

# Génétique

## De la génomique à l'épigénétique

*Des décennies de séquençage et de dissection du génome humain ont confirmé que les causes réelles des problèmes de santé sont environnementales, écologiques et sociales.*

*Ce ne sont pas les messages génétiques qui sont codés dans l'ADN génomique, mais bien des modifications épigénétiques induites par l'environnement, qui déterminent de façon magistrale le bien-être et la santé des individus et des populations. Par le [Dr. Mae-Wan Ho](#).*

Communiqué de Presse de l'ISIS en date du 19/01/09

Une [version entièrement référencée](#) de cet article, intitulé *From Genomics to Epigenomics*, est accessible par les membres de l'ISIS sur le site suivant : [www.isis.org.uk/fromGenomicsToEpigenomics.php](http://www.isis.org.uk/fromGenomicsToEpigenomics.php) . [Détails ici](#)

Une version électronique du rapport complet peut être téléchargé à partir du magasin en ligne ISIS. [Télécharger maintenant](#)



### Le projet du génome humain n'est pas parvenu à tenir ses promesses

Certains d'entre nous avaient prédit que les 3 milliards de dollars du projet de séquençage du génome humain et les autres qui ne parviendraient pas à tenir leurs promesses extravagantes [1, 2] ] ([Genetic Engineering Dream or Nightmare](#), ISIS publication; [Human Genome -The Biggest Sellout.in Human History](#), ISIS Report). Nous avons vu juste et nous avons raison [3] ([Why Genomics Won't Deliver](#), SiS 26).

Le **projet du génome humain** a été suivi du **projet HapMap**, un partenariat public-privé, sous forme d'un consortium de recherche scientifique dédié à des travaux de recherche sur des variants génétiques qui prédisposent les gens à des maladies comme le cancer, la maladie d'Alzheimer et les maladies cardiovasculaires.

Le projet HapMap a été lancé à Washington en 2002 [4], impliquant des scientifiques et des organismes de financement en provenance du Japon, du Royaume-Uni, du Canada, de Chine, du Nigeria et des États-Unis. Il en coûterait 100 millions de \$ US et il durerait trois ans. Francis Collins, qui a dirigé le projet du génome humain et qui est maintenant directeur de l'*US National Human Genome Research Institute (NHGRI)*, a déclaré: "*Le HapMap constituera un outil puissant pour nous aider à faire le prochain pas de géant vers la compréhension de la contribution fondamentale que les gènes apportent à des maladies comme le cancer, le diabète et les maladies mentales*".

Des entreprises comme Illumina et Affymetrix ont développé des puces génétiques pour l'analyse du génome humain. Des médecins statisticiens ont conçu une étude associative pour le génome entier, une méthode robuste pour découvrir les «véritables» gènes responsables de maladies et pour éviter les nombreux faux positifs qui ont empoisonné ce terrain de recherche [5].

En 2006, Elias Zerhouni, directeur de l'*US National Institutes for Health* prédit que: "*des soins de santé globale, fondés sur la **génomique**, deviendront la norme, avec une médecine préventive individualisée et un dépistage précoce des maladies*" [6]. Un an plus tard, AmpliChip a annoncé la nouvelle ère de la pharmacogénomique dans le monde entier, puisque son test pour le gène de cytochrome P450 peut aider les fournisseurs de médicaments à prescrire les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine, pour le traitement des adultes souffrant de dépression [7]. L'ère de la "**médecine génomique**" est-elle ou non arrivée [8] ?

## Et le projet '1000 Génomes' vint à la rescousse

La réalité qui se cache derrière ce battage médiatique est d'une tout autre nature. L'absence de progrès est tel qu'en Janvier 2008, le '**Projet 1000 Genomes**' a été annoncé [8], son but était de séquencer d'au moins '1 000 génomes' humains et d'étudier en particulier, de nouveau, les sensibilités génétiques aux maladies communes "*à une résolution inégalée par les ressources actuelles*". Certaines des grandes organisations du projet HapMap se sont engagées à soutenir le nouveau projet: l'Institut de génomique de Beijing, à Shenzhen, en Chine, le *Wellcome Trust Sanger Institute* à Cambridge, au Royaume-Uni et le NHGRI. Trois compagnies américaines de séquençage ont rejoint le consortium en Juin 2008: '*454 Life Sciences*', une société du groupe Roche à Branford, dans le Connecticut, *Applied Biosystems*, une entreprise du groupe *Applied Corp*, de Foster City, en Californie et *Illumina Inc*, de San Diego, en Californie.

Les génomes de deux êtres humains donnés ont plus de 99 pour cent de similitudes. Il est à espérer que la petite fraction de matériel génétique, qui varie entre les personnes, détient de précieux indices quant à des différences de sensibilité à des maladies, à la réponse aux médicaments et à la sensibilité aux facteurs environnementaux.

Le projet '1000 Génomes' vise à s'appuyer sur le catalogue complet du projet HapMap, qui donne les variations génétiques des êtres humains, organisées en blocs appelés haplotypes. Le catalogue HapMap a jeté les bases de la récente [8] "*explosion des études associatives du génome entier, qui ont identifié plus de 130 variantes génétiques liées à un large éventail de maladies, y compris le diabète de type 2, une maladie coronarienne,*

*une affection de la prostate et les cancers du sein, l'arthrite rhumatoïde, une maladie inflammatoire de l'intestin et un certain nombre de maladies mentales."*

Toutefois, le 'catalogue génétique' HapMap identifie uniquement des variantes génétiques présentes à une fréquence de 5 pour cent ou plus, tandis que le catalogue du projet '1000 Genomes' fournira beaucoup plus de détails sur le génome humain et permettra d'identifier les variantes présentes à une fréquence de 1 pour cent dans la plupart du génome, et à 0,5 pour cent ou moins à l'intérieur des gènes. Francis Collins a déclaré que c'était comme de construire des télescopes plus grands; *« les résultats du projet 'Genomes 1000' nous donneront une plus grande résolution pour que nous considérions notre propre code génétique. Nous serons en mesure de voir plus clairement que par le passé et cela sera important pour la compréhension des contributions de la génétique à la santé et aux maladies »*. Le projet est estimé à environ 60 millions de dollars états-unis.

En Juin 2008, le projet '1000 Genomes' avait généré de telles énormes quantités de données que l'information est en train de mettre à l'épreuve la capacité actuelle des bases de données de la recherche publique. Mais l'information n'est pas le savoir; les séquences génomiques nous disent presque sur les sensibilités aux maladies.

### **La "médecine génomique" : a-t-elle jamais existé ?**

En Septembre 2008, David B. Goldstein, à l'Université Duke, un généticien chef de file de la jeune génération, connu en partie pour ses recherches sur les origines génétiques des Juifs, a déclaré que le but de cerner les gènes de sensibilités aux maladies ne fonctionne pas.

*« Il n'y a absolument aucun doute dans l'ensemble pour qui concerne l'espoir de disposer d'une médecine personnalisée, l'actualité a été à peu près aussi sombre qu'elle pouvait l'être »*, a-t-il dit au *New York Times* [5]. Le **projet HapMap** et d'autres techniques mises au point pour donner un sens au génome humain a été un «tour de force», mais ils n'ont produit qu'une poignée de gènes qui représentent très peu dans l'explication de la prédisposition génétique aux maladies: la schizophrénie et le trouble bipolaire, presque rien, pour le diabète de type 2, 20 variantes qui n'expliquent que de 2 à 3 pour cent d'un regroupement familial, etc...

La raison de ce résultat décevant, à son avis, est que la sélection naturelle a été beaucoup plus efficace pour éliminer les variantes qui sont la cause de pathologies, et plus que les gens ne le pensaient, de sorte que ces variantes sont rares. Il faudrait des études de très grande ampleur et très coûteuses, ainsi que des centaines de patients dans les différents pays, pour trouver des variantes se rapportant aux maladies : de si rares variantes sont tout simplement hors de notre portée.

*« C'est une chose étonnante », a déclaré Goldstein, « que nous ayons mis à jour le génome humain, que nous puissions regarder complètement l'ensemble de variants génétiques et pour trouver quoi ? Presque rien. Tout ceci est à peine croyable »*.

Goldstein n'est pas le seul dans cette sombre évaluation de la génomique. Des inquiétudes ont été exprimées pendant plusieurs années, sur les tests génétiques disponibles dans le commerce et proposés aux consommateurs, en particulier pour le «profilage génomique prédictif» avec des variantes dans différentes combinaisons de gènes pour les risques de maladies telles que le cancer du poumon, le diabète de type 2 ou les maladies cardio-vasculaires, qui sont censées donner aux gens des recommandations personnalisées portant sur la nutrition et d'autres style de vie se rapportant à une bonne santé.

Récemment, des chercheurs de l'établissement *MC Erasmus University Medical Center* de Rotterdam aux Pays-Bas, ont évalué de façon critique ces **profilages génomiques** qui sont maintenant offerts en ligne [par Internet] par au moins sept entreprises et qui, proposent de tester 56 variantes de gènes. Pour 24 de ces gènes, il n'y avait pas d'études disponibles qui montrent que le profil était utilisable dans la population générale. Pour le reste, des variantes de 25 gènes ont seulement montré des associations significatives avec des risques pour 28 maladies, mais les associations ont été généralement modestes, et beaucoup d'associations concernent des maladies qui ne sont pas liées à la condition pour laquelle le profil était destiné [10].

Très certainement, ces associations faibles *ne signifient pas* que les personnes présentant des variantes à «haut» risque vont très certainement développer la maladie, ni que des personnes portant des variantes à «faible» risque, doivent s'autoriser à adopter des modes de vie malsains, en toute impunité. Comme l'a commenté un critique [11], les informations génétiques fournies par ces accès directs à la génomique auprès des consommateurs sont « *presque toutes, à des degrés divers, inexactes, trompeuses ou tout simplement inutiles* ».

Les véritables raisons de l'échec des profils génomiques, cependant, ne sont pas dues un manque de données, ou au fait que la sélection naturelle ait été si efficace dans l'élimination des variantes délétères. C'est bien le projet de la génomique lui-même qui était erroné.

## De la génétique à l'épigénétique

Des opinions critiques ont été formulées contre les projets de la génomique au sein de la communauté scientifique depuis 2003, et il est apparu peu après évident : on sait pourquoi les séquences du génome ne peuvent nous dire que peu de choses sur les sensibilités aux maladies et encore beaucoup moins sur la manière de faire des bébés. C'est essentiellement parce que le génome est fluide et dynamique, impossible à cerner ; les actions se déroulent majoritairement dans des parties «cachées» du génome qui ne codent pas pour des protéines, en particulier dans les processus *épigénétiques* en réponse à l'environnement [3].

Même les séquences de gènes classiques qui ne représentent que 1,5 pour cent du génome sont loin d'être simples, comme l'ont révélé les résultats du projet ENCODE (*Encyclopedia of DNA elements*), organisés par le NHGRI, et publiés en Juillet 2007 [12]. ENCODE est un consortium de 35 groupes de recherche qui passèrent au peigne fin 1

pour cent du génome humain pour savoir exactement comment les gènes fonctionnent et qui fut amené à faire des constats très surprenants..

Comme l'a écrit Patrick Barry à propos des résultats de ENCODE dans la revue *Science News* [13]: «*il s'avère que les gènes sont fragmentés, liés à d'autres gènes et dispersés sur l'ensemble du génome* ».

En effet, dans les génomes des êtres humains et d'autres espèces de mammifères, les séquences codantes se trouvent en bits (exons) séparés par des introns non codants ; et des exons qui contribuent à la biosynthèse d'une seule protéine peuvent se situer dans différentes parties du génome. Les séquences de codage de protéines différentes se chevauchent souvent. Les signaux de régulation sont également dispersés en amont, en aval, au sein de la séquence codante ou dans une autre région éloignée du génome [14] (voir [GM is Dangerous and Futile](#), *SiS* 40).

Le répertoire potentiel des protéines qui peuvent être biosynthétisées par la combinaison de différents exons est peut-être un million de fois plus grand que le nombre officiel d'environ 20.000 gènes qui ont été identifiés dans le génome humain. *Les exons qui sont mis en œuvre, pour faire des protéines, dépendent entièrement des contextes environnementaux.*

Les séquences d'ADN du génome sont vraiment très peu déterminantes dans tout cela ; ce sont véritablement les expériences individuelles vécues dans notre environnement qui vont déterminer majoritairement la forme de notre propre santé, ainsi que la santé de nos enfants et, éventuellement, la santé de la progéniture de nos descendants.

## **L'hérédité épigénétique n'est pas due à l'ADN génomique**

La nouvelle discipline de l'épigénétique est l'étude de la génétique de l'hérédité "extérieure", c'est-à-dire pas seulement dépendante de l'ADN du génome. Cette définition est la meilleure que je puisse imaginer, qui couvre tous les exemples décrits à ce jour dans cette série d'articles [15] ] ([Epigenetics and Beyond](#) series, *SiS* 41).

L'épigénétique révèle comment les protéines distinctes et différentes sont assemblées à partir d'exons séparés ; comment certains gènes sont marqués pour être exprimés ou non, en fonction du contexte environnemental ; comment les messages sont transcrits sont modifiés et même recodés dans le génome : toutes situations qui auraient été impensables pour beaucoup de gens il y a quelques années.

Ces résultats violent les principes fondamentaux de l'hérédité, c'est-à-dire, le déterminisme génétique, qui a dominé la biologie pendant une certaine d'années: la ferme conviction que l'environnement ne peut pas influencer directement sur les gènes et que les caractères acquis au cours de la durée de la vie ne peuvent pas être hérités.

L'épigénétique a mis un terme au déterminisme génétique [*sensu stricto*], mais ne soutient pas non plus la notion d'un déterminisme d'origine environnementale. La marque de l'hérédité épigénétique est son dynamisme et sa plasticité. Bien que l'influence épigénétique de l'environnement puisse persister pendant des périodes

variables, et peut être se trouver transmise entre les générations, elle peut aussi être inversée, ou être modifiée en changeant les conditions de l'environnement d'une manière appropriée [16] (voir [Caring Mothers Strike Fatal Blow against Genetic Determinism](#), *SiS* 41).

## **L'épigénétique génère ses propres bases de données, au-delà de toutes les autres bases de données antérieures qui existent déjà**

Face à la complexité moléculaire qui est apparue peu après que le génome humain ait été séquencé, la 'biologie des systèmes' a été inventée dans les institutions universitaires et académiques afin de conserver toute une série de bases de données 'bio-informatiques' qui se terminent toutes par le suffixe «-omes»: 'transcriptome', pour tous les ARN transcrits, dont la grande majorité ne codent pas pour des protéines; 'protéomique', pour toutes les protéines traduites et 'métabolome' pour tous les métabolites biosynthétisés par des réactions chimiques dans le corps des êtres vivants, avec le vain espoir que le vrai sens de la vie pourrait apparaître à partir de ce déluge de données [17] ] ([No System in Systems Biology](#), *SiS* 21).

Maintenant, après presque cinq années de recul, l'épigénomique se bouscule pour que ses propres bases de données se retrouvent en tête de toutes les autres bases de données. Le projet pilote de l'épigénome humain a commencé avec un consortium qui comprend le *Wellcome Trust Sanger Institute* en Grande-Bretagne, *Epigenomics AG*, une société de biotechnologie transatlantique qui a son siège à Berlin, en Allemagne, et le Centre National de Génotypage, un institut de recherche du gouvernement français [18] . Il vise à identifier les positions de méthylation variable de l'ADN (*MVPs*) dans le génome humain. La méthylation de l'ADN n'est que l'un des mécanisme, parmi des dizaines d'autres mécanismes épigénétiques, qui modifie l'expression des gènes ou des messages génétiques dans les cellules et les tissus.

L'épigénome est en perpétuel changement d'état, une entité toujours en évolution ; il y a potentiellement autant d'épigénomes que de cellules ou de tissus à l'intérieur d'un seul organisme vivant, en fonction des contextes micro-environnementaux. En effet, les jumeaux monozygotes (génétiquement identiques) ne font pas toujours preuve de la même sensibilité aux maladies et il a été signalé que les jeunes jumeaux ont une méthylation de l'ADN similaire alors que les jumeaux âgés diffèrent considérablement, à la fois dans les modèles et dans l'intensité de la méthylation de l'ADN [19], et il en est vraisemblablement de même pour d'autres marqueurs épigénétiques acquis au cours des différentes expériences individuelles de vie de chacun des jumeaux.

L'épigénome des positions de méthylation variable (*MVPs*), considéré seul, n'est pas en état de prédire la sensibilité des maladies comme cela avait été envisagé et promis. Au mieux, l'épigénomique peut suggérer des interventions appropriées en matière d'environnement pour les personnes, après une longue et coûteuse 'description épigénétique' et il n'est pas encore certain que cela soit bien faisable. Même si la capacité des bases de données publiques pouvaient être augmentées pour tenir compte de ces catalogues colossaux [de données], - et tous les scientifiques disponibles devaient être déployés dans l'annotation et l'entretien des bases de données, - cela pourrait

prendre encore plus de temps que l'âge de l'univers pour conduire une recherche approfondie à travers toutes ces informations.

**L'épigénétique confirme que les causes de la mauvaise santé sont essentiellement écologiques et sociales et qu'elles doivent être traitées par des politiques appropriées**

L'épigénétique est une discipline nouvelle et passionnante, mais la dernière chose qu'elle demande est encore davantage d'esprit d'engourdissement pour réaliser les exercices de catalogage des bases de données.

Il est reconnu depuis longtemps que, par contraste avec les effets subtils des gènes de sensibilité, les effets de l'environnement entraînent même de grandes différences génétiques [1].

Par exemple, il a été trouvé que des agents toxiques présents dans l'environnement peuvent brouiller les séquences génomiques et produire de nouvelles transcriptions liées à un éventail de maladies chroniques telles le Syndrome de la guerre du Golfe, le Syndrome de fatigue chronique, les leucémies et les maladies auto-immunes [20] (voir [Health and the Fluid Genome](#) series, *SiS* 19).

Une nouvelle sous-discipline : l'écotoxicologie épigénétique, voir [Epigenetic Toxicology](#) [21] (*SiS* 41), a vu le jour en reconnaissance du fait que des agents toxiques peuvent avoir des effets épigénétiques héréditaires, non seulement sur les individus exposés, mais aussi sur leur progéniture

Je ne peux que répéter ma préoccupation que la mise en garde de la génomique et les autres applications de la bio-informatique des bases de données ne peuvent nous détourner de nous attaquer aux véritables causes des maladies [1-3], **qui sont essentiellement écologiques et sociales, comme toutes les conclusions dans la nouvelle discipline de l'épigénétique nous le disent en termes non équivoques.**

Pour conserver notre génome, et beaucoup plus encore, notre épigénome, en bonne santé, nous avons besoin d'un équilibre de l'écosystème qui soit sans polluants ; nous avons besoin de nous éloigner de la monoculture industrielle et de travailler à une l'agriculture durable qui respecte la biodiversité, [22] ([Food Futures Now \\* Organic \\* Sustainable \\* Fossil Fuel Free](#), ISIS publication).

Une agriculture durable, exempte de produits chimiques, et des productions alimentaires qui soient consommées localement, sont la seule façon de remédier à la fois aux carences en macronutriments et en micronutriments, qui compromettent notre santé physique et mentale, ainsi que notre immunité naturelle contre les maladies infectieuses [23] ([Unraveling AIDS](#), ISIS publication). Nous avons aussi besoin de politiques sociales qui garantissent l'égalité des chances pour tous et qui préviennent les atteintes dues à l'environnement, qui peuvent avoir, nous le savons maintenant, des effets épigénétiques dévastateurs sur plusieurs générations successives [16, 21].

## Définitions et compléments en français

**Épigénétique** : ce terme **épigénétique** définit les modifications transmissibles et réversibles de l'expression des [gènes](#) ne s'accompagnant pas de changements des séquences [nucléotidiques](#). Ce terme qualifie en fait ce qui résulte de modifications de l'ADN (par exemple méthylation des cytosines) ou des protéines liées à l'ADN (par exemple histones). Les changements peuvent se produire spontanément, en réponse à l'environnement, à la présence d'un [allèle](#) particulier, même si celui-ci n'est plus présent dans les descendants.

Ce type de régulation peut cibler l'[ADN](#), l'[ARN](#) ou les [protéines](#) et agir au niveau du [noyau](#) ou du [cytoplasme](#). Les modifications épigénétiques constituent l'un des fondements de la diversité biologique.

L'épigénétique se propose d'étudier les effets qui sont hérités d'une cellule à sa descendante lors de l'[embryogenèse](#), de la [régénération](#) ou du remplacement des cellules, des [tumeurs](#), des cultures de cellules ou de la [réplication](#) d'organismes [unicellulaires](#).

Depuis quelque temps, on observe un intérêt croissant sur le fait que certains caractères épigénétiques hérités pouvaient être transmis lors de la réplication de cellules ([méiose](#)) voire subsister d'une génération à l'autre pour des organismes [multicellulaires](#).

Les phénomènes **épigénétiques** constituent un programme qui déciderait quels [gènes](#) activer ou, a contrario, inhiber. L'environnement influence ces signaux épigénétiques qui peuvent ainsi subir de petits changements. Ces épimutations sont plus fréquentes que les mutations classiques de l'ADN.

Les phénomènes épigénétiques couvrent les paramutations<sup>1</sup>, bookmarking<sup>2</sup>, Imprinting<sup>3</sup>, les mécanismes rendant silencieux un gène<sup>4</sup>, l'[Inactivation du chromosome X](#), l'effet de position<sup>5</sup>, reprogrammation<sup>6</sup>, transvection<sup>7</sup>, l'effet maternel<sup>8</sup> (l'effet paternel est plus rare car le [sperme](#) est un vecteur moins important de matériel non nucléotidiques), de l'évolution des [cancers](#), de plusieurs effets de la [tératogenèse](#), de la régulation des modification d'[histone](#) et de l'[hétérochromatine](#) ainsi que des limitations de la [parthénogenèse](#) ou du [clonage](#). Lire la suite sur le site suivant :

<http://fr.wikipedia.org/wiki/%C3%89pig%C3%A9n%C3%A9tique>

### **Qu'est-ce que l'épigénétique?**

C'est souvent à **Conrad Waddington** (1905-1975) qu'on attribue l'invention du terme « épigénétique », en 1942, pour nommer « la branche de la biologie qui étudie les relations de cause à effet entre les gènes et leurs produits, faisant apparaître le phénotype ». La première mention de l'épigénétique dans la littérature est apparue au milieu du XIX<sup>ème</sup> siècle, mais on peut faire remonter l'origine du concept à Aristote (384-322 av. J.-C.). Il croyait en une épigénèse : c'est-à-dire le développement d'une forme organique individuelle dérivée de l'informe. Ce point de vue contesté était le principal argument contre une forme de développement à partir de minuscules corps déjà formés. Encore aujourd'hui, la question de savoir dans quelle mesure nous sommes préprogrammés ou façonnés par l'environnement continue à susciter des controverses. Le domaine de l'épigénétique est apparu pour combler la brèche entre l'inné et l'acquis. Au XXI<sup>ème</sup> siècle, la définition la plus courante de l'épigénétique est « l'étude des changements héréditaires dans la fonction des gènes, ayant lieu

sans altération de la séquence ADN ». Mais voyons ce que les scientifiques qui travaillent dans ce domaine florissant ont à dire sur le sujet...

---

- Compte rendu de [Brona McVittie](#) :: Juin 2006
- Traduit par [Dianne de Cicco et Laure Claesen](#)

« L'épigénétique a toujours été l'ensemble de ces choses bizarres et merveilleuses que la génétique ne sait pas expliquer. »

*Denise Barlow (Vienne, Autriche)*

« L'ADN est comme une bande magnétique porteuse d'information, mais qui ne sert à rien sans magnétophone. L'épigénétique joue en quelque sorte le rôle du magnétophone. »

*Bryan Turner (Birmingham, RU)*

« Je prendrais une photo d'un ordinateur et je comparerais l'ADN au disque dur et l'épigénome aux logiciels. On peut accéder à certaines informations sur le disque dur grâce aux programmes installés sur l'ordinateur. Mais il y a certains domaines qui sont protégés par des mots de passe et d'autres qui ne le sont pas. Je dirais que l'on essaye de comprendre pourquoi il y a des mots de passe pour certaines zones alors que d'autres sont libres d'accès. »

*Jörn Walter (Sarre, Allemagne)*

« Il y a environ deux mètres d'ADN dans un noyau qui ne fait que quelques micromètres. Nous essayons de comprendre les mécanismes qui permettent l'accès à l'ADN, malgré le minuscule volume du noyau. »

*Gunter Reuter (Halle, Allemagne)*

« La gestion de l'information dans le noyau nécessite qu'une partie de l'information génétique soit extrêmement compactée dans le génom. De plus, une autre partie de l'information génétique doit être activée et marcher en permanence, comme les gènes dits « de ménage » par exemple. Alors l'épigénétique ressemble un peu à la façon dont on organise ses papiers à la maison : on garde à portée de la main ceux que l'on utilise régulièrement, mais on range les vieux bulletins scolaires dans des boîtes que l'on met au grenier. »

*Peter Becker (Munich, Allemagne)*

« On peut sans doute comparer la distinction entre la génétique et l'épigénétique à la différence entre l'écriture d'un livre et sa lecture. Une fois que le livre est écrit, le texte (les gènes ou l'information stockée sous forme d'ADN) seront les mêmes dans tous les exemplaires distribués au public. Cependant, chaque lecteur d'un livre donné aura une interprétation légèrement différente de l'histoire, qui suscitera en lui des émotions et des projections personnelles au fil des chapitres. D'une manière très comparable, l'épigénétique permettrait plusieurs lectures d'une matrice fixe (le livre ou le code génétique), donnant lieu à diverses interprétations, selon les conditions dans lesquelles on interroge cette matrice. »

*Thomas Jenuwein (Vienne, Autriche)*

Source : <http://epigenome.eu/fr/1,1,0>

**. Quelle place pour l'épigénétique ? - How to localize epigenetics in the landscape of biological research ?**

Sous ce titre, **Michel Morange**, Unité de génétique moléculaire, École normale supérieure, 46, rue d'Ulm, 75230 Paris Cedex 05, France. email : [morange@wotan.ens.fr](mailto:morange@wotan.ens.fr) traite le sujet dans un article paru dans **Médecine/Science** | Avril 2005 | Volume 21 | n° 4.



**Michel Morange**, biologiste moléculaire et historien des sciences, est professeur à l'université Paris-VI et à l'ENS (laboratoire de génétique moléculaire), à Paris. Chercheur au département de biologie de l'École normale supérieure, Michel Morange est spécialiste de la structure, de la fonction et de l'ingénierie des protéines. Ses travaux portent également sur l'ADN et sa structure.

**Quelques uns de ses livres :**

- (2005) Les secrets du vivant : contre la pensée unique en biologie, Paris, La Découverte.
- (2003) La vie expliquée ? 50 ans après la double hélice, Paris, Odile Jacob.
- (2002) Travaux scientifiques de François Jacob, Paris, Odile Jacob (Présentés par Nadine Peyrieras et Michel Morange, Introduction de Michel Morange).
- (1994) Histoire de la Biologie Moléculaire, Paris, La Découverte; version anglaise modifiée (1998) A History of Molecular Biology, Cambridge Mass., Harvard University Press.

Source photo : [ipg.insa-lyon.fr/ipg06/IPG\\_files/morange.jpg](http://ipg.insa-lyon.fr/ipg06/IPG_files/morange.jpg)

***Vous avez dit épigénétique ? – Article de*** Jean-Michel DEBRY

***Dico-Bio***

Néologisme aujourd'hui largement utilisé dans les laboratoires de génétique, l'épigénétique porte un nom qui en traduit, de façon approximative au moins, le sens. On y retrouve **génétique** dont chacun a sans aucun doute une compréhension au moins liminaire et qui tient à la transmission des caractères héréditaires. Mais il y a aussi **épi** - qui peut se traduire par «**ce qu'il y a au-dessus**». L'épigénétique pourrait par conséquent se définir comme un ensemble de paramètres intervenant par-dessus les

caractères héréditaires. Aussi simple que cela puisse paraître, c'est exactement cela. Mais avec quelques nuances que l'on va tenter de préciser.

L'épigénétique est ce qui régule l'expression des gènes, à la fois dans le temps et dans l'espace. Elle regroupe donc un ensemble de facteurs qui modifient l'action des gènes de manière transmissible pour les cellules et tissus concernés et, dans certains cas parfois, aussi pour l'ensemble des individus qui peuvent ensuite transmettre la modification à leur descendance. Mais ce qui est particulier, c'est que ces modifications ne changent en rien l'alignement des nucléotides de l'ADN: le génome reste ce qu'il est; simplement, c'est son expression et elle seule qui est modifiée.

### ***Saisir la nuance***

Le concept, s'il est aujourd'hui en pleine phase de développement, n'est toutefois pas neuf. En 1940 déjà - soit 13 ans avant la découverte de la structure de l'ADN - le généticien Conrad Waddington introduit ce néologisme pour nommer la science qui consiste à identifier les mécanismes permettant le passage du génotype au phénotype ou, si l'on préfère, les mécanismes qui permettent la traduction des gènes en caractères concrets: taille, couleur des cheveux, etc.

Implicitement, la démarche de Waddington inclut le fait que le génome peut ne pas toujours mener aux caractères attendus: il existe en effet des différences - mêmes subtiles - entre, par exemple, des jumeaux vrais. Des études ont notamment montré, il y a longtemps, que les jumeaux placés dans des environnements différents, peuvent être l'objet - ou non - de pathologies pourtant à connotation héréditaire. C'est donc qu'il existe «autre chose» qu'une logique de transcription immédiate et aveugle. Cette idée a longtemps subsisté, mais de façon plutôt marginale; la raison essentielle a tout simplement été qu'elle est devenue secondaire par la découverte de la structure de l'ADN, du code génétique et de son fonctionnement lumineusement simple. Nombreux sont encore ceux qui, à l'heure actuelle, pensent que si un caractère est génétiquement programmé, il doit obligatoirement se manifester. Il est heureux qu'il n'en soit pas toujours ainsi, notamment lorsqu'on sait qu'il existe des «oncogènes» qui prédisposent spontanément à des dérives cancéreuses.

Vers 1970, une deuxième définition est donnée à l'épigénétique. Elle vient évidemment compléter la première et tient à ce que les spécialistes appellent la «méthylation» de l'ADN. Comme on le rappellera plus loin, l'adjonction de radicaux méthyl- et autres sur certains éléments de l'ADN permet d'en moduler la transcription. Reste à voir, évidemment, dans quel contexte de tels radicaux viennent s'accoler au support du matériel héréditaire et quel est leur effet.

Pour simplifier, on peut dire qu'il en va de la génétique et de l'épigénétique comme d'une partition et de son interprétation. Une pièce musicale, quelle qu'elle soit, a une forme unique faite de notes, de clés et d'indications diverses précisées par le compositeur. Cependant, tout interprète peut l'exécuter avec des variantes dans le ton qui vont le distinguer de tous les autres. Et plus encore: un même interprète, en fonction de l'humeur du moment, peut offrir une interprétation différente d'un jour à l'autre, au

départ d'une partition pourtant unique et détaillée. Saisir cette nuance, c'est tout simplement comprendre ce qu'est l'épigénétique.

### ***Un verrouillage subtil***

Depuis les années que des chercheurs se sont penchés sur la problématique, un certain nombre de mécanismes ont été mis à jour, identifiés tant chez l'animal que chez l'homme, chez les organismes inférieurs que chez les plantes. C'est donc que ces systèmes de contrôle génétique sont d'acquisition évolutive très ancienne. Pour autant, ils ne fonctionnent pas forcément de la même façon d'un groupe taxonomique à l'autre, voire d'une espèce à l'autre, comme l'ont montré les études menées, par exemple, chez l'homme et chez la souris.

Pour espérer comprendre ces mécanismes, il est nécessaire de rappeler quelques réalités fondamentales. Les caractères héréditaires sont portés par la molécule d'ADN. Ce sont des portions plus ou moins complexes de cette molécule - les gènes - mais aussi leurs interactions respectives qui déterminent tous les caractères qui font ce que nous sommes. Mais la molécule d'ADN n'est pas seule; elle est enroulée autour de protéines particulières avec lesquelles elle entretient des relations biochimiques étroites et préférentielles: ce sont les **histones** dont il existe plusieurs types.

D'autres protéines sont également proches de l'ADN: ce sont notamment celles qui sont chargées d'effectuer les réparations quand elles sont nécessaires. Il y a également les enzymes dont la fonction est d'accoler des radicaux particuliers aux histones, mais aussi à l'ADN. De quoi s'agit-il ? Des groupements méthyl-, acétyl-, phosphoryl-, ADP ribosyl- ou ubiquitiny-, préférentiellement. Quelle que soit la structure physicochimique de ces différents radicaux (les exposer ici serait évidemment hors propos), ils viennent interférer avec les liaisons naturelles entretenues par l'ADN et les protéines voisines ou, tout simplement, avec la retranscription de certaines séquences de l'ADN.

### ***Le retour à Lamarck ?***

La conséquence est toute simple: la retranscription d'un gène - ou d'une partie de gène - s'en trouve modifiée. C'est en quelque sorte un «verrouillage» plus ou moins subtil dont l'importance est inscrite de façon différentielle dans le temps. Les gènes sont incontestablement toujours présents - il n'y a pas atteinte au génome en tant que tel - mais il n'y a pas de traduction possible de certains d'entre eux. Ce qui peut expliquer que, dans certains cas, les «lois de Mendel» relatives à la transmission des caractères ne sont pas observées.

Une des «modulations» de l'activité des gènes parmi les plus connues est la méthylation de l'ADN, évoquée plus haut. Elle consiste - comme son nom l'indique - en la fixation d'un groupe méthyl (-CH<sub>3</sub>) sur la cytosine (C), une des quatre bases qui concourent à constituer le support moléculaire de l'hérédité. Elle ne le fait pas sur toutes les cytosines mais vise préférentiellement celles qui précèdent une guanine (G), avec laquelle ces cytosines entretiennent un lien qui implique un groupement phosphate (p). C'est la raison pour laquelle on évoque souvent la méthylation des «dimères CpG». Ces dimères ne sont pas non plus distribués au hasard dans l'ADN. On a notamment remarqué qu'il

s'en trouvait plus souvent dans une zone qui précède certains gènes et qu'on appelle **promoteur**. Ce faisant, on peut très justement en déduire que la méthylation équivaut à une **modulation** de l'activité d'un gène.

Lorsqu'une cellule, où qu'elle se trouve dans un organisme, se duplique (et forme donc deux cellules filles), non seulement elle transmet à chacune de celles-ci son génome, mais également le niveau d'activité de certains des gènes, grâce à ces modifications biochimiques; les modifications «épigénétiques». Ces dernières sont induites par l'«environnement» de toute cellule dans quelque organe ou tissu qu'elle se trouve. Rapporté à un organisme entier - qui n'est jamais qu'un ensemble organisé de cellules - cela voudrait-il dire que l'épigénétique apporterait la démonstration de l'hérédité des caractères acquis, chère à Lamarck, l'illustre biologiste français du XVIII<sup>e</sup> siècle ?

Assurément, non. C'est la présence des gènes et d'eux seuls que dépendent les caractères des êtres vivants. La Nature a simplement prévu que le niveau d'expression de certains d'entre eux puisse être tributaire de facteurs «externes» aux cellules concernées. Un exemple ? Le nombre de synapses - ou connexions - établies par un neurone. Il s'agit d'une **modulation** dans le processus de mise en place du système nerveux; pas de la genèse du système nerveux en lui-même qui reste sous contrôle strictement génétique.

### ***Facteurs environnementaux***

À ce propos, certains auteurs n'hésitent pas à prétendre que l'épigénétique est là pour apporter une explication à ce que la génétique ne peut expliquer. Ce n'est évidemment pas faux. Il en découle qu'entre génétique et épigénétique, il y a plus complémentarité qu'opposition.

Ce qui distingue surtout le végétal de l'animal est essentiellement son immobilité. Une plante ne peut dès lors fuir un environnement qui lui est défavorable et doit donc, pour survivre, composer avec lui. D'où la grande diversité de formes parfois notée pour une même espèce selon l'endroit où elle pousse - altitude, moment de l'année, caractéristiques du sol, etc.

En comparaison, un animal apparaît beaucoup plus souvent proche d'un «standard» propre à l'espèce; une vache reste une vache quel que soit l'environnement où on la situe; elle peut être un peu plus grosse ou un peu plus maigre et c'est à peu près tout. Pour la plante à fleurs - par exemple - non seulement la taille peut varier, mais aussi le nombre de fleurs, le nombre de tiges, parfois, et toute une série de paramètres perceptibles - ou non - en première analyse.

Toutes ces variations ne sont autres que des modulations de l'activité de certains gènes en réponse à des influx environnementaux. C'est - on l'aura compris - de l'épigénétique. Même si leur impact est, **in fine**, relativement peu important eu égard à celui du génome, les variations d'expression semblent plus facilement transmissibles de génération en génération chez les végétaux que chez les animaux.

On l'a évoqué, un groupement méthyl- peut venir s'attacher à certains nucléotides et, en particulier, à ceux qui forment des dimères cytosine-guanine (CpG). Ce qui est intéressant de signaler, c'est que, comme indiqué plus haut, ces dimères ne sont pas répartis de façon uniforme le long de l'ADN. Ils sont regroupés en îlots, notamment dans le promoteur ou la première partie codante de 60% des gènes humains. Or, il y a des oncogènes (qui favorisent l'émergence de tumeurs cancéreuses) et des répresseurs de ces mêmes tumeurs.

On peut par conséquent très aisément imaginer que des méthylations, induites à un endroit ou à un autre, risquent d'avoir des effets qui favorisent ou, au contraire, inhibent l'apparition d'une tumeur. C'est là que se positionnent certains facteurs «environnementaux» sur l'émergence de cancers. Par ailleurs, il n'est pas surprenant de constater que le pourcentage de CpG méthylés augmente - comme l'incidence de certains cancers - avec l'âge.

Tout n'est pourtant pas négatif dans un tel contexte. Cette réalité biochimique évoquée a en effet donné l'idée à des thérapeutes de chercher à freiner le processus de méthylation de certains gènes afin de tenter de réduire, du même coup, les risques de cancer. On est certes encore loin du compte - notamment parce que toutes les méthylations ne sont pas contrôlées par les seules enzymes du groupe des **méthyltransférases** - celles qui sont connues aujourd'hui pour adjoindre à l'ADN le groupement évoqué - mais l'idée est lancée; il ne reste qu'à la concrétiser et à lui donner de possibles terrains thérapeutiques d'application.

### ***Reprogrammation nucléaire***

Le clonage «façon Dolly» procède de l'introduction du noyau d'une cellule somatique différenciée au sein d'un ovule dont on a préalablement enlevé le matériel héréditaire. Ce noyau, pourtant très spécialisé, se «dédifférencie» et se retrouve en quelque sorte dans l'état d'un noyau embryonnaire initial. Il peut alors entrer à nouveau dans un processus de division comme il l'aurait fait s'il était le «chef d'orchestre» d'un développement embryonnaire. C'est du reste ce que l'on observe lorsque le clonage fonctionne.

Mais que vient faire l'épigénétique là-dedans, vous demandez-vous ? Ce n'est ni plus ni moins que le point de départ du processus. Si le noyau introduit dans l'ovule se dédifférencie, c'est qu'il est sensible aux facteurs d'environnement dans lequel il est plongé; des facteurs issus du cytoplasme de la cellule-hôte. Ce sont eux qui prennent en charge la reprogrammation nucléaire et ils y arrivent d'autant mieux que le noyau introduit est plus jeune: celui qui est extrait d'un tout jeune embryon a plus de chance de permettre un développement que celui qui a été extrait de la peau d'un adulte par exemple.

Nombreuses sont les expériences qui en ont apporté la preuve. Les protéines cytoplasmiques candidates à cette reprogrammation sont aujourd'hui en phase d'identification. Il est fort à parier que le clonage, encore un peu aléatoire aujourd'hui dans ses résultats, risque d'y gagner beaucoup !

## **Questions/réponses**

**Sera-t-il donc plus facile de cloner ?** Sans doute, et ce sera tout bénéfique pour ceux que le clonage en soi intéresse. Quitte à le répéter pour la énième fois: le clonage tel qu'il vient d'être évoqué est d'abord et avant tout un outil expérimental. Obtenir des souris blanches ou grises de cette façon n'est pas intéressant. Ce qui l'est par contre, c'est de comprendre les mécanismes grâce auxquels on a pu accroître le taux de succès. Cela peut être une porte ouverte sur des développements d'un tout autre ordre, comme ceux qui prévalent dans la lutte contre le cancer, notamment !

Par ailleurs, il n'est toutefois pas inconcevable d'imaginer que dans un avenir plus ou moins lointain, on sera capable de régénérer un membre ou une partie de membre. Science fiction ? Pour le moment, certainement. Pourtant, les plantes y arrivent fort bien. Nombre d'animaux inférieurs aussi, mais aussi des vertébrés comme certains reptiles: la salamandre, le têtard de la grenouille. On connaît aussi l'aptitude du lézard à se débarrasser de sa queue dans certaines circonstances et à sa faculté de la régénérer ensuite. L'évolution a toutefois «oublié» ce processus de régénération spontanée chez l'homme. Rien ne nous interdit de chercher à le réadapter, moyennant la greffe de cellules «souches» différenciées, pour tenter de remplacer un doigt, une main, voire un membre dans son entièreté...

**Grâce à l'épigénétique, il sera possible de traiter le cancer, alors ? Est-ce la voie vers un plus grand succès thérapeutique ?**

J'ai envie de répondre «oui et non». Oui, dans la mesure où une meilleure compréhension des processus cellulaires - notamment de ceux qui mènent à une maladie - est toujours un «plus»; cela permet de proposer ensuite des traitements plus fins, plus spécifiques et adaptés, avec des cibles moléculaires clairement identifiées. Mais j'ai envie de dire non également car, plus on précise les processus, plus on en complexifie l'approche. Les facteurs de risque vont dorénavant devoir faire l'objet d'une étude de plus en plus précise et détaillée. Cela risque bien de devenir un véritable casse-tête diagnostique, chaque individu étant susceptible d'avoir des réponses génomiques différentielles en réponse à des environnements distincts.

**Enfin, l'épigénétique ne signifie-t-elle pas tout simplement qu'on n'est pas strictement réductible à nos gènes, comme certains tendent encore à le faire croire ?**

Si, et c'est plutôt une bonne chose. Apparaître comme un être vivant totalement programmé par des caractères héréditaires - y compris dans son comportement - a quelque chose de terriblement frustrant lorsqu'on est un être qui se veut supérieur et **pensant**. Savoir que Dame Nature a prévu une petite marge d'improvisation nous renvoie finalement à une altérité vraie. Celle qui fait que nous sommes tous différents et, finalement, imprévisibles, même dans ce que nous avons apparemment de plus programmé !

**Jean-Michel DEBRY** - [debry@yucom.be](mailto:debry@yucom.be) - N°218

## Notes

Tous les ouvrages qui traitent aujourd'hui de biologie moléculaire évoquent le processus de méthylation ainsi, éventuellement, que quelques autres parmi ceux qui sont très superficiellement abordés ici. Dès lors, pour en savoir (beaucoup) plus - mais à condition de bien maîtriser la chose scientifique - signalons que la revue **Médecine/Science** a consacré dans son numéro d'avril 2005 un dossier à la problématique évoquée ici.  
<http://www.medecine-sciences.com/>

## Références

Epigenetics. Ce court article de la version anglaise de l'encyclopédie collaborative Wikipedia constituera une bonne introduction au sujet. Langue: anglais.

<http://en.wikipedia.org/wiki/Epigenetics>

Human Epigenome Project (HEP). Le Human Epigenome Consortium est le résultat d'une collaboration public/privé dont le but est d'identifier et de cataloguer les Methylation Variable Positions (MVPs) dans le génome humain. Langue: anglais.

<http://www.epigenome.org/index.php>

Épigénétique, pathologies et développement. L'Institut Jacques Monod de l'Université Paris 7 publie quelques articles sur l'épigénétique ainsi qu'une liste de collaborateurs susceptibles d'être contactés pour de plus amples renseignements. Langue: français.

[http://www.ijm.jussieu.fr/epigen\\_path\\_et\\_dev.php](http://www.ijm.jussieu.fr/epigen_path_et_dev.php)



**Jean-Baptiste de Lamarck** (1744 - 1829) est ce biologiste français du siècle des Lumières dont la théorie de l'évolution des caractères acquis, réfutée face à la proposition de Darwin, lui a valu deux siècles de rejet. Pour ce scientifique, c'est une nécessité d'origine environnementale qui force l'émergence de caractères hérités ensuite par la descendance. L'exemple donné à l'époque est celui de la girafe dont le cou s'allonge parce que la nourriture disponible (des feuilles d'arbres) est de plus en plus haut placée. La réalité est la suivante: l'allongement du cou est apparu suite à une ou plusieurs mutations survenues au hasard, mais que seuls ont survécu les animaux qui présentaient cette mutation salutaire. L'épigénétique permet aujourd'hui de réhabiliter au moins partiellement ce scientifique auquel on doit de nombreux travaux particulièrement intéressants dans le domaine de la biologie.

Dernière mise à jour : 2006/02/28. Source : <http://recherche-technologie.wallonie.be/fr/particulier/menu/revue-athena/par-numero/numeros-anterieurs/septembre-2005-a-juin-2006/n-218-fevrier-2006/dico-bio/dico-bio.html?PROFIL=PART>

**Génomique** : c'est une discipline de la [biologie](#) moderne qui a pour objet l'étude du fonctionnement d'un organisme à l'échelle de son [génom](#), et non plus limité à un seul [gène](#). La génomique se divise en deux branches : la génomique structurale, qui se charge du [séquençage](#) du génome entier, et la génomique fonctionnelle, qui vise à déterminer la fonction et l'expression des gènes séquencés en caractérisant le [transcriptome](#) et le [protéome](#).

Cette discipline a connu un essor avec notamment le développement des techniques de [séquençage](#) des [génom](#)s. La génomique fut très [médiatisé](#) à la fin du [XX<sup>e</sup> siècle](#) avec la compétition entre différentes équipes scientifiques pour la publication de la première carte du [génom humain](#), annoncée conjointement le [26 juin 2000](#) par [Bill Clinton](#) et [Tony Blair](#). Mais le premier véritable séquençage d'un génome date de [1972](#) avec la lecture de la séquence [ARN](#) du gène du [virus bactériophage MS2<sup>1</sup>](#). Depuis lors, les génomes complets de nombreuses [espèces vivantes](#) ont été séquencés : le [ver \*Caenorhabditis elegans\*](#) en [1998](#), la [mouche drosophile](#) et la [plante \*Arabidopsis thaliana\*](#) en [2000](#) ou encore, le [chien](#) en [2005](#). En [septembre 2007](#), une équipe menée par le [biologiste](#) et [entrepreneur Craig Venter](#) a publié le premier génome complet d'un [individu](#) qui se trouve être Craig Venter lui-même. Le génome du co-découvreur de la structure de l'[ADN](#) et ancien directeur du [Projet génome humain](#), [James Watson](#), a aussi été séquencé dans son intégralité à la même période.

La connaissance de la séquence [nucléotidique](#) est un outil pour une multitude d'études :

- Exploration des fonctions associées aux [gènes](#) mais aussi aux [variations alléliques](#) et au [polymorphisme génétique](#)
- Reconstruction d'arbres [phylogénétique](#) d'[espèces](#) vivantes
- Analyse de l'[histoire évolutive](#) des êtres vivants en lien avec leur [écosystème](#)

Source : <http://fr.wikipedia.org/wiki/G%C3%A9nomique>

### ***Que nous apprend l'analyse des génomes au sujet de l'évolution ?***

Jacques van Helden, Chargé de cours à l'Université Libre de Bruxelles  
Laboratoire de Bioinformatique des Génomes et des Réseaux (BiGRe)  
<http://www.bigre.ulb.ac.be/Users/jvanheld/> [Jacques.van.Helden@ulb.ac.be](mailto:Jacques.van.Helden@ulb.ac.be)

#### **Résumé**

Depuis 1995, nous disposons des séquences génomiques complètes pour un nombre sans cesse croissant d'espèces microbiennes, animales et végétales. La première leçon de l'analyse des génomes a été la mesure de notre ignorance : plus d'un tiers des gènes identifiés dans le génome de la levure étaient totalement inconnus, et on n'avait aucune idée de leur fonction. La connaissance des génomes complets d'un grand nombre d'organismes ouvre des perspectives nouvelles pour la compréhension des mécanismes de l'évolution. Certains y voient la perspective de passer du « siècle du gène » (selon l'expression d'Evelyn Fox-Keller) au « siècle du système ». La modélisation d'un génome

entier reste cependant, de très loin, hors de notre portée. Par contre, la génomique comparative permet déjà de poser des questions qui auraient été inconcevables en se limitant à une étude de gènes individuels. On peut par exemple retracer les événements évolutifs tels que réarrangements chromosomiques, duplications de régions génomiques localisées ou de génomes entiers, transferts horizontaux. Les génomes complets permettent d'analyser non seulement la présence mais également l'absence de gènes à travers la taxonomie, et détecter ainsi des modules de gènes fonctionnellement liés. On peut également analyser l'obsolescence des gènes, leur « érosion » progressive dans certaines espèces où leur fonction n'est plus requise.

Lire la totalité de l'article sur le site :

[http://www.bigre.ulb.ac.be/Users/jvanheld/papers/vanHelden\\_ProBio\\_deBoeck\\_20081111.pdf](http://www.bigre.ulb.ac.be/Users/jvanheld/papers/vanHelden_ProBio_deBoeck_20081111.pdf)

## Médecine génomique :

### *Application de la médecine génomique dans les maladies chroniques fréquentes de l'adulte - Une revue systématique*

Maren T. Scheuner, MD, MPH; Pauline Sieverding, MPA, JD, PhD; Paul G. Shekelle, MD, PhD - *JAMA*. 2008;299(11):1320-1334 **Résumé**

**Contexte** Les avancées dans la compréhension du génome humain pourraient produire des bénéfices majeurs en santé publique, dans des affections chroniques courantes comme les maladies cardio-vasculaires, le diabète, et le cancer. L'intégration de ces connaissances dans la pratique clinique en est encore à ses débuts, et à ce stade, de nombreuses questions entourent ce processus.

**Objectif** Synthétiser les données actuelles relatives aux services de soins génétiques pour les affections courantes de l'adulte, en examinant les études ayant traité leurs effets, les besoins d'information du consommateur, la prestation des services, et les difficultés liées à l'intégration de ces services.

**Sources de données** Articles de MEDLINE publiés entre janvier 2000 et février 2008.

**Sélection des données** Les études originales et les revues systématiques portant sur des affections chroniques fréquentes de l'adulte ont été passées en revue. Un total de 3 371 citations ont été revues, 170 articles ont été récupérés, et 68 inclus dans l'analyse.

**Extraction des données** Les données ont été extraites de manière indépendante par un analyseur et vérifiées par un autre, et les désaccords résolus par consensus. Les variables évaluées incluaient le plan de l'étude et 4 domaines clés : effets de la médecine génomique, besoins d'information du consommateur, pratique de la médecine génomique, et difficultés et obstacles liés à l'intégration de la médecine génomique.

**Synthèse des données** Les données de 68 articles ont été intégrées dans la synthèse : 5 revues systématiques, 8 études expérimentales, 35 enquêtes, 7 études pré/post, 3 études d'observation, et 10 études qualitatives. Trois revues systématiques, 4 études expérimentales, et 9 études additionnelles rapportaient des données sur les services

génétiques. Globalement, des effets positifs modestes étaient observés sur des critères psychologiques comme l'inquiétude et l'anxiété, les critères comportementaux présentaient des résultats mitigés, et les critères cliniques étaient moins bien étudiés. Une revue systématique, 1 étude contrôlée randomisée, et 14 autres études évaluaient les besoins d'information du consommateur et ont trouvé que les connaissances en génétique étaient globalement rapportées comme faibles, mais que les attitudes étaient généralement positives. Trois études contrôlées randomisées et 13 autres études évaluaient les méthodes d'application de la médecine génomique et des modèles de prestation plus récents. Une revue systématique et 19 autres études ont évalué les obstacles ; la conclusion la plus constante était l'inadaptation auto-évaluée des professionnels de santé de soins primaires dans la prestation des services génétiques. Les autres obstacles identifiés incluaient le manque de supervision du dépistage génétique et les craintes concernant le respect de la vie privée et la discrimination.

**Conclusion** De nombreuses lacunes dans les connaissances concernant l'organisation, les cliniciens, et les besoins des patients doivent être comblées pour pouvoir transposer dans la pratique les avancées de la recherche fondamentale et clinique dans la génomique des maladies chroniques fréquentes. Source : <http://jamafr.ama-assn.org/cgi/content/abstract/299/11/1320>

**Profil génétique** ou **empreinte génétique** ou encore **test ADN** : c'est un repérage d'un être vivant au niveau moléculaire. Le profil génétique est constitué de plusieurs marqueurs génétiques (synonyme : système, locus, microsatellite ou STR). Ces derniers correspondent à des portions d'**ADN** qui sont variables et dont l'analyse permet de caractériser des individus.

Chez un individu, on peut trouver un ou deux caractères (synonyme : allèles) pour chaque marqueur génétique. Si l'individu a hérité du même caractère de sa mère et de son père, un seul caractère sera visible ; on dit que l'individu concerné est homozygote pour ce marqueur. S'il a hérité de caractères différents de ses parents, deux allèles distincts seront visibles sur le profil génétique. L'individu est dans ce cas hétérozygote pour le marqueur considéré.

Tous les caractères qui peuvent être présents pour un marqueur génétique sont numérotés. Les résultats sont donc du type 16 (ou 16-16) pour un locus homozygote (i.e. l'individu possède deux copies de l'allèle numéro 16 à ce locus) ou 15-18 pour un locus hétérozygote (i.e. l'individu possède une copie de l'allèle numéro 15 et une copie de l'allèle numéro 18 à ce locus).

Les marqueurs génétiques utilisés par le LGF sont situés dans des régions non codantes de l'ADN. En d'autres termes, ces marqueurs ne permettent pas d'obtenir des informations sur des caractéristiques physiques des individus (couleur des yeux, taille, prédisposition à des maladies, etc.). Le LGF possède toute une batterie de marqueurs. Il utilise généralement les kits PowerPlex 16, PowerPlex-Y, SGM Plus, et des marqueurs mitochondriaux. Source : [www.testadn.ch/screen08.htm](http://www.testadn.ch/screen08.htm)

L'**empreinte génétique** repose sur le fait suivant : bien que deux humains ont une large majorité de leur **ADN** identique, un certain ensemble de séquences dans l'ADN restent

spécifiques à chaque individu. Ce sont ces séquences que l'analyse d'empreinte génétique se propose d'étudier. En effet si un échantillon de cellules présente la même empreinte génétique qu'un individu, on peut affirmer que ces cellules proviennent de cet individu, ou de son éventuel jumeau [monozygote](#).

Dans son acception initiale, l'expression *empreinte génétique*, de l'anglais *Genetic fingerprint*, est formée par analogie avec les [empreintes digitales](#), utilisées dans le cadre de l'identification des criminels, et qui sont propres à chaque individu. Dans une acception plus large et prêtant à confusion, une empreinte génétique désigne pour certains le résultat de toute [analyse ADN](#), qui prend la forme de bandes d'[électrophorèse sur gel d'agarose](#).

Les empreintes génétiques sont utilisées en [médecine légale](#) pour identifier ou innocenter des suspects grâce à leur [sang](#), leur [salive](#), leurs [poils](#) ou leur [sperme](#). Elles permettent également d'identifier des restes humains, de faire des [test de paternité](#), d'organiser le [don d'organe](#), d'étudier des populations d'animaux sauvages ou même de générer des hypothèses sur la [diaspora](#) humaine lors de la [préhistoire](#).

Bien sur, en raison du caractère sensible de cette information, les tests sont soumis à des contraintes légales, par exemple, en France, le [Comité consultatif national d'éthique](#) a indiqué: « En matière civile et familiale, l'indisponibilité de l'identité civile et de la filiation, dont l'établissement ne requiert pas de preuve biologique en dehors d'un procès, la sécurité du lien parental dans l'intérêt primordial de l'enfant, l'équilibre et la paix des familles, justifient que la preuve biologique ne puisse être rapportée que sous le contrôle du juge, dans le cadre d'une action en justice relative à la filiation et juridiquement recevable » Lire la suite sur le site [http://fr.wikipedia.org/wiki/ Empreinte\\_g%C3%A9n%C3%A9tique](http://fr.wikipedia.org/wiki/ Empreinte_g%C3%A9n%C3%A9tique)

**Projet génome humain** : est un projet entrepris en 1990 dont la mission était d'établir le [séquençage](#) complet de l'ADN du [génomme humain](#). Son achèvement a été annoncé en avril 2003<sup>1</sup>.

Le génome humain est l'ensemble de l'information génétique portée par l'[ADN](#) sur nos 23 paires de [chromosomes](#). Il porte l'ensemble de notre information génétique, dont celle de nos 20 000 gènes<sup>2</sup>. Cette entreprise de grande ampleur est le résultat d'une coopération scientifique internationale qui s'est étalée sur près de quinze ans. Elle a donné lieu sur le final à une compétition acharnée entre le consortium public international et une société privée, [Celera Genomics](#)<sup>3</sup>.

### ***Genèse du projet***

L'idée du projet est lancée début 1985. Trois scientifiques vont indépendamment proposer ce projet. Tout d'abord [Renato Dulbecco](#), [prix Nobel](#) 1975 pour la découverte des [oncogènes](#) évoque cette possibilité au cours de conférences. Il publiera ensuite une tribune dans le journal américain "Science"<sup>4</sup>. Puis, Robert Sinsheimer, le chancelier de l'Université de [Santa Cruz \(Californie\)](#), organise une conférence sur la question en mai 1985<sup>5</sup>, mais ne trouve pas de financements. Le projet sera initialement soutenu par le Department of Energy ([DOE](#)) américain en 1986, et son directeur de la biologie, Charles

DeLisi, qui financera un certain nombre d'études de faisabilité et de développements précoces.

Deux années de discussions animées sur l'opportunité du séquençage suivront dans la communauté scientifique, avant que, fin 1988, la décision de lancer le projet en grand ne soit prise sur recommandation du [National Research Council](#) américain. Simultanément, en Suisse est créée HUGO, la "Human Genome Organisation", qui a pour objectif de coordonner les efforts de tous le pays au niveau mondial.

Le projet débute en 1989 pour une durée prévue de 15 ans, avec un budget global estimé à 3 milliards de dollars. Il comprendra l'étude non seulement du génome humain, mais aussi celui d'organismes modèles comme le [colibacille](#) ou la [drosophile](#). Le pilotage en est finalement confié au [National Institutes of Health](#) et son premier directeur sera [James Watson](#), co-découvreur de la structure de la double-hélice d'[ADN](#). La publication de la séquence "brute" sera finalement faite en février 2001<sup>6</sup>, trois ans avant l'échéance prévue.

### ***La course avec Celera***

En 1998, [Craig Venter](#) qui dirige alors le [The Institute for Genomic Research \(TIGR\)](#), une fondation privée sans but lucratif, annonce qu'il fonde une compagnie privée, [Celera Genomics](#), avec le soutien de Perkin-Elmer, une grande société d'instrumentation scientifique. Leur objectif est de séquencer le génome humain en trois ans seulement, par une approche hautement robotisée. Celera compte rentabiliser son investissement massif (environ 300 millions de dollars) en vendant l'accès au génome à des sociétés pharmaceutiques.

Cette annonce provoque un tollé dans la communauté scientifique qui considère le génome humain comme un patrimoine commun de l'humanité, dont l'appropriation par des intérêts privés est intolérable. Il s'en suivra dès lors une course de trois ans entre [Celera](#) et le consortium international public, dirigé par [Francis Collins](#), qui a succédé à [James Watson](#). Celle-ci se terminera par un match nul en juin 2000. Le 26 juin, [Bill Clinton](#) annonce officiellement la fin du séquençage "brut" du génome depuis la [Maison Blanche](#).

### ***La polémique autour du Projet Génome Humain***

La publication officielle des deux séquences "brutes", celles du consortium international et celle de Celera interviennent en février 2001. Pour reconstruire le génome à partir des fragments d'ADN séquencés, Celera annonce avoir utilisé non seulement ses propres données, mais aussi celles publiées en ligne au fur et mesure par le consortium international. La communauté scientifique s'indigne de ce procédé et affirme que la méthode utilisée par Venter et ses collègues de Celera n'aurait pu fonctionner sans ce pillage.

Trois ans après, l'équipe de Celera republiera sa séquence, obtenue cette fois sans l'aide des données du consortium international, pour démontrer la faisabilité de son approche.

### ***La séquence terminée***

Les séquences publiées en 2001 étaient des ébauches, ce que l'on appelle alors des séquences brutes, il y restait encore un grand nombre de trous et d'imperfections. La séquence complète a été terminée en 2004 par le consortium international public.

### ***Centres de séquençage du consortium international***

- Whitehead Institute, Cambridge, Etats-Unis [\[2\]](#) [\[archive\]](#) (site officiel)
- Washington University, Saint-Louis, Etats-Unis
- Baylor college, Houston, Etats-Unis [\[3\]](#) [\[archive\]](#) (site officiel)
- [DOE Joint Genome Center](#), Walnut Creek, Etats-Unis [\[4\]](#) [\[archive\]](#) (site officiel)
- Sanger Center, Hinxton, Royaume-Uni [\[5\]](#) [\[archive\]](#) (site officiel)

Ces cinq centres ont produit un peu plus de 80% de la séquence. L'ensemble du consortium international comportait onze autres centres :

- [Genoscope-Centre national de séquençage](#), Evry, France
- Beijing Human Genome Center, Beijing, Chine
- Gesellschaft für Biotechnologische Forschung, Braunschweig, Allemagne
- Genome Therapeutics Corporation, Waltham, Etats-Unis
- Institute for Molecular Biotechnology, Jena, Allemagne
- Keio University, Tokyo, Japon
- Max Planck Institute for Molecular Genetics, Berlin, Allemagne
- RIKEN Genomic Sciences Center, Saitama, Japon
- Stanford DNA Sequencing and Technology Development Center, Palo Alto, Etats-Unis
- University of Washington Genome Center, Seattle, Etats-Unis
- University of Washington Multimegababase Sequencing Center, Seattle, Etats-Unis

Les **objectifs** du PGH original n'étaient pas seulement de séquencer l'ensemble des 3 milliards de paires de bases du génome humain avec un taux d'erreur minimal, mais aussi d'identifier tous les gènes dans cette grande quantité de données. Cette partie du projet n'est pas encore finie malgré un compte préliminaire indiquant **environ 25.000 gènes dans le génome humain**, ce qui est beaucoup moins que prévu par la plupart des scientifiques.

### ***L'Accord des Bermudes***

En 1995, les différents scientifiques à la tête du projet de séquençage du génome humain se retrouvent pour une réunion aux [Bermudes](#) sous l'égide du [Wellcome Trust](#). Ils prennent deux décisions politiques majeures qui vont influencer le cours du projet. Tout d'abord, ils décident du caractère public du génome, qui est considéré comme patrimoine de l'humanité. Tout fragment de séquence déchiffré doit être immédiatement publié sur [Internet](#). Ensuite, l'objectif de précision finale est fixé à 99,99 % soit au plus une erreur tous les 10 000 [nucléotides](#)

### ***Améliorations technologiques***

Un autre but du PGH était de développer des méthodes plus rapides et efficaces pour le [séquençage de l'ADN](#) et l'analyse des séquences, ainsi que de transférer ces technologies à l'industrie. Entre 1989 et 2001, le débit de la technologie de [séquençage](#) s'est améliorée d'environ un facteur 100. Ceci est dû en particulier à l'utilisation de traceurs fluorescents, de [lasers](#) et de séparation par [électrophorèse capillaire](#).

Un autre aspect critique a été l'amélioration considérable des performances des ordinateurs qui ont permis l'assemblage des dizaines de millions de fragments individuels d'[ADN](#) qui ont été décodés un par un.

### ***Analyse du génome***

La [séquence de l'ADN](#) humain est stockée dans des [bases de données](#) consultables par n'importe qui sur [Internet](#). Le Centre National Étasunien pour l'Information sur les Biotechnologies (U.S. National Center for Biotechnology Information) (ainsi que des organisations sœurs en Europe et en Asie) accueille la séquence du gène dans une base de données connue sous le nom de Genbank, avec des séquences de gènes et de protéines connus et hypothétiques. D'autres organisations comme l'[Université de Californie à Santa Cruz](#) et [ENSEMBL](#) présentent des données additionnelles ainsi que des notes, et met à la disposition des outils pour les visualiser et les rechercher. Des [programmes informatiques](#) ont été développés pour analyser la séquence, car les données brutes sont difficiles à interpréter seules.

Le processus permettant d'identifier les limites entre les gènes et d'autres caractéristiques sur la séquence d'ADN brute est appelé annotation du génome, et appartient au domaine de la [bio-informatique](#). Alors que des experts [biologistes](#) constituent les meilleurs annotateurs, leur capacité de traitement est limitée et les programmes informatiques sont de plus en plus utilisés pour répondre aux immenses besoins de traitement de [données](#) des projets de séquençage génomique.

### ***Diversité entre individus***

Tous les humains ont des séquences de gène uniques, donc les données publiées par le PGH ne représentent pas la séquence exacte du génome individuel de chaque individu. C'est le génome combiné d'un petit nombre de donneurs anonymes. Le génome du PGH est un échafaudage pour un futur travail consistant à identifier les différences entre les individus. La plus grande partie du travail actuel pour identifier les différences entre les individus concerne des polymorphismes nucléotidiques simples (ou [SNP](#) pour [Single nucleotide polymorphism](#))

### ***Enjeux***

La connaissance est importante pour la recherche fondamentale effectuée dans le [domaine public](#) mais les enjeux économiques sont tout aussi importants:

- les militaires espèrent en tirer des avantages stratégiques via le développement de nouvelles armes.


- l'industrie pharmaceutique, qui espère beaucoup de l'ADN médicament, dans ce cas se pose la question des [brevets](#).

Le séquençage du génome pose la question de la [brevetabilité du vivant](#), l'[UNESCO](#) a déclaré le 11 novembre 1997 que le génome humain est partie intégrante du patrimoine de l'humanité, et ne saurait donc être la propriété de quiconque.

Une [séquence d'ADN](#) ne peut pas être brevetée ; un brevet est réservé à une invention humaine. Un ADN complémentaire fractionné n'est pas un produit naturel, il peut être propriété privée. Source [http://fr.wikipedia.org/wiki/Projet\\_g%C3%A9nome\\_humain](http://fr.wikipedia.org/wiki/Projet_g%C3%A9nome_humain)

Note du traducteur : nous joignons à la suite une vision plutôt optimiste des retombées attendues de ce Projet Génome Humain.

### ***Le projet génome humain : programme fédérateur de la médecine génomique - Human genome project: A federator program of genomic medicine***

S. Sfar<sup>a</sup>,  and L. Chouchane<sup>a</sup> - <sup>a</sup>Laboratoire d'immuno-oncologie moléculaire, faculté de médecine de Monastir, avenue Avicenne, 5019 Monastir, Tunisie  
Reçu le 3 octobre 2007; accepté le 12 décembre 2007. Available online 5 March 2008.

#### ***Résumé***

Le projet génome humain a permis d'identifier les gènes impliqués dans différentes maladies mendéliennes et de caractériser également les gènes intervenant dans des pathologies où l'élément génétique n'est qu'un facteur de risque, comme le diabète, la schizophrénie et le cancer. Ce projet fournit actuellement l'information et les techniques représentant la base de nombreux tests de diagnostic prénatal. De même, la mise à jour de nouveaux gènes prédisposant à ces pathologies aussi complexes s'est multipliée de façon exponentielle depuis 2005. Il ne fait aucun doute que la génomique transformera profondément notre perception de la santé puisque le séquençage du génome humain nous a, très littéralement, donné accès au « dictionnaire de la vie ». La génomique nous donne donc de nouvelles ouvertures sur le fonctionnement intrinsèque de nos corps et nous orientera vers une médecine beaucoup plus prédictive, préventive et personnalisée puisque les trousse de diagnostic seront fondées sur la biologie et non plus sur les symptômes. En effet, la détection précoce d'une maladie comme le cancer peut accroître de manière exponentielle l'efficacité du traitement et la probabilité de survie. La génomique offre également l'immense potentiel de cibler les médicaments en fonction de la composition génétique de l'individu. Cette possibilité jouera un rôle déterminant dans la mise au point future des médicaments.

#### ***Abstract***

The human genome project improves our understanding of the molecular genetics basis of the inherited and complex diseases such as diabetes, schizophrenia, and cancer. Information from the human genome sequence is essential for several antenatal and neonatal screening programmes. The new genomic tools emerging from this project have revolutionized biology and medicine and have transformed our understanding of health

and the provision of healthcare. Its implications pervade all areas of medicine, from disease prediction and prevention to the diagnosis and treatment of all forms of disease. Increasingly, it will be possible to drive predisposition testing into clinical practice, to develop new treatments or to adapt available treatments more specifically to an individual's genetic make-up. This genomic information should transform the traditional medications that are effective for every members of the population to personalized medicine and personalized therapy. The pharmacogenomics could give rise to a new generation of highly effective drugs that treat causes, not just symptoms. Copyright © 2007 Elsevier Masson SAS All rights reserved. Source :

[http://www.sciencedirect.com/science?\\_ob=ArticleURL&\\_udi=B6W8H-4S08YG8-1&\\_user=10&\\_rdoc=1&\\_fmt=&\\_orig=search&\\_sort=d&\\_view=c&\\_acct=C000050221&\\_version=1&\\_urlVersion=0&\\_userid=10&md5=672d247050fa782d777a333055e384d4](http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6W8H-4S08YG8-1&_user=10&_rdoc=1&_fmt=&_orig=search&_sort=d&_view=c&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=672d247050fa782d777a333055e384d4)

**Projet HapMap** : le **projet international HapMap** est un projet dont le but est de développer une carte d'[haplotype](#) qui décrira les patrons communs de variations génétiques du génome humain. Le projet est une collaboration entre chercheurs académiques, organisations de recherche sans but lucratif et compagnies privées provenant du [Canada](#), de la [Chine](#), du [Japon](#), du [Nigéria](#), du [Royaume-Uni](#) et les [États-Unis](#).

La carte HapMap est devenue une ressource fondamentale pour les chercheurs afin de découvrir des gènes impliqués dans le développement de maladies complexes ou modifiant la réponse [pharmacologique](#) à des médicaments. Toutes les données produites sont accessibles gratuitement à tous les chercheurs à travers le monde.

Le projet international HapMap a débuté officiellement avec une conférence à [Washington](#) du 27 au 29 [octobre 2002](#) et devait durer trois ans. Le projet comprend deux phases; les données et les analyses complètes de la phase I ont été publiées le [27 octobre 2005](#). La production des données de la phase II était complétée à ce moment, mais l'analyse n'était toujours pas terminée en [octobre 2006](#).

### **Historique**

Contrairement aux [maladies rares](#) (ou mendéliennes), différents [gènes](#), combinaisons de [gènes](#) ainsi que l'[environnement](#) jouent un rôle dans le développement des maladies communes comme l'[asthme](#), le [diabète](#), le [cancer](#), la [dépression](#) ou les [maladies cardio-vasculaires](#)) ou la réponse individuelle aux agents [pharmacologiques](#). Plusieurs études démontrent que ce sont des variants communs dans la [séquence génomique](#), soit des polymorphismes mononucléotidiques ou [SNPs](#) dont l'allèle mineur est présent chez au moins 5% de la population, qui en sont responsables.

Deux personnes non-relées partagent plus de 99,9% de leur [séquence d'ADN](#). À certaines positions dans la séquence cependant, la première personne aura un G (pour [guanine](#)) tandis que la seconde aura un A (pour [adénine](#)) à la place. Ces deux possibilités constituent les deux [allèles](#) d'un [SNP](#). Chaque personne possède deux copies de chacun des [chromosomes](#), excepté les [chromosomes sexuels](#). Pour chaque [SNP](#), la combinaison des [allèles](#) qu'une personne possède est appelée un [génotype](#). Le [génotypage](#) réfère à

toute méthode permettant de détecter le [génotype](#) d'un échantillon à une position précise dans la [séquence de l'ADN](#).

Un [haplotype](#) est une suite d'[allèles](#) sur un [chromosome](#). Les [haplotypes](#) sont brisés en plusieurs morceaux à chaque génération par un processus appelé [recombinaison génétique](#). Cependant, il a été observé que les [haplotypes](#) dans une population donnée sont plus longs que ce qui était anticipé. La raison est que la [recombinaison](#) se produit préférentiellement dans des régions spécifiques du [génom](#)e créant des points chauds de [recombinaison](#) (mesurant en moyenne 1000 à 2000 paires de bases) et des points froids de [recombinaison](#) (mesurant plus de 10 000 paires de base en moyenne), mieux connus sous le nom de blocs d'[haplotypes](#). Puisque les [allèles](#) sont corrélées entre elles dans un bloc d'[haplotype](#), la connaissance de ces structures permettrait aux chercheurs de déduire un grand nombre d'[allèles](#) sans avoir à génotyper tous les [SNPs](#). Le **Projet International HapMap** avait donc comme but de découvrir ces structures dans plusieurs populations.

### ***Échantillons***

Les [haplotypes](#) sont généralement partagés entre les populations, mais leurs fréquences peuvent être très différentes. Quatre populations ont été choisies pour la Phase I du projet HapMap: 30 trios (composés d'un adulte et de ses deux parents) d'[Ibadan](#) au [Nigéria](#) (YRI), 30 trios de résidents de l'[Utah](#) ayant des origines du Nord-ouest de l'[Europe](#) (CEU), 44 individus non-reliés de [Tokyo](#) au [Japon](#) (JPT) et 45 individus [Han](#) de [Beijing](#) en [Chine](#) (CHB). Même si les haplotypes révélés de ces populations devraient être utiles pour étudier les [haplotypes](#) de plusieurs autres populations, le consortium HapMap examine actuellement la possibilité d'inclure d'autres populations dans le projet.

Tous les échantillons du projet ont été prélevés après une consultation communautaire ainsi qu'un consentement éclairé. Le processus des consultations communautaires était un moyen de répondre aux interrogations culturelles spécifiques ainsi que de donner à ces communautés un mot à dire dans la présentation du consentement écrit et dans le processus de collection des échantillons.

### ***Stratégie utilisée***

Lors de la Phase I, pour chaque fenêtre de 5000 paires de bases, au moins un [SNP](#) ayant une fréquence de 5% ou plus a été génotypé pour chacune des populations. Au total plus d'un million de [SNPs](#) polymorphiques ont été génotypés. Le processus de génotypage a été effectué dans 10 centres et utilisaient cinq technologies différentes. La qualité des résultats a été vérifiée à l'aide des relations filiales des trios et à l'aide d'échantillons dupliqués. Aussi plusieurs exercices de contrôle de la qualité ont été effectués lors du projet où chacun des centres devait génotyper un échantillon commun de [SNPs](#).

L'équipe [canadienne](#) s'est concentré sur le chromosome 2 et le bras court du chromosome 4 (4p) et était dirigée par [Thomas J. Hudson](#) à l'[Université McGill](#) à [Montréal](#). L'équipe [chinoise](#) avait des centres situés à [Pékin](#), [Shanghai](#) et [Hong Kong](#) et était dirigée par [Huanming Yang](#). Ces centres ont travaillé sur les chromosomes 3, 8p et 21. L'équipe [japonaise](#) était dirigée par [Yusuke Nakamura](#) à l'[Université de Tokyo](#) et s'est

concentrée sur les chromosomes 5, 11, 14, 15, 16, 17 et 19. L'équipe [britannique](#) dirigée par [David R. Bentley](#) à l'[Institut Sanger](#) a travaillé sur les chromosomes 1, 6, 10, 13 et 20. Finalement, il y avait quatre centres aux [États-Unis](#): une équipe de la compagnie [Illumina](#) de [San Diego](#) et dirigée par [Mark Chee](#) et [Arnold Oliphant](#) (chromosomes 8q, 9, 18q, 22 et X), une équipe de l'Institut Broad à [Boston](#) dirigée par [David Altshuler](#) (chromosomes 4q, 7q, 18p, Y et [mitochondrie](#)), une équipe du [Baylor College of Medicine](#) à [Houston](#) dirigée par [Richard A. Gibbs](#) (chromosome 12) ainsi qu'une équipe dirigée par [Pui-Yan Kwok](#) de l'[Université de Californie à San Francisco](#) (chromosome 7p).

Pour la phase II, grâce aux développements de technologies à plus grande échelle, plus de 2 millions de [SNPs](#) additionnels ont été rajoutés sur tout le [génome](#) par la compagnie Perlegen et près de 500 000 par la compagnie [Affymetrix](#). L'analyse des données du projet a été faite principalement par les équipes de [David Altshuler](#), [Aravinda Chakravarti](#), [Peter Donnelly](#), [Gonçalo Abecassis](#), [Lincoln Stein](#) et de [Lon R. Cardon](#). La coordination de tout le projet a été assurée par [Francis Collins](#) qui avait joué un rôle similaire pour le [projet génome humain](#).

### ***Accès aux données du projet***

Toutes les données du projet incluant les fréquences des [SNPs](#), les [génotypes](#) et les [haplotypes](#) sont accessibles gratuitement à tous et sont disponibles à <http://www.hapmap.org>

Source : <http://fr.wikipedia.org/wiki/HapMap>

## **Projet '1000 Génomes' :**

### ***Un projet pour séquencer mille génomes - Par Jean-Luc Goudet, [Futura-Sciences](#)***

Un consortium international vient de lancer un ambitieux chantier : séquencer un millier de [génomés](#) humains pour pister les différences individuelles impliquées dans l'apparition de [maladies](#). Le travail durera trois ans.

Le [séquençage](#) complet du génome humain, achevé en 2003, n'était qu'une étape. Les humains diffèrent entre eux par 1 % de la composition de leur [ADN](#). Dans cette minuscule variation tiennent tous les caractères [génétiques](#) propres aux individus et, parmi eux, des sensibilités particulières à certaines maladies, justement parmi les plus communes.

Alors que les [maladies génétiques](#) rares sont dues à quelques [gènes](#), des [pathologies](#) courantes, comme l'[asthme](#), le [diabète](#), la dépression ou les maladies cardio-vasculaires naissent de plusieurs facteurs, environnementaux et génétiques. Pour ces derniers, la cause n'est pas un gène en particulier mais un cocktail de petites variations n'affectant qu'un seul [nucléotide](#) (une lettre du [code génétique](#)). Ces différences infimes sont appelées des polymorphismes mononucléotidiques ou [SNP](#) (single-nucleotide *polymorphisms*).

### ***Mieux comprendre nos différences***

Comme pour le projet Génome humain, c'est un consortium international de recherche qui part à l'assaut de ces SNP. Il réunit des équipes du U.S. National Human Genome Research Institute (Etats-Unis), du Sanger Institute (Royaume-Uni) et de l'Institut de génomique de Pékin (Chine). Il devrait durer trois années et coûter entre trente et cinquante millions de dollars. Cet ambitieux travail prend la suite du projet [HapMap](#), qui avait dressé une carte des haplotypes humains, c'est-à-dire des variantes de différents gènes. C'est en quelque sorte une amélioration de la résolution de l'image du génome humain qui est entreprise.

Le travail démarrera par trois études pilotes. La première analysera complètement le génome de six personnes (deux adultes et leurs parents). La seconde séquencera 180 génomes individuels, mais de manière incomplète, et la troisième déterminera la séquence de mille gènes codant pour des protéines. Il restera ensuite la tâche la plus importante : s'attaquer aux génomes de mille personnes, donateurs volontaires et anonymes, dont les origines seront les plus variées possibles, comme cela avait été fait pour HapMap.

On peut en espérer une meilleure compréhension d'un grand nombre de ces maladies communes mais aussi des différences d'actions des médicaments sur les individus, qui dépendent semble-t-il aussi des SNP. Source : [http://www.futura-sciences.com/fr/news/t/genetique-1/d/un-projet-pour-séquencer-mille-génomes\\_14343/](http://www.futura-sciences.com/fr/news/t/genetique-1/d/un-projet-pour-séquencer-mille-génomes_14343/)

### **Traduction, définitions et compléments en français:**

Jacques Hallard, Ing. CNAM, consultant indépendant.

Relecture et corrections : Christiane Hallard-Lauffenburger, professeur des écoles honoraire

Adresse : 19 Chemin du Malpas 13940 Mollégès France

Courriel : [jacques.hallard921@orange.fr](mailto:jacques.hallard921@orange.fr)

Fichier : Génétique From Genomics to Epigenomics ISIS french.2