

Chroniques génomiques

Après Venter, Watson...

Bertrand Jordan



La séquence complète de l'ADN de Jim Watson, déjà disponible depuis quelques mois sur Internet, vient de faire l'objet d'une publication dans *Nature* [1]. Deuxième séquence intégrale d'un individu après celle de Craig Venter [2, 3], elle apporte des indications intéressantes à la fois par la manière dont elle a été obtenue et par les informations fournies.

Au niveau technique, il s'agit de la première séquence humaine intégralement lue grâce à l'une des nouvelles machines, en l'occurrence le *Genome Sequencer FLX* de l'entreprise 454 qui fait maintenant partie de *Roche Diagnostics*. Rappelons rapidement les trois systèmes actuellement sur le marché : en plus de celui-ci, la machine *Solexa* commercialisée par *Illumina* à déjà plus de deux cents exemplaires, et le système *SOLiD* d'*Applied Biosystems* qui est, lui, d'introduction plus récente. Ces appareils diffèrent dans leur principe et dans leurs résultats, notamment en ce qui concerne la longueur des segments lus : 200 nucléotides pour 454, 30 à 40 pour les deux autres. Cependant, ils sont tous capables de produire au moins une gigabase (un milliard de bases) de séquence brute par expérience, à un coût très inférieur à la classique méthode de Sanger. L'ensemble du travail, réalisé début 2007, a pris trois ou quatre mois et a coûté environ un million d'euros – on n'en est pas encore au « génome à 1 000 dollars », mais le coût est déjà inférieur au millième de celui de la première séquence publiée en 2003¹. Certes, ce résultat repose sur l'existence d'une séquence de référence, qui permet d'aligner les cent millions de lectures individuelles (*reads*) effectuées afin d'atteindre une redondance proche de dix – il n'en représente pas moins une étape importante.

¹ Évalué à trois milliards de dollars ; le coût estimé de la séquence de Venter est d'environ 100 millions de dollars.



Marseille-Nice Génopole,
case 901, Parc Scientifique
de Luminy,
13288 Marseille Cedex 9, France.
brjordan@club-internet.fr

Les résultats rapportés dans cet article (qui a apparemment été retardé en raison d'opinions très divergentes sur l'opportunité de sa publication) vont un peu moins loin que ceux concernant Craig Venter, en ce sens que les deux séquences que renferme ce génome diploïde ne sont pas individualisées : ceci empêche donc de comparer l'ADN paternel de Watson à son ADN maternel. C'est une faiblesse de la technique 454 (absence de continuité à longue distance) qui est en passe d'être dépassée grâce à une méthode dite de *paired reads* qui permet maintenant de lire des séquences dont on sait qu'elles sont séparées de précisément 1 000 (ou 2 000) bases dans le génome. Néanmoins, la comparaison de cette séquence avec la séquence de référence donne nombre d'indications utiles.

Entre Watson et cette dernière (qui, rappelons-le, est un *patchwork* provenant de différents individus au hasard des librairies employées), on constate 3,3 millions de différences ponctuelles – ce qui correspond bien au chiffre généralement annoncé de 0,1 % de divergence entre deux personnes. Plus intéressant, on peut déterminer combien de ces différences tombent à l'intérieur d'exons et modifient la séquence de la protéine (donc sont susceptibles d'avoir un effet physiologique) : un peu plus de dix mille, soit 0,3 %. La comparaison de Venter et de Watson donne une valeur assez comparable, près de huit mille différences portant sur la séquence des protéines. Ce nombre indique que plus d'un tiers des gènes présents chez ces deux individus codent pour des protéines légèrement différentes. Bien entendu, toute différence, même à ce niveau, n'entraîne



À gauche, Jim Watson sur son trône ; à droite, Maynard Olson chevauchant un Yak (allusion aux *yeast artificial chromosomes* dont il fut l'inventeur). Ce dessin provient du livre des résumés du *Genome mapping and sequencing meeting* qui s'est tenu en 1989 à Cold Spring Harbor Laboratory et est dû à James Duffy (© reproduit avec l'autorisation de l'auteur et de Cold Spring Harbor Laboratory Meetings and Courses Programs).

pas forcément un phénotype distinct, car tout n'est pas critique dans une protéine... Outre les différences ponctuelles, on peut repérer plus de deux cents mille insertions et délétions (allant de quelques nucléotides à près de quarante mille) ; ce chiffre est nettement inférieur aux neuf cent mille détectées dans l'ADN de Venter, mais cela est probablement dû aux techniques employées. Seules trois cent cinquante de ces altérations touchent des gènes, ce qui est lié au fait que beaucoup d'entre elles concernent des séquences répétées de type Alu, généralement extragéniques. Enfin, plus d'un million de nucléotides présents chez Watson ne se retrouvent pas dans la séquence de référence, et semblent contenir quelques dizaines de gènes jusque là inconnus chez l'homme...

Que nous apprend cette séquence sur son porteur ? Bien peu de chose, en fait, comme le remarque Maynard Olson dans un commentaire très pertinent [4]. « Si Watson apportait sa séquence à un conseiller en génétique, ce dernier aurait bien peu de choses à discuter »², écrit-il. De fait, quelques allèles prédisposant à diverses affections sont présents, mais à l'état hétérozygote et, comme le dit encore Olson, on ne peut même pas prédire la taille de Watson d'après son ADN puisque le plus informatif des Snip³ affectant la stature joue sur quelques millimètres, alors sa déviation standard (au sein des populations d'origine européenne) est de près de dix centimètres. La médecine personnalisée fondée sur la séquence requiert non seulement la détermination de cette dernière, mais aussi une connaissance précise des rapports génotype/phénotype – connaissance que nous commençons seulement à acquérir de manière systématique. Voilà de quoi refroidir les promoteurs du « Génome personnel » [5] et déprimer le cours des actions de nombreuses entreprises qui se sont créées dans ce secteur très médiatisé... ♦


Watson follows Venter...

RÉFÉRENCES

1. Wheeler DA, Srinivasan M, Egholm M, et al. The complete genome of an individual by massively parallel DNA sequencing. *Nature* 2008 ; 452 : 872-77.
2. Levy S, Sutton G, Ng PC, et al. The diploid genome sequence of an individual human. *PLoS Biol* 2007 ; 5 : e254.
3. Jordan B. Les révélations du « génome diploïde » de Craig Venter. *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 875-6.
4. Olson MV. Dr Watson's base pairs. *Nature* 2008 ; 452 : 819-20.
5. Jordan B. « Génome personnel » : gadget ou révolution ? *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 91-4.

² If Watson took his sequence to a genetic counsellor, there would be little to discuss (voir [4]).

³ Single Nucleotide Polymorphism, SNP ou Snip, polymorphisme de l'ADN portant sur un seul nucléotide.



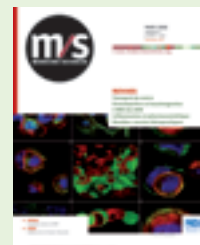
Tarifs d'abonnement M/S - 2008

Abonnez-vous

à Médecine/Sciences

> Grâce à *m/s*, vous vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Bulletin d'abonnement
page 554 dans ce numéro de *m/s*



En 2007, les articles de médecine/sciences ont été évalués grâce au concours des arbitres dont la liste suit :

Daniel **Aberdam**, Carole **Amant**, Jean-Claude **Ameisen**, Isabelle **André-Schmutz**, Fabrizio **Andreelli**, Fabienne **Anjuère**, Florence **Apparilly**, Victor **Appay**, François **Arcand**, Raymond **Ardailou**, Michel **Aubier**, Alain **Aurias**, Chantal **Autexier**, Stephen **Baghdiguian**, Antonio **Bandeira**, Pascale **Barbry**, Francis **Barin**, Robert **Barouki**, Catherine **Barthélémy**, Jean **Bastin**, Laurent **Baud**, Véronique **Baud**, Florence **Bellivier**, Jean **Bénard**, Armand **Bensussan**, Henri **Bergeron**, Françoise **Bernaudin**, Mohammed **Bernoussi**, Jacques **Bertoglio**, Jean-Louis **Bessereau**, Michel **Beylot**, Christine **Bezombes**, Martine **Biard-Piechaczyk**, Marc **Billaud**, Armelle **Biola**, Daniel **Birnbaum**, Odile **Boespflug-Tanguy**, Jean-Jacques **Boffa**, Séverine **Boillée**, Sophie **Bombard**, Geneviève **Bourg-Heckly**, Jean-Marie **Bourre**, Odile **Bronchain**, Pierre **Brousset**, Frédéric **Calon**, Dominique **Campion**, Bruno **Canque**, Michel **Caraël**, Anna **Castro**, Eric **Caumes**, Nadine **Cerf-Bensussan**, Marie-France **Cesbron-Delauw**, Marie-Christine **Chaboissier**, Marc **Chabre**, Martine **Champ**, Nicolas **Chartrel**, Christos **Chatziantoniou**, Nearsasen **Chau**, Frédéric **Checler**, Mounira **Chelbi-Alix**, Hervé **Chneiweiss**, Salem **Chouaib**, Karine **Clément**, Hervé **Coffigny**, Christophe **Combadière**, Laurent **Combettes**, Howard **Cooper**, Gérard **Corthier**, Dominique **Costagiola**, Laure **Coulombel**, Xavier **Coumoul**, Yves **Courtois**, Valérie **Crépel**, Olivier **Cussenot**, Olivier **Cuvillier**, Sébastien **Dalgalarrondo**, Antoine **Danchin**, Luisa **Dandolo**, Olivier **Danos**, Jacques **Dantal**, Jean-Luc **Darlix**, François **Dautry**, Isabelle **de Lamberterie**, Bernard **de Massy**, Gérard **de Pourville**, Geneviève **de Saint-Basile**, Hughes **de Thé**, Michael **de Waard**, Stéphane **Decramer**, Pierre-Antoine **Defossez**, Jean-Paul **Demarez**, Michel **Detilleux**, Marie-Ange **Deugnier**, Didier **Dewailly**, Danielle **Dhouailly**, Joël **Doré**, Hervé **Duclohier**, Jean **Dupouy-Carnet**, François **Durand**, Philippe **Durand**, Jean-Claude **Dussaule**, Alex **Duval**, Claudine **Duvivier**, Alain **Ehrenberg**, Jacques **Epelbaum**, Laurence **Favre**, Loïc **Faye**, Robert **Feil**, Claude **Ferec**, Dominique **Ferrandon**, Pascal **Ferré**, Nicolas **Ferry**, Jean **Feunten**, Béatrice **Flageul**, Roland **Foisner**, Arnaud **Fontanet**, Marc **Foretz**, Véronique **Fournier**, Claire **Francastel**, Micheline **Fromont-Racine**, Thierry **Galli**, Christian **Gautier**, Walter **Gehring**, Pascal **Genschick**, Régis **Giet**, Hélène **Gilgenkrantz**, Simone **Gilgenkrantz**, Eric **Gilson**, Christophe **Ginestier**, Isabelle **Godin**, Philippe **Gosset**, Marianne **Gougerot-Pocidallo**, Bernard **Grandchamp**, Pierre **Gressens**, Christophe **Grosset**, Jean **Gruenberg**, Philippe **Gual**, Christelle **Guégan**, Françoise **Gueritte**, Florian **Guillou**, André **Guillouzo**,

Romain **Guinamard**, René **Habert**, Jacques **Haiech**, Stéphane **Hatem**, Vincent **Haufroid**, Jean-Pierre **Henichart**, Emmanuel **Hirsch**, Yasuo **Hitoyoshi**, Marc **Hommel**, Hubert **Hondermarck**, Ara **Hovanessian**, Alain **Hovnanian**, Louis **Hue**, Bernard **Huet**, Jacques **Izopet**, Vincent **Jarlier**, Jean-Stéphane **Joly**, Bertrand **Jordan**, Jean-Pierre **Julien**, Just **Justesen**, Jean **Kanellopoulos**, Jean-Claude **Kaplan**, Philippe **Kastner**, Saadi **Khochbin**, Benoît **Kornmann**, Véronique **Kruys**, Max **Lafontan**, Christophe **Lamaze**, Amélie **Lansiaux**, Olivier **Lantz**, Yannick **Laperche**, Corinne **Lasmezas**, Odile **Launay**, Bernard **Le Bonniec**, François **Le Naour**, Yvon **Lebranchu**, Sylvain **Lehmann**, François **Lemaire**, Magalie **Lercourtois**, Yves **Lévy**, Domenico **Libri**, Marc **Lombes**, Thierry **Lorca**, Marie-Anne **Loriot**, Olivier **Lortholary**, Sophie **Lotersztajn**, Christopher **Lowe**, Ziad **Mallat**, Xavier **Mariette**, Olivier **Martin**, Jean-Claude **Martinou**, Jacqueline **Marvel**, Olivier **Mathieu**, Jean-Pierre **Mauger**, Alexandre **Mejat**, Joël **Ménard**, Guerrino **Meneguzzi**, Olivier **Micheau**, Jean **Molinier**, Annie **Molla**, Claude **Monneret**, Christel **Moog-Lutz**, François **Moser**, Muriel **Moser**, Anne-Marie **Moulin**, Jean-François **Mouscadet**, Michaela **Müller-Trutwin**, Anne **Negre-Salvayre**, Christian **Néri**, Alain **Nicolas**, Pierre **Nicolas**, Giuseppe **Novelli**, Jean-Noël **Octave**, Brigitte **Onteniente**, Jean-Pierre **Ouhayoun**, Luc **Paillard**, Marc **Pallardy**, Xavier **Paoletti**, Frédéric **Pâques**, Véronique **Paquis**, Jean-François **Pays**, Martine **Peeters**, Patrick **Peretti-Watel**, Jean-François **Peyron**, Jean-Philippe **Pin**, Stanislas **Pol**, Denis **Pompon**, Bernard **Portha**, Catherine **Postic**, Marie-Christine **Pouchelle**, Marie-France **Poupon**, Philippe **Pourquier**, Anne-Catherine **Prats**, Claude **Prigent**, Hervé **Puy**, Luis **Quintana-Murci**, François **Radvanyi**, Fabien **Reyal**, Frédéric **Rieux-Laucat**, Jean-Michel **Rigo**, Benedita **Rocha**, Henri **Rochefort**, Pascale **Romby**, Michel **Ronjat**, Elisabeth **Rouveix**, François **Rouyer**, Pierre **Rustin**, Bernhard **Ryffel**, Jean-Louis **Saffar**, Ali **Saib**, Benoît **Salomon**, Christian **Sardet**, Frédéric **Saudou**, Jean-François **Savouret**, Olivier **Schwartz**, Évelyne **Ségal-Bendirdjian**, Christine **Servet-Delprat**, Dimitrios **Skoufias**, Florence **Solari**, Eric **Solary**, Nathalie **Sol-Foulon**, Pierre **Sonigo**, Vassili **Soumelis**, Alfred **Spira**, Paul **Steels**, Jean-François **Tanti**, Eric **Tartour**, Pascal **Tassy**, Jamal **Tazi**, Jean-Luc **Teillaud**, Henri **Tenembaum**, Charles **Theillet**, Catherine **Thevenot**, François **Tillequin**, Catherine **Tomasetto**, Albert **Tran**, Philippe **Urfalino**, Gisou **Van der Goot**, Marie-Thérèse **Vanier**, Renée **Ventura-Clapier**, Franck **Verrecchia**, Xavier **Vignon**, Corinne **Vigouroux**, Denis **Vivien**, Robert **Weil**, Véronique **Wikto-Sarsat**, Jacques **Young**, Bernard **Zalc**, Monica **Zilbovicius**, Denis **Zmirou**

Que tous ces collègues soient assurés de la reconnaissance de l'équipe de rédaction et des lecteurs de *médecine/sciences*.

La qualité de notre revue leur doit beaucoup.

La Rédaction

Médecine/Sciences est une revue internationale mensuelle francophone d'information dans tous les domaines de la biologie et de la médecine. Elle traite des principales découvertes, des sujets d'actualité, qu'il s'agisse de nouvelles technologies, de progrès thérapeutiques, ou de l'apparition de pathologies nouvelles dans le monde.

En écrivant dans *m/s*, les auteurs voient leurs articles référencés dans PubMed, mais ont, de surcroît, le plaisir de faire partager aux lecteurs, dans leur langue, leur intérêt et parfois leur enthousiasme, pour tel ou tel sujet, en y apportant leur touche d'humour et de culture, surtout dans la partie Forum, où la plus grande liberté d'expression est autorisée.

Toutefois, comme la revue s'adresse à un lectorat très varié de scientifiques confirmés, d'enseignants, d'étudiants et de médecins, elle implique de la part des auteurs de développer leurs sujets, en allant jusqu'au bout des connaissances scientifiques, quelle qu'en soit la difficulté. Cette recommandation est particulièrement dédiée aux Synthèses, qui ont pour ambition de faire le point sur un sujet donné, mais aussi d'adopter un style aussi clair et accessible que possible, quel que soit le niveau technique ou théorique de leur propos, afin d'être intelligible par les non spécialistes.

La rédaction de la revue demande à tout auteur, sollicité ou proposant spontanément un manuscrit, de se conformer à quelques règles qui ne pourront qu'en faciliter l'évaluation et, une fois celui-ci accepté, d'en hâter la publication :

- écarter autant que faire se peut tous les mots anglais et éviter les anglicismes, tant sur le plan du vocabulaire que de la syntaxe ;
- toujours définir les acronymes ;
- rassembler en tableaux, glossaires, les précisions techniques, méthodologiques, les termes peu répandus et les compléments d'information qui surchargeraient le texte ;
- respecter la longueur du manuscrit et le nombre de références ;
- deux à trois références d'articles déjà publiés dans *m/s* seront très appréciées.

Les rubriques de *m/s*

Pour le format et la présentation des articles, *médecine/sciences* propose trois formules.

1. La partie **Revue** présente des **Synthèses** qui font le point sur un sujet par un auteur spécialiste du domaine. Les synthèses véhiculent une pensée, un esprit critique, un message, au-delà du catalogue des faits collectés sur un sujet. Elles doivent permettre une vraie discussion des résultats scientifiques.

Cette partie comporte également des **Dossiers techniques** (exposé d'une technique ou d'un ensemble de techniques susceptible(s) de favoriser le développement de recherches en sciences biomédicales).

2. La partie **Forum** propose des **Faits et Chiffres** dans le domaine de l'épidémiologie, de la démographie, de l'économie de la santé..., et des articles de réflexion, c'est-à-dire, des **Perspectives** et des **Chroniques** sur des sujets faisant l'objet de débats dans la communauté scientifique, ainsi que des revues sur **l'Histoire biomédicale, les Sciences sociales et la santé, la Santé et l'environnement**, entre autres.

3. La partie **Magazine** est le reflet de l'actualité scientifique, faisant état, dans des textes courts, de résul-

tats originaux importants récemment publiés. Elle est constituée soit de **Nouvelles**, spontanées ou sollicitées, soit de **Brèves**, courtes notes de lecture.

Tous les articles de *m/s* sont signés par leurs auteurs

Normes générales de présentation des articles

Textes et tableaux adressés en fichiers Word, PC ou Macintosh (enregistrements en .doc, format PDF exclus) - illustrations en fichiers séparés. Tableaux et illustrations appelés dans le texte.

Illustrations : schémas en format Illustrator ou PowerPoint, photos en format jpeg ou tif. Lorsque nécessaire, l'échelle de l'image doit apparaître dans l'illustration et sa valeur être indiquée dans la légende. Légendes complètes et détaillées des figures et tableaux.

Illustrations numérotées en chiffres arabes (ex : figure 1) et tableaux en chiffres romains (ex : tableau II).

Important : les auteurs sont priés de mentionner tout conflit d'intérêt potentiel concernant l'article soumis à publication dans *m/s*, en particulier de nature financière. Cette information sera gardée confidentielle par la rédaction de *m/s* jusqu'à la publication de l'article.

Les Synthèses

Elles ne peuvent excéder 18 000 caractères (espaces compris, références exclues), 30 références et 3 à 4 illustrations (figures et tableaux), avec un titre en français et en anglais.

Elles doivent être accompagnées d'un texte d'environ 700 caractères destiné à offrir un aperçu rapide du sujet et à susciter l'intérêt du lecteur (chapô) ; celui-ci figurera en caractères gras en tête de l'article. Un résumé en anglais d'environ 1 000 caractères doit être fourni, nécessaire à l'indexation de l'article dans PubMed.

Un encadré « Prise de distance » de 1 000 à 1 500 caractères pourra souligner les implications conceptuelles ou méthodologiques posées par les résultats et les stratégies futures pour les résoudre.

Présentation des références

Appelées dans le texte par leurs numéros entre crochets ([1], [2], [3-5]) et classées par ordre d'apparition dans l'article.

Pour éviter toute redondance, alléger les textes et souligner la dynamique des connaissances, il est recommandé aux auteurs de rechercher et de mentionner les articles parus précédemment dans *médecine/sciences* sur le sujet.

Tous les noms des auteurs sont mentionnés, suivis des initiales de leurs prénoms, jusqu'au nombre de quatre. Au delà, les trois premiers le sont, suivis de *et al.* (en italique).

Pour les articles de revues

Exemple : Sivori S, Falco M, Della Chiesa M, *et al.* CpG and double-stranded RNA trigger human NK cells by Toll-like receptors: induction of cytokine release and cytotoxicity against tumors and dendritic cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 10116-21.

Pour les articles d'ouvrages

Exemple : Ménard D, Beaulieu JF, Boudreau F, *et al.* Gastrointestinal tract. In : Unsicker K, Kriegstein K, eds. *Cell signaling and growth factors*. New York: Wiley, 2005: 755-90.

Pour les ouvrages

Exemple : Kupiec JJ, Sonigo P. *Ni Dieu ni gène*. Paris : Seuil, 2004 : 230 p.

Les Nouvelles

6 000 caractères au maximum (espaces compris, références exclues), 10 références au plus et 1 à 2 figures. Un titre en français et en anglais.

Présentation des références identique à celle des Synthèses (voir plus haut).

Les Brèves

2 000 caractères au maximum (espaces compris).

Exemple de référence : Chneiweiss H, *et al.* *Med Sci (Paris)* 2002 ; 18 : 1065-75.

Tous les articles doivent être accompagnés des **coordonnées** de tous les auteurs : • nom et prénom, • institution, • adresse professionnelle, • téléphone, télécopie et courriel.

Contacts :

Rédaction Paris : contact@medecinesciences.org

Rédaction Québec : medecine.sciences@bellnet.ca

SOUMISSION ÉLECTRONIQUE MÉDECINE/SCIENCES

Médecine/Sciences est dotée d'une gestion éditoriale automatisée, via le système informatique Fontisworks (<http://msc.fontismedia.com>). **Tous les manuscrits, Éditoriaux, Synthèses, Brèves, Nouvelles, Forum, doivent être soumis par voie électronique, et nos experts devront également soumettre leur évaluation par voie électronique.**

La marche à suivre est très simple : le nouvel utilisateur accède à la page d'accueil du site de soumission en ligne de *Médecine/Sciences* à l'adresse suivante : <http://msc.fontismedia.com> et clique sur le bouton « accès auteur » (ou « accès expert ») dans la liste de liens figurant sur l'écran qui s'affiche. Si l'utilisateur est un auteur, il sera d'abord invité à créer son compte en s'enregistrant. Il recevra un mail de confirmation contenant son mot de passe. L'enregistrement ne s'effectue qu'une seule fois, lors de la toute première utilisation. À chaque connexion suivante, il suffit de cliquer directement sur « auteur » pour s'identifier, saisir le nom d'utilisateur (mail) et le mot de passe pour entrer dans le système. Une fois dans le système, l'auteur souhaitant soumettre un manuscrit suit le cheminement indiqué pour saisir les différentes informations afférant à la soumission, ainsi que pour télécharger les fichiers de son manuscrit.

Les experts, eux, seront d'abord sollicités par mail, et devront, lors d'une première étape, accepter ou refuser l'expertise en entrant dans le système via « l'accès expert », en indiquant l'identifiant (adresse e-mail) et le numéro du manuscrit (msc + N°) qui leur aura été indiqué dans le mail de sollicitation. Puis, comme précédemment, suivre les informations pour télécharger le manuscrit à évaluer, puis, dans un second temps, déposer leur expertise. Tous les documents nécessaires à la soumission en ligne sont accessibles sur la page de garde du site *M/S* de Fontismedia.

Les auteurs qui ne pourraient pas soumettre leur manuscrit via Fontismedia auront la possibilité de le soumettre par e-mail au secrétariat de *Médecine/Sciences* : secretariat@medecinesciences.org

Toute information complémentaire et toute aide pourront être apportées par le secrétariat de *M/S* (secretariat@medecinesciences.org) (Tél : 01 55 64 13 93).