



médecine/sciences 1996 ; 12 : 237-9

*Très grand séquençage :  
trompe-l'œil politique  
ou nécessité scientifique ?*

**Une période critique pour les travaux « génomiques »**

La conjoncture pour les recherches sur les génomes est décidément morose dans l'Hexagone. L'Association Française contre les Myopathies recentre son action vers les thérapies (ce que nul ne songe à lui reprocher) et réduit son soutien à la Génétique; du côté des organismes de recherche, les dépenses sont sévèrement encadrées, et les dotations aux laboratoires Inserm et Cnrs diminuent en francs courants. Le GREG (Groupe-ment de Recherches et d'Études sur les Génomes), chargé « d'animer et coordonner les actions scientifiques et les programmes de recherches (sur les génomes, NDLR) menés en France », a perdu les trois quarts de ses crédits, et ignore s'il aura un budget en 1996. Quant au ministère de l'Éducation et de la Recherche, ses « Actions Concertées Coordonnées-Sciences du Vivant » (ACC-SV) ont été mises en place à la hâte au printemps dernier. Leurs quatorze comités ont examiné plus de 1 500 dossiers, mais les financements décidés n'étaient toujours pas débloqués fin novembre, et l'opération ne sera pas renouvelée l'année prochaine... De surcroît, les projets retenus relèvent plus de l'analyse fonctionnelle des gènes et de la génétique humaine que du Génome proprement dit (en fait, il est devenu patent qu'il n'existe plus de Programme Génome français\*). Et les discussions qui se poursuivent au ministère sur le lancement

d'un centre de « Très Grand Séquençage » peuvent sembler surréalistes: n'est-il pas incongru, dans ce contexte, d'envisager un investissement aussi lourd qu'un centre de Très Grand Séquençage (TGS) ?

**Le séquençage redevient d'actualité**

Le déchiffrement des génomes présente pourtant un intérêt majeur, et les projets qui débutent un peu partout donnent à réfléchir. Après les illusions des débuts, après une longue période de rodage et de déboires, le succès enregistré pour la Levure, puis pour le Nématode, a redonné confiance aux promoteurs du séquençage génomique et démontré son utilité. Il a montré que la lecture de centaines de kilobases, et même de mégabases, était réalisable sans attendre la mise au point des nouvelles techniques (spectrométrie de masse, effet tunnel...) dont on nous rebat les oreilles depuis bientôt dix ans. Les dividendes, pour ces organismes dont le génome est très compact, ont été d'une ampleur inattendue: la découverte de centaines de gènes jusque-là inconnus va donner du travail à des générations de thésards. Sur cette lancée, il redevient concevable de s'attaquer au génome humain. L'analyse des EST commence à montrer ses limites (voir [1]) et souligne la né-

cessité d'un séquençage exhaustif, même si la prépondérance du « Junk DNA » dans notre matériel génétique rend l'opération plus hasardeuse et moins rentable.

C'est bien ainsi que l'entendent le NIH (*National Institutes of Health*), qui a lancé aux États-Unis un appel d'offres en ce sens, et surtout le Wellcome Trust (Grande-Bretagne), qui vient d'annoncer sa décision de financer le déchiffrement de cinq cents mégabases par le Centre Sanger au cours des cinq prochaines années. Le chiffre, un sixième de notre génome, laisse rêveur, tout comme le « tarif » annoncé, dix pence (quatre-vingts centimes) par base... Ce montant, très inférieur au dollar encore communément admis, serait rendu possible par des économies d'échelle ainsi que par un parti pris de lecture rapide visant une fiabilité à 99,9% seulement. Le tout nouveau Programme Génome allemand (voir [2]) fera lui aussi, une part au séquençage massif; il n'est donc pas étonnant que l'on s'interroge dans notre pays. Le GREG avait organisé vers la fin 1994, une table ronde pour discuter de l'opportunité d'un programme de Très Grand Séquençage; le ministère, quant à lui, a réuni au début de cette année un groupe de travail, qui a rendu, peu avant l'élection présidentielle, un rapport favorable au lancement d'une initiative de ce type sous réserve que des moyens significatifs lui soient alloués. Le flambeau a été repris par la secrétaire d'État à la Recherche du premier gouverne-

\* Les intitulés des projets retenus et le montant des financements sont publiés dans le numéro d'octobre de la Lettre du GREG.

ment Juppé, puis par son remplaçant à ce poste après le remaniement de novembre. Il semble donc sérieusement envisagé de lancer en 1996 une entreprise de cette nature, et de participer à un effort international dont les retombées scientifiques et industrielles seront, sans nul doute, considérables.

### Une carte qui ne peut être jouée à moitié

Je me demande pourtant si l'on mesure bien, parmi ceux qui nous gouvernent, ce que représente un projet significatif dans ce domaine. Un centre de Très Grand Séquençage, pour être crédible par rapport aux programmes étrangers, doit produire au moins dix mégabases de séquence terminée par an : un ou deux génomes bactériens, ou une fraction non négligeable d'un chromosome humain. A un dollar par base, cela représente cinquante millions de francs par an pour les frais de fonctionnement et les salaires. Le chiffre serait beaucoup plus faible si l'on appliquait le barème du Wellcome Trust, mais ce dernier est-il réaliste, surtout pour un centre qui débute ? Notons que pour le projet européen sur la Levure, les laboratoires contractants ont été rétribués au taux de quinze francs par base... Un tel centre impose aussi des investissements notables : il doit regrouper une vingtaine de séquenceurs, autant de robots pour la préparation des échantillons, et enfin une informatique performante, soit un montant total de l'ordre de cinquante millions. Pour mettre en œuvre ce matériel et en tirer les mégabases attendues, il faut au moins une trentaine de personnes : des scientifiques, des informaticiens et de nombreux techniciens, le tout coordonné par quelques excellents organisateurs. L'on arrive ainsi à un effort annuel compris entre cinquante et cent millions de francs, à poursuivre durant plusieurs années. Le Wellcome Trust s'est engagé pour un montant de cinquante millions de livres sterling, quatre cents millions de francs : nos gouvernants veulent-ils, et peuvent-ils, faire un effort comparable ?

Deux autres points méritent d'être abordés lorsqu'on envisage un Très Grand Séquençage « à la française » : le personnel, et les compétences. Il semble exclu de faire fonctionner une structure de ce type avec du personnel technique fourni par le Cnrs, l'Inserm ou l'Enseignement supérieur. Ces organismes subissent actuellement une diminution du nombre de postes, et il est peu probable qu'ils puissent en mettre des dizaines à la disposition de TGS ! Le savoir-faire spécialisé requis ne se trouvera pas obligatoirement parmi le vivier des organismes, et le recrutement rapide indispensable au démarrage de l'opération tout comme sa durée de vie *a priori* limitée sont peu compatibles avec le statut de fonctionnaire. L'expérience négative des centres de service comme le CSEAL d'Orléans souligne les difficultés d'une telle approche. Il faudrait donc que les ministères concernés acceptent de créer une fondation, et la financent pour qu'elle emploie du personnel sous contrat à durée déterminée – modalité qui semble bien difficile à envisager, même pour le gouvernement actuel...

Les compétences, enfin : l'histoire récente du grand séquençage est émaillée d'échecs, et bien des laboratoires qui s'y sont engagés il y a cinq ou six ans ont arrêté les frais après avoir atteint des résultats très inférieurs à leurs objectifs. Seuls quelques-uns, dont celui de John Sulston, ont transformé l'essai. Il est instructif d'observer la montée en puissance du projet Nématode et sa parfaite conformité avec les prévisions : cent kilobases de séquence finie en 1991, quatre cents en 1992, une mégabase en 1993... le débit est maintenant d'une mégabase par mois pour chacun des deux centres (Saint-Louis et Centre Sanger). Or il faut reconnaître qu'en France, aucune équipe n'a encore publié cent kilobases de séquence finie d'un seul tenant. Cela ne saurait tarder – mais nous sommes encore loin du Très Grand Séquençage, et il semble utopique de faire ce pari sans prévoir une étape intermédiaire.

### Le très grand séquençage plaît aux politiques

Pourquoi alors tant de déclarations, tant de bruit autour de ce projet ? D'abord, parce qu'il revêt effectivement une importance stratégique : il serait grave que la France soit absente de cette aventure, alors qu'elle avait pris (grâce à l'AFM) une place de premier plan dans la construction des cartes du génome. Être réduit au rôle d'utilisateur de séquences déterminées par d'autres, c'est accepter une place au fond de la salle, et prendre le risque de manquer les avancées de la recherche, les développements instrumentaux qu'elle impulse et les retombées industrielles qu'elle engendre. Mais le Très Grand Séquençage est aussi un objectif facilement lisible – au contraire des notions complexes de cartographie génétique ou de *contigs* de YAC – et donc séduisant pour les politiques. Rappelons-nous qu'aux États-Unis le Programme Génome avait été « vendu » au Congrès sous cet aspect, à la fin des années 1980 – alors que l'idée de séquencer intégralement notre ADN était pour le moins prématurée. Aux États-Unis, le coup a réussi. Il a permis de lancer le programme, quitte à modifier considérablement son contenu une fois le principe acquis. Dans notre pays, la manœuvre semble malheureusement avoir échoué : le Très Grand Séquençage est envisagé à budget constant – et même décroissant puisque le montant de la ligne Sciences de la Vie au ministère (sur lequel serait pris le TGS) sera plus faible en 1996 qu'en 1995. Pour engager l'opération il faudrait alors supprimer tout financement spécifique des autres travaux sur les génomes, et fermer le GREG... On évoque parfois le concours de structures industrielles ou caritatives. Certes, l'industrie s'intéresse au séquençage de l'ADN humain ou de certains pathogènes ; certes, l'AFM soutient le séquençage massif de régions promotrices réalisé par l'entreprise GENSET à Évry et pourrait, éventuellement, s'impliquer dans un nouveau projet mené au sein de cette entreprise. Il me semble pourtant que le Très Grand

Séquençage, surtout lorsqu'il s'agit d'ADN humain, a vocation à être effectué dans un cadre majoritairement public: cela suppose logiquement que son financement le soit aussi.

### Un choix à faire sans ambiguïté

L'alternative est donc claire. Soit nous arrivons à faire comprendre aux pouvoirs publics que l'engagement effectif d'une activité de séquençage à très grande échelle est un enjeu scientifique et industriel majeur, et à les convaincre de dégager les moyens supplémentaires indispensables, soit au minimum cinquante millions de francs par an pendant plusieurs années. Il faudra alors prévoir une montée en régime programmée et contrôlée, qui pourrait passer par la création de deux ou trois centres de «Grand Séquençage» devant chacun produire une mégabase par an; le plus performant

d'entre eux serait ensuite retenu pour passer à la vitesse supérieure. Cette tactique permettrait également d'explorer diverses options quant à l'ADN à séquencer, question que nous n'avons pas traitée ici: un «modèle» comme *Arabidopsis thaliana*, une bactérie, une région du génome humain? Si, en revanche, l'action doit se limiter à réclamer trois techniciens à l'Inserm, quatre au Cnrs, à acheter cinq séquenceurs et à inaugurer en grande pompe un centre qui n'aura de Très Grand Séquençage que le nom... mieux vaut s'abstenir. En tout état de cause, la décision prise devrait inclure un soutien régulier à la «vraie» recherche génomique (à ne pas confondre avec la Génétique Médicale), géré par le GREG (après tout créé pour cela) ou, éventuellement, par une autre structure, mais en évitant les incessants changements de cap et les doublons dont nous avons eu un bel exemple cette année... ■

### RÉFÉRENCES

1. Jordan B. Génome humain: l'annuaire nouveau est arrivé. *médecine/sciences* 1995; 11: 3.
2. Jordan B. Allemagne: enfin un programme génome humain. *médecine/sciences* 1995; 11: 1162-4.

### Bertrand R. Jordan

*Inserm U. 136, Centre d'immunologie  
Inserm-Cnrs, parc scientifique de  
Luminy, case 906, 13288 Marseille  
Cedex 09, France.*

### TIRÉS À PART

B. Jordan.