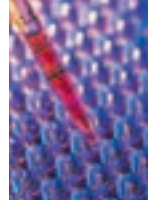


Genopole® : une genèse de dix longues années

Françoise Dupuy-Maury

► Au début des années 1990, les premières cartes du génome humain mettent au devant de la scène la biologie à très grande échelle. Cependant, il faudra une décennie pour convaincre les scientifiques français de l'intérêt de cette approche et les politiques de celui d'investir dans le futur Genopole®, une « vallée de la génomique » qui regroupera chercheurs, universitaires et industriels. ◀



Journaliste, 13, rue de Paradis,
75010 Paris, France.
fran.dupuy@neuf.fr

C'est dès la fin des années 1980 qu'est né dans l'esprit de Bernard Barataud, alors président de l'AFM, et dans celui de Daniel Cohen, alors directeur scientifique de Généthon, le concept de Genopole®. Il mettra dix ans à voir le jour. Cette genèse a nécessité de convaincre les scientifiques de l'intérêt de la biologie à très grande échelle, et les politiques de celui d'investir dans une « vallée de la génétique » alliant chercheurs, industriels et universitaires. Le 23 octobre 1998, Genopole® est officiellement inauguré à Évry en présence du ministre de l'Éducation nationale, de la Recherche et de la Technologie, Claude Allègre, et du ministre de l'Économie, des Finances et de l'Industrie, Dominique Strauss-Kahn. De l'avis de tous les acteurs du projet, la présence de ces deux ministres marquait la reconnaissance de la raison d'être de Genopole® : le rapprochement de la recherche et de l'industrie pour la valorisation de la connaissance des gènes. Un rapprochement dont l'histoire s'inscrit dans celle de la génomique, en France et dans le monde, et à laquelle l'AFM avait largement contribué 10 ans plus tôt.

La connaissance des gènes, un passage obligé pour les thérapies

L'histoire de la génomique débute en avril 1953 avec la publication de la structure en double hélice de l'ADN découverte par James D. Watson et Francis H.G. Crick. Dès lors, les scientifiques vont s'attacher à déchiffrer ce « texte de la vie » composé de plus de 3 milliards de caractères - les bases - qui forment un filament de près de 2 mètres de long. L'ampleur de la tâche est titanique, à la mesure de son enjeu, car nombre de maladies trouvent leur origine dans les parties significatives de ce

texte, les gènes. À force d'acharnement, les scientifiques en localisent quelques-uns dont, en 1981, celui de la myopathie de Duchenne, une pathologie neuromusculaire incurable. « *D'un seul coup, je me suis rendu compte que quelque chose était en train de bouger, mais sans très bien comprendre le pourquoi du comment* », se souvient Bernard Barataud, alors président de l'AFM et dont le fils fut atteint de cette maladie. [De fait,] « *les choses ont vraiment basculé en octobre 1986. [Lors du Congrès de Tours organisé par l'association,] j'entre dans la salle. Un silence exceptionnel et un jeune type de 26 ans [Anthony Monaco] en blue-jeans et en tennis devant un tableau avec une diapo bleue : un chromosome, et marqué dessus "gene of DMD" ; le gène de la dystrophie musculaire de Duchenne, la maladie qui avait tué mon gamin huit jours plus tôt...* ». Pour le président de l'AFM, il n'y avait plus de doute. La guérison des maladies neuromusculaires viendrait des « génothérapies » et donc de l'identification des gènes ; une identification rendue possible grâce à une nouvelle technique - la génétique inverse -, comme venait de le montrer le chercheur américain. À la même époque, aux États-Unis, le séquençage du génome humain commençait à être envisagé. Cependant, au rythme où les gènes étaient identifiés, ce séquençage s'annonçait comme une entreprise de plusieurs dizaines d'années. Or le temps était - et est toujours - ce qui manquait aux malades et aux familles de l'AFM.

Les premières cartes du génome humain : une idée française avec les moyens de l'AFM

Le Téléthon voit le jour en décembre 1987 et permet à l'AFM d'investir dans la recherche. L'année suivante,



Bernard Barataud rencontre Daniel Cohen, directeur scientifique du Centre d'étude du polymorphisme humain (CEPH) dirigé par Jean Dausset. C'est de cette rencontre que sont nés l'aventure de la cartographie du génome humain en France et le rapprochement de la recherche et de l'industrie qui, 10 ans plus tard, se concrétisera au sein de Genopole®. En effet, dans le laboratoire privé du CEPH, Bernard Barataud découvre une manière tout à fait inédite d'aborder la génétique. « *Quand on y entrait, il y avait quelques laboratoires traditionnels avec des paillases, des éprouvettes, mais aussi des ordinateurs, des machines fermées, des séquenceurs, des appareils à synthétiser l'ADN,* » constate-t-il tandis que Daniel Cohen lui expose son approche. « *Aujourd'hui, explique-t-il, on sait faire de la génétique inverse, ce qui ouvre des perspectives incroyables pour la recherche. Mais le problème est qu'on continue à travailler [...] comme du temps de Pasteur. [...] Il faudrait qu'on arrive à faire de la génétique comme on fait les yaourts chez Danone, c'est-à-dire avec des machines automatiques* ».

Convaincue que cette approche est la bonne, l'AFM finance le CEPH puis décide, courant 1990, de construire un laboratoire dédié à la cartographie du génome humain grâce à la robotisation. Faute de place suffisante à Paris, Généthon I voit le jour à Évry en 1991. Daniel Cohen y est chargé de la carte physique¹, Jean Weissenbach de la carte génétique² et Charles Auffray des ADNc (copies des ARN messagers permettant de repérer les parties codantes de l'ADN). La société d'ingénierie Bertin fournit quant à elle les équipements automatisés qu'elle a développés avec le CEPH. Entre 1992 et 1993, les premières cartes sont publiées. Outre-Atlantique, la communauté scientifique n'en revient pas : le séquençage du génome humain vient de prendre des années d'avance sur le programme établi ! En outre, ces résultats confirment le bien-fondé d'un rapprochement entre la recherche et l'industrie.

L'idée d'une « vallée de la génétique » baptisée Genopole®

Loin de se satisfaire de cette victoire, Bernard Barataud et Daniel Cohen décident de développer cette approche au-delà de Généthon. En effet, à cette époque, comme le souligne Bernard Barataud, « *l'Europe continentale ne comptait qu'une centaine d'entreprises de biotechnologies alors qu'il y en avait 10 fois plus dans le seul Massachusetts. Il était évident que l'ensemble des données issues de la connaissance des gènes allait tomber – si nous ne les prenions pas de vitesse – dans l'escarcelle du secteur privé concurrentiel, notamment du monde anglo-saxon,* » limitant de fait l'impact de ces découvertes sur le développement de génothérapies. « *Nous avons donc dans l'idée qu'il fallait combler, en France, ce déficit en biotechnologies en créant une structure chargée d'établir le lien entre la recherche et les maladies ; une zone au sein de laquelle les chercheurs seraient accueillis,*

financés, « drivés », assistés, afin que leurs recherches contribuent au développement thérapeutique », complète Bernard Barataud, qui a présidé Généthon jusqu'en juin dernier.

C'est ainsi que germe dans l'esprit de Bernard Barataud et de Daniel Cohen l'idée d'une « vallée de la génétique » française à l'image de la « Silicon Valley » de l'informatique californienne. Restait à lui donner un nom. « *J'ai proposé "mégapole", mais Bernard Barataud m'a dit : non, ce serait mieux "Genopole"* », relate Daniel Cohen. Le projet qui vise à allier recherches fondamentale et appliquée est alors présenté aux plus hautes instances de l'État.

Pendant que l'État réfléchit, le site d'Évry continue sur sa lancée. Daniel Cohen et Jean Weissenbach complètent leurs premières cartes. En 1995, Généthon aborde une deuxième phase et, en collaboration avec la société Genset (premier producteur mondial d'ADN synthétique), lance le « très grand séquençage »³ (TGS) qui consiste à localiser et identifier les gènes (génotypage) à l'origine des maladies. Dans le même temps, le CNRS décide de soutenir Généthon en y créant le « Laboratoire de maladies génétiques humaines », dirigé par Jean Weissenbach ; « *une unité hautement symbolique pour le laboratoire d'Évry* », précise Pierre Tambourin, directeur général de Genopole®. Un an plus tard, Genset, qui vient d'entrer en bourse, s'installe à côté de Généthon. Ainsi, peu à peu, à quelques encablures de l'université Évry-Val-d'Essonne, un embryon de « vallée de la génétique » commence à se structurer avec l'AFM, Généthon, Genset et Biofords Consultants, une société de conseil et d'expertise spécialisée dans l'accompagnement de projets de recherche et développement dans le domaine des sciences de la vie.

Les centres nationaux de séquençage et de génotypage : les premiers pas vers Genopole®

Durant cette période, la « vallée de la génétique » imaginée par Bernard Barataud et Daniel Cohen finit par séduire les politiques et quitte les placards ministériels. Bien sûr, comme le reconnaît Pierre Tambourin, « *de prime abord, cette proposition semblait saugrenue car, il n'y avait rien à Évry,* » ou, plus précisément, relativement peu de laboratoires et d'entreprises. Cependant, au niveau local, le député maire d'Évry, Jacques Guyard, soutient le projet, car il y voit un moyen de valoriser la ville et la région.

¹ Pour analyser la totalité de l'ADN, il faut tout d'abord le casser puis reconstituer l'ordre de ces fragments. La carte physique est une sorte de puzzle qui indique dans quel ordre ces fragments sont agencés.

² L'ADN renferme de petites séquences de bases qui sont régulièrement réparties sur le génome et toujours localisées au même endroit chez tous les êtres humains. Ces marqueurs permettent de localiser les gènes les uns par rapport aux autres. La carte génétique recense l'ensemble de ces marqueurs.

³ Le séquençage du génome consiste à lire base après base l'ensemble de la molécule d'ADN. Cela permet, entre autres, d'identifier les anomalies que renferment certains gènes.



À la même époque, Elisabeth Dufourcq, secrétaire d'État à la Recherche, lance une réflexion sur la création d'une structure nationale chargée du séquençage du génome humain en lien avec l'industrie. Cette démarche répond au constat fait par l'AFM : Généthon ne peut pas assumer seul le coût du séquençage ; l'État doit s'engager. La mission de réflexion est confiée à un comité d'experts qui se prononce tout d'abord en faveur de l'implantation de grands équipements nationaux dédiés au séquençage dans plusieurs centres répartis dans l'Hexagone. En 1996, un second rapport du comité arrive aux mêmes conclusions concernant l'importance d'engager l'État dans le séquençage, mais, cette fois, au sein d'une structure unique. Restait à choisir le lieu de son implantation. « *Dans un premier temps, il a été envisagé de monter cette structure au sein du Centre universitaire des Saints-Pères au cœur de Paris*, explique Pierre Tambourin. *Très vite, l'idée a été abandonnée. Il y a eu alors bien des discussions et des tergiversations, jusqu'à ce que l'affaire soit définitivement tranchée au profit d'une implantation à Évry* ». Un choix d'autant plus logique que l'AFM et Généthon étaient parties prenantes du projet.

Ainsi, en janvier 1997, le Centre national de séquençage (CNS-Génoscope) est lancé par François d'Aubert, le nouveau secrétaire d'État à la Recherche. Parmi les 120 salariés du CNS, une trentaine vient de Généthon, dont Jean Weissenbach qui prend la direction de cette nouvelle structure. En outre, l'AFM finance une partie des travaux d'aménagement des locaux et s'engage à payer durant deux ans le loyer du bâtiment qui abritera le CNS. En décembre de la même année, malgré le changement de gouvernement, conséquence de la dissolution de l'Assemblée nationale intervenue en mars, la dynamique se poursuit à Évry, avec l'installation du Centre national de génotypage (CNG) dirigé par Mark Lathrop. Le CNG prend alors le relais de Généthon qui s'engage dans une nouvelle étape vers le médicament : la vectorologie.

Les politiques se mobilisent : Genopole® devient réalité

Avec l'implantation du Centre national de séquençage et du Centre national de génotypage, fin 1997, Évry ressemble de plus en plus à une « vallée de la génétique ». Le plus dur est donc fait. Le projet de Genopole® est sur les rails, en ayant brillamment réussi à échapper aux intempéries qui ont secoué le paysage politique national et local. En effet, dès 1995, un premier passage de témoin lors du changement de secrétaire d'État à la Recherche se déroule sans encombre, grâce à Gérard Tobelem tout d'abord conseiller d'Elisabeth Dufourcq puis de François d'Aubert. Deux ans plus tard, au printemps 1997, la dissolution de l'Assemblée nationale entraîne un changement de gouvernement mais, là encore, le projet reste d'actualité. Le nouveau ministre de l'Éducation nationale, de la Recherche et de la Technologie, Claude Allègre, lance officiellement la mission Genopole® et en confie l'animation et la coordination à Pierre Tambourin, alors directeur du département des sciences de la vie du CNRS, qui se dit ravi car « *l'idée me plaisait d'autant plus que j'avais essayé, sans succès, au sein du CNRS, de favoriser la création d'entreprises de biotechnologie* ».

Pas de doute, en janvier 1998, le projet de Genopole® n'a jamais été aussi près d'aboutir. Encore fallait-il que se concrétisent les moyens et les appuis politiques. En la matière, l'intervention du préfet de l'Essonne, Pierre Mutz, est déterminante. Avant même que Pierre Tambourin ait reçu sa lettre de mission du ministère, le préfet souhaite le rencontrer et, comme le relate le directeur général de Genopole®, « *à partir de là, Pierre Mutz a mis la puissance de l'État à notre service* ». Ce soutien sans faille se révélera d'autant plus important que le projet Genopole® devra affronter un nouveau changement : contre toute attente, le Conseil général de l'Essonne change de couleur politique. « *Les nouveaux élus étaient a priori suspicieux à l'égard des projets portés par l'ancienne majorité, mais très vite, Pierre Mutz a organisé une réunion sur Genopole® avec le nouveau Conseil général*, se souvient Pierre Tambourin. *À la fin de la présentation, Thierry Mandon, un des conseillers [qui est aujourd'hui président de Genopole®], trouve le projet "génial" et conclut qu'il faut absolument le lancer.* » Convaincu de l'intérêt du projet, le Conseil général rallie alors à la cause de Genopole® le Conseil régional d'Île-de-France qui a également changé de majorité en cours d'année.

Tous les acteurs de Genopole® se mettent en ordre de marche

Pas à pas, les soutiens se multiplient. Les tâches et les coûts financiers sont partagés entre tous les acteurs du projet. Le Conseil général de l'Essonne subventionnera la structure de pilotage de Genopole® et financera Génocentre, le centre international de conférence qui sera construit aux côtés de l'AFM et de Généthon. Le Conseil régional d'Île-de-France et la Chambre de commerce et d'industrie de l'Essonne financeront la pépinière d'entreprises entièrement dédiée aux biotechnologies. La ville d'Évry mettra à disposition des locaux, des moyens humains et matériels. L'établissement public d'Évry se chargera de l'aménagement du territoire et des infrastructures. La coordination des services publics sera assurée par la préfecture de l'Essonne. Enfin, l'AFM sera maître d'œuvre du Génocentre et continuera à financer Généthon bien sûr, mais aussi, aux côtés de l'État, le Centre national de séquençage et le Centre national de génotypage.

En juillet 1998, l'architecture du projet de Genopole® est suffisamment claire pour que Pierre Tambourin établisse un plan de développement qu'il présente à Claude Allègre. Non seulement, celui-ci lui donne carte blanche, mais il aide concrètement le projet. Il met en place un enseignement de génétique et de génomique au sein

de l'Université d'Évry-Val-d'Essonne qui était jusque-là orientée vers les mathématiques et la physique. En outre, il incite très fortement les institutions comme le CNRS, le Commissariat à l'énergie atomique (CEA) et l'Inserm à implanter des laboratoires à Évry. Enfin, plus largement, « Claude Allègre avait la charge d'un énorme ministère, mais il était capable de vous appeler trois fois par jour pour vous dire qu'il avait réglé tel ou tel de vos problèmes, explique Pierre Tambourin. On peut dire que l'État a payé de sa personne pour lancer Genopole® à Évry ».

Toute cette mobilisation aboutit à la création, courant de l'été 1998, d'une association loi 1901 à but non lucratif, appelée Genopole®, dont les membres fondateurs sont le ministère de la Recherche, le Conseil général de l'Essonne, le Conseil régional d'Île-de-France, la ville d'Évry, la communauté d'agglomération, l'Université et l'AFM. Dans la foulée, le 11 septembre 1998, Pierre Tambourin et son équipe s'installent dans leurs bureaux à Évry. Un mois plus tard, Genopole® est inauguré par Claude Allègre et Dominique Strauss-Kahn. L'aventure de la première « vallée de la génétique » française peut débuter ! ♦

SUMMARY

Genopole®: a genesis of ten long years

At the beginning of 1990s, the first human genome maps put in the front of the scene the very large scale biology. However, it will take a decade to convince the French scientists of the interest of this approach and the politicians of that to invest in the future Genopole, a « genomic valley » who will group together researchers, academics and industrialists. ♦

BIBLIOGRAPHIE

- Entretiens avec Bernard Barataud, Daniel Cohen et Pierre Tambourin, mars 2008.
- Témoignages pour une Histoire de la génomique en France (AFM-Genopole-CNRS, 2003), Conférence de presse, Centre national de séquençage, juin 1998.

GENOPOLE®

« Genopole® représente une chance extraordinaire pour Évry, dont il peut contribuer à faire une ville de renommée et de rayonnement internationaux et, plus largement encore, pour tout le département de l'Essonne qui ne saurait manquer de bénéficier de la dynamique créée par ce projet. »

Pierre Mutz, préfet de l'Essonne, juin 1998

« Les connaissances en génétique vont révolutionner la médecine, l'agriculture et l'élevage du XXI^e siècle. Les biotechnologies sont un enjeu majeur pour le siècle qui vient, et Évry et l'Essonne peuvent devenir demain la ville et le département où seront conçus les médicaments du futur. »

Michel Berson, président du Conseil général de l'Essonne, juin 1998

« C'est un "plus" que les entrepreneurs vont trouver en Essonne, un "plus" qui va compter dans le domaine sensible et si concurrentiel dont il est question aujourd'hui : la génétique. »

Jean-Paul Chaudron, président de la Chambre de commerce et d'industrie de l'Essonne, juin 1998

« Un chercheur-créeur d'entreprise est quelqu'un de très anxieux, il vit une aventure à laquelle il n'est pas habitué. Ce qui m'a motivé pour venir à Genopole®, c'est de chercher à éliminer les points de blocages qui font qu'un chercheur hésite à créer son entreprise. »

Pierre Tambourin, directeur général de Genopole®, 2003

TIRÉS À PART

F. Dupuy-Maury