



► L'année 2008 restera sans nul doute dans les annales des crises, où le millésime rivalisera avec 1929, mais également l'année des espoirs, en particuliers ceux qu'a fait naître l'élection du 44^e président des États-Unis, Barack Obama, et son slogan « Oui, nous pouvons ». Rompant avec le conservatisme frileux de son prédécesseur en matière de reconnaissance des travaux scientifiques sur la dégradation du climat, le président élu s'était aussi engagé au cours de sa campagne à lever les restrictions aux financements fédéraux imposés depuis 2001 sur les recherches portant sur les cellules souches embryonnaires humaines [1, 2]. La nomination du physicien et climatologue John Holgren en tant que directeur du bureau de la science et de la technologie de la Maison Blanche, du prix Nobel de physique Steven Chu en tant que secrétaire à l'énergie et de la biologiste Jane Lubchenco comme directrice de l'Agence Nationale des Océans et de l'Atmosphère, envoie un signal clair que la science sera au cœur des processus décisionnels concernant les grandes questions de notre temps. De même, l'arrivée de deux biologistes moléculaires, Eric Lander et Harold Varmus, défenseurs d'un accroissement des investissements en recherche biomédicale, aux postes de co-présidents du conseil avisier présidentiel sur la science et la technologie permet d'espérer une revitalisation de la recherche américaine. Espérons que les dirigeants de nos pays comprendront aussi qu'une recherche scientifique innovante et sans compromis représente une voie de sortie efficace et durable des crises écologique et économique que nous traversons.

Concernant les grandes tendances en biomédecine, l'année 2008 aura vu le grand retour du séquençage dans la génomique à grande échelle qui semblait définitivement vouée aux puces de plus en plus denses et, d'une certaine façon, ce sera peut-être au regard de l'histoire l'année du grand bond en avant de la génomique. Après les génomes individuels complets de Watson et de Venter [3-5], c'est une malade anonyme atteinte de leucémie myéloïde aiguë qui a vu son génome somatique entièrement séquencé en comparaison du génome des cellules leucémiques [6], et en un an le coût a été divisé par 1 000. En quelques semaines, il n'est déjà plus possible de dénombrer les articles qui combinent un séquençage systématique des séquences codantes avec des hybridations sur puces à très hautes densités pour examiner le nombre de variations de copies de chaque gène et mettre en évidence les duplications ou les délétions. L'heure reste à l'exploit technique et peu de nouvelles idées physiopathologiques émergent pour l'instant, mais il est fort à parier qu'avec la multiplication des

études et les progrès des analyses biomathématiques qui leurs seront associés, c'est un profond changement de nos connaissances qui s'annonce, tant sur le plan du cancer avec le grand programme *International Cancer Genome Consortium* (ICGC) [7, 8] que de maladies fréquentes et incomprises dans leurs origines comme les pathologies psychiatriques. Un coup de chapeau en passant à la Ligue Nationale contre le Cancer qui fut précurseur en ce domaine, avec le lancement dès 1998 du projet Carte d'Identité des Tumeurs (CIT) qui va maintenant très naturellement s'associer au programme ICGC. C'est aussi la concrétisation d'une nouvelle manière d'aborder la biologie (et nombre d'auteurs) qui n'a plus rien à envier aux plus belles expériences de la physique des particules et une convergence obligatoire de la technologie à haut débit, de plusieurs approches expérimentales combinant génétique et épigénétique, et d'une intégration informatique et mathématique sans laquelle les résultats obtenus ne sont simplement pas analysables. Mais autant il nous semble important de saluer ce nouvel essor de la génomique, autant l'application à un cas individuel de ces approches nous semble pathétiquement pauvre et souligne le caractère mercantile et abusif des nouveaux marchands du Temple que sont les florissantes compagnies de vente en ligne de « génome personnel » pour reprendre le titre de l'un des articles de Bertrand Jordan dans notre journal [3]. Pour moins de 1 000 euros et en quelques jours, vous saurez si vous êtes bien le père de votre enfant, désolante réduction de la fonction de parent mâle à un paramètre biologique. Pour une somme voisine, vous pourrez évaluer votre exposition au risque d'une maladie métabolique comme le diabète ou à une pathologie cardiovasculaire. Nul doute que si vous êtes l'un de ces technophiles enthousiastes, capables d'ignorer que ce qui est testé aujourd'hui ne représente que 5 % à 10 % des facteurs impliqués dans la pathologie, vous saurez ce qu'il vous reste à faire devant un facteur de risque évalué à 1,27 ou à 0,92. Les sociétés en question vous y aideront avec des modes d'emploi qui soulignent que finalement tout cela n'est que très vaguement indicatif et doit être interprété selon votre propre mode de vie. Comme pour le « Corbeau » de la fable de La Fontaine, « La leçon valait bien un fromage sans doute ». Malgré ces dérives mercantiles futiles, il est certain que le séquençage en profondeur de génomes associés à des maladies complexes permettra d'identifier de nouveaux mécanismes pathologiques résultant de mutations génétiques spécifiques, facilitant d'autant la mise au point d'une nouvelle génération de médicaments fondée sur la compréhension fine des

bases moléculaires des maladies. Cette approche transformera des maladies considérées comme fréquentes comme le cancer du sein en une collection de maladies distinctes résultantes de mutations différentes et qui nécessiteront des approches thérapeutiques différentes. Une médecine réellement personnalisée est déjà à nos portes et nous pouvons prédire que de nouveaux médicaments basés sur les mécanismes pathologiques qui ne visent qu'une sous-population de patients viendront s'ajouter dès 2009 aux molécules telles que imatinib (Glivec®), Gefitinib (Iressa®), Bortezomib (Velcade®) et Trastuzumab (Herceptin®) qui ont déjà révolutionné le traitement de plusieurs cancers. Cette révolution pharmacologique ne sera pas sans effet sur le modèle d'affaire des entreprises pharmaceutiques qui devront s'adapter à des marchés de niche plus ciblés. La diversité des approches innovantes qui sera nécessaire à la multiplication des thérapies personnalisées passera très certainement par une implication accrue du milieu académique dans la découverte des médicaments [9].

Certains des gènes associés à des maladies et, plus spécifiquement, leurs mutations ont fait l'objet de brevets au cours des 15 dernières années, et nous avons régulièrement relaté dans nos pages « Forum » le débat autour des brevets de Myriad Genetics sur le gène *BRCA1*, dont les mutations sont responsables de formes familiales autosomiques dominantes, heureusement rares, de cancers du sein [10]. Depuis 7 ans maintenant, l'Institut Curie, avec le soutien des Centres de Lutte contre le Cancer et de l'AP-HP, avec l'appui au départ du ministère de la Recherche, mène une procédure d'opposition auprès de l'Office Européen des Brevets (OEB), sous la direction de Dominique Stoppa-Lyonnet qui a réussi à fédérer plus de 20 centres de recherche et sociétés savantes européens pour la soutenir. Nous avons applaudi dans ces colonnes à la révocation prononcée par l'OEB en 2004 du brevet princeps. Hélas, dans une nouvelle décision en date du 19 novembre 2008, les membres du jury d'appel se sont rendus à certains des arguments de Myriad qui a largement revu sa copie et très fortement réduit la portée de ses revendications entre-temps. Les conséquences de ce nouveau jugement sont encore incertaines. Dans le pire des cas, le test qui coûte environ 1 500 euros dans sa version la plus complète, lorsqu'il est mené dans un centre public, coûtera 3 120 dollars chez Myriad qui restera de plus propriétaire des informations de séquences générées par ses machines. L'incertitude persiste également pour *BRCA2*, le second gène de susceptibilité au cancer du sein, pour lequel Myriad a aussi un brevet mais qui s'oppose au brevet plus large de la fondation britannique *Cancer Research* qui offre gratuitement la licence à tous les laboratoires publics sérieux. L'une des raisons du revirement de l'OEB est probablement l'approche ultratechnique choisie pour l'opposition, qui a conduit à un premier succès grâce à la démonstration des erreurs de séquences du premier brevet, mais a permis *a contrario* de valider tout ce qui n'était pas faux. Sur la question des cellules souches embryonnaires humaines, domaine où l'Université du Wisconsin *via* sa filiale WARF a demandé une extension européenne de ses brevets américains, le rejet est net et définitif, non plus sur un argument technique interne au brevet mais sur le principe d'« atteinte aux bonnes mœurs », dans la mesure où la charte de l'OEB interdit tout recours à des embryons humains et qu'il faut bien dériver les hES de quelque part. Le motif ne nous paraît pas des plus heureux, mais la décision finale qui en résulte est bonne pour la liberté de la recherche sur les hES et leurs éventuelles applications thérapeutiques à venir. Il est ironique qu'une décision politique qui avait pour but d'empêcher l'utilisation des hES puisse à long terme en garantir un accès libre pour le bien-être des patients. Un magnifique exemple du concept de « tension » qui réside au cœur de toute question importante

d'éthique. Ici encore, nous pouvons espérer que les vents nouveaux qui souffleront d'Amérique feront passer à l'arrière-plan les motivations affairistes et légalistes étriquées qui ont trop souvent au cours des dernières années dicté l'agenda de nos politiques scientifiques.

De la génomique à grande échelle aux nouvelles aventures des cellules souches, au premier rang desquelles nous pronostiquons sans grand risque les iPS et les cellules souches tumorales, l'année 2009, au-delà de la commémoration Darwin, sera encore riche d'avancées des connaissances dont M/S sera l'écho grâce à vous, contributeurs et lecteurs. Merci de cette confiance qui nous honore et nous oblige à toujours faire mieux.

Un des bonheurs M/S de l'année 2008 fut le Grand Prix Éditorial de la presse médicale [11] attribué à l'article de William Dab sur la « Dépistologie » et ce mot de l'auteur dans son discours de réception : « Je n'aurais pas écrit cet article autrement qu'en Français car il y a des idées qui pour être exprimées ne peuvent d'abord être formulées que dans sa langue maternelle ». Véhicule de la pensée biomédicale en langue française M/S doit poursuivre et amplifier cette mission essentielle. Bonne et heureuse année 2009 à tous et à toutes, et à tous ceux que vous aimez. ♦

Médecine/Sciences as time goes by



Hervé Chneiweiss
Rédacteur en chef
France

Michel Bouvier
Rédacteur en chef
Québec

RÉFÉRENCES

1. Chneiweiss H. Chroniques bioéthiques (6). La révision des lois de bioéthique : une assemblée peut en cacher une autre. *Med Sci (Paris)* 2004 ; 20 : 374-6.
2. Coulombel L. « Turning stem cells into cures » ou la réponse d'Arnie à Georges W. *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 102-4.
3. Jordan B. Chroniques génomiques. « Génome personnel », gadget ou révolution ? *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 91-4.
4. Jordan B. Watson après Venter... *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 529-30.
5. Jordan B. Chroniques génomiques. Craig Venter et son exome. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 989-90.
6. Gilgenkrantz S. Séquençage du génome de cellules leucémiques : une « première ». *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 36.
7. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. *Nature* 2008 ; 455 : 1061-8.
8. Zhang X, Lin JC, Leary RJ, et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science* 2008 ; 321 : 1807-12.
9. Bouvier M. La recherche académique : un remède pour les maux du médicament ? *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 227-8.
10. Cassier M, Stoppa-Lyonnet D. L'opposition contre les brevets de Myriad Genetics et leur révocation totale ou partielle en Europe : premiers enseignements. *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 : 658-62.
11. Dab W. Éléments de « dépistologie ». *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 640-3.

TIRÉS À PART

H. Chneiweiss
et M. Bouvier