



Point de vue

Les collections de matériel biologique : un patrimoine scientifique pour la recherche et la référence

I. Iteman, Afssa, Direction scientifique, Maisons-Alfort (France)

Iteman I. (2010). Les collections de matériel biologique, un patrimoine scientifique pour la recherche et la référence, EuroReference, n° 3, ER03-10P01. <http://www.afssa.fr/euroreference/numero3/PN2001.htm>



Les collections de matériel biologique sont des objets retraçant l'histoire des sciences et des Hommes. Leur valorisation au travers de travaux scientifiques est une source indispensable d'acquisition de nouvelles connaissances pour appréhender de nombreux phénomènes biologiques.

Collectionneur compulsif, le scientifique a souvent un besoin maniaque de conserver toutes les souches, isolats ou échantillons pouvant être l'objet de travaux futurs. Les avancées scientifiques ont donné raison à ces chercheurs puisque la connaissance sur l'histoire évolutive et la circulation de nombreux pathogènes, tout comme la compréhension des liens épidémiologiques n'a pu progresser que grâce à l'accès à un matériel biologique de qualité.

Avec l'avènement des méthodes haut-débit, l'étude systématique des micro-organismes et de leurs applications dans les domaines de la médecine, de l'agronomie, de l'industrie, des sciences fondamentales et appliquées et de l'environnement s'est amplifiée, nécessitant l'accès à des larges collections historiques de micro-organismes parfaitement identifiés.

Les missions des collections ne se limitent pas à conserver un patrimoine, mais aussi, à enrichir sa diversité et sa représentativité, le préserver de manière durable et sans altération, y associer les informations d'intérêt et enfin le mettre à disposition de la communauté scientifique et des industriels. De plus, la caractérisation de plus en plus extensive du matériel biologique procure une masse d'informations qu'il faut stocker, organiser et être capable d'échanger.

Les collections internationales sont également les dépositaires des souches lors de la description nouvelle d'un genre ou espèce, ou lorsqu'elles sont l'objet de brevet (traité de Budapest, 1977). La démarche des collections participe à la gestion des ressources génétiques sur le long terme et à la préservation de la biodiversité spatio-temporelle. Année internationale de la biodiversité, 2010 devrait augurer d'un élan de questionnements et de propositions sur la préservation de la diversité génétique et biologique qu'elle soit d'origine animale, végétale ou microbiologique.

Disposer d'une collection de matériel biologique, un avantage stratégique

Outre les collections ouvertes internationales, les laboratoires acquièrent au cours de leurs travaux de recherche ou de référence un matériel biologique souvent exceptionnel par sa représentativité et sa rareté. Petits trésors au fond de congélateurs, ce matériel confère aux équipes qui le détiennent une position stratégique. Qu'il s'agisse de défendre sa position dans une concurrence scientifique de plus en plus acérée ou d'apporter des données indispensables en cas de crise sanitaire, la possibilité de disposer sans délai de matériel biologique de référence confère un avantage notable. En effet, beaucoup d'études s'initient grâce à l'accès à un matériel biologique

qu'il s'agisse de développement de méthodes de détection, de diagnostic, d'études portant sur l'histoire évolutive de pathogènes ou d'identification d'agents infectieux émergents. Ces collections dites fermées se tournent vers la communauté scientifique avec le partage de bases de données et parfois d'outils bio-informatiques associés. Ces initiatives sont un outil de valorisation important permettant de promouvoir des stratégies de typage, de nouvelles approches méthodologiques et d'initier des collaborations.

Le patrimoine biologique est aussi un apport de financements important dans un environnement très concurrentiel. En effet, les entreprises de biotechnologie, les industries pharmaceutiques ou agro-alimentaires, recherchent des partenaires pouvant apporter une expertise associée à des banques de matériel biologique dont la qualité et la caractérisation satisfont leurs besoins.

Propriété intellectuelle et valorisation du matériel biologique

En droit français, les ressources génétiques n'ont pas de statut en tant que telles. Une ressource génétique est un bien à la fois matériel et immatériel qui résulte de la combinaison d'une information génétique et de l'échantillon dont elle est issue. Elle est parfois le résultat d'une innovation humaine et est alors susceptible d'être protégée, pendant une durée limitée, par des droits de propriété intellectuelle (par exemple un certificat d'obtention végétale pour les variétés végétales, un brevet pour les micro-organismes).

Par contre, une ressource notoirement connue ne peut plus faire l'objet d'une propriété intellectuelle. Cependant, le droit ne définit pas pour autant si cette ressource connue procède d'une propriété privée ou du domaine public (propriété de l'État ou d'une collectivité territoriale), ce qui reste très problématique pour les scientifiques en particulier dans le cadre des missions de référence. Ceci est d'autant plus crucial que les droits de propriété intellectuelle ayant des retombées particulièrement importantes dans le cadre de l'utilisation du patrimoine biologique, il est essentiel de protéger l'activité inventive pour avoir un retour sur les investissements importants engagés par les structures de recherche. De plus, le brevet est un moyen de porter à la connaissance de la communauté scientifique une innovation en protégeant les intérêts des laboratoires.

Dans le cas où le matériel biologique n'est pas brevetable, il reste essentiel de s'assurer lors de la distribution du matériel biologique, du respect de l'usage de ce matériel en concluant un contrat (Material Transfer Agreement ou MTA) avec le demandeur.



Point de vue

Quelques exemples

Les travaux conduits par Hughes et Datta dans les années 1980 sur la collection d'entérobactéries isolées entre 1917 (ère pré-antibiotique) et 1954 par E. G. Murray, médecin militaire anglais, ont montré que ces souches ne possédaient aucun gène de résistance aux antibiotiques. Les auteurs ont donc démontré que c'est l'acquisition de nouveaux gènes sur leurs plasmides et non la diffusion d'un plasmide rare portant un gène de résistance qui est à l'origine de la propagation des résistances au sein des entérobactéries (Datta et Hughes, 1983; Hughes et Datta, 1983). Le risque bioterroriste illustré en 2001 aux États-Unis avec l'anthrax a montré la nécessité de pouvoir tracer l'origine d'une épidémie ou d'un acte de bioterrorisme impliquant l'usage d'un agent pathogène. L'arsenal permettant d'identifier de manière très précise l'origine d'une souche bactérienne ou virale repose sur une ou plusieurs approches moléculaires associées à une base de données des résultats pour des souches historiques et contemporaines. Mais c'est aussi l'histoire de l'humanité qui s'inscrit dans les collections de micro-organismes. Une étude publiée en 2009 dans Plos ONE suit la migration des Hommes et de leur bétail lors de la colonisation du continent nord américain il y a environ 13 000 ans, au travers de l'histoire évolutive des souches de *Bacillus anthracis* provenant de 285 pays (Kenefic *et al.*, 2009).

Enfin, la compréhension de l'évolution génétique, de l'adaptation à leur hôte des virus et de leur expansion, repose sur l'analyse d'un grand nombre de séquences génomiques partielles ou complètes issues de collections de virus. Holmes et coll. ont décrit dans une publication récente, la dynamique évolutive du circovirus 2 (PCV2), l'un des pathogènes émergents du porc. Le virus PCV2, agent de la maladie de l'amaigrissement du porcelet, hautement infectieux en élevage, est responsable de pertes économiques importantes. Identifié initialement au Canada en 1991, PCV2 a provoqué la première épizootie à la fin des années 1990, puis le virus a été décrit dans toutes les régions du monde pratiquant l'élevage industriel du porc. Cependant, des études rétrospectives sur échantillons biologiques (tissus, sérums) ont montré que le virus circulait au moins depuis 1969. L'analyse de génome ou gènes de plus de 100 souches (1980-2007) provenant de 13 pays et appartenant aux 2 génotypes a et b, a permis de reconstruire l'histoire évolutive de ce pathogène. Les deux génotypes du virus PCV2 auraient émergé simultanément d'un ancêtre commun probablement d'origine aviaire, il y a environ 100 ans. Le schéma de distribution géographique du virus PCV2 se superpose à celui des mouvements des animaux dans le cadre des marchés internationaux, expliquant sa dispersion extrêmement rapide dans le monde. De plus, les auteurs font l'hypothèse d'une émergence rapide grâce à un taux de substitution pour le PCV2 le plus élevé décrit pour un virus à ADN double brin (Firth *et al.*, 2009).

Préservation du patrimoine biologique, contexte international et national

La prise en compte au niveau international du besoin de préserver la biodiversité n'a cessé de croître se traduisant par des négociations internationales et des évolutions juridiques. En 1999, l'OCDE (Organisation de coopération et de développement économiques) a fait le constat de l'investissement fait pour la préservation du patrimoine biologique par de nombreux États et du potentiel économique lié à l'exploitation du matériel biologique détenu. En effet, cette matière première est la base des travaux de recherche conduisant à des progrès majeurs en santé humaine et vétérinaire et dans les applications biotechnologiques.

Une réflexion internationale a été initiée afin d'examiner les conditions nécessaires au soutien des collections nationales et la proposition de créer des Centres de ressources biologiques (CRB) a été soutenue.

Ces structures dédiées à la conservation et au partage de la diversité génétique et biologique ont alors vu le jour au début des années 2000 avec une labellisation au plan national et une volonté de coordination au niveau international. Ce sont des centres ayant des standards élevés de qualité et d'expertise et dédiés à la conservation d'une très grande diversité de matériel biologique (micro-organismes, végétaux, lignées cellulaires, acides nucléiques, tissus, fluides biologiques...) (OCDE, 2007). Parmi les démarches européennes, le projet EMbaRC débuté en 2009 (*European Consortium of Microbial Resource Centres*) est la première initiative visant à établir un réseau pérenne de centres de ressources microbiologiques européens. Le périmètre d'action du programme EMbaRC s'étend au-delà des grandes collections européennes puisqu'il a également pour objectif de sauvegarder un patrimoine biologique rare issu des collections fermées.

En France, le ministère chargé de la Recherche s'appuie depuis 2001, sur un comité consultatif des ressources biologiques associant des membres issus de 15 institutions françaises. Parmi les missions du comité, figureraient la constitution d'un réseau national de CRB et la rédaction de la charte déontologique de fonctionnement des CRB.

Concernant les micro-organismes responsables de maladies affectant l'Homme, l'Institut Pasteur s'est inscrit en 2001 dans une démarche de constitution d'un CRB (CRBIP) qui a intégré de nombreuses collections présentes au sein des centres nationaux de référence français. Ces collections de bactéries et de virus n'étaient jusque-là pas disponibles pour la recherche et l'industrie. Le CRBIP détient plus de 20 000 micro-organismes, dont la plus vieille souche bactérienne conservée au monde, isolée en 1892.

Cette démarche de partage et de valorisation doit être un sujet de réflexion pour les laboratoires de référence œuvrant dans les domaines de la santé animale et de la sécurité sanitaire des aliments. Les acteurs publics doivent être moteurs dans la constitution de centres mettant en commun un matériel biologique de référence parfaitement caractérisé, mis à la disposition des scientifiques pour une plus grande réactivité en cas de crise sanitaire. La constitution d'un patrimoine centralisé dans une structure labellisée assure également la pérennité des collections qui, faute de moyens ou d'expertise, peuvent être perdues dans les organismes de recherche.

Références bibliographiques

- Datta N, Hughes VM. 1983. Plasmids of the same Inc groups in Enterobacteria before and after the medical use of antibiotics. *Nature*, 306, 616-617.
- Firth C, Charleston MA, Duffy S, Shapiro B, Holmes EC. 2009. Insights into the Evolutionary History of an Emerging Livestock Pathogen: Porcine Circovirus 2. *Journal of Virology*, 83, 12813-12821.
- Hughes VM, Datta N. 1983. Conjugative plasmids in bacteria of the 'pre-antibiotic' era. *Nature*, 302, 725-726.
- Kenefic LJ, Pearson T, Okinaka RT, Schupp JM, Wagner DM, Hoffmaster AR, Trim CB, Chung WK, Beaudry JA, Jiang L, Gajer P, Foster JT, Mead JI, Ravel J, Keim P. 2009. Pre-Columbian Origins for North American Anthrax. *PLoS ONE*, 4(3): e4813. doi:10.1371/journal.pone.0004813.
- OCDE. 2007. Lignes directrices de l'OCDE relatives aux pratiques exemplaires concernant les Centres de Ressources Biologiques [consulté le 30 mars 2010] <http://www.pasteur.fr/ip/portal/action/WebdriveActionEvent/oid/01s-00000q-01r>
- Organisation mondiale de la propriété intellectuelle. Traité de Budapest sur la reconnaissance internationale du dépôt des micro-organismes aux fins de la procédure en matière de brevets [consulté le 30 mars 2010] <http://www.wipo.int/treaties/fr/registration/budapest/>