

## État de la science dans les différents secteurs de la recherche : discussion

**LAURENT PERRET** : un élément m'a frappé dans les trois présentations : tout le monde le sait, mais il est bon de le rappeler, chacun des orateurs a démontré que nous disposons certes d'une carte importante, que nous avons accompli des progrès scientifiques absolument considérables, mais qu'au fond, nous nous rendions compte aujourd'hui que nous ne disposons que des premières cartes, selon l'expression du professeur Cole, et que, comme l'a dit Sir Winston Churchill dans une formule célèbre, si nous étions à la fin de quelque chose, ce serait certainement la fin du début.

Cela soulignait d'ailleurs un élément capital dont a parlé le professeur Tambourin et qui pourrait faire l'objet de ma première question à nos trois orateurs. Comment pouvons-nous surmonter les défis gigantesques ? M. Tambourin a donné une des solutions. Évidemment, c'est le directeur de la recherche et du développement du groupe Servier qui parle, car mon rôle consiste à transformer ces hypothèses en cibles potentielles pour les futurs médicaments, et les cibles en médicaments pour traiter les malades. Je crois que nous n'y parviendrons que par le biais d'un partenariat. M. Tambourin a déjà dit qu'il existe des acteurs importants :

- les laboratoires institutionnels, dont il contribue à fédérer l'activité,
- les entreprises de biotechnologie, qui jouent un rôle de plus en plus important,
- les industriels, qui doivent compter pour une part importante, non seulement par leur activité propre consistant à transformer une cible en un futur médicament, mais aussi en contribuant à fédérer. Nous ne pouvons pas le faire tout seuls ; je ne pense pas que nous résoudrons ce problème dans le cadre de cette réunion.

Cependant, j'aimerais poser la question à nos trois orateurs : compte tenu de l'état de la science aujourd'hui, comment pouvons-nous parvenir à améliorer l'incitation au partenariat qui s'impose, certes dans un pays tel que la France, mais aussi au niveau européen, qui représente sans doute un enjeu important ?

**PIERRE TAMBOURIN** : lorsque j'ai mis en place le génopole d'Évry, je suis allé rendre visite à des industriels, un peu partout, et un de mes collègues et ami d'une grande entreprise m'a répondu que cela faisait vingt ans qu'il avait isolé un gène intervenant dans le système nerveux central, qu'il était sûr qu'il s'agissait d'une cible et que, depuis tout ce temps, il cherchait un médicament sans l'avoir trouvé. Maintenant que j'étais en train de lui proposer des milliers de gènes, comment pourrait-il s'en sortir ?

Il s'agit vraiment d'une question de stratégie par rapport aux industriels. Déjà à l'époque, il m'avait semblé illusoire de vouloir définir pour n'importe quelle entreprise une stratégie permettant d'embrasser cette complexité. Selon moi l'une des réponses, probablement la seule, consiste à laisser la recherche fondamentale faire son travail (débroussailler, avancer dans le domaine des connaissances) tout en permettant au secteur privé de trouver sa place.

C'est ce qui manquait à cette époque beaucoup en France, et qui manque encore ; en effet, même si des efforts ont été accomplis, ils restent encore trop modestes. On se contente souvent de parler en nombre d'entreprises, alors que je préférerais des indicateurs plus pertinents sur la force du secteur : le nombre de personnes y travaillant, d'entreprises cotées en bourse, etc. Il faut apprendre à considérer les entreprises de biotechnologies comme des défricheurs, faisant preuve de nombreuses initiatives susceptibles d'y voir un peu plus clair. Il faut bâtir avec les très grandes entreprises, dans un partenariat à construire, sur des bases à mieux définir, une sorte de collaboration dans laquelle elles externaliseraient un peu plus leurs recherches. Si elles ne le font pas, elles ne seront même plus capables de suivre ce qui se fait dans les petites sociétés de biotechnologie. On comprend bien le rôle de ces innombrables entreprises, qui se lancent dans de très nombreux projets à haut risque, voire « délirants ». Nous les aidons cependant parce que personne n'est capable de dire si ce projet a priori délirant est condamné à l'échec et, de plus, c'est à travers ce projet que pourra émerger l'étape suivante, c'est-à-dire le développement industriel à travers ces partenariats.

Je recommanderais donc :

- de renforcer la recherche académique,
- de faire en sorte que les entreprises de biotechnologie se développent dans le monde, mais surtout en synergie avec les entreprises pharmaceutiques,
- d'établir les conditions d'un partenariat efficace dans ce domaine.

**MIGUEL BEATO** : je suis très heureux d'avoir entendu Axel Kahn insister sur le fait que la contribution de la connaissance du génome en médecine ne constituera qu'un petit pas vers la thérapie génique ; en effet, c'est vraiment la connaissance des mécanismes qui est importante. Moi-même, je suis très sceptique en ce qui concerne la thérapie génique ; je crois que nous avons assez d'information sur l'ADN pour manipuler cette information. En revanche, nous n'en savons pas assez sur la chromatine pour la manipuler.

**PIERRE TAMBOURIN** : je partage totalement ce point de vue sur la thérapie génique. Cependant, lorsque l'on réfléchit aux maladies génétiques rares, dont le nombre s'élève à cinq ou six mille, qui parfois ne touchent que quelques personnes, on n'imagine pas de stratégie industrielle viable visant à trouver des médicaments. La seule solution (pas aisée à mettre en œuvre, comme l'a dit M. Beato, car nous n'en sommes qu'au tout début – mais c'est notre devoir d'apporter des réponses à ces malades –) est l'approche par la thérapie génique. Cela ne signifie pas que, parallèlement, il n'y aura pas de temps en temps, évidemment, des apports liés à la connaissance des mécanismes qui pourront entrer dans le cadre habituel de l'approche médicamenteuse. D'ailleurs, de superbes exemples récents le démontrent.

Je souhaiterais insister sur ce point, car il y a souvent de la part des chercheurs et de ceux qui réfléchissent une ambiguïté ; pour les personnes qui travaillent sur les maladies génétiques rares, c'est la seule méthode générique ; je n'en connais pas d'autre.

Stewart Cole : les maladies génétiques sont très importantes, mais si l'on raisonne maintenant en termes de coûts, les maladies infectieuses le sont encore plus. Si j'avais à plaider la cause, je dirais qu'il ne faut surtout pas négliger la recherche les concernant ; comme l'a dit Axel Kahn dans son exposé, nous connaissons actuellement les grandes maladies mais, dans

les années à venir, il y en aura de nouvelles, pires encore que celles que connaissons actuellement. Il ne faut donc pas perdre de vue notre objectif et rester conscients du fait que les maladies infectieuses et les agents pathogènes qui les induisent apparaissent extrêmement importants sur le plan de la santé publique et que le danger qu'ils présentent ne va pas disparaître brutalement, malgré toutes les connaissances sur les génomes, surtout celles concernant le génome humain.

**LAURENT PERRET :** nous pourrions évidemment continuer à débattre très longtemps. J'ajouterais que ma conviction est que si nous voulons inciter au partenariat et aller vers le progrès, le rôle que nous devons jouer chacun à notre niveau est de définir des objectifs précis ; M. Tambourin l'a dit : il y a des malades et des maladies. Il faut donc essayer de se fixer des objectifs thérapeutiques, puisque notre vocation, comme le disait M. Cole, est de soigner des malades.

Dans le cas des microorganismes infectants, nous ne connaissons pas tout mais nous connaissons une des causes relativement importantes ; au-delà du facteur étiologique direct, de la cause directe, les facteurs de susceptibilité jouent un rôle important et la génomique peut également nous aider à mieux les connaître ; ils jouent un rôle évident dans la description, la meilleure connaissance des maladies et des malades, afin d'aller vers une plus grande efficacité thérapeutique. C'est d'ailleurs, dans le domaine infectieux, le chemin que suit M. Cole. Ma demande est forte : que nous puissions bénéficier de l'aide de toutes les instances possibles pour être aidés à mieux nous organiser pour être le plus efficace possible pour ces malades et vaincre les maladies.

**RAYMOND ARDAILLOU :** ma question s'adresse à M. Beato : vous avez insisté sur le nouveau *Code nucléosomique* et vous avez bien montré que l'expression d'un gène dépendait de son emplacement dans le génome.

En thérapie génique somatique, une des difficultés est liée au fait que le gène transduit s'insère d'une manière aléatoire dans le génome ; son niveau d'expression va donc dépendre de l'endroit du génome où il est inséré. Vous avez parlé de nouvelles voies thérapeutiques : pensez-vous qu'il sera possible dans le futur de contrôler – je parle de thérapie génique somatique car la thérapie germinale chez l'homme est interdite – l'endroit du génome où le gène transduit s'insérera, pour contrôler le niveau d'expression du gène ? Avez-vous une idée thérapeutique à ce sujet ?

**MIGUEL BEATO :** il existe des vecteurs qui incorporent des *isolators*, éléments qui empêchent la séquence de la chromatine adjacente d'exercer son influence. Si votre gène d'intérêt est isolé par ces éléments, il sera réfractaire à l'influence du site d'insertion. C'est une possibilité.

Ensuite, la thérapie somatique présente un problème : il n'est pas facile de transformer toutes les cellules malades ; nous pouvons, par exemple dans le cadre de l'hémophilie, produire un facteur dont le corps a besoin, mais l'endroit où on le produit importe peu ; cependant, ce n'est pas de la thérapie génique comme je la conçois, c'est-à-dire qui consiste à modifier la séquence défectueuse. Ce n'est pas facile.

