loi sur la bioéthique. Mieux vaut la remplacer tout simplement par «génome». Le génome est un terme scientifique qui décrit une réalité biologique, sans faire référence à une quelconque notion de patrimoine.

En revanche, les connaissances acquises sur le génome font partie de notre

patrimoine culturel, ou plus précisément de notre patrimoine scientifique. C'est la raison pour laquelle l'UNESCO était le lieu approprié pour notre déclaration. Il y a vingt ans, l'UNESCO a établi une convention internationale sur le patrimoine mondial, juridiquement très contraignante. Font partie de ce patrimoine des sites tels que le Grand Canyon ou le Mont-St-Michel, des bibliothèques, des œuvres d'art... Or que sont les données acquises sur le génome ? En quelque sorte, les tomes d'un grand livre, l'encyclopédie de l'hérédité. Aussi, je propose de demander l'inscription de ces données au patrimoine mondial au titre des bibliothèques. D'où l'expression «patrimoine scientifique commun de l'humanité».

**NSS** ■ Le projet *Génome Humain* semble irrémédiablement lancé. Que répondez-vous aux adversaires de ce projet, pour qui ces recherches sont à la fois trop coûteuses et très réductrices, se résumant à une collecte d'informations qui ne permet pas d'appréhender la complexité de la vie ?

Qu'il s'agisse de l'astronomie, de la chimie, de la physique, toutes ces disciplines, ont, à un moment ou un autre de leur histoire, eu besoin d'établir des catalogues. Mendeleïev, Kepler, Linné et d'autres encore ont établi le catalogue des éléments naturels, ayant ensuite permis d'élaborer la théorie de l'évolution, la théorie atomique... Toutes les grandes théories scientifiques, y compris la relativité d'Einstein, ont pour fondement des catalogues. La biologie est arrivée à ce tournant de son histoire. Il est très probable que, par la suite, les retombées de ces recherches débordent du seul cadre de la génétique médicale. Demain, les sceptiques reconnaîtront le bien fondé de notre démarche. En tout cas, le mouvement lancé est totalement irréversible.

Quant au coût de ces recherches, rappelons que le prix d'un accélérateur de particules se chiffre en milliards de dollars, contre quelques centaines de millions de francs pour le programme *Génome humain*<sup>2</sup>. Le Généthon et ses cent cinquante personnes est tout à fait comparable en taille à un gros laboratoire du CNRS, tandis que son budget s'apparente à celui consacré par l'Institut Pasteur au sida.

**NSS ■** On entend beaucoup dire actuellement dans le milieu scientifique : les questions éthiques soulevées par les recherches sur la génétique ne sont pas liées aux connaissances elles-mêmes, mais à leur utilisation par la société. Il n'y aurait donc aucune raison de limiter l'acquisition des connaissances. Qu'en pensez-vous ?

Certains estiment nécessaire d'encadrer l'acquisition des connaissances sous le prétexte qu'elles peuvent être utilisées à des fins non souhaitables pour le bien de l'humanité. Comment, par quel instrument juridique ? Cela me paraît une aberration conceptuelle, tant le désir d'acquisition des connaissances est intrinsèque à l'humanité. En revanche, il faut veiller à ne pas encourager les conditions qui permettraient l'utilisation perverse de ces connaissances.

**NSS ■** Pourtant, certaines recherches – par exemple, celles sur l'hérédité de l'aptitude sociale ou sur le gène du crime aux États-Unis, celles

sur la génétique de l'intelligence qui se sont récemment soldées en France par un viol du secret médical – sont très contestées.

La question qu'il faut se poser, c'est celle de la pertinence scientifique des recherches. Le vrai débat est celui-là : quelles sont les recherches qu'il faut faire, quels sont les critères qui définissent leur pertinence, les questions scientifiques sont-elles bien posées ? Cela ne sert à rien de bien faire une recherche mal fondée, autrement dit de prétendre bien répondre à une question mal posée. Définir la contribution de l'inné et de l'acquis dans l'émergence de l'intelligence en terme de pourcentages n'a pas de sens. L'intelligence est évidemment la résultante simultanée de l'environnement et de l'expression du génome. Voilà une question mal formulée sur le plan épistémologique, qui engendre des pseudo-programmes de recherche. La responsabilité se situe avant tout au niveau de la gestion même de la recherche. Mais sous le prétexte qu'il y a des problèmes de ce genre, on ne peut limiter l'acquisition des connaissances fondamentales. ■

## Références

- Auffray C. (23 janvier 1992), *Nature*, 355, p. 292.  
 Bellané-Chantelot C. et al. (1992), *Cell*, 70, 1059-1068.  
 Chumakov H. et al. (1992), *Nature*, 359, 380-387.  
 Curien H. (20 décembre 1991), *Science*, 254, p. 1710.  
 Foote S. et al. (1992), *Science*, 258, 60-66.  
 Weissenbach J. et al. (1992), *Nature*, 359, 794-800.  
 Weissenbach J. (1993), *Médecine Sciences*, 9, 84-85.

2. En France, en 1992, 250 millions de francs versés par les pouvoirs publics, auxquels s'ajoutent le financement de l'Association française contre les myopathies. Aux États-Unis, environ 200 millions de francs par an.