

GENETHON ET LA CARTOGRAPHIE

DU GENOME HUMAIN (1990-1997)

JEAN-FRANCOIS PRUD'HOMME

2023

Genopole d'Evry

Généthon et la cartographie du génome humain (1990-1997)

Origine du projet

Introduction

Le projet Généthon, que Bernard Barataud président de l'Association Française contre les Myopathies (AFM)¹ avait d'abord appelé « *l'opération sulfureuse* » soulignant son caractère aventureux, se fait sur une période d'environ 2 ans à partir de novembre 1988, au décours d'une deuxième rencontre avec Daniel Cohen, alors professeur à l'hôpital Saint-Louis et directeur du CEPH², comme ils le rapportent chacun dans leur ouvrage respectif^{3,4}. Si en janvier 1990, le principe général du programme est dans l'air, la forme qu'il doit prendre est loin d'en être définie⁵. En mars 90, Bernard Barataud évoque « *le projet Génétique* » avant d'annoncer quelques jours plus tard le 6 avril, et pour la première fois à l'AFM devant la commission de génétique du conseil scientifique (CS) « *le projet Généthon* »⁶. On retrouve en fait dans son origine plusieurs intérêts et filiations, beaucoup plus divers, issus d'un beaucoup plus long mûrissement, formulés dès le début des années 1980, et aussi la rencontre et l'entente de ces deux très fortes personnalités, Bernard Barataud, et Daniel Cohen, bien décidées à faire progresser les études de génétique humaine en France.

C'est au cours d'une réunion à Evry⁷ le matin du samedi 31 mars 1990 avec Bernard Barataud, Pierre Birambeau⁸ parmi quelques autres membres du Conseil d'Administration (CA) de l'AFM, Daniel Cohen et Jean Weissenbach que le nom de Généthon est proposé⁹ :

¹ CV Bernard Barataud, AFM

² Daniel Cohen : la carte du génome INA; Centre d'Etude du Polymorphisme Humain-Fondation Jean Dausset ; Historique - Fondation Jean-Dausset - CEPH

³ Au nom de nos enfants par Bernard Barataud, Edition N°1,1992, p 276 et 279; Entretiens avec Bernard Barataud

⁴ Les gènes de l'espoir par Daniel Cohen et Bella Arman, Robert Laffont,1993, p 113-129

⁵ CR de la réunion du CS de l'AFM du 22 janvier 1990, p 1

⁶ Directoire du CS du 28 mars 1990, commission de génétique du 6 avril 1990

⁷ Evry est une des 5 villes nouvelles construites à la fin des années 1960 pour rééquilibrer la banlieue autour de Paris. Située à 26 Km au Sud-Est de Paris-Notre Dame en bordure de la Seine et de l'autoroute du Sud, traversée par la nationale 7, c'est le siège de la Préfecture de l'Essonne

⁸ Créateur et directeur du Téléthon français : Téléthon, le meilleur de nous-mêmes, par Pierre Birambeau, Balland (editions),2003

⁹ Mapping the human genome at Généthon laboratory. The French Muscular Dystrophy Association and the politics of the gene, par Alain Kaufmann. In : From molecular genetics to genomics. The

« Il faut quand même donner un nom à ce projet... On devrait y retrouver la notion de gène ou de génétique, et celle du Téléthon » (contraction de télévision et de marathon). Après des propositions autour des gènes, Daniel Cohen en confirme la paternité à Bernard Barataud : « Comme l'idée lui appartenait, je lui proposais même Barathon, histoire de rire »³. Ainsi est né le nom de Généthon qui est déposé à l'INPI le 4 mai 1990¹⁰. Pour mémoire par la contraction de même des mots gène et chromosome, 70 ans plus tôt, un botaniste de Hambourg Hans Winkler proposait le terme de génome pour désigner le matériel génétique haploïde d'une cellule¹¹.

Les objectifs anciens de recherche scientifique de l'AFM

Dès sa fondation en 1958, la recherche scientifique et médicale avait été une des préoccupations de l'AFM à l'époque Association Française contre la Myopathie (au singulier), expressément mentionnée dans les statuts de l'association : « *Promouvoir la recherche médicale pour sauver les myopathes* »¹². Pour reprendre brièvement quelques grandes étapes de cette politique de recherche, on peut rappeler qu'en 1968 une association dissidente de l'AFM, l'AMYREP (Association des Myopathes de la Région Parisienne) ayant donné naissance en 1971 à l'UMF (Union des Myopathes de France) rassemblant les groupes parisien et provinciaux en une structure fédérative, avait été créée pour renforcer le rôle de la recherche, insuffisamment développée pour eux à l'AFM. La contestation portait aussi sur la diversité des myopathies et de leur origine, pas seulement d'origine vasculaire comme le pensait Jean Demos, médecin et chercheur référent quasi exclusif de l'AFM à l'époque. Ce n'est qu'en 1982 que les associations sous l'égide d'un Comité de Coordination des Associations de Myopathes, puis 1985 se regroupaient de nouveau sous l'égide de l'AFM, Association Française contre les Myopathies, intégrant la multiplicité des myopathies. Bernard Barataud dans un article « *Une histoire de familles* » en redécrit les principales

mapping cultures of twentieth-century genetics, par Jean-Paul Gaudillière et Hans-Jörg Rheinberger, Routledge, 2004, p 129-143, et entretiens avec Jean Weissenbach

¹⁰ 19900504 : Bases de données des Marques à l'Institut National de la Propriété Industrielle ; INPI

¹¹ Genome News Network : Génome ; 'Ome Sweet 'Omics-- A Genealogical Treasury of Words ; 20130900-2 : « Genome: twisting stories with DNA ». *Endeavour*, 2013, 37, 213-219

¹² 19940000-10 : Associations, fondations et recherche publique, par Laurence Schaffar.

In : Organisation de la recherche et conformisme scientifique sous la direction d'Alain Esterle et Laurence Schaffar, PUF, 1994, p 183-209

étapes, ainsi que de façon très complète Marie-Anne Bach¹³. De même Florence Paterson et Catherine Barral dans leur étude détaillent cette histoire, et soulignent la volonté de l'UMF puis de l'AFM : « *de faire du soutien à la recherche son objectif principal et de ne pas inclure la prise en charge sociale des myopathes à son programme... L'AFM est une des premières organisations d'usagers qui... fait partie, avec certaines associations traitant du sida ou de maladies génétiques, de la minorité d'associations qui agit sur la production de savoir médical, en partenaire socio-économique des pouvoirs publics, des organismes de recherche et des institutions médicales* »¹⁴.

Comme s'en souvient François Gros : « *En 1976, alors que j'étais à la direction de Pasteur, Bernard Barataud et Michel Pignolet¹⁵ sont venus me voir pour la première fois... Désespérés, ils ne savaient comment entamer les recherches sur les maladies neuromusculaires (MNM). Je leur ai simplement expliqué comment se déroulaient les recherches en général... Cette conversation fut un déclic. J'ai contribué à faire découvrir à Bernard Barataud les perspectives de la génétique moléculaire pour les maladies génétiques* »¹⁶.

Toujours en 1976, comme le rappelait Bernard Barataud au Collège de France lors d'un colloque organisé par Jean-Louis Mandel en 2008 : « *dans le laboratoire de pathologie moléculaire de Georges Schapira, le docteur Demos, pionnier de la myopathie, avait dit : c'est la génétique qui guérira vos enfants* »¹⁷.

C'est en 1981 que François Gros proposait avec Michel Fardeau la création d'un Conseil Scientifique (CS) au sein de l'association, dont la présidence était assurée d'abord par Michel Fardeau puis par lui-même¹⁸. « *C'était totalement original et complètement indépendant de la structure gestionnaire de l'association... Comme on a pris des gens tous très connus et très compétents, ça a créé un choc dans le milieu médical. On se demandait comment on était*

¹³ 20090300 : Une histoire de familles. *Les Tribunes de la Santé*, 2009, 24, 59-65 ; 19980800 : Building the French Muscular Dystrophy Association: the role of doctor/patient interactions. *Soc Hist Med*, 1998, 11, 233-253

¹⁴ 19950609 : L'Association Française contre les Myopathies : trajectoire d'une association d'usagers et construction associative d'une maladie. *Sci Soc Santé*, 1994, 12, 79-111

¹⁵ Administrateur de l'AFM et un des amis les plus proches de Bernard Barataud

¹⁶ 19860915 : Quelques axes généraux pour la politique de recherche biologique et clinique dans la lutte contre les myopathies sous l'égide de l'AFM par François Gros; 19980421 : Compte rendu d'un entretien avec François Gros de mars 1998

¹⁷ 20080416 : Intervention de Bernard Barataud, Président de Généthon. Collège de France le 16 avril 2008

¹⁸ 19811028 : Statuts du CS sur la Myopathie; 19811104 : Allocution de Michel Fardeau à la 1ère séance du CS de l'AFM le 4 novembre 1981 à l'Institut Pasteur

arrivé à mettre autour d'une table des gens aussi différents en leur demandant de travailler ensemble »¹⁹.

Indépendant du CA²⁰, ce conseil avait un rôle seulement consultatif parfaitement défini²¹, le pouvoir décisionnaire n'appartenant qu'au CA, qui ne comportait dès l'origine de l'AFM aucun médecin ni chercheur qui ne soit lui-même malade ou parent de malade(s). C'était à l'époque d'une grande originalité, car la plupart des associations dans la recherche médicale était dirigée de fait par des chercheurs ou des médecins spécialistes du sujet. Ce n'était pas un problème de pouvoir mais simplement l'expression du sentiment pour les parents d'enfants atteints de maladies neuro-musculaires (MNM) du désintérêt des médecins comme des scientifiques dans l'étude comme dans la prise en charge de leurs maladies. Paradoxalement, l'existence de ce CS n'a été intégrée ni dans les statuts de l'AFM, ni dans le règlement intérieur²². En revanche, au moins un membre du CA participait à chacune des réunions du CS, et de nombreux exposés par des scientifiques étaient organisés pour le CA. Sous la responsabilité de 2 membres du CA chargés de la recherche, René Cadoret et Claudette Edrei²³, un recensement et une visite systématiques des équipes tant de cliniciens que de chercheurs impliqués dans l'étude des MNM principalement mais non exclusivement en France avaient été effectués. Enfin bien sûr des appels à projet en clinique et en recherche sur ces maladies avaient été régulièrement lancés, expertisés et validés par le CS, l'acceptation du projet et le taux du financement étant de l'exclusivité du CA de l'AFM. La plupart des projets scientifiques soumis concernait les travaux classiques de biologie cellulaire ou moléculaire, quelques uns seulement des investissements d'infrastructure (rénovation de laboratoires de génétique, création de banques pour la collecte de l'ADN et des cellules, achat d'équipements).

La politique de soutien à la recherche de l'AFM a également été largement analysée par Michel Callon et Vololona Rabeharisoa dans leur étude des compte-rendus des CA, CS et autres commissions de l'AFM publiée dans un livre en 1999²⁴, discutée dans de nombreux articles, deux de *Med Sci (Paris)*, deux autres de *Sci Soc Sante*, et dans *Rev Inter Sci Soc*

¹⁹ Entretien Michel Fardeau HISTRECMED ; Michel Fardeau Histoire de l'Inserm

²⁰ 19810605 : Décision de fusion AFM-UMF, et 1981 : Rapport d'activité UMF

²¹ 19810000-1 : Rôle du Conseil Scientifique (CS)

²² 19871023 : Statuts de l'AFM

²³ 19821000 : Compte rendu visite de scientifiques par René Cadoret; Voir aussi René Cadoret HISTRECMED

²⁴ 19970000-2 : L'invention d'une nouvelle forme mobilisation de la recherche : cas de l'Association française contre les myopathies. Rapport pour l'AFM; 19981200 : L'AFM, un acteur du troisième type. *La Recherche*, 1998, 315, 69 ; Le pouvoir des malades. L'Association Française contre les Myopathies et la recherche, par Vololona Rabeharisoa et Michel Callon. Presse de l'Ecole des Mines, Paris, 1999, p 44-45

notamment²⁵. Exemple type de la sociologie dite de la traduction selon Michel Callon²⁶, ils définissent 3 types d'association de patients, auxiliaire, opposante, et partenaire: « *l'AFM appartient à l'évidence au troisième groupe ayant innové le plus radicalement en développant une forme d'organisation et de mobilisation de la recherche selon le modèle d'un apprentissage mutuel ou d'une co-production des savoirs* ». Cette politique est également rappelée dans une étude de la *Rev Fr Gest* de 2009 soulignant la : « *Montée en puissance de l'AFM et (la) mise en place d'une politique de recherche ouverte* »²⁷.

Cette politique de soutien à la recherche est aussi la conclusion de l'analyse sur 5 ans (1991-1995) de la typologie des laboratoires du CNRS financés par l'AFM et de la répartition des thématiques : « *le caractère stratégique de l'AFM, capable de mobiliser des chercheurs du CNRS dans des rôles de porteur de projet, pour des opérations d'ampleur, à caractère semi-industriel, pour un temps défini et limité, et pour un nombre restreint de laboratoires* »²⁸.

Cette politique a été également soulignée par Jacques Haiech dans un article de *Biofutur*(ref?), et par Denis Guthleben et Odile Le Faou²⁹.

La participation des membres de l'association au CS leur avait notamment permis de suivre en direct des progrès en génétique humaine et les premiers succès de la stratégie du clonage positionnel pour identifier les gènes responsables de maladies génétiques. Comme son nom l'indique, le clonage positionnel est l'isolement d'un gène à partir de sa position sur génome. Ce gène sera identifié sur la base de son caractère non fonctionnel chez un malade. Il s'effectue en 2 étapes successives, d'abord sa localisation dans un intervalle du génome, puis

²⁵ 20000800 : Les associations de malades et la recherche : I. Des self-help groups aux associations de malades. *Med Sci (Paris)*,2000,16,945-949; 20001100 : Les associations de malades et la recherche : II. Les formes d'engagement des associations de malades dans la recherche en France . *Med Sci (Paris)*,2000,16,1225-1231; 19980900 : Les associations de malades : entre le marché, la science et la médecine. *Sci Soc Santé*,1998,16,5-15; 19980900-1 : L'implication des malades dans les activités de recherche soutenues par l'Association française contre les myopathies . *Sci Soc Santé*,1998,16,41-65 ; 20020100-1 : L'engagement des associations de malades dans la recherche . *Rev Internat Sci Soc*,2002,171,65-73 ; 20000103 : Charity business et politiques de recherche sur la santé : comment l'AFM mobilise la recherche publique. *Soc Trav*,2000,42,113-131
20001201 : Les Associations s'investissent de plus en plus dans la recherche. *L'Usine Nouvelle*,2000,0005

²⁶ 19860000 : Eléments pour une sociologie de la traduction. *L'Année Soc*,1986,36,169-208

²⁷ 20090300 : Formation de la contestation et action collective. Le cas des maladies rares. *Rev Fr Gest*,2009,193,89-106

²⁸ 20000100-1 : Charity business » et politiques de recherche sur la santé : comment l'AFM mobilise la recherche publique. *Soc Trav*,2000,42,113-131

²⁹ 20030401 : Le programme génomique : interface entre les secteurs académique et privé. *Biofutur*,2003,232; Une course pour la vie, par Denis Guthleben et Odile Le Faou, Armand Collin, 2011

son identification en rétrécissant l'intervalle de localisation et la mise en évidence de mutations. Le clonage positionnel repose sur l'utilisation de cartes génétiques et physiques du génome³⁰. Ils avaient pu constater la lenteur de la progression des premières recherches de gènes pour avoir suivi mois après mois depuis plusieurs années la progression et la compétition des différentes équipes en France (laboratoires de Jean-Louis Mandel à Strasbourg, de Jean-Claude Kaplan, de Claudine Junien à Paris notamment), comme dans le monde, dans la course à la localisation et à l'identification du gène de la dystrophine^{31,32}, dont la mutation est responsable de la plus fréquente des myopathies celle de Duchenne de Boulogne³³. Force était de constater de manière aigüe un premier obstacle général à la méthode du clonage positionnel : le manque de cartes, pour appliquer cet objectif aux quelques 3 000 maladies dénombrées à l'époque et leur faible résolution, car constituée pour la carte génétique de repères ou marqueurs peu polymorphes et donc faiblement informatifs (comme cela sera discuté ultérieurement). La carte physique était elle inexistante, et encore plus celle des 50 à 100 000 gènes, nombre estimé à l'époque, dont 1 800 avaient été localisés en 1988³⁴. L'AFM et notamment Bernard Barataud avaient parfaitement pris la mesure de cet obstacle majeur.

Au congrès des MNM organisé par l'AFM à Tours en 1986³⁵, la révélation n'était pas l'identification du gène de la dystrophine malgré une légende tenace³⁶, mais la découverte par l'AFM et ses adhérents de celui qui avait gagné la course mondiale au gène, Anthony Monaco, un jeune chercheur américain du laboratoire de Louis Kunkel à Harvard (Cambridge, Massachusetts) présentant son travail en jean et en baskets. Ainsi le découvreur de la cause de la maladie, et du décès de leur(s) enfant(s) le plus souvent avant l'âge de 20 ans, bref de leur malheur, était ce petit gars qu'ils avaient invité à leur congrès. Bien plus à une question de Bernard Barataud qui lui demandait ce qu'il fallait faire pour identifier le

³⁰ Cf Site internet Genoscope

³¹ cf réf 15, p 84

³² 19860703-2 : Duchenne muscular dystrophy : Collaboration and progress. *Nature*,1986,322,12; 19860703-3 : Analysis of deletions in patients with Becker and Duchenne muscular dystrophy. *Nature*,1986,322,73-78; 19860927 : Isolating the gene for muscular dystrophy. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1986,293,773-774; 19861016 : Isolation of candidate cDNAs for portions of the Duchenne muscular dystrophy gene. *Nature*,1986,323,646-650

³³ 20091000 : Duchenne de Boulogne : sa vie et son œuvre. *Les cahiers de myologie*,2009,1,6-11

³⁴ 19900300-3 : Opinion, The human genome project--some implications of extensive "reverse genetic" medicine. *Am J Hum Genet*,1990,46,407-414

³⁵ 19991118 : Les carnets de route du Téléthon : Comprendre la maladie p 38-51

³⁶ Ayant suivi depuis des années le travail de localisation puis d'identification de ce gène, ils n'avaient pas invité à leur congrès Anthony Monaco par hasard

gène de l'amyotrophie spinale infantile, une autre maladie neuromusculaire fréquente, et donc une autre préoccupation de l'AFM, il avait simplement répondu : « *même problème, même approche* »³⁷.

C'était cela la révélation, ce contraste tellement saisissant entre ces maladies ignorées ou au minimum négligées par la médecine, ces maladies réputées incurables, ce petit gars, et ce travail qu'il présentait en apparence tellement simple, et tellement évident.

Au décours du 1er Téléthon en France (les 4 et 5 décembre 1987) (qui avait permis de faire découvrir aux français les maladies génétiques, la réalité de ce qu'est une myopathie avec ses conséquences, et de collecter un peu plus de 181 MF (44,7 M€ 2013 corrigés de l'inflation)³⁸, les exigences de recherche n'en devenaient que plus évidentes pour l'AFM. L'énormité de la somme était tellement inattendue qu'il avait fallu au cours même de l'émission de télévision rajouter à la main un chiffre sur le compteur pour tenir compte du passage de la dizaine à la centaine de millions de francs.

³⁷ 19990531 : Université AFM du 31 mai 1999. Entretiens avec Bernard Barataud ; Bernard Barataud HISTRECMED

³⁸ 19871208 : L'opération " Téléthon " sur Antenne 2 : La France découvre la myopathie. *Le Monde*, p 18; [Téléthon en France](#); L'aventure du Téléthon en France est largement décrite dans le livre de Pierre Birambeau : *Téléthon, le meilleur de nous-mêmes*. Balland,2003, cf réf 8 déjà citée ; 20050000 : [Téléthon, le meilleur de nous-mêmes](#). *J Ecole Paris Manag*,2005,53,30-37

TELETHON SUR 2
CONTRE LA MYOPATHIE
 les 4 et 5 Décembre soyons les plus forts.

AFM

MINITEL 3615 TELOS * AFM

Devant le CS de l'AFM du 12 janvier 1988, Bernard Barataud soulignait que : « *le plébiscite donné à l'AFM impose à celle-ci une obligation nationale* ». Il leur demandait : « *de lui indiquer d'autres causes où l'Association pourrait être utile, sans pour autant dévier de ses statuts... une collaboration avec les principaux organismes de la recherche et de la santé, tels l'Inserm, le CNRS, l'Institut Pasteur, et les ministères concernés. L'importance des sommes*

recueillies fait de l'Association un partenaire de l'Etat »³⁹. Quelques jours plus tard, il soulignait de nouveau que le CS de l'AFM : « avait l'obligation de proposer à l'association un projet de recherche en rapport avec ses nouveaux moyens, avec ce large soutien apporté par les français, et dans le respect des exigences que cela impliquait ».

Les travaux du CEPH à partir de 1984

La deuxième filiation à l'origine de Généthon est le programme scientifique du CEPH de Jean Dausset et de Daniel Cohen développé à partir de 1984 d'abord de cartographie génétique sur un "panel" initialement de 40 grandes familles portées à 60 (517, puis 806 individus) : « Une expérience coopérative inhabituelle... a comme son but la production d'une carte détaillée de marqueurs génétiques englobant tous les chromosomes du génome humain »⁴⁰. Filiation avec Généthon, car ce programme de recherche constituait les prémices de création d'une infrastructure à la disposition de tous pour accélérer la réalisation d'une carte génétique chez l'homme. « Il y a ces deux choses, les familles qui sont devenues ensuite les familles du CEPH, et la collaboration internationale ouverte avec des panels de référence, des méthodologies de référence, un échange permanent des résultats et des réactifs »⁴¹.

L'analyse de la réponse du système immunitaire avait permis à Jean Dausset la caractérisation du complexe majeur d'histo-compatibilité ou HLA, couronné par l'obtention en 1980 du prix Nobel de physiologie ou médecine⁴². Elle impliquait pour chacun des membres de grandes familles de nombreuses consultations, des prises de sang et même des greffes expérimentales de peau, bref une très grande disponibilité.

C'est une visite du CEPH le 24 mars 1988 au Collège de France organisée par François Gros, alors président du conseil scientifique de l'AFM pour les administrateurs de l'association qui a été l'occasion d'une part de la première rencontre avec Daniel Cohen et d'autre part de la présentation du programme de recherche en cours au CEPH d'isolement de fragments d'ADN ou sondes, et de leur positionnement sur le génome dans des familles de référence, sondes qui

³⁹ 19880112 : Compte rendu du CS de l'AFM du 12 janvier 1988

⁴⁰ 19900300 : Le premier atelier (workshop) international du grand projet génome humain : le CEPH. *Med Sci (Paris)*, 1990, 6, 286-287; 19900300-1 : Centre d'Etude du Polymorphisme Humain (CEPH) : Collaborative genetic mapping of the human genome. *Genomics*, 1990, 6, 575-577; 19850712 : Putting the Human Genome on the Map. *Science*, 1985, 229, 150-151; Explication de la carte du génome humain INA ; The Gene Wars par Robert Cook-Deegan, WW Norton et Cy, 1995, p 43-47

⁴¹ Cf entretien de Charles Auffray avec Alain Kaufmann

⁴² 19801208 : Jean Dausset; 19830000 : Rapport de direction de l'unité Inserm U 93 Immunogénétique de la transplantation humaine, avec historique de la description du HLA

pouvaient servir de repères pour localiser les gènes des maladies^{43,44}. Il avait été insisté sur l'ambitieux effort d'automatisation du projet dans le cadre du programme européen de recherche EUREKA⁴⁵. Bernard Barataud en confirmait : « *l'intérêt de l'Association pour une collaboration avec le CEPH* ».

Le panel de 40 familles du CEPH comportaient les prélèvements de sang des deux parents et des quatre grands-parents, et pour 29 d'entre elles, des deux parents et d'une moyenne de huit enfants. Les familles provenaient pour 10 d'entre elles de France, mais surtout des USA (Salt Lake City dans l'Utah pour 27 par l'intermédiaire de Ray White⁴⁶, une famille Amish de Pennsylvanie, et 2 du Vénézuéla^{47,48}). L'augmentation ultérieure du nombre de familles du panel de 40 à 60 s'explique à la fois pour des raisons techniques et politiques. Techniques, car l'analyse de 40 familles pouvait être insuffisante pour étudier des marqueurs faiblement polymorphes, principalement bi-alléliques. Politiques, car l'adjonction avait été principalement celui de familles américaines qui comportaient 3 générations, ce qui n'était pas le cas des familles françaises. Dans une intervention en octobre 2011 à l'ENS de la rue d'Ulm, Jean Weissenbach retrace l'histoire de cette collaboration entre le CEPH, Ray White et Jean-Marc Lalouel⁴⁹, et de l'intérêt de disposer pour les études de génétique de grandes familles⁵⁰.

⁴³ Daniel Cohen : la carte du génome Vidéo INA; Centre d'Etude du Polymorphisme Humain-Fondation Jean Dausset ; Historique - Fondation Jean-Dausset - CEPH

⁴⁴ cf réf 4 déjà citée

⁴⁵ 19860703 : Eureka gets down to business. *Nature*,1986,222,3; 19880900-3 : EUREKA 'Labimap 2001' Project To Sequence Human Genome; 19881100 : Eureka pour les bio. *Biofutur*,1988,71,18-21

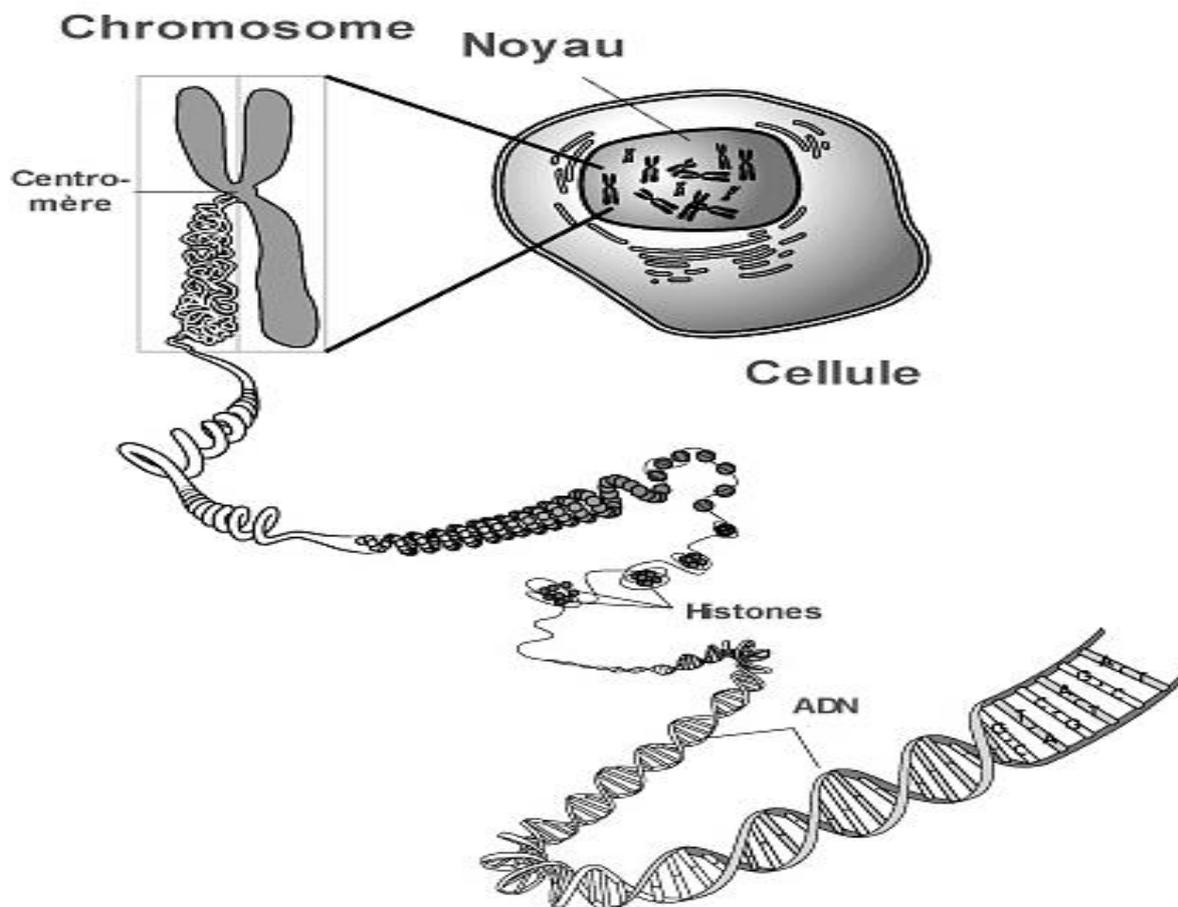
⁴⁶19901200-1 : 1989 Allen Award Address : The American Society of Human Genetics Annual Meeting, Baltimore. *Am J Hum Genet*,1990,47,887-891; 1989 Allen Award address: the American Society of Human Genetics annual meeting, Baltimore. *Am J Hum Genet*,1990,47,892-895.; Ray White HISTRECMED

⁴⁷ Cf réf 4, p 75-79

⁴⁸ 19920600-1 : CEPH maps. *Curr Opin Genet Dev*,1992,2,393-399; réf 42 Ray White. Les modalités de constitution de la banque du CEPH et les discussions entre Jean Dausset et Ray White sont aussi largement reprises par Paul Rabinow dans son ouvrage : Le déchiffrement du génome,Ed Odile Jacob,2000, p 59-64

⁴⁹ Jean-Marc Lalouel HISTRECMED

⁵⁰ 20111020 : 1er séminaire Histoire de séquençage du 20 octobre 2011 à l'ENS par Jean Weissenbach

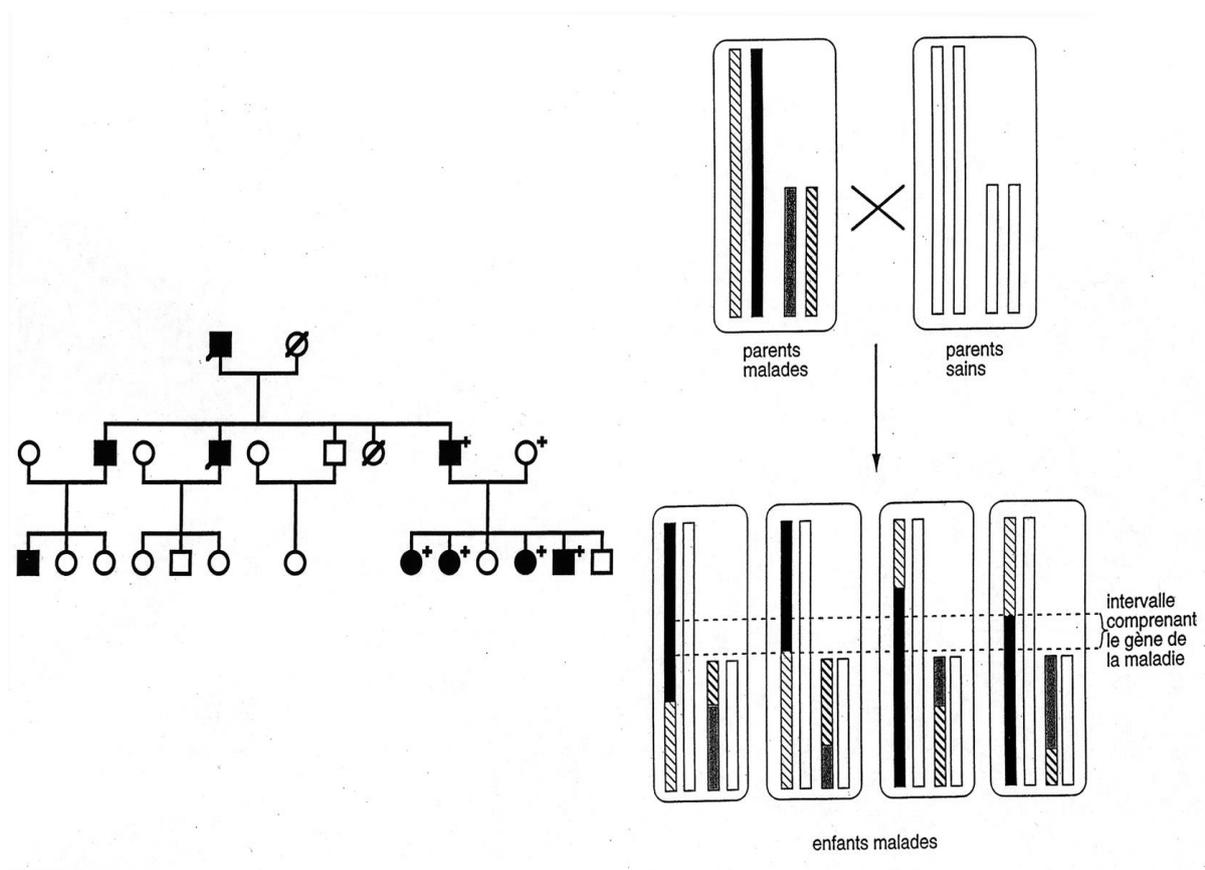


Comment étudier la transmission des gènes

Pendant très longtemps, la seule méthode pour suivre la transmission de gènes (ou de caractères génétiques) au sein d'une espèce a reposé sur un principe de génétique. Pour qu'un caractère génétique soit observable, il faut qu'il existe sous deux formes (alléliques) au moins (telles que les couleurs et les formes des petits pois). Morgan et ses collaborateurs ont ainsi collecté dans les années 1910-1920 des mouches drosophiles (mouches du vinaigre) avec de nombreux caractères génétiques. Ils observaient ensuite le résultat de croisements avec des mouches parentales qui pouvaient se distinguer par deux couples de caractères tels que la couleur des yeux, la forme des ailes, etc. La deuxième loi de Mendel (dihybridisme) prédit que les formes des caractères vont se réassocier au hasard. Mais on a commencé à observer dans le laboratoire de Morgan que ce n'était pas toujours le cas : les formes de deux caractères d'un parent pouvaient se retrouver fréquemment associées chez les descendants. Morgan et ses collaborateurs ont alors compris que lorsque des formes de deux caractères restaient associées c'est parce que ces caractères sont situés sur un même chromosome. Ils établirent ainsi des cartes de ces chromosomes en y disposant les caractères génétiques selon un certain

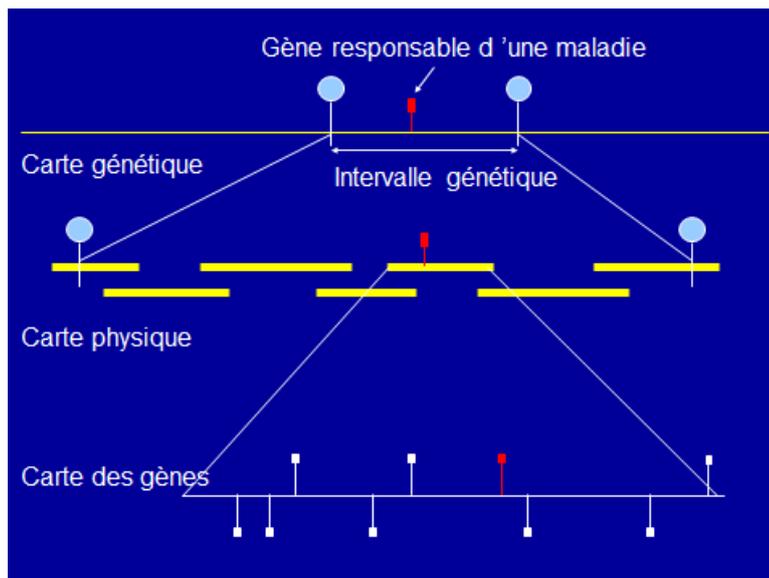
ordre. Ces cartes ont été appelées cartes de liaison génétique ou simplement cartes génétiques. Plus les caractères étaient proches sur les chromosomes, plus les formes associées chez des parents se retrouvaient associées chez les descendants. Ce qui était vrai pour la drosophile s'est évidemment retrouvé dans les autres espèces étudiées, animaux, plantes, champignons. Pour l'espèce humaine deux difficultés majeures : (1) on ne disposait que de très peu de caractères génétiques étudiables (groupes sanguins, couleur des yeux etc) et (2) on ne pouvait réaliser des croisements à volonté pour d'évidentes raisons éthiques. On observait néanmoins un nombre croissant de maladies qui se transmettaient au sein de familles humaines selon les lois de Mendel. Ceci fournissait une source de caractères génétiques, mais comment retrouver les gènes en défaut en l'absence de cartes. C'est à partir de la fin des années 70 qu'on a commencé à identifier l'ADN des gènes humains grâce aux techniques du génie génétique. A l'aide des mêmes techniques on put aussi isoler des fragments d'ADN au hasard. Certains d'entre eux présentaient de petites différences de séquence soit entre les deux copies de génome chez un individu (copie d'origine maternelle et copie d'origine paternelle), soit entre différents individus au sein de la population. Ces différences pouvaient alors être utilisées comme des caractères génétiques (on parle alors de marqueurs polymorphes d'ADN). Comme on pouvait les observer directement sur l'ADN des individus, il devenait très facile de suivre leur transmission de génération en génération. On a notamment pu suivre la transmission d'un gène de maladie génétique en association avec une variation de séquence de l'ADN (située hors du gène, bien que proche). Un groupe de chercheurs américains proposa alors d'exploiter systématiquement ces différences individuelles de séquence pour établir une carte génétique chez l'homme⁵¹. Il suffisait de disposer d'une collection de fragments d'ADN comportant des différences de séquence (marqueurs polymorphes) et de suivre leur transmission au sein de familles humaines. Les différences de séquences correspondent à des formes alléliques des marqueurs. Ces fragments serviront de repères le long des chromosomes humains. Il fut aussi proposé d'utiliser des familles nombreuses si possible sur trois générations. De telles familles furent identifiées et des cellules sanguines de chacun de leurs membres (grands-parents, parents, enfants) furent immortalisées, procurant ainsi une source inépuisable d'ADN pour chaque individu de ces familles.

⁵¹ 19800500 : Construction of a genetic linkage map in man using restriction fragment length polymorphisms. *Am J Hum Genet*,1980,32,314-331



Jean Dausset et ses collaborateurs réussirent alors à structurer cette initiative de cartographie génétique sur le plan international en mettant sur pied le CEPH. Celui-ci mettait l'ADN des familles à disposition des équipes de recherche acceptant le principe d'une collaboration, à charge pour elles d'étudier la transmission des marqueurs ou repères polymorphes dans les ADN (génomés) de ces familles⁵² et de retourner ces informations dans la base de données du CEPH. Comme indiqué ci-dessus, le principe de localisation de 2 repères sur le génome consiste à étudier la cotransmission de formes alléliques des repères de génération en génération dans les familles. Si les repères ne sont pas situés sur le même

⁵² 19921000-1 : Un organisme français au cœur du projet génome : le CEPH. *Biofutur*, 1990, octobre, 92-94; voir aussi réf 41, pour une description du CEPH



chromosome, une fois sur deux, les formes alléliques associées chez les parents ne seront pas retrouvées ensemble chez les descendants. Les associations des formes parentales resteront cotransmises d'autant plus fréquemment (on dit liées) que les marqueurs sont proches sur un chromosome. Mais elles peuvent être séparées et se retrouver sur l'autre chromosome. Cependant les associations des formes parentales resteront associées (ou cotransmises). Les unités de distance de la carte sont le centiMorgan (cM), 1 cM correspondant à une probabilité de recombinaison de 1 %, et approximativement à une distance physique de 1 million de paires de bases (1 Mb).

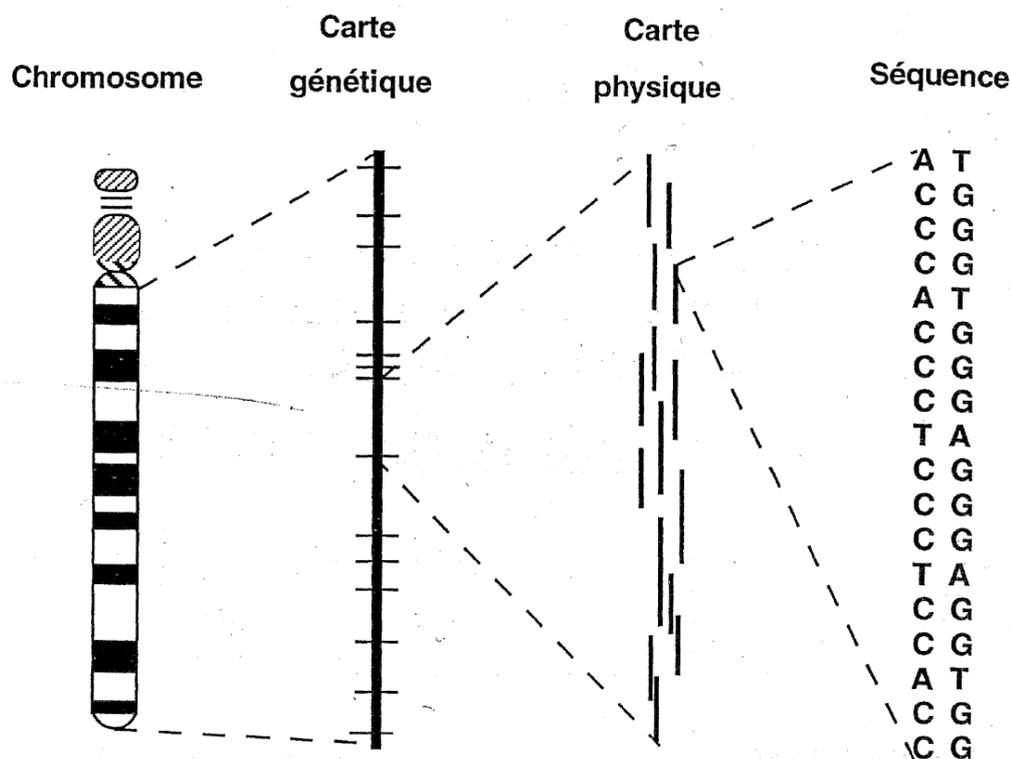


FIG. 1. — Chaque carte permet de rétrécir l'intervalle du génome à analyser.

Les aspects politiques, incluant à l'époque le financement du CEPH par le NIH (notamment décrit dans un article de *Nature* de 1990)⁵³, les discussions sur le monopole de distribution de ces familles par des français, les conflits quant à la volonté de duplication de ces familles aux USA, ont été décrites par Daniel Cohen dans son livre déjà cité (cf réf 4), et dans l'ouvrage de Paul Rabinow : « *Le déchiffrement du génome* » (cf réf 48 p 59-64), et dans celui de Robert Cook-Deegan⁵⁴. Cette « *histoire des relations entre secteurs public et privé (ou semi-privé) dans la recherche sur le génome* » est également reprise par Maurice Cassier dans un article de janvier 2000 de *Med Sci (Paris)*⁵⁵. Le positionnement précis des marqueurs polymorphes d'ADN sur le génome de ces familles nécessitait des calculs statistiques effectués par les logiciels informatiques mis au point au CEPH par Jean-Marc Lalouel et Mark Lathrop en collaboration avec Jurg Ott. En outre, la centralisation des résultats, notamment sous forme d'une base unique de données (cf réf 40 déjà citée), facilitait leur exploitation et renforçait au bénéfice de tous la valeur de chaque contribution. L'objectif, en étudiant un nombre limité de familles, en partageant les résultats, qui impliquaient un réseau de laboratoires, et en utilisant des automates pour les préparations biologiques et des moyens informatiques, était multiple. D'une part il constituait un changement d'échelle par rapport aux travaux classiques de recherche, en accélérant pour tous l'effort laborieux de cartographie du génome humain. D'autre part, la centralisation de moyens permettait une économie considérable et une fiabilité accrue des résultats de l'entreprise. Ceci est un exemple assez rare en biologie de coopération internationale, impliquant une centralisation de moyens, qui a fonctionné grâce à la bonne volonté de l'ensemble des participants du réseau. On retrouve une description précise de ce programme du CEPH par l'un des participants Howard Cann⁵⁶, et par Daniel Cohen dans son ouvrage déjà cité (cf réf 4, p 59-82). Par son caractère novateur et son modèle de collaborations d'équipes de recherche de différents pays, ce programme du CEPH constituait un exemple.

Etat des lieux du projet génome humain en 1987-1988

Sans vouloir réécrire toute l'histoire du Human Genome Project (HGP) aux Etats-Unis

⁵³ 19901025 : A different approach. *Nature*,1990,347,701

⁵⁴ Gene wars, par Robert Cook-Deegan. WW Norton, 1994, p 43-47, 197-198

⁵⁵ 20000100 : Relations entre secteurs public et privé dans la recherche sur le génome. *Med Sci (Paris)*,2000,16,26-30

⁵⁶ cf réf 43 déjà citée

détaillée dans de très nombreux articles et études⁵⁷, et juste pour placer quelques repères, dès 1987 suite à de nombreuses discussions, un plan de cartographie et de séquençage du génome humain recevait l'approbation unanime d'un sous-comité du Département de l'Énergie (DoE) et une dépense d'1 milliard de dollars sur 7 ans⁵⁸. En janvier 1987 une commission conjointe dite des Sciences du Vivant avait été chargée d'évaluer la faisabilité de la cartographie et du séquençage du génome humain, et de proposer les méthodes et moyens pour y parvenir. Les membres de la commission étaient des biologistes provenant d'une grande variété de disciplines, la plupart sans implication directe avec le projet génome humain, expliquant la multiplication des séances de travail avec des experts extérieurs, dont Jean Weissenbach. Parmi les différentes interrogations, une des principales était soit de laisser ce projet sous la responsabilité du système traditionnel de la recherche biomédicale américaine avec de nombreuses équipes sans coordination particulière, considéré jusqu'ici comme très efficace, soit d'organiser une centralisation. Mais vu l'énorme écart d'échelle entre la capacité de déterminer 10^5 bp de séquence d'ADN dans un laboratoire académique performant et la taille du génome humain de 10^9 bp, la commission préconisait de commencer par la cartographie et le séquençage des génomes de plusieurs organismes modèles de plus petites tailles que l'homme, et de réaliser un effort systématique pour améliorer les technologies de clonage et de séquençage ou en développer de nouvelles. Elle recommandait un investissement de novo de 200 M\$ par an pendant 15 ans (ne représentant que 3 % du budget fédéral américain dans la recherche biologique), et la création d'une seule agence fédérale au sein d'une des 3 à l'époque impliquées dans le projet (NIH - National Institute of Health, DoE - Department of Energy, NSF – National Science Foundation) pour gérer notamment le stock et les données biologiques (collecte, conservation, distribution), répartir les crédits et coordonner le projet. Il était préférable, d'après elle dans un 1er temps, pour favoriser l'adhésion au projet des chercheurs, et pour provoquer stimulation et compétition entre les équipes, de continuer avec l'organisation traditionnelle de la recherche américaine avec de multiples groupes de diverses origines, et de n'installer que dans un 2ème temps 3 à 10 centres multidisciplinaires de plus grande taille.

Ces recommandations soutenues également et dans les mêmes termes par la société

⁵⁷ 20010216-1 : Controversial From the Start. *Science*,2001,291,1182-1188; 20010216-2 : A History of the Human Genome Project. *Science*,2001,291,1195; The Human Genome Project: The Formation of Federal Policies in the United States, 1986-1990 ; 19900224 : The American Association for the Advancement of Science/ Genome scientists map out details of five-year plan. *New Scientist*

⁵⁸ 19870402 : Human genome sequencing plan wins unanimous approval in US. *Nature*,1987,326,429; 19871200 : The human genome project : what impact on basic research. *FASEB J*,1987,1,502-505

américaine de génétique⁵⁹ seront à l'origine du Human Genome Project (HGP) discuté et accepté par les parlementaires américains quelques mois plus tard, comme on peut le lire dans les très nombreux articles notamment dans *Science* ou *Nature*, annonçant le lancement du projet fédéral, et son important financement par le NIH « *Parce que la technologie exigée pour respecter la majeure partie des buts du projet a besoin d'améliorations majeures...* », la société américaine de génétique souhaitait : « *spécifiquement le non établissement d'un seul ou d'un petit nombre de grands centres de séquençage à ce stade... et qu'un financement par une seule agence fédérale en charge de la gestion du projet soit attribué à des groupes pluridisciplinaires de taille moyenne de scientifiques et d'ingénieurs* » (cf réf 56 et 57 déjà citées).

En octobre 1987 une 1ère carte génétique était publiée par Helen Donis-Keller de Collaborative Research. Elle étudiait la transmission chez 21 familles du CEPH de 403 loci polymorphes, dont 393 définis par la présence ou l'absence d'une coupure par des enzymes de restriction ou RFLP, et donc essentiellement bi-alléliques⁶⁰. Dans les nombreuses critiques, en particulier celles de Ray White du Howard Hughes Medical Institute de Salt Lake City, on considérait la publication de cette carte comme prématurée, car en particulier avec une insuffisance de couverture de l'ensemble du génome. Ceci était mis en exergue par Ray White qui avait fourni la plus grande partie des familles du CEPH, et qui était lui-même en train de réaliser une carte génétique sur les mêmes familles, mais en étudiant un plus grand nombre de loci⁶¹. A la différence de Collaborative Research qui avait réalisé un travail à l'échelle du génome, Ray White procédait chromosome par chromosome.

A la lumière de l'histoire de la physique des particules, Heilbron et Kevles, historiens de Yale, soulignaient la similarité entre l'état des connaissances rudimentaires du génome humain à la fin des années 1980 et celles du noyau atomique avant 1940, avec un besoin de nouvelles technologies, et l'inutilité d'après-eux d'un gros financement fédéral d'un nombre restreint de centres de recherche. Ils proposaient au contraire de favoriser ce qui aurait permis les progrès dans la physique atomique à l'époque, le pluralisme, la décentralisation, les petites structures, et de développer les initiatives locales d'abord américaines, et leurs compétitions⁶².

⁵⁹ 19880700 : Proposed ASHG position on mapping/sequencing the human genome. *Am J Hum Genet*,1988,43,101-102

⁶⁰ RFLP ou restriction fragment length polymorphism, la coupure par l'enzyme de restriction étant visualisée par une différence de longueur d'un fragment d'ADN; 19871023-1 : A Genetic Linkage Map of the Human Genome. *Cell*,1987,51,319-337

⁶¹ 19871015 : Critics denounce first genome map as premature. *Nature*,1987,329,571

⁶² 19880900-3 : Finding a Policy for Mapping and Sequencing the Human Genome : Lessons from the History of Particle Physics. *Minerva*,1988,26,299-314

L'existence d'intérêts commerciaux privés majeurs constituait aussi un obstacle à contourner par la puissance publique. Ils insistaient enfin sur l'importance des données des cartes et de la séquence, et donc des bases de données d'accès facile et public, à l'image du Human Gene Mapping Library de Yale (New Haven) ou du CEPH, placés sous le contrôle d'un « *national bureau of biotechnical standards* » formant un département de la National Library of Medicine. Cette instance ; qui deviendra le National Center for Biotechnology Information (NCBI), sera en charge de mettre en place, développer, gérer les programmes informatiques pour le stockage, la standardisation, l'analyse et la dissémination de l'information en biologie moléculaire, biochimie et génétique, et aussi de la coopération internationale. Pour reprendre une remarque de Sydney Brenner : « *Le Projet Génome Humain c'est comme envoyer un homme sur la lune. Quand vous y pensez, envoyer un homme sur la lune est facile, c'est le faire revenir qui est difficile. Je pense que nous devons maintenant le faire pour le génome humain et retourner au travail* »⁶³.

La commission conjointe des académies nationales américaines des Sciences, d'Ingénierie, et de l'Institut de Médecine⁶⁴ reprenait les recommandations du DoE, en 1988, et étendait le programme à un investissement de 3 milliards de dollars, dont la gestion était confiée au NIH, et dont JD Watson prendrait la direction 1 an plus tard en octobre 1989⁶⁵. Cette pré-histoire du HGP a été largement détaillée par exemple par Robert Mullan Cook-Deegan en 1991⁶⁶, avec les commentaires notamment de Paul Berg.

Daniel Cohen et le CEPH étaient à l'époque déjà impliqués dans les prémices du projet HGP. Quant à Jean Weissenbach, il avait été, avec Kay Davies de l'université d'Oxford, les 2 seuls non-américains de 22 scientifiques sollicités pour donner leur avis sur le lancement du programme. Il avait aussi participé parmi 8 autres français au symposium de Cold Spring Harbor de juin 1986 sur la biologie moléculaire de l'Homo sapiens présentant le travail de son laboratoire sur la région pseudo-autosomique des chromosomes sexuels⁶⁷. A ce symposium

⁶³ 20010223 : After the Genome: DNA and Human Disease. *Cell*,2001,104,465-467

⁶⁴ 19880201 : Mapping and sequencing the human genome. National Academy Press, Washington, DC,1988. Report on mapping and sequencing the human genome. A noter qu'il s'agit d'un rapport et non d'un compte rendu, et qu'il n'existe donc pas l'intégralité des interventions des différents intervenants; 19880211 : Why sequence the human genome ? *Nature*,1988,331,465; 19880211-1 : National Research Council endorses genome project. *Nature*,1988,331,467

⁶⁵ 19880212 : Academy backs genome project. *Science*,1988,239,725-726; 19890113 : Plan for Genome Centers Sparks a Controversy. *Science*,1989,246,204-205

⁶⁶ 19910000 : The Human Genome Project: The Formation of Federal Policies in the United States, 1986-1990

⁶⁸ 19861010 : Human Genetics : The Molecular Challenge. *CSH Symposia*,1986,1-13; 19861010-1 : The

fut longuement discuté l'intérêt et l'état des cartes du génome chez l'homme par Walter Bodmer et Victor Mc Kusick, les principes et contraintes méthodologiques de construction d'une carte génétique par Ray White, Jean-Marc Lalouel et Mark Lathrop, et les approches d'une carte physique par isolement de fragments d'ADN de grande taille par Charles Cantor. Tom Caskey avait tiré les conclusions du colloque soulignant le besoin du développement de nouvelles technologies faute de quoi le programme ne pourrait être réalisé que dans les 20 à 100 ans⁶⁸. Mais le clou du forum avait été une discussion très générale animée par Paul Berg et Walter Gilbert, sur la faisabilité et l'opportunité d'un programme génome humain. De nombreux participants furent déroutés par la teneur de cette discussion et craignaient que le rouleau compresseur américain ne s'approprie la totalité du projet et les inévitables découvertes qui en résulteraient. Il y avait aussi une crainte de chômage technique (voir Gilbert p7& ?).

Au CEPH avec les projets ERGAM (1987-1989) et LABIMAP 2001

Le projet ERGAM ou Espace de Recherches Génétiques Appliquées aux Maladies neuromusculaires proposé en 1988 par le CEPH à l'AFM, pour : « *que les chercheurs puissent obtenir facilement sans limite et dans les meilleures conditions des sondes génétiques, ce qui implique la création d'un lieu de production massive et de distribution de ces sondes* » est la filiation la plus directe et la plus évidente entre ce qui était fait au CEPH et ce qui serait fait au futur Généthon⁶⁹.

Le projet était présenté par Jean Dausset, Howard Cann⁷⁰ et Daniel Cohen à une délégation de

Gene Map of Homo sapiens : Status and Prospectus. *CSH Symposia*,1986,15-27; 19861010-2 : Construction of Human Genetic Linkage Maps: I. Progress and Perspectives. *CSH Symposia*,1986,29-38; 19861010-3 : Construction of Human Genetic Linkage Maps: II. Methodological Issues. *CSH Symposia*,1986,39-47; 19861010-4 : Approaches to Physical Mapping of the Human Genome . *CSH Symposia*,1986,115-122 ; 19861010-6 : A Milestone in Human Genetics Summary. *CSH Symposia*,1986,1115-1119

⁶⁸ 19861010 : Human Genetics : The Molecular Challenge. *CSH Symposia*,1986,1-13; 19861010-1 : The Gene Map of Homo sapiens : Status and Prospectus. *CSH Symposia*,1986,15-27; 19861010-2 : Construction of Human Genetic Linkage Maps: I. Progress and Perspectives. *CSH Symposia*,1986,29-38; 19861010-3 : Construction of Human Genetic Linkage Maps: II. Methodological Issues. *CSH Symposia*,1986,39-47; 19861010-4 : Approaches to Physical Mapping of the Human Genome . *CSH Symposia*,1986,115-122 ; 19861010-6 : A Milestone in Human Genetics Summary. *CSH Symposia*,1986,1115-1119

⁶⁹ 19880000 : Projet de création d'un Espace de Recherches Génétiques Appliquées aux Maladies neuromusculaires (ERGAM) par le CEPH. Les sondes sont le plus souvent des fragments d'ADN correspondant à des portions de gènes constituant autant de repères ou marqueurs de régions définies du génome

⁷⁰ Howard Cann HISTRECMED

l'AFM formée de René Cadoret, Bernard Barataud, Michel Pignolet, Gérard Faivre d'Arcier et Willy Dupont en mars 1988 à l'occasion d'une visite de 2 heures 30 du laboratoire du CEPH, à l'époque encore logé dans un bâtiment du Collège de France, rue d'Ulm à côté du Panthéon à Paris (cf réf 3 déjà citée). Comme déjà souligné, dans leur ouvrage respectif, Bernard Barataud comme Daniel Cohen affirment pourtant ne s'être rencontrés pour la 1ère fois qu'à l'automne 1988, soit 6 mois plus tard, quelques jours avant le 2ème Téléthon des 2 et 3 décembre⁷¹. La visite de mars selon Daniel Cohen n'avait été qu'un 1er contact. Après une brève présentation du CEPH par Jean Dausset, Daniel Cohen avait discuté plus longuement la méthodologie de cartographie génétique développée au CEPH, et ses possibilités d'application à la lutte contre les myopathies. Le projet était de réaliser le même travail de cartographie génétique que sur les familles du CEPH, mais cette fois en analysant le génome de familles atteintes de MNM. Ce n'était plus un de ces projets habituels, de ceux soumis lors des appels d'offre de l'AFM avec l'étude d'une seule maladie, mais une proposition d'investissement dans une infrastructure générale applicable à toutes les MNM, et répondant donc directement aux préoccupations de l'AFM.

Le CS de l'AFM donnait son accord au projet le 27 avril 1988, ainsi que le CA, comme l'écrivait Bernard Barataud dans un courrier à Jean Dausset le 6 juin 1988. Le CA accordait un financement pour un montant total de 5,534 MFrancs (1,33 M€ 2013) se décomposant en un budget d'installation de 4,088 MFrancs d'un espace de 132 m² à aménager au CEPH, et un budget de fonctionnement de 1,446 MFrancs pour 3 ans (1988-1990), comprenant notamment la rémunération d'un ingénieur et d'un technicien tous deux à plein temps, et d'une secrétaire et d'un informaticien à mi-temps⁷². La mission de cet espace était conçue comme une prestation de service et de production en masse de sondes à visée de recherche dans les MNM pour aider à localiser les gènes impliqués.

Au CS de l'AFM tenu au Centre International de l'Enfance au château de Longchamp le 24 mai 1988, Bernard Barataud soulignait que : « *l'association attache désormais une importance particulière à tous les projets qui intégreront une automatisation des techniques de laboratoire* »⁷³. De même un des participants à la réunion Robert Wahlen du CS (spécialiste de l'analyse des protéines) estimait que les laboratoires ont : « *des années de retard quant au renouvellement des équipements. On ne suit pas assez les développements méthodologiques qui peuvent conduire à une amélioration considérable du travail. Ceci est*

⁷¹ Cf réf 3, p 274 et réf 4, p 113

⁷² 19880606 : courrier de Bernard Barataud à Jean Dausset le 6 juin 1988

⁷³ CS, Longchamp 24 mai 1988, p 2

dû surtout à des problèmes financiers. Si l'AFM propose la possibilité de moderniser les labos, il y aura des demandes »⁷⁴.

Le programme LABIMAP 2001 (projet EU 260)⁷⁵ était l'occasion pour l'AFM de mettre en pratique son intérêt pour l'automatisation des techniques des labos de biologie moléculaire, et de soutenir une nouvelle fois les projets du CEPH. Il s'agissait de la mise au point de prototypes destinés à accélérer l'extraction et les procédures d'analyse de l'ADN, financé à 50 % par le budget européen EUREKA, et l'autre moitié par les gouvernements et des sociétés privées dans le cadre d'une initiative intergouvernementale pour promouvoir la coopération entre les entreprises et les instituts de recherche européens⁷⁶. Retenu en juin 1988 pour une durée de 91 mois et un montant de 70,9 M\$ (51,9 M€ 2013)⁷⁷, le projet LABIMAP associait deux laboratoires le CEPH pour la France et l'ICRF (Imperial Cancer Research Fund)⁷⁸ en Grande Bretagne, et deux industriels de chacun des 2 pays, Amersham International et Bertin⁷⁹, ce dernier étant le coordinateur du projet. Daniel Cohen dans son livre décrit ses premiers contacts avec Jean Hache à l'époque directeur de la division de biologie chez Bertin⁸⁰.

Le bureau de l'AFM du 21 juillet s'engageait à l'unanimité pour un crédit de 1 à 3 MF concernant la réalisation de 2 appareils, un électroblotteur (à mettre en service pour février 1989 chez Jean-Claude Kaplan à l'hôpital Cochin à Paris) et un extracteur d'ADN, en complément de financement du projet LABIMAP, dont le coût était estimé pour la partie française à 15 MF (3,6 M€ 2013), l'Etat apportant 6 MF au CEPH⁸¹. L'électroblotteur est un appareil permettant de transférer par électrophorèse sur une membrane (nylon en général) des fragments d'ADN préalablement séparés sur gel afin de procéder à leur analyse. (un dessin ?) L'inauguration des nouveaux locaux du CEPH rue Juliette Dodu (Paris 10ème) dans l'enceinte de l'hôpital Saint-Louis par François Mitterrand le 17 avril 1989 était l'occasion

⁷⁴ Cf réf 28, p 23

⁷⁵ 19880900-1 : Eurêka pour les bio : LABIMAP 2001 (EU 260), *Biofutur*,1988,68,21 ; 19891100 : L'avis d'un utilisateur. *Biofutur*,1989,68,37-38 ; Labimap 2001, un projet européen pour la biologie moléculaire. *Biofutur*,1988,68,63-64 ; et réf 45 déjà citée

⁷⁶ 19880624 : Go-ahead for gene sequencing venture. *Science*,1988,240,1728

⁷⁷ EUREKA 260 LABIMAP 2001 (IMP) Project

⁷⁸ ICRF

⁷⁹ Amersham plc ; Bertin

⁸⁰ cf réf 3 p 100-104 ; 19921200-6 : Un robot pour *Southern*. *Biofutur*,1992,décembre,14-15

⁸¹ 19880721 : Compte rendu de la réunion du bureau de l'AFM du 21 juillet 1988

pour Jean Dausset et le président de la République de retracer l'histoire du CEPH et de se féliciter de ce projet LABIMAP⁸².

Bertrand Jordan reviendra longuement sur le besoin et l'intérêt de la robotisation des laboratoires de biologie moléculaire, et sur le programme LABIMAP, par exemple dans une de ses chroniques du 6 avril 1990⁸³, et dans *Biofutur* en janvier 1992⁸⁴, à l'occasion de « *Son tour du monde en 80 labos* ». Il constatait avec beaucoup d'étonnement et pas mal de regrets que : « *La visite des principaux laboratoires impliqués dans les programmes Génome montre qu'à de rares exceptions près, l'automatisation n'a fait qu'une timide entrée en biologie moléculaire... La pratique quotidienne des laboratoires reste pour l'essentiel celle du travail manuel. Relative déception, donc. Décidément la robotique a bien du mal à pénétrer dans les laboratoires de biologie, même ceux qui devraient en principe y être le plus perméables ... Quelles sont les raisons d'un tel retard ? Tout d'abord, et contrairement à ce que l'on pourrait penser, le milieu de la recherche biologique fondamentale est dans l'ensemble extrêmement conservateur. On n'aime pas changer de méthodes... Une autre raison est le manque de formation en technologie et en physique de base de la plupart des biologistes, en France en tous cas... Mais il existe des causes plus fondamentales à ce retard. La principale est probablement le fait que les techniques du génie génétique sont encore en évolution rapide... Robotiser, c'est donc faire un pari risqué... Le professionnalisme qu'exige et autorise à la fois l'automatisation sera le bienvenu dans nos laboratoires où le travail s'apparente parfois un peu trop au bricolage... ».*

Un ancien de LABIMAP engagé à Généthon, Frédéric Ginot, rediscutera l'importance de la robotisation en biologie moléculaire⁸⁵. Quant à Jean Weissenbach dans un article de *Med Sci (Paris)* de 1995, il insistait sur les techniques proprement dites comme la disponibilité des YACs et l'invention de la PCR qui auront rendu possible la réalisation pratique du programme de cartographie du génome humain, plus que sur l'automatisation des procédures d'après-lui en fait beaucoup plus tardive⁸⁶.

Une nouvelle rencontre entre l'AFM et Daniel Cohen,

⁸² 19890417 : Discours d'inauguration du CEPH et de l'ERGAM par le Président de la République ; 19890419 : Médecine : Un nouvel institut à Paris. *Le Monde*, p 12

⁸³ 19900400 : La biologie moléculaire à l'ère des robots. *Med Sci (Paris)*,1990,6,385-386

⁸⁴ 19920100 : La robotique en biologie moléculaire : l'arlésienne ? *Biofutur*,1992,janvier,107,22-25

⁸⁵ 19950300-3 : L'instrumentation automatique en biologie moléculaire. *Med Sci (Paris)*,1995,11,455-464

⁸⁶ 19950300-2 : Le génome humain entre médecine et science. *Med Sci (Paris)*,1995,11,317-323

Comme rappelé par Daniel Cohen : « *A la suite de notre premier contact, il (Bernard Barataud) a voulu vérifier rapidement si nous étions faits pour nous entendre. Il organisa une journée de séminaire avec toute son équipe de l'AFM, afin que nous puissions les initier à la démarche du programme génome humain. Une dizaine d'entre eux vinrent m'écouter leur expliquer la génétique... avec visite du CEPH en novembre 1988* » (cf réf 3 déjà citée).

Et pour Bernard Barataud après avoir souligné que la visite des paillasses des laboratoires l'ennuie et que dans la mesure du possible, il évite, comme celle aussi des hôpitaux, il décrit son étonnement de découvrir ce laboratoire n'ayant aucun rapport avec ceux qu'il connaissait jusqu'ici, et la personnalité de Daniel Cohen : « *Tout est parti d'une visite ..., à la suite d'une demande de subvention émise par le professeur Jean Dausset pour compléter la fin des travaux et l'ouverture d'un nouveau bâtiment pour le CEPH à l'hôpital Saint-Louis... Ici c'est un autre univers. Des sortes de petits photocopieurs gris ronronnent tandis que sur les écrans des courbes multicolores apparaissent. Des imprimantes crépitent... Emmerveillé, je réalise ce que font tous ces gens : ils lisent l'une après l'autre quelque-unes des trois milliards cinq cents millions de bases que contient le noyau de chacune de nos cellules : le génome humain... Le discours passionné du professeur Cohen braque soudain mon attention... C'est trop long, dit-il en substance. Nous sommes à la préhistoire de la génétique... Il faut procéder autrement. Il faut confier ce qui peut l'être à des machines, libérer les chercheurs de ces millions de manipulations. Ce n'est pas plus compliqué que de faire des automobiles à la chaîne chez Renault... Ça, c'est un langage que j'entends. Ça ne va pas assez vite. Ce qui est nouveau, c'est le discours agressif, volontariste, têtu... »⁸⁷.*

Daniel Cohen d'ajouter dans son livre : « *il devait partir à quatre heures de l'après-midi. Nous avons discuté dans le hall jusqu'à la nuit, intarissables... Notre collaboration, donc, fit ses premiers pas en cette fin de l'année 1988. Puis Bernard Barataud et moi sommes devenus des amis très complices. Ces deux-là ensemble, ça va faire du dégât, disait-on... Nous nous réunissions assez régulièrement pour discuter du programme génome humain* »⁸⁸

Daniel Cohen avait ensuite développé l'idée d'un service, puis de production de résultats : « *Nous sommes à la préhistoire de la génétique. Vous vous rendez compte, six années de travail répétitif pour identifier le gène de la maladie de Duchenne ! Il y a trois mille maladies héréditaires, sans compter les maladies multifactorielles... Il faut confier ce qui peut l'être à des machines, libérer les chercheurs de ces millions de manipulations... Votre problème pour les prochaines années n'est pas celui des myopathies. Tant que nous n'aurons pas progressé*

⁸⁷ Cf réf 3, p 274-276

⁸⁸ Cf réf 4, p 116-118

dans la connaissance du génome humain les recherches risquent d'être longues... Daniel Cohen reparle pour la dixième fois de classer ses YAC et de créer la première "carte physique" du génome humain. Il a besoin de crédits, de place, et de personnel, ainsi que de quinze exemplaires (en fait ils seront 20 au final) du prototype (multibloteur MARK II) qu'il achève avec l'entreprise Bertin. Il veut aussi créer une banque d'ADN géante ».

Après le 2ème téléthon les 2 et 3 décembre 1988, le besoin pour l'AFM d'un projet mobilisateur

Pierre Birambeau décrit la difficulté du 2ème téléthon, du manque de temps après le 1er téléthon et de son exceptionnel succès, du manque de réflexion au décours, et du besoin d'un véritable projet mobilisateur pour le futur : *« le premier téléthon, bon c'était le premier, donc ça n'a aucune signification, et c'était la découverte brutale. Le deuxième, on s'est cassé la figure parce qu'il n'y avait plus cet effet de choc, et on n'avait plus rien à dire, parce qu'en un an on avait eu le temps de ne rien préparer. Donc ça a été le deuxième le plus difficile qu'on ait eu, et on s'en est sorti d'extrême justesse... En disant, ce qui est formidable, en disant, on n'a rien fait, on a réfléchi, et c'est quand même pas facile de faire donner les gens avec ça »⁸⁹.*

Et un besoin pour l'AFM tout simplement d'un projet mobilisateur en raison du succès inespéré du 1er Téléthon.

⁸⁹ Entretien de Pierre Birambeau par Alain Kaufmann

Vaincre les myopathies



Rendez-vous les 2 & 3 décembre

TELETHON

sur Antenne 2

28 heures en direct
d'exploits, de témoignages, de variétés
– et de générosité.

Minitel: 36.15
TELETHON

Il faut que force reste à la vie!

ASSOCIATION FRANÇAISE CONTRE LES MYOPATHIES 



L'abandon du projet ERGAM

La non-disponibilité d'un nombre suffisant de familles atteintes d'une MNM, et la difficulté de collecte de leurs ADN nécessitant en outre du temps, conduira assez rapidement Daniel Cohen à demander à l'AFM l'abandon du projet ERGAM, et l'autorisation d'utiliser les crédits dégagés à un projet de cartographie générale du génome humain sur quelques grandes familles du CEPH.

Au CS du 28 avril 1989, Robert Manaranche⁹⁰ faisant le point sur le projet ERGAM soulignait : « *Afin de rentabiliser les investissements déjà opérés, il faut d'urgence fournir des familles de malades et du sang. A ce sujet Bernard Barataud doit rencontrer prochainement Jean Dausset* ». Et Bernard Barataud de conclure : « *Il ne manquait... que le sang des malades. Eh bien, nous avons été incapables de collecter ce sang... Au CEPH, Cohen trépignait. Il attendait les prélèvements de sang... Bref, après quelques mois, le professeur Cohen nous informait de l'échec de la tentative et proposait de reconvertir la subvention* »⁹¹.

C'est ainsi que l'on est passé d'un projet de localisation de gènes de maladies à la localisation de sondes génétiques sur les chromosomes, et qu'est né le projet génétique de l'AFM : « *Faute de pouvoir attaquer la localisation des gènes de nos quarante maladies, nous en sommes venus à financer la cartographie du génome humain* ».

Parallèlement à sa mobilisation auprès de l'AFM, Daniel Cohen multipliait les interventions auprès des pouvoirs publics pour que soit mis en place en France un programme génome, à l'image de ce qui se préparait aux Etats-Unis, en Grande Bretagne, et au Japon notamment. Il proposait par exemple en mars 1989 la création de 3 Groupements d'Intérêt Public (GIP) regroupant les organismes de recherche publique, comme l'Inserm, le CNRS ou l'Institut Pasteur, et des sociétés privées. Le premier GIP était d'après-lui en voie de constitution pour le développement technologique lourd autour de Bertin, de l'INRA, l'INRIA et du CEPH; un second GIP serait chargé de l'inventaire génique de tout ou partie de certains génomes ; et le 3ème créé pour une recherche physiopathologique et thérapeutique sur les gènes de maladies génétiques⁹².

La banque de YACs du CEPH

Comme déjà discuté en janvier 1987 Jean Weissenbach était invité à l'Académie nationale américaine des Sciences à Washington par David Botstein (cf réf 44 déjà citée) avec lequel il avait notamment effectué un travail de recherche sur le chromosome Y humain⁹³. A cette occasion, Maynard Olson présentait son travail sur un nouveau vecteur de clonage, le

⁹⁰ Robert Manaranche HISTRECMED

⁹¹ 198904 28 : CS de l'AFM du 28 avril 1989.

⁹² 19890300 : Projet génome en France par Daniel Cohen

⁹³ 19860200 : A deletion map of the human Y chromosome based on DNA. *Am J Hum Genet*, 1986, 38, 109-124

chromosome artificiel de levure ou YAC (Yeast Artificial Chromosome)⁹⁴ permettant l'intégration de fragments d'ADN de grande taille. Dès son retour en France Jean Weissenbach en faisait part à Daniel Cohen qui était justement en partance pour les Etats-Unis et prit donc contact avec Olson⁹⁵.

Une petite équipe au CEPH sous la direction de Denis Le Paslier⁹⁶ s'engagea donc dans la construction d'une banque de YAC, à partir de l'ADN d'une lignée lymphoblastoïde appelée Boleth d'un sujet de sexe masculin. C'était la première étape dans la réalisation d'une carte physique du génome humain.

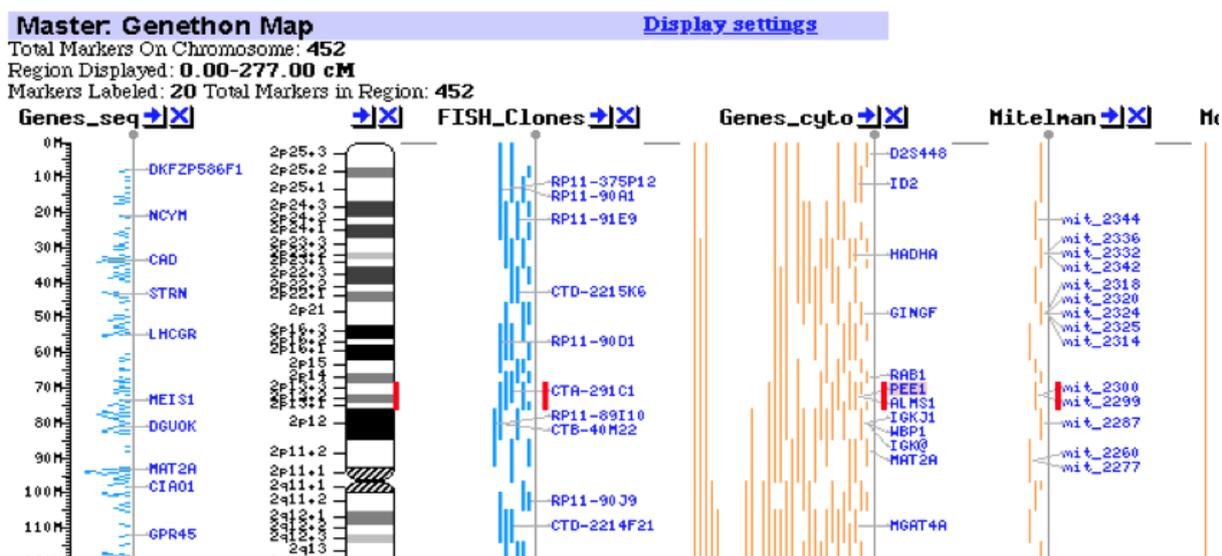
Cartes du génome

⁹⁴ http://en.wikipedia.org/wiki/Yeast_artificial_chromosome; 19890800 : Cloning human telomeric DNA fragments into *Saccharomyces cerevisiae* using a yeast-artificial-chromosome vector. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1989, 86, 6240-6244 ; 19900500 : La montée en puissance des YAC. *Med Sci (Paris)*, 1990, 6, 470-472 ; 19940700-1 : YACs, BACs, PACs and MACs: artificial chromosomes as research tools. *Trends Biotech*, 1994, 12, 280-286

⁹⁵ Ce qui fit dire à Charles Auffray que dans le programme génome humain en France la carte physique aurait dû être le projet de Jean Weissenbach, puisqu'il avait le 1er à avoir pris connaissance de ce travail d'isolement et d'amplification de fragments d'ADN de grande taille, et la carte génétique dans la continuité du travail du CEPH, celui de Daniel Cohen. Cf entretiens Charles Auffray HISTRECMED et 14/02/95

⁹⁶ Entretiens avec Denis Le Paslier 02/02/1995 et 05/08/2015

et distingué de chacun des autres par un profil de coupure caractéristique déterminé par la séquence des bases du fragment d'ADN. Cette séquence étant trop longue et coûteuse à établir dans les années 80-90, on se contentera de disposer de données très partielles de séquence, sous forme de profils de coupure du fragment de départ en sous-fragments caractéristiques. Ces profils de coupure sont obtenus à l'aide d'enzymes de restriction, véritables ciseaux moléculaires qui reconnaissent de petites séquences de bases. Ils n'opèrent leurs coupures qu'au niveau de cette séquence de reconnaissance. Un profil de coupure sera constitué par un ensemble de sous-fragments de tailles déterminées par la distance séparant deux sites de coupures. Des copies distinctes d'une même séquence d'ADN auront donc un même profil de coupure par un enzyme de restriction. En comparant des profils de coupure de tous les fragments d'une collection de clones on retrouvera occasionnellement des fragments ayant des parties communes indiquant un chevauchement entre ces fragments. On pourra ainsi de proche en proche reconstituer l'enchaînement des fragments clonés (un dessin) pouvant couvrir des portions importantes du génome de départ. La carte, dont les unités de mesure de longueur sont les paires de bases de l'ADN (1 bp), est complète quand l'ensemble du génome est couvert (sans trou ou "gap") par ces clones chevauchants. humain dans un autre article de *Med Sci (Paris)* d'août 1994⁹⁸.



Du 14 au 18 décembre 1989, un meeting à Houston regroupait tous les spécialistes des vecteurs de clonage et en particulier des YACs, avec Bertrand Jordan et Hans Albertsen du

⁹⁸ 19940800 : Carte physique du génome humain : l'état des lieux. *Med Sci (Paris)*, 1994, 10, 898-902

CEPH⁹⁹. L'objectif de la réunion de travail sous la direction de Tom Caskey était : « d'identifier les matériels de recherche utiles et autres ressources, (de faire) circuler les protocoles de laboratoire actuels, de discuter quand et comment rendre les informations et les matériels disponibles, et de commencer à réfléchir aux bases de données et autres moyens de gérer le flux d'informations et sur la façon d'intégrer les cartes physiques émergentes à partir de grands fragments ADN dans les autres recherches en biologie moléculaire ».

Maynard Olson insistait sur la lourdeur du travail de construction des banques de YACs, mais aussi de leur identification et de leur criblage, et sur les difficultés à son avis un peu trop négligées des réarrangements (estimés à l'époque à 5 %) conduisant à des YACs chimériques intégrant des fragments non contigus d'ADN, des instabilités (de l'ordre de 1 %), et de l'impossibilité de cloner certaines régions d'ADN étranger dans la levure. Il soulignait que les YACs ne devaient être considérés, à son avis, que comme un outil transitoire utile en attendant d'autres développements technologiques, déconseillant les investissements trop lourds dans la réplication et la distribution des banques. Les travaux ultérieurs confirmeront à quel point le chimérisme des YACs à fortiori des méga YACs avait été sousestimé.

L'avantage des YACs était la possibilité de cloner des fragments d'ADN de grande taille. Mais il existait 2 difficultés et une incertitude : d'une part le YAC et son ADN ne peuvent pas être facilement séparés de l'ADN de la levure, d'autre part les fragments d'ADN de taille supérieure à 50 à 100 Kb sont techniquement difficilement manipulables, enfin les fragments apparemment chevauchant l'étaient-ils vraiment et ne reliaient-ils pas en réalité des parties non contigües du génome ? Une étude pilote accréditait toutefois la faisabilité de l'établissement d'une carte physique par empreintes ou « fingerprints » décrite ci-dessus, en sous-clonant dans des cosmides les 420 Kb d'un YAC. Après digestion de l'ADN de la levure par 4 enzymes de restriction (BglII, EcoRI, PstI et PvuII), séparation des fragments sur gel d'agarose, puis transfert et fixation sur une membrane de nylon¹⁰⁰, les fragments d'origine humaine étaient identifiés par hybridation à une séquence répétée d'ADN humain marquée au phosphore (³²P) radio-actif¹⁰¹. Seules les bandes (dans le cas présent de l'ordre d'une dizaine) contenant de l'ADN humain répétitif étaient révélées, ignorant donc l'ADN de la levure et les séquences non-répétées du génome humain. Chaque clone était défini par une empreinte

⁹⁹ 19900800 : The Large DNA Insert Cloning Workshop. *Genomics*,1990,7,654-660

¹⁰⁰ Selon la technique du *Southern blot* classique en biologie moléculaire dite de *Southern*, du nom de son inventeur

¹⁰¹ 19910211 : A test case for physical mapping of human genome by repetitive sequence fingerprints : construction of a physical map of a 420 kb YAC subcloned into cosmids. *Nucleic Acids Res*,1991,19,505-510

caractéristique reflétant sa séquence d'ADN. Pour les clones chevauchants possédant donc une partie commune, une matrice était construite, la distance entre 2 clones étant mesurée par la similitude de leurs empreintes, reflet de leur recouvrement, et ainsi de proche en proche, un fragment continu ou "contig" était reconstitué. Les développements théoriques et pratiques des techniques informatiques utilisées pour établir ces contigs sont disponibles dans un rapport de recherche de Bruno Lacroix et Jean-Jacques Codani publié à l'INRIA en novembre 1991¹⁰². La méthode d'empreintes était également appliquée pour réaliser par clonage dans des YACs la première carte physique de 2 000 sur les 3 500 kb de la région HLA¹⁰³.

Et à l'implication de l'AFM

« La participation de l'AFM à cette vaste entreprise de décryptage du génome humain et à l'automatisation des procédés de recherche témoigne de la volonté de l'Association de soutenir la recherche scientifique au-delà des seules maladies neuromusculaires » (lettre à en-tête de l'AFM : *« Pour mieux combattre les Maladies Neuromusculaires, l'AFM participe à l'inventaire du Génome Humain »*, 17 avril 1989, p 1 et 2)^{104,105}.

L'assemblée générale de l'AFM du 17 juin était l'occasion d'une intervention de Daniel Cohen sur : *« La démarche génétique »* et de Simone Gilgenkrantz, professeur de génétique à Nancy : *« L'application de la démarche génétique aux grandes maladies d'origine génétique et précisément aux maladies neuro-musculaires d'origine génétique »* confirmant s'il en était besoin l'intérêt de l'AFM pour la génétique¹⁰⁶.

Cette position était de nouveau clairement affichée par Bernard Barataud devant le CA de l'AFM à l'automne 1989 : *« Il existe 4 000 maladies génétiques dans le monde... Il est donc capital de lire le génome. Pour ce faire il faut équiper des laboratoires et mettre en place des automates, tels qu'il en existe au CEPH grâce au concours de l'AFM. C'est à ce prix que la recherche sur l'origine des maladies génétiques trouvera un aboutissement rapide »*¹⁰⁷. Il soulignait : *« l'importance de la recherche génétique. Un courant se développe et une lame de fond va inonder la recherche et la médecine. Il est regrettable que les maladies génétiques ne soient pas prises en compte au ministère de la Santé (aucun budget prévu à cet effet) alors*

¹⁰² 19911100-5 : Rapport de recherche INRIA, N° 1560 par Bruno Lacroix et Jean-Jacques : Technique informatique pour la cartographie physique du génome humain

¹⁰³ 19941000 : Cloning the human major histocompatibility complex in YACs. *Genomics*,1994,23,520-527

¹⁰⁴ Cf réf 3, p 137

¹⁰⁵ Cf réf 1, p 275-276

¹⁰⁶ 19890519 et 19890617 : Ordre du jour AG de l'AFM du 17 juin 1989

¹⁰⁷ 19891007 : CA de l'AFM, 7 octobre 89, p 6

qu'aux USA la recherche sur les maladies génétiques voit son budget décupler (100 millions de dollars au lieu de 10 millions précédemment) ».

A une question de François Gros qui demandait : « de préciser de quelle nature devra être l'ouverture vers la génétique : vers de nouvelles maladies génétiques ? vers la génétique fondamentale ? vers de nouveaux aspects méthodologiques et logistiques ?... », Bernard Barataud énumérait plusieurs possibilités : « soutien aux labos sans stratégie précise, soutien thématique par maladies, soutien de projets mi-scientifiques, mi-industriels (production de 10 000 (! !) marqueurs en moins de 2 ans...), soutien à l'évolution des techniques (équipements) et à la formation des hommes »¹.

Le 15 novembre une présentation extrêmement détaillée du multi-Southern blotter était effectuée au CEPH pour l'AFM¹⁰⁸. Au CA de l'AFM du 22 décembre 1989, Bernard Barataud réaffirmait que : « l'objectif est de créer les conditions et de mettre les moyens nécessaires à un développement de la génétique française sur plusieurs de ces aspects... si ce projet n'est pas secret, il revêt néanmoins un caractère confidentiel »¹⁰⁹.

Qui sont-ils, et comment se sont-ils rencontrés ?

¹⁰⁸ 199891115 : Le multi-Southern blotter. Compte rendu de présentation de l'appareil

¹⁰⁹ 19891222 : CA de l'AFM du 22 décembre 1989



J. Weissenbach, I. Chumakov, D. Cohen et J. Dausset

Bernard Barataud comme Daniel Cohen avaient la conviction que la connaissance est avant tout affaire d'investissements logistiques. Ils partageaient aussi une vision loin de celle classique du chercheur dans son laboratoire, avec sa paillasse, son bec Bunsen, et juste au dessus sa collection de flacons et autres bocaux. Ils avaient tous les deux beaucoup de fascination pour la technique, et la volonté de voir automatiser les étapes laborieuses et répétitives de cartographie, en développant dans un nombre minimum de centres, voire un seul des instruments pour accélérer les travaux de recherche, les simplifier, les industrialiser, les informatiser, permettant ainsi un abaissement des coûts, une augmentation du rendement, et l'application de contrôles de qualité. Comme le rappelle dans un entretien Bernard Barataud, sa formation initiale d'électromécanicien de centrale hydraulique à EDF l'a beaucoup marqué : *« Les barrages, c'est des petits bonhommes qui sont grands comme ça, qui maîtrisent des trucs qui les dépassent, et qui déclenchent en appuyant sur un bouton des phénomènes gigantesques. Vous ouvrez les vannes d'un barrage et vous déclenchez un torrent de boue qui fait trembler la colline. Vous êtes à l'intérieur de ce barrage entouré de ces milliards de mètres cubes d'eau qui tombent avec une force phénoménale. Les premiers temps vous avez peur, mais après vous avez le sentiment de savoir où appuyer pour déclencher un système. Et je crois que ça m'a marqué pour la suite. C'était tellement énorme la génétique*

que j'ai cherché où était le bouton sur lequel il fallait appuyer. C'était tellement nul ce qu'il y avait pour nos enfants qu'il fallait déclencher quelque chose d'énorme. Le Téléthon ça a été énorme, mais dans la science il fallait déclencher ce genre de chose. Et c'est ce que je dis et que je répète : nous ne sommes pas et n'avons jamais été des sponsors. On a été des stratèges. On a investi sur des points particuliers en vue d'obtenir des résultats »¹¹⁰.

François Gros parlant de Bernard Barataud : « C'est un impatient de génie : il a ainsi monté Généthon et développé une recherche robotisée et informatisée, pour déchiffrer le secret des gènes. Il fut le premier à avoir cette vision d'une telle recherche de pointe. Son mérite est d'avoir dépassé la vision immédiate des maladies neuromusculaires pour mieux y revenir ensuite grâce au développement de la génomique et de la thérapie génique »¹¹¹. On retrouve également une description de la personnalité de Bernard Barataud et de sa psychologie dans l'ouvrage déjà citée de Paul Rabinow (p 64-70), et un CV dans un article de Libération de décembre 1998 à l'occasion du 12ème Téléthon¹¹².

Pour Daniel Cohen : « Ce ne doit pas être plus compliqué d'automatiser la génétique, que de faire des automobiles à la chaîne ».

Dans son livre : « Les gènes de l'espoir », déjà cité (cf réf 2), il détaille sa personnalité, celle de Bernard Barataud, de Jean Weissenbach et de Charles Auffray, et l'évolution avant Généthon de leur carrière respective. Pour Paul Rabinow (cf réf 28 déjà citée, p 70-71) anthropologue ayant analysé pendant 1 an en 1995 le fonctionnement du CEPH et de ses acteurs, Daniel Cohen est un : « ingénieur, devenu généticien... et plus loin de joueur de piano... »¹¹³, « un généticien qui rêvait d'être un musicien... »¹¹⁴, et dans une interview avec une journaliste du Monde : « Pianiste de talent, diplômé de médecine (il fit son externat à l'hôpital Saint-Louis, au service des leucémies du professeur Jean Bernard), il est finalement devenu chercheur. Généticien... Entre la musique et la médecine, Daniel Cohen a longtemps hésité ».

Une biographie succincte était donnée à l'occasion de son départ du CEPH et de son passage à Genset : « Cohen n'est pas un scientifique classique. Mais la plupart des gens lui donnerait

¹¹⁰ Entretien avec Bernard Barataud HISTRECMED ; 20161104 : Allocution de B Barataud à l'occasion de sa nomination comme Pr Honoris Causa à l'université d'Evry

¹¹¹ cf réf 8 déjà cité

¹¹² 19981204 : Bernard Barataud, 55 ans, fondateur du Téléthon, qui ouvre aujourd'hui sa douzième édition, construit sa succession. Bernard le généreux

¹¹³ Drawing the map of life, par McElheny Victor K, Basic Books, 2010, p 105 : an engineer, who had become a geneticist... piano-player

¹¹⁴ 19941021 : Plans for Tunisian Institute Move Ahead. *Science*, 1994, 266, 359-360

une large part du crédit dans la révolution dans l'étude du génome »¹¹⁵.

Toujours dans l'ouvrage de Paul Rabinow (dans les annexes p 257), celui-ci souligne de façon très sibylline qu' : « *on pourrait dire beaucoup de choses sur les racines psychosociales du comportement et de la trajectoire professionnelle de Daniel Cohen, et sur la relation entre son charisme, avec son ambiguïté, et ses choix en science, en management...* ».

Pharmacien de formation, ayant fait sa thèse de Sciences à Strasbourg sur les ARN de transfert, Jean Weissenbach rejoignait l'équipe de Pierre Tiollais à Pasteur pour travailler sur le clonage des interférons, dans la suite d'un post-doc à l'Institut Weissmann à Réhovot, où il avait commencé ce projet. Deux articles l'un de *L'Express* de janvier et l'autre de *Libération* de novembre 1995 en dessine son portrait¹¹⁶ : « *L'homme est austère, peu bavard* » et en décrit son CV de l'époque : « *Je suis un chercheur ordinaire qui veut faire de la recherche ordinaire* ». *Jean Weissenbach martèle ses mots, avec un ton qui trahit l'exaspération... Sur la scène des sciences de la vie, le généticien Jean Weissenbach semblerait voué à incarner le « chercheur extraordinaire dirigeant un programme extraordinaire dans un laboratoire extraordinaire ».* *Et pour cause... Le biologiste à l'allure si studieuse, presque estudiantine, évolue dans un océan de superlatifs. Il est directeur scientifique de Généthon, LE laboratoire-usine de la génétique humaine, financé à 90% par l'Association française contre les myopathies (AFM) avec les dons du maxi-show télévisé, le Téléthon. Là, il s'est attaqué au plus important des objectifs formulés par les divers projets « Génome » notamment américain, programmes de construction d'outils pour l'exploration du patrimoine héréditaire humain: faire une carte génétique de très haute définition (lire encadré). Cette carte, il en a dessiné la moitié en 1992. L'autre moitié est prête à sortir du labo. « Jean a fait un travail d'utilité publique », commente le généticien Jean-Louis Mandel. « Tous les gènes identifiés ces dernières années l'ont été grâce à sa carte génétique ». Pas de doute, Jean Weissenbach, le chercheur le plus fréquemment cité de l'histoire de la presse scientifique de référence, est arrivé au faite de la notoriété. Mais il n'est pas d'humeur à pavoiser ». On retrouve un CV et un dossier très complet à l'occasion de la médaille d'Or du CNRS qui lui est décernée en*

¹¹⁵ 19991123 : Daniel Cohen, généticien. Un spécialiste de la "big science". Entretien avec Catherine Vincent. *Le Monde*, 1999, 23 novembre, p 16; 19970207 : Key player : Daniel Cohen : and a recent recruit. *Science*, 1997, 275, 773

¹¹⁶ 19950105 Jean Weissenbach. *L'Express*, 1995, 01; 19951128-1 : L'explorateur du génome humain. En réalisant la carte génétique de l'Homme, Jean Weissenbach, a révolutionné la recherche de gènes de maladies. Mais le directeur scientifique du Généthon s'interroge sur l'avenir. *Libération*, 1995 ; 20080000-2 : Le pionnier du génome ; Jean Weissenbach généticien ; 19970515 : Histoire scientifique (AFM, URA CNRS) de Jean Weissenbach par lui-même

2008¹¹⁷.

La première rencontre de Jean Weissenbach avec Bernard Barataud eut lieu le 13 décembre 1989 au CEPH dans le bureau de Daniel Cohen quelques jours après le 3^{ème} Téléthon des 8 et 9 décembre 1989 : « *Nous étions 4 (je ne me souviens pas du 4^{ème} : Pierre Birambeau, René Cadoret ou Michel Pignolet ?). Bernard Barataud que je voyais pour la première fois nous fit part de sa lassitude de subventionner des projets, où il avait plutôt le sentiment d'arroser le désert alors qu'il souhaitait maintenant frapper des coups décisifs. Bernard Barataud ne me semblait pas encore totalement déterminé et je pense que ce genre de discussion lui permettait de se conforter dans l'idée. Ce jour là on en resta aux grandes idées. Peu fut dit sur le côté pratique, mais les esprits maturaient. Il nous fit aussi part de la nécessité de convaincre les membres des instances scientifiques de l'AFM et les politiques du ministère de la Recherche. Se posaient aussi quelques problèmes diplomatiques, Daniel Cohen en contact fréquent avec l'AFM sollicita leur accord pour recruter Christian Schmit (transfuge de la société Bertin) ».*

Ancien normalien ayant fait sa thèse de Sciences à l'Institut Pasteur dans le laboratoire de François Rougeon, le premier à avoir réalisé avec Bernard Mach à l'Université de Genève la synthèse d'un cDNA¹¹⁸, Charles Auffray avait fait la connaissance en 1979 de Jean Weissenbach, qui travaillait comme lui à l'Institut Pasteur, mais dans l'équipe de Pierre Tiollais, dont le laboratoire était situé au même étage, et appartenait au même département celui de Génie Génétique créé à l'initiative de Jacques Monod. C'est aussi à Pasteur qu'avec Jean Weissenbach ils avaient fait la connaissance à la même époque de Daniel Cohen à la recherche de conseils pour développer la biologie moléculaire dans l'étude du système HLA. A l'occasion de son post-doctorat à Harvard dans le laboratoire de Jack Strominger (1981-1983), il avait réalisé un travail de collaboration avec Daniel Cohen et Jean Dausset d'analyse de cartographie physique et génétique du complexe HLA en 83, 84, 85, marqué par plusieurs publications¹¹⁹. D'après lui : « *C'est le workshop HLA de 1987 tenu à New York qui constitue une date charnière, parce que marquant d'une part le couronnement des travaux sur le système HLA, et d'autre part le passage à l'étude génétique non plus seulement d'une petite région du génome comme le HLA mais de l'ensemble du génome...*

¹¹⁷ 20080709 Le pionnier du génome

¹¹⁸ 19761000 : Stepwise biosynthesis in vitro of globin genes from globin mRNA by DNA polymerase of avian myeloblastosis virus. *Proc Natl Acad Sci USA*,1976,73,3418-3422

¹¹⁹ 19831000 : Genetic mapping of a human class II antigen beta-chain cDNA clone to the SB region of the HLA complex. *Proc Natl Acad Sci USA*,1983,80,6036-6040 ; 19850800 : Exuberant restriction fragment length polymorphism associated with the DQ alpha-chain gene and the DX alpha-chain gene. *Proc Natl Acad Sci USA*,1985,82,5433-5436

C'était aussi l'époque où la communauté internationale discutait beaucoup de faire un programme génome. 87, c'est aussi intéressant, c'est aussi l'année où il y a eu la première carte (génétique) qui a été publiée par Collaborative Research avec les familles du CEPH. Donc 87 a vraiment été une année très, très charnière sur le plan sociologique du milieu, parce que c'est à ce moment là que les choses ont commencé à... et cela correspond d'ailleurs aussi à une année près à l'apparition de la PCR, au séquençage fluorescent. On commençait à avoir des méthodes informatiques déjà plus sophistiquées... 87, c'est aussi l'année des YACs. Quand je suis allé au workshop HLA à New York en novembre 87, je suis revenu en avion avec Daniel. Il a passé pratiquement tout le vol à me raconter l'histoire comment il avait commencé déjà à l'époque à travailler sur les YACs... Un papier que l'on a publié en commun avec Jean Dausset, Daniel Cohen s'appelait d'ailleurs genetic mapping, et ça date de 85. Donc on faisait déjà la cartographie génétique à l'époque par la méthode des RFLP. Et la cartographie physique avec les cosmides, à l'époque c'était le travail que je faisais moi aux Etats-Unis. En 87, cela a été l'année où Maynard Olson a publié la méthode des YACs » (cf entretien déjà cité) et¹²⁰.

Des travaux préparatoires dans l'analyse des genomes

Un certain nombre d'équipes était déjà intéressé à la problématique de l'étude des génomes, participant aux appels d'offre des organismes de recherche ou de l'AFM, aux meetings ou réunions sur le sujet, dans la foulée de ce qui était fait aux USA, Japon et Royaume-Uni, surtout après le lancement du HGP aux USA en avril 1990¹²¹. C'était le cas de Jean Weissenbach qui à l'occasion d'un bilan de l'URA du CNRS à Généthon se rappelait : « *Je travaillais à Pasteur sur les mécanismes de détermination du sexe chez l'homme. On recherchait la localisation sur le chromosome Y et donc on était en connection avec le programme de séquençage du génome... En 1981, on avait peu d'outils (quelques banques génomiques, des hybrides somatiques)... En 1985, les mini-satellites sont mis en évidence mais sont mal répartis dans le génome. En 1986, il y a eu un débat sur le programme génomique mais de notre côté, on avait le sentiment que les priorités étaient plutôt sur la cartographie génétique* ». Il recevait avec Christine Petit une subvention de l'AFM pour la cartographie des maladies génétiques sur la partie terminale du bras court du chromosome

¹²⁰ IHWG : International Histocompatibility Working Group

¹²¹ 19900506 : The human genome project : past, present, and future. *Science*,1990,248,44-49

X¹²². « En 1988-1989, apparait la PCR pour analyser les micro-satellites; ils sont polymorphes. J'entrevois alors la possibilité d'une carte génétique de 500 à 600 marqueurs et je contacte Daniel Cohen qui avait des projets pour une carte physique ». Parmi les réponses aux appels d'offre examinés en commission de génétique de l'AFM les 6, 9, et 25 avril 1990, et les aides aux études les 10 et 15 avril en commission de biologie, on retrouve le projet de Jamilé Hazan (du laboratoire de Jean Weissenbach de l'Institut Pasteur) sur : la mise au point d'une méthode de cartographie génétique utilisant des séquences de type microsatellites amplifiées par PCR et détectées par procédés « multiplex »¹²³.

Une carte génétique à base de microsatellites

Les microsatellites sont des séquences formées de 2, 3 ou 4 nucléotides répétés plusieurs fois de suite (le plus souvent de 10 à 30), dispersés sur l'ensemble du génome. Comme le nombre de répétitions varie selon les microsatellites et les individus, ils sont un outil très utile pour étudier la transmission des régions chromosomiques qui les portent entre les générations successives. En outre, il y a souvent plus d'une variation pour un microsatellite donné à la différence des RFLP. Ce sont donc des marqueurs polymorphes multialléliques. Le principe de construction et d'utilisation d'une carte génétique est très clairement décrit par exemple dans un article de *Libération* de novembre 1995 sous le titre : « *La cartographie, à quoi ça sert* »¹²⁴. (Mettre schéma)

A la suite de ce financement par l'AFM et par le ministère de la Recherche, et faute de place à l'Institut Pasteur, il commencera au CEPH de septembre 1989 jusqu'à l'ouverture de Généthon, l'isolement et le positionnement de microsatellites de type CA sur le chromosome 20, 1er exemple d'une carte génétique de 2ème génération, car constituée de marqueurs hautement polymorphes¹²⁵. Ce travail pilote sera effectué par Jamilé Hazan (dans le cadre d'une thèse de Sciences) et d'une technicienne avec l'isolement de 26 marqueurs microsatellites de type CA du chromosome 20 et leur génotypage sur 15 familles du CEPH, et

¹²² 19880628-3 : Subvention de l'AFM à Jean Weissenbach pour la cartographie des maladies génétiques sur le bras court du chromosome X

¹²³ 19880408 : Multiplex DNA sequencing. *Science*,1988,240,185-188

¹²⁴ 19951128-2 : La cartographie, à quoi ça sert ? *Libération*,1995

¹²⁵ 2ème génération d'une carte génétique, car constituée de marqueurs beaucoup plus polymorphes, basée sur des polymorphismes de nature différente, identifiés et utilisés par des techniques différentes, par référence à la première carte génétique publiée : 19800500 : Construction of a genetic linkage map in man using restriction fragment length polymorphisms. *Am J Hum Genet*,1980,32,314-331

permettra le positionnement relatif de 15 d'entre eux. Publié dans *Genomics* en 1992, ce travail constituera le modèle, et la preuve expérimentale de la faisabilité de la carte génétique à base de microsatellites de type CA¹²⁶. La possibilité du multiplexage en particulier sera un élément déterminant pour la construction d'une carte du génome humain. Les avantages d'analyser des microsatellites plus que des minisatellites¹²⁷ pourtant mieux connus à l'époque, étaient notamment la possibilité d'amplification et donc d'analyse des premiers par PCR par leur plus petite taille, et leur distribution à priori mieux répartie sur l'ensemble du génome. Daniel Cohen poussera pour une carte à 10 000 marqueurs et finalement on en fera 5 000.

Dans un entretien avec Alain Kaufmann, Charles Auffray détaille longuement l'origine et le financement initial de son projet par le CNRS, l'Europe et l'AFM, en avril-mai 1990 au décours de rendez-vous avec François Gros, Bernard Barataud, et Jean-Lois Mandel. Avec pour résultat le dépôt d'un projet commun avec notamment Ed Southern et Sydney Brenner d'un centre de ressources européen pour les banques d'ADN complémentaires financé à concurrence d'1 M €. Le programme Genexpress était déposé au Ministère de la Recherche et de la Technologie et à l'AFM le 25 avril 1990, par Charles Auffray en tant que responsable de l'unité CNRS de Génétique Moléculaire et de Biologie du Développement. L'objectif était de réaliser l'inventaire du répertoire des séquences transcrites du génome humain par le séquençage systématique et partiel (en moyenne 400 bp à partir des extrémités 3' et 5') de clones d'ADNc. A partir de ces séquences, il était proposé de séquencer complètement les clones d'intérêt biologique, et de positionner les séquences sur les cartes physiques et génétiques en cours d'élaboration en particulier à Généthron¹²⁸.

En pratique il proposait un plan de travail en 3 phases : la 1ère de juillet à septembre 1990 par l'étude de 100 clones d'une banque de cDNA de thymus humain cloné dans le vecteur lambda SWAJ-2 pour mettre en place l'ensemble des méthodes nécessaires, énumérer les possibilités d'automatisation, intégrer au laboratoire les principales technologies; une 2ème d'octobre 1990 à mars 1991 avec l'étude de 1 000 clones uniques d'une banque de muscle humain dans un processus intégré et automatisé de chacune des étapes depuis le repiquage des clones, les hybridations sur filtre pour sélectionner les clones uniques, la préparation des matrices, les

¹²⁶ 19920212 : A genetic linkage map of human chromosome 20 composed entirely of microsatellite markers. *Genomics*,1992,12,183-189

¹²⁷ 19870327 Variable Number of Tandem Repeat (VNTR) Markers for Human Gene Mapping. *Science*,1987,235,1616-1622 ; 19921200-2 : Biology and applications of human minisatellite loci. *Curr Opin Genet Dev*,1992,2,850-856

¹²⁸ 19911206-5 : Programme Genexpress soumis à l'AFM et au MRT le 25 avril 1990 par Charles Auffray. Les cDNA ou ADN complémentaires sont la copie sous forme d'ADN de l'ARN messenger qui est la version exprimée ou opérationnelle d'un gène

réactions de séquence, les électrophorèses, enfin le traitement des données. Il était prévu une sélection des clones par classes d'abondance, par hybridation itérative, des essais d'hybridation soustractive et différentielle à partir de banques de différents tissus et types cellulaires, et le transfert des marqueurs pour leur cartographie dans les clones YAC en collaboration avec le CEPH ; enfin une 3ème (d'Avril 1991 à Septembre 1992), avec l'étude de 10 000 clones.

Une préparation des esprits, un besoin de secret, mais aussi de réassurance auprès des organismes scientifiques et de tutelles

Le début de l'année 90 fut animé de nombreuses réunions aussi en bien en interne qu'en externe destinées à informer les gens importants et à désamorcer les éventuelles réticences, mais aussi servant d'auto-préparation psychologique en prévision des grands mouvements à venir. Début mars, Jean Weisenbach accompagnait Daniet Cohen et Bernard Barataud chez Hubert Curien, où celui-ci détaillait son plan du programme Généthon sur 3 ans : année 1 les cartes, année 2 les gènes des maladies, et année 3 la thérapie. Comme s'en souvient Jean Weissenbach : *« J'étais sidéré : comment pouvait-on imaginer ne serait-ce que fournir des cartes en un an ? Quand au reste, gènes et thérapie on baignait dans la science fiction la plus totale. Et le ministre, homme de science d'une grande pondération, comment pouvait-il adhérer à une vision aussi simpliste des choses ? Je demandais à Daniel Cohen si Bernard Barataud croyait vraiment ce qu'il disait. Il tenta de me rassurer en me disant que c'est ainsi qu'on parle aux politiques »*. Il fut aussi convenu que nous resterions d'une discrétion absolue, notamment vis à vis de nos collègues, pour éviter d'exciter des convoitises, des oppositions et d'ébruiter nos plans à l'étranger. *« Rapidité et silence de Sioux, telle fut notre devise »* selon Daniel Cohen » (réf 4 déjà citée, p 123).

« Barataud organisa une petite réunion à Evry destinée à informer Jean-Louis Mandel du projet Généthon. C'était un ardent avocat et utilisateur des microsattellites. Je lui expliquais mon projet de carte génétique à l'échelle du génome. Il déclara à Bernard Barataud qui lui demandait son avis, qu'il était jaloux et aurait bien aimé faire la même chose. Ceci eut sans doute un effet positif sur la détermination de Bernard Barataud.

Ces réunions, toujours très informelles, où Bernard Barataud et Daniel Cohen avaient souvent du mal à garder leur sérieux, étaient aussi l'occasion de faire le tour des autres besoins notamment en informatique. C'est au cours de l'une d'entre elles que Guy Vaysseix fut approché pour se voir confier la responsabilité des moyens informatiques de l'ensemble de

l'opération. Nous (biologistes) étions profondément ignorants des enjeux : nous n'avions qu'une très vague idée des besoins nécessaires, des outils à développer, des compétences à recruter. En 1990 la bioinformatique en était à ses balbutiements. A la fois, nous nous nourrissions d'illusions sur ce que l'informatique pouvait nous apporter et sous-estimions nos besoins. La plus grosse erreur fut alors d'installer les informaticiens dans leur tour d'ivoire de la Place de Rungis. Pour la carte physique ce fut un moindre mal, les informaticiens en charge du projet avaient déjà pas mal exploré la questions avec leurs collègues biologistes qu'ils connaissaient de longue date et avec qui ils étaient en contact constant. Pour la carte génétique la partie statistique pour établir la carte était en théorie couverte : les programmes existaient et nous comptions sur Mark Lathrop. Mais pour tous les aspects amont, séquençage, analyses moléculaires, gestion du laboratoire, ce ne fut qu'au fur et à mesure que nous découvrions les manques et l'absence d'interlocuteurs direct au quotidien fut très pénalisant. Nous étions obnubilés par la mise en place des techniques, la formation des gens, etc. Les choses ne se mettaient pas en place dans la sérénité ».

Malgré la volonté de garder le plus longtemps possible le secret sur le projet Généthon, et en particulier sur l'importance de l'investissement, « *avant d'aller plus loin* » dans son développement, Bernard Barataud avait préféré rencontrer Philippe Lazar (directeur de l'Inserm) et Claude Amiel (directeur des Sciences De la Vie au ministère de la Recherche)¹²⁹ : « *Le premier ne me prend pas trop au sérieux, mais note notre entretien sur son cahier; le second approuve la partie "service commun" et hoche la tête pour le reste* »⁵. Mais pour Philippe Lazar, « *le génome humain, c'est l'affaire des fonctionnaires de l'Etat* ».

L'AFM prenait aussi contact avec Claude Paoletti du CNRS dans le but de coordonner les efforts de recherche entrepris sur les myopathies et certaines maladies héréditaires¹³⁰. Mais comme s'en souvenait Bernard Barataud au CA de l'AFM beaucoup plus tard, le 10 octobre 1998 : « *Je vous rappelle qu'au départ des opérations avec Généthon, lorsqu'il a fallu conclure des accords avec l'Inserm et le CNRS, la puissance publique s'y est refusée au prétexte que nous n'étions pas "pérennes", par conséquent que la fragilité de nos ressources, de notre position financière, interdisait à certains partenaires de passer des accords* »¹³¹.

¹²⁹ Claude Amiel

¹³⁰ 19891130 : Lettre de Claude Paoletti du 30 novembre 1989 sollicitant l'avis de Bertrand Jordan, Francis Galibert et Antoine Danchin ([doc à retrouver](#))

¹³¹ 19981010-3 : Transcription cassette CA AFM du 10 octobre 1998 : Bernard Barataud : relation AFM / Industrie

Pour organiser la cohérence des actions privées et publiques dans l'étude des maladies génétiques, une convention était signée le 4 janvier 1990 entre l'AFM et le ministère de la Recherche et de la Technologie. Le 12 janvier 1990, Claude Paoletti demandait à son représentant dans le comité AFM / CNRS / Inserm : « *de ne pas s'enfermer dans la distinction myopathies vers le CNRS et les autres maladies héréditaires vers l'Inserm. Il faut défendre la position selon laquelle la compétence existe dans les deux organismes sur l'ensemble des maladies héréditaires... et qu'il existe une ATIPE (Action Thématique Incitative sur Programme) Base moléculaire des pathologies humaines à composantes héréditaires au CNRS (présidée par Pierre Tambourin)* »¹³².

Biofutur de mars 1990 faisait état d'une autre convention impliquant le CNRS pour la myopathie, l'Inserm pour les maladies génétiques et le génome humain, et Pasteur pour la génétique humaine et les nouvelles approches pharmacologiques¹³³. Cette information était reprise par *La Recherche* détaillant la composition d'un comité tripartite AFM / CNRS / Inserm avec 6 représentants du CNRS, de l'Inserm et de Pasteur, et 6 membres de l'AFM¹³⁴. Suivaient également des rendez-vous à Matignon et à l'Élysée. Comme le souligne Bernard Barataud : « *Notre projet entre dans le droit fil des déclarations du président de la République, qui décrivait la génétique comme une priorité absolue pour l'humanité. Nous n'obtiendrons cependant aucune aide technique ou financière jusqu'en 1992* »³ (et réf 81 déjà citée).

Dans une mission d'audit de l'Inspection Générale des Affaires Sociales demandée par l'AFM elle-même, et dont le rapport sera publié en octobre 1990¹³⁵, on trouve une présentation rapide du projet Généthon, quelques recommandations sur son statut futur, et le besoin d'indépendance et de transparence par rapport à l'AFM. Il était aussi prévu pour Généthon : « *l'équilibre financier et l'autofinancement à terme par la vente de prestations de services aux institutions de recherche* », ce qui ne sera jamais le cas.

Transfert de l'AFM de Paris à Evry dans l'Essonne

En 1988, à l'étroit dans ses bureaux de la place de Rungis à Paris dans le 13ème

¹³² Courrier de Claude Paoletti, CNRS

¹³³ *Biofutur* de mars 1990,88, (doc à retrouver)

¹³⁴ *La Recherche*,1990,219,269 (doc à retrouver)

¹³⁵ 19901000 : Rapport IGAS AFM, p 65-68

arrondissement, l'AFM décidait l'achat de locaux pour loger les services médico-social, administratif et financier dans un bâtiment préalablement occupé par LogAbax¹³⁶, constructeur de matériel informatique français (notamment de micro-ordinateurs) devenu une filiale d'Olivetti à Evry-Bras-de-Fer, en bordure de la nationale 7, à proximité du fabricant de moteurs d'avions, la SNECMA renommée SAFRAN (Aircraft Engines) en 2016 : « *Il s'agit de locaux à usage essentiellement de bureaux d'une superficie de 8 600 m², construits il y a une dizaine d'années, qui dans leur ensemble sont en excellent état. Ils sont d'une parfaite accessibilité. Le parc de stationnement contient 200 places* »¹³⁷.

C'était déjà à Evry que l'AFM louait des locaux pour accueillir le service médico-social de l'association¹³⁸.

La recherche, puis l'achat du bâtiment étaient discutés aux réunions du bureau du CA de l'AFM les 22 décembre 1988 et 24 mars 1989, voté au CA du 1er avril, et approuvés par l'AG extraordinaire de l'AFM du 1er juin (cf réf 84 déjà citée). Bernard Barataud l'a souvent raconté : « *Comme il n'y avait pas assez de place à Paris (siège de l'AFM, place de Rungis dans le 13ème)*¹³⁹, j'avais demandé à Gérard Peirano¹⁴⁰ de me trouver un bureau, et il m'a rapporté un immeuble »¹⁴¹.

La surface disponible laissait un grand espace libre pour le développement des activités de l'association, voire pour une autre activité. Et pourquoi pas pour l'accueil au sein du bâtiment d'un laboratoire, hypothèse envisagée par Robert Manaranche à l'occasion d'une discussion avec Jean Weissenbach¹⁴².

Evry, de l'informatique à la génétique

Le choix d'Evry comme siège de l'AFM et de toutes les créations qui vont en découler, Généthon en 1990, le Genoscope - Centre National de Séquençage (CNS) et le Centre National de Génotypage (CNG) respectivement en janvier et décembre 1997, Genopole en 1998, Institut des Cellules Souches ou Istem en 2005 notamment, s'explique par l'implantation d'un certain nombre de parents de patients membres de l'AFM à proximité

¹³⁶ [LogAbax; Histoire de LogAbax](#)

¹³⁷ 19881222, 19890324, 19890401, 19890601 : Procès verbaux des réunions du bureau du CA de l'AFM du 22 décembre 1988, 24 mars 1989, du CA du 1er avril 1989, et de l'AG du 1er juin 1989

¹³⁸ 19880507 : Procès verbal de la réunion du bureau du CA de l'AFM du 7 mai 1988, p 10

¹³⁹ 19880507 : L'achat des locaux à Paris avait été accepté par les CA de l'AFM le 7 mai et le 10 juin 1988 (19880610), et validé par l'AG du lendemain (19880611-1)

¹⁴⁰ Futur directeur général de Généthon

¹⁴¹ Cf réf 1, et entretien du... avec Jean Weissenbach et CA

¹⁴² Cf réf 10, p 127

d'Evry. C'est à Corbeil-Essonnes en bordure d'Evry dans le centre du Petit-Tremblay¹⁴³, qu'en 1969 l'Association des Paralysés de France (APF)¹⁴⁴ avait acquis un terrain de 1 800 m², et ouvert un centre d'accueil et de réadaptation spécialisé dans la rééducation des enfants de 4 à 12 ans atteints de myopathie. Venant des régions Nord et Centre de la France jusqu'à 60 enfants recevaient une scolarité ordinaire, et étaient suivis médicalement par le Dr Demos de l'hôpital Necker-Enfants Malades, directeur de recherche à l'Inserm. C'est à la subdivision EDF-GDF de Corbeil-Essonnes que Bernard Barataud venant de Franche-Comté avait demandé et obtenu sa mutation professionnelle en 1977, en habitant avec sa famille d'abord à Corbeil, puis à Evry et enfin à Mennecy¹⁴⁵.

C'est ainsi qu'Evry ville de l'informatique dans les années 1960, car siège de Digital Equipment devenu Compaq puis Hewlett-Packard¹⁴⁶, d'une usine de microprocesseurs IBM-Infineon, cette dernière étant une ex-filiale de Siemens¹⁴⁷ devenue Altis à Corbeil-Essonnes, de LogAbax, de l'école d'ingénieurs Télécom SudParis¹⁴⁸ notamment, a été transformée en ville de la génétique à partir des années 1990. Cette décision d'implantation de l'AFM à Evry a été secondairement rationalisée par l'intérêt d'être suffisamment loin de Paris, et donc des pouvoirs politiques, des professeurs et de leurs chapelles, avec un immobilier moins coûteux, et justifiée par la forte implication des autorités municipales, départementales et régionales dans le développement de la génétique à Evry. Une des difficultés pour le développement d'un centre de génétique de référence était que l'université d'Evry-Val-d'Essonne créée en 1991¹⁴⁹ n'avait aucun cursus en biologie. Ils n'apparaîtront qu'à partir des années 1995-1996, sous forme d'un DEUG des Sciences de la Vie (SdV)¹⁵⁰. Si Jean Weissenbach était bien obligé d'admettre l'implantation de Généthon à Evry, l'AFM étant seul financeur et souveraine quand à l'utilisation de ses propres moyens, il regrettera les choix suivants d'y localiser en particulier le Genoscope et le CNG, impliquant essentiellement des moyens publics, en dehors

¹⁴³ [APF Le Petit Tremblay](#)

¹⁴⁴ APF

¹⁴⁵ Cf réf 4, p 123

¹⁴⁶ Digital_Equipment_Corporation

¹⁴⁷ Infineon_Technologies

¹⁴⁸ http://www.telecom-sudparis.eu/fr_accueil.html

¹⁴⁹ Université_d'Évry-Val_d'Essonne; 20000000 : Cour des Comptes. Rapport au président de la République. Rôle du ministère de la Recherche et des organismes de recherche dans le domaine biomédical, p 322

¹⁵⁰ 19961023-1 : Courrier de Jean Weissenbach et Francis Quétier à Bernard Bigot (MST) à propos de l'enseignement à l'université d'Evry

d'un centre universitaire de référence, avec notamment l'isolement scientifique et la difficulté de ce fait d'attirer les chercheurs et les étudiants thésards¹⁵¹.

Le projet Généthon

Présentation à l'AFM

Comme déjà souligné le 6 avril, Bernard Barataud évoque pour la première fois à l'AFM devant la commission de génétique du conseil scientifique (CS) « *le projet Généthon... Après avoir déploré la pauvreté de la recherche en matière de maladies génétiques : peu de laboratoires, peu d'argent, pas de stratégie d'ensemble* », Bernard Barataud proposait une campagne basée sur deux points : a) équipement rationnel des laboratoires ; b) formation des hommes. Puis il détaillait le projet "Généthon" : « *Il s'agira d'un programme court de 18 mois à 2 ans, comprenant la fabrication de sondes polymorphes en grande quantité, une approche d'une carte physique, et l'utilisation croissante de robots* » (cf réf 6).

Le lendemain, au bureau du CA du 7 avril 1990, Bernard Barataud assisté de Daniel Cohen présentait : « *un programme pour les années à venir appelé Généthon. Il s'agit de mettre en place un outil qui dans le génome humain permettra d'accélérer les localisations et l'identification des gènes responsables des maladies génétiques* »¹⁵².

Au cours de cette réunion, plusieurs résolutions étaient adoptées à l'unanimité du bureau : « *accord de secret pour toute personne appelée à connaître tout ou partie du projet, accord politique sur le projet, accord d'engagement financier global sur la base de 100 à 120 MF (22,5 à 27 M€ 2013), étant rappelé que chaque phase du projet devra être chiffrée avec précision et soumise au CA; habilitation du président de l'AFM à représenter l'association dans toute démarche ou négociation visant à la constitution d'une personne morale dont le statut sera étudié par un juriste et qui aura la charge de la mise en place de l'outil et de son fonctionnement* ».

Trois personnes du directoire du CS, Jean-Louis Mandel, François Leterrier et Jean-Claude Kaplan étaient chargés de suivre l'évolution du projet, avec l'aide de Jean Rosa sur le plan

¹⁵¹ 19970300 : Courrier de Jean Weissenbach à Bernard Barataud (AFM) à propos de l'implantation du CNS à Evry

¹⁵² 19900526 : CA de l'AFM du 7 avril et du 26 mai 1990, p 2 [doc et date à revoir](#)

technologique, d'Annie Barois, Michel Fardeau et Dominique Hillaire sur le plan de la collecte du sang.

Fort du pré-accord du CA, Daniel Cohen présentait le projet devant le directoire scientifique de l'AFM du 15 mai 1990¹⁵³, puis pour la commission de génétique du 29 mai 1990¹⁵⁴ :

« Généthon qui sera une association à but non lucratif, régie par la loi de 1901, aura pour but de mettre à la disposition de la communauté scientifique les moyens propres à accélérer la lutte contre les maladies génétiques. Cette structure utilisera largement les robots de type Mark II mis au point par la société Bertin avec l'aide financière de l'AFM et le concours scientifique du CEPH. Généthon comportera 4 projets solidaires :

- " La carte physique " ou projet P (responsable Daniel Cohen) qui bénéficiera de la banque de YACs construite par le CEPH

- " Les sondes " ou projet S (responsable Jean Weissenbach), qui vise à réaliser un grand nombre de sondes très polymorphes obtenues à partir des microsattellites (CA)n

- " La localisation " ou projet L (responsable Daniel Cohen), qui a pour but, grâce notamment aux sondes élaborées par le projet précédent, de localiser dans les délais les plus brefs un maximum (de gènes) de maladies héréditaires

- " La banque " ou projet B (responsable Michel Masset du CEPH) qui permettra la collecte et la mise en lignée d'échantillons de sang provenant de malades et de leur famille atteints des maladies héréditaires sélectionnées ».

Dés son origine Généthon n'était donc pas « une hydre à 3 têtes » pour reprendre une image avec pour objectif uniquement la cartographie du génome¹⁵⁵, puisqu'il en existait au moins 4

¹⁵³ ... le but et la structure d'une nouvelle organisation en cours de réalisation dont le titre est Généthon (p 3). On notera aussi que Bernard Barataud présente quelque temps après le projet qu'il qualifie d'« ère industrielle en biologie » à la commission de biologie (25 septembre 1990, p 1). Il donne quelques informations complémentaires : Généthon sera doté d'un CS, provisionné pour 120 MF pour 3 ans, et une parfaite adéquation de Généthon par rapport aux autres labos est garantie. On notera aussi que dans cette même réunion Bernard Barataud aborde le projet « génome murin » (Philip Avner) et celui du microscope à effet tunnel

¹⁵⁴ Cette présentation est la plus détaillée mais n'est pas la première. Le projet génétique et Généthon ont notamment été discutés dans trois réunions. CR de la réunion du directoire du 28 mars 1990, Commission génétique, 6 avril et réunion du directoire du 15 mai. On peut noter qu'il est également présenté au CA le 7 avril

¹⁵⁵ Cf réf 16, p 127. Par ailleurs, l'hydre à sept têtes est l'animal que l'on retrouve le plus souvent dans la mythologie chrétienne (la Bête de l'apocalypse), la mythologie hindoue (le nâga), la mythologie kabyle (la Talafsa), la mythologie grecque (l'hydre de Lerne), la mythologie basque (Herensugue), ainsi que dans des contes populaires de divers pays (Afrique du Nord, Europe et Canada, etc). Cf : Bête_à_sept_têtes

(cf ci-dessus), et en pratique 7. Généthon au contraire ressemblait plutôt à un laboratoire intégré de génétique. Deux autres programmes étaient nécessaires au fonctionnement, un d'informatique (projet I, responsable Guy Vaysseix) absolument vital a fortiori quand on génère des données en grande quantité, pour les saisir, les enregistrer, les stocker dans des bases de données à créer, les analyser avec des logiciels à développer, etc, qu'il s'agisse par exemple d'études de liaison en génétique, d'études des empreintes d'hybridation pour la carte physique, voire du simple enregistrement des prélèvements de sang des patients et de leur familles à la banque; et enfin le projet D (développement technologique, responsable Christian Schmit) chargé du matériel et de la robotique. Les programmes de la banque et de la localisation des gènes de maladies étaient aussi des composantes essentielles de Généthon. Ils répondaient aux besoins les plus simples et les plus évidents de l'AFM, association de patients, surtout après l'abandon au CEPH du projet ERGAM de collecte des prélèvements des patients et de leurs familles atteints de maladies génétiques. En outre cette collecte se prolongeait par l'application pratique grâce aux cartes de la localisation des gènes. Comme noté plus haut, le projet M ou Genexpress de séquençage des cDNA de Charles Auffray était discuté à l'époque mais non encore acté.

Les critiques du CS de l'AFM

Très peu des membres du Conseil Scientifique de l'AFM adhérait au projet. Toutefois Ketty Schwartz approuvait cette ouverture vers la « *médecine génétique* » et Robert Wahlen soulignait que : « *depuis quelques années l'accent est mis sur le « génome humain... que ce n'est pas un hasard si cette année voit la localisation de nombreux gènes et que c'est le moment de foncer* ». De même Jean-Louis Mandel est : « *d'accord, mais souligne que le projet a pour but le développement d'outils (sondes) à partir de familles normales. Il s'agit d'un service de localisation génétique mis au service des labos, les chercheurs restant maîtres de leur recherche* ».

Plusieurs arguments étaient avancés et discutés par les autres membres du CS, majoritairement constitués de médecins, notamment lors des réunions de la commission de génétique des 6 avril¹⁵⁶, 15 mai et 29 mai 1990 :

¹⁵⁶ cf réf 8, p 51, 66, 67, 113

- 1) Un certain scepticismisme était d'abord exprimé devant ce projet considéré comme inadapté et disproportionné par exemple dans deux commentaires de Jean Frézal : « *Barataud faut pas rêver... D'abord le tout génétique cela n'existe pas... et puis on ne fait pas la génétique avec des machines* », ou devant la proposition de recueillir du sang dans des familles porteuses de maladies génétiques, comme la maladie de Huntington : « *C'est inutile. De toute façon, nos frigos sont déjà remplis de prélèvements qui ne servent à rien* ». Arnold Munnich intervenait pour dire : « *qu'il imagine mal un projet de carte physique séparé de la clinique* ».

- 2) Une deuxième série de critiques soulignait que : « *Le projet d'après gène n'est pas inclus or, le gène n'est pas tout. L'important c'est l'étape suivante, les maladies polygéniques aussi* » (Michel Fardeau, François Gros, Jean-François Bach). « *Les gènes seront de toute façon découverts par la démarche classique... et ce, assez rapidement pour les familles de maladies assez importantes* » (Jean Rosa, Josué Feingold), qu'il était donc préférable de se préparer à exploiter les données fournies par d'autres pour développer une vraie recherche, plutôt que de se lancer dans une entreprise demandant un travail répétitif et ingrat.

Bernard Barataud répondait de manière pragmatique que : « *l'on ne peut pas faire tout en même temps* ».

Il y avait aussi l'idée sous-jacente pour beaucoup que de toute façon les américains feraient mieux (cf réf 95 déjà citée).

- 3) La collecte et la création de la banque posaient problèmes à certains, notamment parce que Généthon était séparé de la clinique et non intégré directement au système hospitalo-universitaire, or : « *l'importance d'un diagnostic précis est dans ce cas primordial et d'autant plus difficile que les maladies neuromusculaires présentent une variabilité dans leur expression et l'hétérogénéité des malades* » (Annie Barois, Michel Fardeau).

- 4) « *Le besoin de conservation d'un équilibre avec les autres projets de l'association* » était rappelé par François Gros, Michel Fardeau et notamment avec les autres projets de recherche génétique. Plus généralement enfin : « *le danger pour la survie même de l'association* » inquiétait François Leterrier.

- 5) L'aspect de formation des jeunes était également évoqué. Si la « *big science* » n'est pas évoquée explicitement, il s'agit ici du même argument, car : « *le développement d'une usine biologique n'est pas une motivation pour la pratique scientifique* » (Arnold Munnich, Jean Rosa). On retrouve un des arguments évoqués aux Etats-Unis par David Botstein, Robert Weinberg ou James Walsh par exemple pour contester le Human Genome Project (HGP)¹⁵⁷.

¹⁵⁷ U.S. Congress, Office of Technology Assessment : Mapping our Genes. Genome Projects: How Big,

- 6) Enfin « *la nécessité de respecter les relations avec la communauté scientifique était aussi avancée notamment avec les EPST, le MRT, ou le programme européen* » par François Gros. Une thèse de 2001 de Susan Allender-Hagedorn détaille les arguments des partisans et opposants du HGP aux USA entre 1986 et fin 1991 et leur évolution, la rhétorique développée en analysant la presse grand public et scientifique, les documents du DoE, du NIH et du Sénat, des entretiens avec des scientifiques et des politiques¹⁵⁸. Les controverses chez les scientifiques partagées dans le grand public portent initialement sur l'opposition entre cartographie versus séquençage, « *big* » science versus mauvaise ou pas de science du tout, développement technologique et non biologie expérimentale, et le choix du modèle étudié centré sur l'homme. Les discussions ultérieures se concentrent sur l'intérêt médical, social, et scientifique du projet, son influence à la fois scientifique et financière sur les pratiques scientifiques en cours et le risque d'assèchements des crédits pour d'autres recherches *a fortiori* en cas d'investissement à long terme. Au total, les mêmes arguments que ceux développés en France. Pour l'histoire, il reste les remarques de 2 célèbres opposants au HGP, David Baltimore qui estimait qu'il faudrait 100 ans pour séquencer le génome humain, et David Botstein qui soulignait en 1986 qu'il ne voulait pas participer à une « *grande science stupide à séquencer des génomes* »¹⁵⁹.

Généthon, une décision mais de qui ?

En réponse à une interrogation d'Alain Kaufmann : « *Et au sein de l'association en fait, j'imagine que cela n'a pas du être tout à fait évident de faire admettre ce détour par la recherche aux adhérents ?* », Pierre Birambeau répondait : « *la difficulté a été beaucoup plus avec les biologistes traditionnels... Non, il a eu beaucoup plus de difficultés à entraîner, à mon avis, son conseil scientifique que ses administrateurs, et ses adhérents* » (cf réf 95, entretien déjà cité).

How Fast ? Avril 1988 : Sequencing the genome now is like Lewis and Clark, going to the Pacific one millimeter at a time. If they had done that, they would still be looking, David Botstein, Whitehead Institute, Cold Spring Harbor Symposium on the Molecular Biology of *Homo sapiens*, June 1986, p 126; I'm surprised consenting adults have been caught in public talking about it [sequencing the genome] . . . it makes no sense, Robert Weinberg, Whitehead Institute, In *The New Scientist*, 1987, Mars 5, 35, p 126; 19860814 : Sequencing the human genome would be about as useful as translating the complete works of Shakespeare into cuneiform, but not quite as feasible or as easy to interpret, James Walsh, University of Arizona, and Jon Marks, University of California, Davis, In *Nature*, 1986, 322, 590, 126

¹⁵⁸ 20010510 : Arguing the Genome: A Topology of the Argumentation Behind the Construction of the Human Genome Project : p 19, 59

¹⁵⁹ 20170300 : Notes from a Revolution: Lessons from the Human Genome Project. *Issues Sci Technol*, 2017, 33

A défaut donc de l'assentiment de son CS et de ses différentes commissions, Bernard Barataud demandait l'avis d'une commission spéciale, délégation du directoire, proche de celle qu'il avait chargé un mois plus tôt de suivre le projet Généthon¹⁶⁰. Composée de quatre membres François Gros, Jean-Claude Kaplan, Jean-Louis Mandel, et Jean Rosa, elle se réunissait une seule fois début juin¹⁶¹, et auditionnait Daniel Cohen et Jean Weissenbach qui présentaient leur projet. Seul Jean Rosa était en faveur du projet : « *Oui, il faut foncer* ».

Jean-Claude Kaplan y était complètement hostile pour des raisons notamment financières et le restera toujours (cf entretien déjà cité et celui de Pierre Birambeau) : « *ah je peux vous dire que j'en ai entendu, même moi qui n'était pas impliqué, j'en ai beaucoup entendu. Je me souviens de certains déjeuners où j'étais à côté d'un type comme Kaplan, c'était au démarrage du Généthon, il me disait : mais, vous vous êtes complètement foutu dedans, cela ne fonctionnera jamais votre truc, cela fait 6 mois que cela ne sort rien. Et il disait ça avec tristesse, et un peu vindicatif, parce que ce fric qu'on mettait à Généthon on ne le mettait pas dans la recherche habituelle. Alors là on a eu des oppositions qui n'osaient pas se déclarer, parce que Bernard est-ce qu'il est, mais qui étaient quand même souterraines* ».

Jean-Louis Mandel comme François Gros n'y étaient pas favorables non plus : « *Je ne croyais pas à Généthon. J'avais peur du gigantisme et j'avais tort* » (cf réf 8 déjà citée, et entretien avec Jean-Louis Mandel). Il n'existerait aucun document des présentations ni de compte-rendu de cette réunion.

Le projet Généthon aura donc été conçu en dehors du CA de l'AFM, et en dehors d'une réflexion générale du CS de l'association. Comme le soulignent Michel Callon et Vololona Rabeharisoa dans leur étude de l'AFM, Bernard Barataud a utilisé le CS de l'AFM comme conseil supplémentaire, mais a pris les décisions en tant que président du CA. Même si c'est le CA de l'association qui avait décidé de lancer la recherche sur les défauts génétiques à la base de ces pathologies des années plus tôt¹⁶².

Comme le notait Bertand Jordan en 1992 : « *Ce fut une décision presque solitaire des deux acteurs principaux, Daniel Cohen pour le CEPH et Bernard Barataud pour l'AFM. Les*

¹⁶⁰ Il y a confusion des noms entre celui de François Gros et celui de François Leterrier dans la réf 29, p 125

¹⁶¹ 19910700 : Projet S. Rapport d'activité de Jean Weissenbach de juin 1990 à juillet 1991 avec annotation, où cette date est mentionnée p 7 : La délégation du directoire (Gros, Rosa, Mandel, Kaplan) avait proposé lors de la réunion de juin 1990...

¹⁶² Cf réf 24 p 65-80

conseils, commissions et comités d'évaluation auraient vraisemblablement reculé devant l'ampleur du pari, rien moins que la création de toutes pièces d'un puissant laboratoire d'étude du génome, aux dimensions d'un gros institut du CNRS (plus de cent personnes), parfaitement équipé et doté d'un budget total (y compris les services) de plus de 70 millions de francs par an. Aspiration sous-jacente, sinon affichée : battre le programme génome américain sur son propre terrain, celui des cartes génétiques et physiques, tout en faisant faire un bond décisif à la recherche sur les maladies génétiques. On comprend que le projet ait surpris... »¹⁶³.

Pour Bernard Barataud : « La genèse de Généthon, c'est la découverte du gène de la myopathie de Duchenne. Et puis cette visite chez Jean Dausset et Daniel Cohen au CEPH (Centre d'étude du polymorphisme humain) : il y avait des ordinateurs, des gens qui n'étaient pas en blouse blanche... L'intelligence de Daniel Cohen, ça a été de dire : les Américains ont chargé 23 laboratoires sur le territoire américain de faire chacun la cartographie d'un chromosome du génome humain et ils ont demandé à la terre entière de leur donner les informations pour simplifier le travail. C'est une erreur stratégique. C'est une seule et même technique, on va donc la mettre en un seul endroit et y passer les 23 chromosomes. Là où les Américains échouaient depuis six ans, nous avons réussi en trois ans... Si on a des réussites en recherche, c'est parce que la pression qu'on a, cette mort qu'on a aux trousses, elle nous a fléchés les chemins les plus courts vers une solution. On n'a pas le choix »¹⁶⁴.

Pour Pierre Birambeau : « Après le premier téléthon, on s'est dit qu'est-ce qu'on va faire avec ce succès inattendu. On est parti du fait qu'il avait fallu 6 ans pour identifier le gène de la Duchenne. Et on s'est dit, on a plus de 40 autres maladies sur les bras, on ne va pas à chaque fois attendre 6 ans. Et il faut donc trouver une autre solution. Et François Gros nous a fait rencontrer Jean Dausset, à qui on a expliqué ce problème. Jean Dausset nous a fait rencontrer Cohen, et le dialogue entre Bernard Barataud et Daniel Cohen a amené à se dire, il faut traiter le problème des 40 maladies neuro musculaires d'une façon globale. Et quitte à le traiter de façon globale, il faut traiter le problème des maladies monogéniques, puis polygéniques, d'une façon globale aussi. Donc il faut se lancer dans le projet génome humain. Et ça Jean Weissenbach, je crois, je l'ai déjà entendu dire précisément ça : il fallait tomber sur une association qui avait ce problème multigène déjà au départ, pour qu'elle s'intéresse, pour qu'elle soit à la base du projet. Parce que sinon on a affaire à des gens qui

¹⁶³ 19921200-5 : Généthon : la réussite d'un pari. *Med Sci (Paris)*, 1992, 8, 1102-1105

¹⁶⁴ 20080100 : Bernard Barataud, dans le film : Les raisons de la colère (AFM Productions, 2008)

ne sont concernés, quand il s'agit des malades, que par une maladie. Si on était à la mucoviscidose on serait intéressé par le gène de la muco, et on aurait beaucoup de mal à s'intéresser au génome. Pareil pour un tas d'autres maladies. Alors que nous on est pratiquement les seuls, à part... par la mécanique même, le mécanisme même de nos maladies a être obligés à avoir une compréhension globale du projet » (cf réf 95 déjà citée).

Axel Kahn, autre témoin proche de l'AFM et de Daniel Cohen rappelle brièvement l'histoire de Généthon et du séquençage en France¹⁶⁵.

C'est d'abord cela qui faisait l'originalité de Généthon et marquait une rupture complète avec la politique scientifique antérieure de l'AFM, en particulier celle définie aux deux réunions du CS de Longchamp de 1986 et 1988 de soutien d'un grand nombre d'équipes et de thèmes de recherche sur les MNM par l'intermédiaire du lancement d'appels à projets annuels. C'était ensuite la première fois au monde qu'une association de patients décidait de créer son propre laboratoire pour résoudre son problème de MNM, problème complètement transcendé par leur nature génétique intéressant donc toutes les autres maladies de même origine, et cela ne se reproduira plus. Cette logique d'investissement sur un projet susceptible de produire des effets majeurs, avec une grande visibilité sociale permettant une large communication, était en parfaite adéquation avec la stratégie de l'AFM pour sortir les MNM de l'oubli, comme décrit par Claire Hamon, ancienne directrice de l'AFM, dans un entretien avec Pascale Bourret, sociologue de l'Université de la Méditerranée¹⁶⁶.

C'était un investissement important (120 MF sur 3 ans) sur un seul projet, mais en rapport avec les moyens offerts à l'AFM par le Téléthon, soit 1/3 de ses investissements dans la recherche scientifique et médicale.

C'était aussi que ce laboratoire différait complètement des laboratoires classiques de recherche scientifique et médicale centrée sur une technique ou une maladie et / ou un gène définis (ou un petit nombre), puisqu'il s'agissait de produire un outil, des cartes pour s'attaquer à l'ensemble du génome, et accélérer la localisation et l'identification des gènes notamment des MNM. La différence n'était pas simplement un problème de taille pour réaliser des économies d'échelle, une question de financement, de but, mais aussi de gestion et d'administration pour permettre des collaborations nouvelles et synergiques entre des biologistes, des informaticiens, des ingénieurs, des médecins notamment, et un grand nombre

¹⁶⁵ 20030227 : Axel Kahn Inserm

¹⁶⁶ 20001200-1 : Eléments pour une histoire de l'AFM. Mise en perspective d'une série d'entretiens avec Claire Hamon, p 39-40

de techniciens pour accélérer la production de données sur les génomes. Ce laboratoire voulait être plus proche d'une usine utilisant des robots, pour produire des résultats à la chaîne, que d'un laboratoire habituel de recherche universitaire, et sur le plan scientifique avait pour objectif l'analyse de l'ensemble du génome humain et pas simplement d'un seul chromosome comme les américains se proposaient de le faire pour satisfaire aux besoins des nombreuses équipes intéressées au projet génome humain aux USA. Cette stratégie d'analyse globale du génome constituera un avantage majeur.

C'était enfin que ce laboratoire avait une véritable indépendance scientifique, avec un seul contrôle annuel *a posteriori* d'un CS majoritairement constitué de scientifiques sans relation de dépendance avec l'AFM. Il reste aussi que ni l'AFM ni son CS n'ont conçu le programme scientifique de Généthon qui leur fut proposé par Daniel Cohen, Jean Weissenbach, puis par Charles Auffray auquel la grande majorité était au contraire opposé, mais l'AFM en a assuré le financement.

Dans le même article de *Med Sci (Paris)* de décembre 1992 (cf réf 114), Bertrand Jordan, et Jean Weissenbach dans une communication aux journées de la Recherche au Sénat le 4 mars 1997, reviendront plus longuement sur l'originalité et les raisons du succès de Généthon (cf réf 246), qui seront rediscutées à la fin de ce chapitre.

En faisant le bilan de la révolution du génome et des leçons à tirer du HGP avec un recul de plus de 25 ans, 3 anciens responsables de ce programme au DoE, David Gallas, Aristides Patrinos et Charles Delisi rappelaient celles soulignées par Eric Green, Jim Watson et Francis Collins, et notamment l'importance d'un travail de collaboration, du partage sans restriction des données et de leurs méthodes d'analyse, du développement technologique, des implications éthiques et morales¹⁶⁷. Ils y rajoutaient leurs propres enseignements¹⁶⁸ : rester ouvert à de nouvelles idées, particulièrement celles qui apparaissent de sources inattendues ; développer des processus pour établir un partenariat public-privé ; développer ceux permettant rapidement d'évaluer et de mettre en place les projets inter-organisationnels, en pratique tout ce qui avait été mis en place justement à Généthon et par l'AFM dès 1990.

Selon Michel Callon et Vololona Rabeharisoa dans leur étude déjà citée : « *la politique de la recherche scientifique de l'AFM est un compromis permanent entre la continuité et l'opportunisme* » (p 18). Et en page 28, dans une comparaison assez audacieuse : « ... *la décision du Généthon comme celle de l'engagement dans le développement de la thérapie*

¹⁶⁷ 20170300 : Notes from a revolution. Lessons from the HGP. *Issues Spring*,2017,57-62

¹⁶⁸ 20151001 : Twenty-five years of big biology. *Nature*,2015,526,29-31

génique ne correspondent pas plus à des improvisations que ne l'est l'assaut des troupes américaines contre l'Irak : les préparatifs sont longs et le mûrissement prend du temps... »¹⁶⁹.

Etat des lieux de la cartographie et du projet génome humain en 1990

En 1990, le projet HGP restait encore assez conflictuel. Ainsi le *New York Times*¹⁷⁰ en juin reprenait les arguments des partisans et défenseurs du projet génome humain avec d'abord celui de James D. Watson pour qui : « *Notre projet est quelque chose que nous pouvons faire maintenant et c'est quelque chose que nous devons faire maintenant... Il est totalement immoral de ne pas le faire aussi vite que possible* ». Les opposants reprochaient au projet : « *d'être de la mauvaise science, non fondée, sans réflexion, surévaluée... déjà en retard sur les délais, et risquant de ne donner à la fin qu'une quantité énorme de données non interprétables et sans intérêt, essentiellement sous forme d'un catalogue informatique de gènes et autres matériels, n'apportant aucune clé pour comprendre comment les gènes fonctionnent et sont à l'origine de maladies* ». Il en était de même dans un article de *Science* de juillet 1990¹⁷¹.

Outre le rapport de 1988 déjà cité (cf réf 33), faisant un bref état des lieux des connaissances sur le génome, le généticien Victor McKusick de l'université John Hopkins de Baltimore dans un article de *Science* d'octobre 1990 rappelait que : « *depuis Vesalius en pleine Renaissance avec sa carte anatomique 'De Humani Corporis Fabrica' publiée en 1542, les anatomistes et physiologistes avaient décrits avec une précision croissante, et toujours plus de détails, les caractéristiques du corps humain, et que la dernière frontière de la cartographie était celle du génome humain* »¹⁷².

Dans le même numéro, un 2ème article résumait l'état des connaissances des cartes du génome humain à partir des données rappelées au « 10ème workshop du Human Gene Mapping (HGM) » du 31 juillet 1990, des séquences de GenBank, et des différentes cartes génétiques disponibles à cette date dans la littérature scientifique. Fin juillet 1990, 6 552 loci avaient été décrits sur le génome humain dont 2 275 polymorphes, correspondant à 1 909 gènes dont 772 séquencés, représentant un total de séquences d'un peu plus de 5 Mb sur les 3 200 estimées du génome humain, soit 0,15 %¹⁷³. Un article de juin dans *Current Opinion in*

¹⁶⁹ Cf réf 24 : p 28

¹⁷⁰ 19900605 : Great 15-Year Project To Decipher Genes Stirs Opposition. *NYTimes*

¹⁷¹ 19900727 : The Human Genome and Other Initiatives. *Science*,1990,249,342-343

¹⁷² 19901012 : Mapping Terra Incognita (Humani Corporis). *Science*,1990,250,210-212

¹⁷³ 19901012-1 : Mapping the Human Genome : Current Status. *Science*,1990,250,237-244

Cell Biology détaillait l'état des cartes du génome humain et le travail à entreprendre avant d'envisager son séquençage¹⁷⁴.

Dans un éditorial de *Cell* d'octobre 1990, Philip Leder résumait l'attitude de la communauté scientifique de l'époque pour le programme génome humain : « *personne, pas même les critiques les plus sévères, ne soutiendrait que le séquençage du génome humain, avec ses trois milliards de nucléotides, ne donnerait pas des informations utiles. Les interrogations soulevées par les critiques (et à la fois les questions et les critiques ont augmenté récemment) touchent à savoir combien d'informations utiles seront produites, avec quelle stratégie, et à quel prix* »¹⁷⁵.

Dans le même esprit à un Symposium de Ciba et à la même époque, Sydney Brenner soulignait : « *qu'il n'était pas de ceux qui croient que la cartographie et le séquençage du génome humain sont ennuyeux, constituent une tâche ingrate applicable peut-être seulement à une colonie pénale où des biologistes moléculaires transgressifs devraient purger des peines jusqu'à faire des séquences de 20 Mbases. Au contraire, il pensait que c'était le programme scientifique le plus important, le plus intéressant, et le plus stimulant de tous les projets scientifiques, et que cela devait attirer les meilleurs esprits dans la recherche biologique... La tâche urgente pour les scientifiques est de retirer le projet des comités scientifiques et des réunions, pour le remettre dans les laboratoires auxquels il appartenait* »¹⁷⁶.

Trois ans après la publication de la carte génétique d'Helen Donis-Keller (cf réf 59 déjà citée), un article de *Science* s'interrogeait en pratique sur : « *Ce qui était arrivée à la carte génétique* »¹⁷⁷ notant qu'il semblait que personne n'était plus réellement en charge du projet d'une carte génétique à 1 cM hormis Helen Donis-Keller, Ray White, et Jim Gusela, et que les équipes et le NIH qui les finançait avaient plus investi dans la cartographie de maladies génétiques que dans celle du génome. Quatre mois plus tard, suite à un nouveau meeting, le projet était relancé, avec pour objectif de partager le travail entre un plus grand nombre d'équipes, chacune étant en charge d'un ou de quelques chromosomes, de réaliser une carte de référence avec des marqueurs tous les 10 à 15 cM dans les 2 ans, de développer à partir de chaque marqueur des STS¹⁷⁸ (sequence tagged site), pour faciliter l'intégration entre les

¹⁷⁴ 19900600-2 : Gene mapping and the human genome mapping project. *Curr Opin Cell Biol*,1990,2,478-484

¹⁷⁵ 19901005 : Can the Human Genome Project Be Saved from Its Critics ... and Itself ? *Cell*,1990,63,1-3

¹⁷⁶ 19900000-2 : The human genome : the nature of enterprise. Ciba Foundation Symposium 149

¹⁷⁷ 19900119 : Whatever happened to the genetic map ? *Science*,1990,247,281-282

¹⁷⁸ 19900518 : The Genetic Map Is Back on Track After Delays. *Science*,1990,248,805

différentes cartes, en particulier physique et génétique comme proposée par Maynard Olson quelques mois plus tôt¹⁷⁹, et d'aboutir à une carte à 2 cM dans les 5 ans.

En ce qui concerne la carte physique, il n'existait aucun projet déclaré s'attaquant à l'ensemble du génome humain, mais un développement de techniques pour mieux définir et avec moins d'ambiguïté les régions de chevauchement entre les clones¹⁸⁰, considérée comme étant le principal facteur limitant dans la réalisation d'une carte de contigs¹⁸¹.

Entre temps, le DoE décidait d'initier un programme de séquençage et de cartographie des cDNA, comme le réalisaient aussi Sydney Brenner en Grande Bretagne, et Craig Venter au NIH, avec pour ce dernier un projet sur 3 ans de séquencer un fragment des 30 000 cDNA exprimés dans le cerveau humain¹⁸². On retrouve un historique de cette époque par James Sikella au moins pour son laboratoire à partir d'octobre 1989, et pour celui de Craig Venter¹⁸³. De même dans son étude de la politique du projet génome humain V Ancarani¹⁸⁴ insistait sur le changement de paradigme des partisans initiaux du projet permettant son acceptation par un plus grand nombre en le réorientant vers la construction d'abord d'une carte physique et génétique, l'analyse de génomes de plus petites tailles que celui de l'homme, le séquençage nécessitant des progrès technologiques préalables au mieux fournis par de petites équipes en compétition entre elles selon le modèle de la Silicon Valley.

En Grande Bretagne sous l'égide du Medical Research Council (MRC) et de l'Imperial Cancer Research Fund (ICRF), un comité scientifique était constitué sous la responsabilité de Sydney Brenner, et décidait de mettre en place un projet de cartographie du génome humain (Human Genome Mapping Project), et en pratique d'établir un centre de ressources du matériel biologique, et des programmes d'étude des outils nécessaires à une cartographie (analyse des enzymes de restriction et des vecteurs, des séquences répétées, début du mapping et séquençage de régions génomiques d'intérêt), en privilégiant l'analyse des cDNA dès mai

¹⁷⁹ 19890929 : A Common Language for physical mapping of the Human Genome.

Science,1989,245,1434-1435

¹⁸⁰ 19900800 : Physical mapping of human chromosomes by repetitive sequence fingerprinting. *Proc Natl Acad Sci USA*,1990,87,6218-6222

¹⁸¹ 19880400 : Genomic mapping by fingerprinting random clones: a mathematical analysis.

Genomics,1988,2,231-239; 19910500 : Theoretical analysis of a physical mapping strategy using random single-copy landmarks. *Proc Natl Acad Sci USA*,1991,88,3917-3921

¹⁸² 19901116 : DOE to Map Expressed Genes. *Science*,1990,250,913; 19900406-3: Orchestrating the Human Genome Project. *Science*,1990,248,49-51

¹⁸³ 20140800 : Finding and Mapping New Genes Faster than Ever : Revisited. *Genetics*,2014,197,1063-1067

¹⁸⁴ 20080000-3 : The Politics of the Human Genome Project. Do Institutions Matter ? *Quaderno di Ricerca*,2008,13

1989¹⁸⁵. Brian Palmer chercheur en politique de la science à l'University College de Londres en a fait une analyse très détaillée¹⁸⁶.

Pour mémoire le HGP était officiellement lancé aux USA sous la direction de Jim Watson le 1 octobre 1990¹⁸⁷.

Une réunion préparatoire au Coudray-Montceaux

Une réunion interne du futur Généthon avec l'AFM était organisée au cours du week-end de Pâques les 15 et 16 avril 1990 pour rediscuter des modalités d'ouverture d'un laboratoire avec les représentants de la carte physique (Daniel Cohen, Christine Bellané-Chantelot, Denis Le Paslier), les informaticiens (Bruno Lacroix et Emmanuel Barillot), Christian Schmidt (développements robotiques et techniques), Jean Weissenbach comme seul représentant du projet S, Michel Masset du CEPH pour le projet de la banque, mais en l'absence de Charles Auffray, dont l'intégration était discutée.

Comme s'en souvient Jean Weissenbach : « *Cette réunion, voulue par le CEPH ou l'AFM ou co-décidée fut comme assez souvent alors le fait d'une bande d'amateurs (nous) avec peu de préparation. Faute de temps dans mon cas, sans doute prévenu par Daniel Cohen ou Michel Masset très peu en avance. La réunion devait permettre de faire le point sur les démarches expérimentales et autres des projets. Et devait notamment identifier les besoins de développements en mécanique pour Christian Schmit. Il s'agissait aussi de décrire l'ensemble du projet aux membres des autres projets et la réunion avait enfin pour but de donner quelques explications scientifiques et techniques à des membres du CA de l'AFM (René Cadoret notamment). La stratégie de la carte physique fut pas mal discutée, celle de la carte génétique moins, le reste peu. Rien que d'expliquer le rapport entre les sondes du projet S et la carte génétique à l'AFM fut ardu. L'importance de l'utilisation de sondes froides (chimiluminescentes) à la place de sondes marquées au P³² par des personnels non expérimentés fut fortement mise en avant par tous.*

¹⁸⁵ 19900200 : United Kingdom Human Genome Mapping Project: Background, Development, Components, Coordination and Management, and International Links of the Project. *Genomics*,1990,6,386-388 ; MRC Review of the UK HGMP 1992 ; Il est incidemment mentionné p 28 l'usine de Généthon avec 3 programmes : une ligne de production automatisée de blots, une production à grande échelle de sondes et d'amorces, un programme cDNA comme celui de S Brenner
¹⁸⁶ 19960800 : Managing Mapping in the Human Genome Project. *Soc Stud Sci*,1996,26,3,531-573; The Political Cartography of the Human Genome Project. *Perspect Sci*,1996,4,249-281
¹⁸⁷ 199000406 : The human genome project: past, present, and future. *Science*,1990,248,44-49

A cette réunion Bernard Barataud avait aussi insisté sur le fait qu'il nous fallait un directeur administratif et financier à Généthon. Ceci rencontrait une sérieuse réticence de Michel Masset et Daniel Cohen au prétexte que ce n'était pas nécessaire, qu'au CEPH on voyait les choses autrement, attitude qui me semblait totalement folle et surréaliste. Il proposa alors le nom de Gérard Peirano qui eut l'effet de rallier les oppositions »¹⁸⁸.

L'installation du laboratoire (juin - octobre 1990)



Le feu vert étant donné par le CA de l'AFM du mois de juin 90, comme rappelé dans un rapport de la Cour des Comptes sur l'AFM de 1996¹⁸⁹, et avec l'aval de la « *commission des quatre* » (la délégation des 4 membres du Directoire du CS de juin ?), les travaux d'installation du laboratoire de 3 900 m² sur les de 8 600 m² du bâtiment de l'AFM d'Evry débutaient le 11 juin 1990 et se terminaient 4 mois plus tard le 11 octobre, pour un coût total de 30,4 MF (6,8 M€ 2013, 25 MF pour la première tranche de travaux et 5,4 MF pour la seconde tranche)¹⁹⁰. Les locaux étaient loués à l'AFM Généthon au prix annuel de 2,1 MF (0,47 M€ 2013).

Une partie du rez-de-chaussée et tout le 1er étage du bâtiment étant occupé par l'AFM, une banque pour la collecte et le stockage des ADN et des cellules des patients et de leur famille atteints de maladie génétique était ouverte au rez de chaussée, avec une pièce pour la réception et l'enregistrement de chaque prélèvement dans une base informatique permettant

¹⁸⁸ Entretien de Jean Weissenbach du

¹⁸⁹ 19960300 : Rapport de la Cour des Comptes, mars 1996, p 19

¹⁹⁰ Rapport d'activité 1991 de l'AFM, p 44, et plaquette Généthon 1993

leur anonymisation appelée Stocky, une autre pour l'extraction manuelle de l'ADN par la méthode au phénol / chloroforme avec quantification de l'ADN par spectrométrie UV, une pour la culture des cellules avec isolement des globules blancs par un gradient de Ficoll, et établissement d'une lignée lymphoblastoïde par transformation par le virus d'Epstein-Barr, et une importante zone de stockage avec des cuves d'azote liquide pour garder à très long terme les cellules, le tout sur 400 m².

Les laboratoires de la carte physique et de la carte génétique étaient installés au 2^{ème} étage, avec en particulier une fameuse salle dite des MARKs, du nom des appareils¹⁹¹ déjà mentionnés (cf réf 9 déjà citée) et également largement décrits par Bertrand Jordan dans un article de *Biofutur* de janvier 1992 (cf réf 39). Le premier exemplaire du multiblotteur MARK II pour *Southern* blots de Bertin sera présenté à l'occasion d'une visite de l'AFM au CEPH le 15 novembre 1989 (cf réf 105 déjà citée) et réceptionné à Généthon le 27 août 1990¹⁹². Ces appareils étaient constitués d'une grande cuve en plastique transparent contenant les supports de 16 gels d'agarose disposés verticalement pour séparer par électrophorèse les fragments d'ADN en fonction de leur taille après digestion enzymatique, puis les transférer électriquement sur une membrane de nylon¹⁹³, le tout baignant dans un grand volume de liquide-tampon, avec chargement automatique des puits des gels (jusqu'à 200 échantillons par machine) piloté par un ordinateur. Les électroblotteurs (Mark II) étaient disposés en périphérie d'une pièce centrale climatisée, entièrement vitrée, contenant la machinerie bruyante des pompes et des réfrigérants assurant le refroidissement permanent du tampon d'électrophorèse contenu dans les cuves et les alimentations électriques. La salle d'une grande taille et d'un seul tenant, et les automates d'une esthétique très design ont été souvent photographiés (cf documents joints), et donnait une image impressionnante et convaincante illustrant la modernité du laboratoire et le rôle des robots. Il contrastait de façon évidente avec l'aspect classique d'un laboratoire de recherche d'un institut de biologie ou hospitalo-universitaire constitué de pièces de petite taille, ses paillasses, quelques instruments ou appareils, et une collection de flacons juste au dessus de l'espace de travail.

¹⁹¹ On peut se demander s'il n'y a pas une référence indirecte au premier ordinateur numérique construit aux USA à Harvard en 1944 appelé Mark1; Mark 1; voir aussi vidéo - 19901207 : Le Généthon, INA

¹⁹² Rapport d'activité 1990 de l'AFM, p 167

¹⁹³ Pour éviter la formation de bulles entre la membrane de nylon et le gel gênant le transfert de l'ADN, l'astuce consistait à couler dans une étape initiale le gel d'agarose sur la membrane



Comme le rappelle René Cadoret : *« le grand nombre de MARKs ne s'explique pas simplement par le nouvel objectif de réalisation de la carte physique, mais beaucoup plus dans la poursuite du projet ERGAM et du travail de collaboration du CEPH d'isolement et de caractérisation de sondes d'ADN pour réaliser une carte génétique à l'époque constituée notamment de marqueurs à type de RFLP »* (cf réf 23 déjà citée).

Après avoir occupé temporairement des bureaux au 1er étage, le 3ème étage était réservé à des bureaux pour l'administration, les chercheurs et la direction de Généthon, à une bibliothèque, et à quelques pièces pour le service de maintenance et l'informatique. Une aile de cet étage dans un deuxième temps sera occupée par le laboratoire Genexpress de Charles Auffray¹⁹⁴. Gérard Peirano, futur directeur général de Généthon, dans la rubrique Infos « Généthon » p 3 du même rapport, pouvait : *« annoncer que seront opérationnelles le 24 septembre la partie « banque » ; le 1er octobre les parties « carte physique » et « localisation » ; le 10 octobre les parties « sondes » et « carte génétique »*¹¹¹.

Comme s'en souvient Jean Weissenbach : *« Juin, juillet, août, le labo a été fait en 3-4 mois. C'était fantastique. Je n'ai jamais vu cela. En septembre, le matériel arrivait. Il y en avait des montagnes. C'était comme Noël. Noël absolument. Les gens qui jusqu'ici n'avaient rien à faire ont pris les colis de matériels, les ont déballés, et ont installé le matériel. C'était une*

¹⁹⁴ On retrouve des photos et une description des locaux de Généthon dans l'article d'Alain Kaufmann, réf 8, p 130-134

époque fabuleuse. C'est vraiment un acte fondateur d'un truc... »¹⁹⁵. « Que te faut-il Jean ? Tous les jours, on pouvait faire sa 'shopping-list ' en expliquant ce dont on avait besoin pour avancer. Je n'ai jamais travaillé dans de telles conditions et je pense que ça été un facteur, sinon du moins de réussite, en tout cas, de vitesse ».

Dés octobre, les équipes prenaient possession des locaux, les dernières en janvier 1991. Généthon était aussi installé pour le service informatique sur 300 m² place de Rungis dans le 13ème arrondissement, siège à Paris de l'AFM, au grand dam de Jean Weissenbach qui n' 'envisageait pas une telle séparation entre les laboratoires d'Evry et l'informatique à Paris, et pressentait les difficultés de ce fonctionnement sur 2 sites¹⁹⁶.

Le personnel de Généthon était majoritairement constitué de techniciens, dont les entretiens d'embauche et les engagements avaient eu lieu au CEPH à partir du début mai 1990, salarié de l'AFM jusqu'à la création officielle de Généthon, ayant reçu une formation en juillet-août au CEPH par les embryons d'équipes déjà en place travaillant sur les mises au point techniques. La plupart d'entre eux était à leur première embauche sans expérience professionnelle et venait d'obtenir leur BTS de technicien de biologie à l'Ecole Supérieure des Techniques de Biologie Appliquée (ESTBA)¹⁹⁷ rue Planchat à Paris 20ème, l'ancienne école de Michel Masset technicien responsable de la banque d'ADN et de cellules au CEPH, qui occupera la même position à Généthon à son début. Les chercheurs représenteront un peu moins de 20 % de l'ensemble du personnel.

Comme le souligneront Daniel Cohen, Pierre Birambeau avec sa vision d'ancien industriel, et Denis Le Paslier (cf réf respectives) : *« l'engagement du personnel fut très rapide avec très peu de critères de sélection hors la motivation, 150 personnes ayant été auditionnées et 120 retenues, contrastant donc beaucoup avec le recrutement classique ne retenant en règle qu'une personne sur 10 ».*

Pour la motivation du personnel, toujours d'après Pierre Birambeau : *« il a eu la vision quand même qu'ils étaient dans une aventure étonnante, et que c'était une question de bosser, quoi. Le problème était de bosser, et de produire. en même temps là-dedans la médiatisation de Généthon via la télé, et via la presse, je suis sûr que ça y fait beaucoup..., et du charisme de Barataud, de Cohen, de Weissenbach ».*

¹⁹⁵ Entretien Jean Weissenbach du 12 novembre 2012

¹⁹⁶ L'informatique sera transférée à la fin des projets de cartes physique et génétique en mars 1995 pour partie au campus du CNRS de Villejuif dans le cadre du GIS INFOBIOGEN, et pour partie à Généthon

¹⁹⁷ ESTBA

Cette prédominance de techniciens et la faible proportion de chercheurs sera reprochée au projet Généthon, car le faisant pour certains plus ressembler à un projet industriel que scientifique¹⁹⁸. Cette critique conduira quelques années plus tard Bernard Barataud à s'insurger lors d'une séance plénière du CS de l'AFM les 9 et 10 janvier 1993 : « *Je voudrais faire une fois pour toutes une mise au point sur cette polémique techniciens-scientifiques concernant Généthon. Depuis quinze ans, j'entends dire que ce qui manque dans les labos, ce sont les techniciens. Or la plus grosse critique que l'on fait à Généthon, c'est son manque de scientifiques. Il faut avouer que c'est un paradoxe, aussi que les choses soient bien claires. La structure actuelle de Généthon n'est pas une erreur, mais répond à des critères bien précis...* »¹⁹⁹. Quant à la discussion sur l'intérêt du travail de cartographie et pour certains de son caractère non scientifique la réponse de Daniel Cohen, Jean Weissenbach comme de Charles Auffray est identique à celle formulée par Sydney Brenner (cf réf 162 déjà citée). Au 31 décembre 1990, 64 personnes avaient intégré le laboratoire Généthon⁴⁴, et 151 à la fin de l'année 1991, dont 51 hommes, 100 femmes, ayant une moyenne d'âge de 30 ans⁴¹.

Entre temps, Bernard Barataud et / ou Daniel Cohen multipliaient les présentations du projet Généthon devant les différentes instances et commissions de l'AFM

Sa décision étant prise, Bernard Barataud multipliera avec Daniel Cohen les présentations du futur Généthon devant les différentes instances et commissions de l'AFM. Ainsi, devant le bureau du CA du 26 juillet 1990, Bernard Barataud ouvrait la séance sur l'opération Généthon : « *qui revêt une importance capitale. La priorité est donnée à cette action et à ses conséquences. Le but de l'opération vise essentiellement à découvrir l'origine des maladies génétiques. Dans ce domaine, il s'agit de faire changer les mentalités en France, en Europe et dans le monde. A Evry, un outil d'importance nationale, voire internationale se met en place. Il génère une situation politique qu'il convient de gérer indépendamment des recherches scientifiques qui prochainement engageront irrémédiablement l'association vers la voie dite de l'après-gène. La « puissance de feu » et les techniques nouvellement créées doivent le permettre. Cette situation impose de détacher à Evry des compétences de premier ordre si l'on veut que cette entreprise aboutisse au but recherché. Une restructuration de l'Association s'impose. En particulier, Messieurs Barataud et Peirano doivent très rapidement se rendre disponibles pour une durée d'un an afin de lancer le Généthon...*

¹⁹⁸ 19900515 : Directoire du CA de l'AFM du 15 mai 1990, p 3-4.

¹⁹⁹ 19930109 : CS de l'AFM, les 9 et 10 janvier 1993, p 50

L'engagement de l'AFM dans ce programme génétique ne doit pas excéder 3 ans... »²⁰⁰.

Quelques jours plus tard devant la commission de génétique du 13 septembre 1990, Bernard Barataud souhaitait : « *que l'opération Généthon démarre et fasse ses preuves avant de mettre les installations à la disposition de la communauté scientifique (pas avant janvier); l'accès sera réservé aux équipes françaises gratuitement, et des équipes européennes pourraient aussi avoir accès plus tard et à prix coûtant »²⁰¹.*

Daniel Cohen précisait lui que : « *la banque sera en quelque sorte un analogue du CEPH, où le personnel adéquat sera d'ailleurs formé (4 mois); la localisation concernera prioritairement la myopathie des ceintures (travaux déjà entamés au CEPH); les sondes, actuellement 250 sont en cours de contrôle au CEPH. Jacques Beckmann (CEPH) fait actuellement un travail bibliographique de recensement de toutes les sondes existantes; enfin, un module technologique pour fingerprints est en cours de mise au point ».*

Quant à Jean Weissenbach il rendait compte de l'état d'avancement de la partie carte génétique : « *5 personnes travaillent actuellement à l'analyse des microsatellites. Il signalait quelques difficultés : la fabrication de sondes froides se heurte à plusieurs problèmes de sensibilité et de bruit de fond; la méthode de séquençage de Church ne peut être utilisée en ce moment compte tenu du trop petit nombre de personnes sur le projet et le passage à la vitesse supérieure nécessite la formation de personnel ».*

Au CA du 15 septembre 1990 de nouveau bien sûr on reparlait de Généthon : « *L'opération Généthon arrive en temps opportun après la période de localisation des gènes prévue pour 1 an. L'AFM vit une période historique, celle de la compréhension. Le mur du silence qui entourait les MNM s'écroule et le pari technologique sera bientôt gagné. Une vague déferlante entraîne la communauté scientifique... Des découvertes se suivent en cascade mais une percée reste à faire dans les mentalités. Il faut faire dévier l'objectif des labos vers les MNM pour aboutir à la thérapie »²⁰².*

Au cours de la même réunion, J Chabannes exposait le montage financier proposé de : « *l'entreprise Généthon »*, et s'interrogeait : « *doit-on doter Généthon d'un statut d'entreprise privée ? L'entreprise a-t-elle une raison d'être ? : les tâches répétitives nécessaires à la localisation puis à l'identification des gènes doivent être réalisées de façon industrielle... Or, dans notre pays, les chercheurs ne sont ni équipés ni vraiment compétents pour gérer des opérations qui relèvent plus de la technologie que de la science. Généthon sera en mesure de*

²⁰⁰ 19900726 : Bureau du CA de l'AFM du 26 juillet 1990

²⁰¹ Commission de génétique de l'AFM du 13 septembre 1990

²⁰² 19900915 : CA de l'AFM du 15 septembre 1990

sous-traiter ces étapes... Les labos conserveront bien sûr la maîtrise de leur programme de recherche. Existe-t-il un marché ? Il n'est aujourd'hui plus possible d'en douter, les observateurs qualifiés sont unanimes sur ce point. Ce marché est-il solvable ? C'est le point délicat ? Les clients potentiels... relèveront presque tous du secteur public. On peut craindre que ceux-ci ne disposent pas de crédits suffisants... ».

Robert Manaranche signalait que d'après-lui : *« une évolution sensible des mentalités et des habitudes est en cours. Les labos de l'Inserm ou du CNRS font de plus en plus appel à des prestataires privés et de nombreuses entreprises commencent à prospérer dans ce secteur de la biotechnologie ».*

Est-il légitime pour l'AFM de s'impliquer dans cette opération ? A cette question très politique, l'ensemble du Conseil avait répondu par l'affirmative. Enfin était discuté le statut de Généthon. Bernard Barataud soulignait quelques points : la possibilité de déposer des brevets; le refus de distribution de bénéfices, mais à l'inverse un réinvestissement dans la recherche; l'intérêt d'accueillir une équipe de l'hôpital Curie de Paris à Généthon.

A la commission de biologie du 25 septembre 1990, Bernard Barataud présentait de nouveau le projet Généthon qu'il qualifiait d'« ère industrielle en biologie ». Quelques informations supplémentaires sur Généthon étaient données : *« Généthon sera doté d'un Conseil Scientifique, et sera provisionné de 120 MF pour 3 ans. Une parfaite adéquation de Généthon par rapport aux autres labos sera garantie »*²⁰³.

Et au directoire du 2 octobre 1990, il exposait à nouveau la finalité du projet "Généthon" : *« le parcours menant à l'identification des gènes responsables de ces maladies est très long et le projet Généthon a pour but essentiel, en permettant de raccourcir ce parcours, d'atteindre plus vite le stade de la thérapie génique. Généthon fournira des moyens adaptés à une recherche moderne. Il n'y aura en aucun cas confiscation par l'AFM du matériel génétique »*²⁰⁴.

Un rappel des opérations était effectué : d'abord une collecte du sang des patients et de leur famille avec une banque d'ADN et de cellules centrale à Evry, et les banques déjà existantes et financées par l'AFM qui y seront reliées²⁰⁵, celles de Jean-Claude Kaplan, Jacques Mallet, Jean Frézal, et d'autres qui pourront être équipées dans un deuxième temps - Jean-François

²⁰³ Commission de biologie du CS de l'AFM du 25 septembre 1990

²⁰⁴ Directoire de l'AFM du 2 octobre 1990

²⁰⁵ Ce qui ne sera jamais mis en pratique, les banques en dehors de Généthon n'ayant jamais utilisé le programme Stocky développé pour gérer le flux et les données associés aux prélèvements des patients et de leur famille reçus à la banque d'ADN et de cellules

Mattéi à Marseille et Simone Gilgenkrantz à Nancy; la localisation des gènes par les sondes (grâce aux automates pour la production des *Southern* blots qui sera multipliée par 100 et dont le coût sera réduit de 2/3); l'isolement de nouvelles sondes de la carte génétique; la carte physique du génome enfin.

Aux questions de François Gros : « *Qui va scientifiquement animer le centre ? Y aura-t-il un Conseil Scientifique ? Quelle est la liaison avec le programme européen " Génome Humain " ? Quels seront les coûts de Généthon et il y aura-t-il une répercussion sur les autres programmes ?* », Bernard Barataud répondait que : « *Généthon association à but non lucratif, mais à capacité commerciale va être pourvue de statuts, d'un CA et d'un CS. Josué Feingold sera consulté sur le choix des maladies à traiter. Il est tout à fait souhaitable qu'il n'y ait pas redondance avec le programme national génome humain. Le travail sera fait en relation avec le MRT. Le financement est prévu pour 3 ans en ce qui concerne les salaires et année après année par le programme lui-même. Généthon sera autonome par rapport à l'AFM et les autres programmes traditionnels seront maintenus* ».

Michel Fardeau soulevait : « *le problème de la coopération internationale au niveau du travail des équipes et au niveau de la collecte du matériel* ». Bernard Barataud répondait : « *que l'ouverture sur l'Europe sera différée jusqu'à la mise au point du projet (quelques mois) et qu'en terme de collecte l'AFM peut apporter une efficacité supplémentaire aux cliniciens... Les questions de problème éthique avec les organismes qui font déjà la collecte de sang, soulevées par François Gros, feront l'objet d'étude approfondie* » répondait Claire Hamon, directrice générale de l'AFM.

Michel Fardeau évoquait : « *le problème de la localisation génétique des MNM : à l'heure actuelle seul le gène du Duchenne est identifié* », et Bernard Barataud de répondre que :

« *toute une aile du laboratoire de Généthon ainsi qu'une partie de la recherche technologique seront consacrées à l'identification génétique* ».

Jean Rosa enfin intervenait : « *pour mettre en garde contre un des effets « pervers » du Téléthon et de Généthon qui, en mettant l'accent sur le financement préférentiel de projets technologiques, risque de nuire aux jeunes chercheurs qui ne peuvent travailler sans l'aide de l'association (en attente de poste) d'autant qu'on constate la chute de ressources des autres associations* ».

Bernard Barataud détaillait au bureau du CA du 31 octobre 1990 les perspectives d'avenir de Généthon, et présentait un tableau des futures orientations envisagées : « *la période localisation des gènes commencée début 1990, verra son apogée en 1991 et s'achèvera fin 1992 par un retrait volontaire; la période de l'identification des gènes commencée début*

1990 progressera plus longtemps que la précédente, verra son apogée en 1992 et 1993 et s'achèvera fin 1994 par retrait volontaire; la période de la méthode Southern en pleine apogée en 90-91 diminuera d'intensité en 92 et 93 et se prolongera pour l'établissement de la carte physique d'autres génomes; la période de la méthode PCR commencée en 90 trouvera son apogée à la fin de l'année 93; la période de thérapie génique déjà ébauchée début 90 pourrait progresser régulièrement pour aboutir à une période intensive en 92-93 »²⁰⁶.

C'est souligner que tout était prévu... et millimétré, sauf que le temps de la recherche n'a rien à voir avec celui de la politique, et des applications pratiques... Un administrateur de l'AFM en arrivera même à se poser la question du besoin de poursuivre le Téléthon en mai 1993 : « *Le Téléthon doit-il continuer une fois que les thérapies géniques vont être en place dans les trois années à venir ? Que fait-on après ?* »²⁰⁷. A la décharge de cet administrateur, beaucoup se souviennent que : « *D Cohen avait vendu le projet à l'AFM sur le mode : au bout d'un an, on aura la carte génétique, de deux ans les gènes des maladies qui nous intéressent, de trois ans la thérapie génique* ».

Et au CA de l'AFM du 22 décembre 1990²⁰⁸, Bernard Barataud constatait que : « *l'ouverture sur la génétique et le développement des techniques ont modifié les concepts. Les méthodes traditionnelles des laboratoires sont longues, souvent répétitives et fastidieuses, alors qu'il existe des possibilités d'industrialisation des techniques de labos. Ces nouvelles méthodes devraient permettre de découvrir à terme l'origine de toutes les maladies génétiques suivies par l'association. Ce travail de recherche ne peut se concevoir sur les seules MNM. Il faut créer un courant favorable à la génétique pour que l'ensemble du système médical se mobilise sous la pression de l'opinion publique, que la médecine comprenne l'évolution de la génétique et qu'elle s'engage résolument dans le combat contre toutes les maladies génétiques, ce dont l'AFM sera inexorablement bénéficiaire. Cet engagement de la médecine aura un grand nombre d'incidences positives, ne serait-ce que la création de banques de cellules, la mise en place d'une stratégie de collecte, la formation adaptée et spécialisée à créer en faculté de médecine. Grâce aux deux derniers Téléthon, une masse critique est née. Il s'agit d'une vague déferlante dans laquelle se trouveront imbriqués tous les rouages de l'Etat, médicaux, scientifiques et sociaux* ».

²⁰⁶ Bureau du CA de l'AFM du 31 octobre 1990

²⁰⁷ Bureau du CA de l'AFM du 19 mai 1993

²⁰⁸ Bureau du CA de l'AFM du 22 décembre 1990, p 2-3

Il rappelait la finalité de Généthon et la fonction des 4 labos créés : banque, sondes, carte physique, localisation et identification des gènes. Il indiquait l'intérêt de préparer dès maintenant l'ère de la thérapie génique par des congrès et des colloques.

Le conseil approuvait les propositions suivantes : *« dans le cadre de Généthon, il faut rechercher d'abord l'origine des maladies monogéniques; Il soutenait le projet de Charles Auffray pour l'établissement de cDNA à partir des ARNm de la cellule musculaire, qui disposera à Evry d'un atelier de production qui sera une annexe de Généthon. Montant proposé pour le fonctionnement, 10 MF ».*

Pour le budget scientifique, il soulignait l'importance des banques d'ADN et souhaitait que toute coopération avec l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris soit liée à la nécessité pour elle de prendre en charge le fonctionnement des banques. Par ailleurs le CA ne souhaitait pas que l'AFM prolonge son aide au CEPH en raison de l'importance des crédits déjà alloués à cet organisme et de sa présence à l'opération Généthon.

Comme auparavant pendant toute cette période (juin 1990 jusqu'à l'ouverture du laboratoire fin 1990), l'interlocuteur pour l'AFM dans le projet Généthon sera essentiellement Daniel Cohen, avec quelques rares interventions de Jean Weissenbach.

L'ajout du programme Genexpress, et son acceptation fin 1990

Le projet Genexpress était financé pour les études préliminaires de faisabilité à l'automne 1990, et définitivement accepté par l'AFM au CA du 22 décembre 1990 (cf réf 209 déjà citée), suite à des discussions entre Claude Paoletti, directeur scientifique du Département des Sciences de la Vie (SdV) du CNRS et l'AFM, avec la proposition d'accueillir ce programme au sein du laboratoire Généthon à Evry. En février 1991, le CA de l'AFM redonnait son aval pour accélérer la mise en oeuvre du projet en avançant la totalité des fonds nécessaires. Les organismes publics de recherche dans le cadre du programme Génome Humain confirmaient leur participation à hauteur de 50 %.

L'inauguration de Généthon, une association loi de 1901

Le laboratoire était inauguré par le ministre de la Recherche Hubert Curien²⁰⁹ le 8 décembre 1990, le 2ème jour du Téléthon dont la marraine était Claudia Cardinale. Le programme

²⁰⁹ [Hubert Curien](#); 20050324 : Hubert Curien (1924-2005). *Nature*,2005,434,453

Généthon était donc exactement dans les temps du programme HGP américain officiellement lancé le 1 octobre 1990. La revue *Science*, dans un bref article le 8 février 1991 décrivait ce nouveau laboratoire, la rapidité de son installation, la volonté d'automatisation : « *pour s'attaquer à une échelle industrielle à l'identification des gènes impliqués dans les environ 40 formes connues des dystrophies musculaires... et faire... une « genetics force de frappe »*²¹⁰.

L'association Généthon selon la loi de 1901, donc sans but lucratif, était officiellement créée le 21 janvier 1991 par deux autres associations, l'AFM avec comme président de son CA Bernard Barataud, nommé président de celui de Généthon, et le CEPH-B (Centre d'Etudes du Polymorphisme Humain et de sa Biosphère). Les statuts étaient déposés le 20 février. Le CA de six membres comprenait trois vice-présidents : René Cadoret de l'AFM, et les professeurs Jean Dausset et Daniel Cohen du CEPH-B, et deux autres représentants l'un de l'AFM, Michel Pignolet et l'autre du CEPH, Philippe Froguel (remplacé en juin 1993 par Jacques Beckmann). Daniel Cohen était avec Jean Weissenbach et Charles Auffray un des trois directeurs scientifiques, et Gérard Peirano de l'AFM nommé directeur général par le CA de l'AFM du 13 avril 1991²¹¹.

L'existence juridique de Généthon ne fut en fait effective qu'au 3 mars 1991, bien que Généthon ait fonctionné au CEPH depuis Mai 1990, les salaires notamment étant réglés directement par une subvention accordée par l'AFM, comme déjà mentionné, et rappelé dans le rapport de la Cour des Comptes de mars 1996 : « *De juin 1990, date de décision de sa création par le conseil d'administration de l'AFM, à la fin du mois de janvier 1991, date de signature de ses statuts, le Généthon a fonctionné comme une cellule de l'AFM qui a recruté et formé 66 chercheurs et techniciens dont les contrats ont été transférés au Généthon le 3 mars 1991* »²¹².

Selon l'article 2 des statuts, l'association Généthon avait pour objet : « *... pendant les trois premières années de son existence, de participer aux travaux de localisation et d'identification des gènes responsables de maladies dont les maladies neuromusculaires... la réalisation de cet objectif nécessite... notamment la réalisation d'une cartographie haute résolution du génome humain... et qu'au delà de la période de trois ans, l'objet de l'association devra être réexaminé en fonction de l'évolution des connaissances* ».

Les ressources de l'association Généthon provenaient d'un don initial de 20 MF et d'un financement exceptionnel minimum de 40 millions de francs fourni par l'AFM (Articles 6 et

²¹⁰ 19910208 : Genetics "Force de Frappe. *Science*,1991,251,623

²¹¹ Registre des PV du directoire de Généthon

²¹² cf réf 189, bas de page 8

7).

Hormis la dépendance financière majeure voire quasi exclusive à l'égard de l'AFM, Généthon constituera par rapport à l'AFM une entité indépendante notamment sur le plan scientifique. Cette indépendance sera d'ailleurs l'objet de critiques dans le rapport déjà cité de la Cour des Comptes de mars 1996, et sera rediscutée plus loin.

Le projet Généthon vu de l'extérieur

Pour Bertrand Jordan dans un article de *Med Sci (Paris)* déjà cité plus haut¹¹⁴ en 1992, la perception du milieu médico-scientifique français sur Généthon était d'abord « *un grand scepticisme* » : « *Les premiers éléments connus du Généthon, et notamment le fameux atelier des Mark II, renforçaient les réserves des sceptiques. Cet appareil, seul résultat visible du programme LABIMAP, était le deuxième prototype d'une machine à Southern blots. D'une technologie intéressante, en particulier par sa façon d'intégrer migration et électrotransfert dans la même cuve sans manipulation supplémentaire, il semblait pourtant arriver trop tard et réaliser l'automatisation d'une méthode obsolète. Les microsattellites étaient en passe de remplacer les RFLP pour la carte génétique et la PCR rendait caduque la plupart des applications des Southern blots. De plus, la reproduction à l'identique et à vingt exemplaires de cette machine et de tous ses accessoires (alimentation électrique, système de refroidissement, ordinateur de commande) était très dispendieuse. Bref, on pouvait légitimement craindre que cet atelier ne devienne ce que l'on appelle outre Atlantique un éléphant blanc, un coûteux et inutile monument à une technologie dépassée* ».



légende ?

Etat des lieux de la cartographie et du projet génome humain en 1991

Comme le rappelait Jean Weissenbach à l'ENS en octobre 2011 (cf réf 45 déjà citée) : « à l'époque, aux États-Unis, il existait une sorte de bagarre entre les groupes qui voulait réaliser la carte génétique - c'était une chance pour nous - et le programme était là-bas plus ou moins neutralisé. Des articles paraissaient dans des revues comme *Science* et titraient : « *What happened to the genetic map?* », en posant la question suivante : aux États-Unis, est-on capable de faire la carte du génome humain ? Saisissant cette chance, nous avons commencé à travailler avec une discrétion maximale.

Dans des réunions scientifiques, nous ne disions pas ce que l'on faisait exactement, nous restions vague... c'était en quelque sorte, du mensonge par omission ! C'était important, car si nous avions fait état plus tôt de l'avancée et du contenu de nos travaux, les Américains seraient forcément allés plus vite. Au lieu de cela, en 1992, lorsque les premières cartes sont parues, ça a été un véritable choc pour eux. Ils ont alors dit : Plus jamais ça ! Plus jamais Généthon... James Watson lui-même, alors responsable du Programme Génome Humain américain, a reconnu très sportivement qu'il s'était fait avoir et que nous avons très bien joué ... ».

Pour permettre une comparaison avec le projet Généthon, sur le plan de l'organisation du programme HGP aux USA, comme rappelé²¹³ : « *un grand nombre de subventions de recherche a été attribué (par le NIH et le DOE) à beaucoup de petits groupes de scientifiques dispersés à travers le pays sur des problèmes et des organismes pertinents pour l'objectif final du HGP* ».

Pour l'année 1991, par exemple, le NIH a financé environ 175 projets 'génomiques' différents, avec une subvention moyenne de 312 000 \$ par an (soit 1,6 MF de l'époque, et 410 000 € 2013) (soit environ 1,5 fois la moyenne des subventions en recherche fondamentale pour le NIH, et égale à celle d'une recherche sur le SIDA). Pour être plus complet, le NIH a aussi établi huit centres (genome centers ?) pour favoriser le travail interdisciplinaire sur les aspects spéciaux de développement technologique et la cartographie à grande échelle et le séquençage²¹⁴. Mais comme les autres bourses de recherche, les centres ont été financés sur une base compétitive, examinée par des pairs... La subvention la plus importante attribuée à un centre en 1991 fut de 4 M \$ (21,4 MF de l'époque, et 5 M€ 2013) et partagée entre plusieurs équipes de ce centre.

En janvier 1991 dans une chronique de *Nature*, Walter Gilbert insistait sur le malaise et le changement de paradigme en biologie : « *L'excitation croissante pour le projet génome est gâtée par un souci que quelque chose est faux - une tension dans l'esprit de beaucoup de biologistes reflétée dans la déclaration fréquente que le séquençage est ennuyeux. Et pourtant tout le monde est en train de faire du séquençage... Les questions de science se trouvent toujours dans ce que l'on ne connaît pas encore. Bien que les techniques déterminent quelles questions nous pouvons étudier, elles n'en sont pas le but. La progression de la science résulte de techniques toujours plus récentes et plus puissantes... Dans le paradigme actuel, la résolution des problèmes en biologie est vue comme étant seulement une difficulté expérimentale... L'idée que le projet génome interdit la recherche du biologiste individuel confond le modèle d'expériences faites aujourd'hui avec les questions essentielles de la science. Beaucoup de ceux qui se plaignent du projet génome manifestent seulement leurs craintes de chômage technique. Leurs doctorats durement gagnés leur semblent soudainement être sans valeur parce qu'ils pensent avoir été éduqués à une seule compétence commercialisable, avec une certaine façon de faire des expériences... Leurs doctorats devraient être le témoignage qu'ils ont résolu un problème nouveau, et ont ainsi acquis la*

²¹³ 19970000-1 : Big Science and Big Politics in the United States : Reflections on the Death of the SSC and the Life of the Human Genome Project. *Hist Stud Phys Biol Sci*,1997,27,278 et 294

²¹⁴ 19900928 : Genome Center Grants Chosen. *Science*,1990,249,1497

capacité générale de résoudre quoi que soit avec de nouvelles ou vieilles techniques; une compétence qui dépasse n'importe quel problème particulier »²¹⁵.

Dès le mois d'avril James Sikela par une publication dans *Nucleic Acids Res* décrivant l'utilisation de l'extrémité 3' des cDNA pour développer des STS et les cartographier sur le génome²¹⁶, et surtout Craig Venter en juin en publiant dans *Science* la séquence partielle de 600 cDNA, montraient que la concurrence au programme Genexpress de Charles Auffray²¹⁷ était redoutable, comme cela sera discuté ultérieurement. Bien qu'initialement non intégré au programme du HGP, le DOE décidait de financer à partir d'octobre 1991 une initiative pour séquencer et cartographier des cDNA répartissant les crédits entre James Sikella et Craig Venter pour le séquençage, Bento Suarez de l'université Columbia à New York pour le développement de banques de cDNA normalisées, le mapping étant réalisé à la fois par Sikella et Mihaelis Polymeropoulos du NIH (cf réf 161 déjà citée), la conservation et distribution des clones étant assurée par l'ATCC (American Type Culture Collection).

En juillet 1991, l'éditeur de *Nature* John Maddox reprenait les différents arguments des partisans et opposants au projet génome : « *Le projet (qui en contient plusieurs) continue à prendre de l'ampleur. Les questions stratégiques ont été réglées, mais il restera des discussions illimitées sur la tactique à conduire...* »²¹⁸. « *Le développement par le Pr Endo et son équipe au Japon d'un nouveau séquenceur automatique d'ADN²¹⁹ capable de séquencer 100 000 bp par jour, soit 1 % du génome en 1 an, et la totalité du génome en 1 siècle* »... avec 3 séquenceurs et 5 cycles de séquençage par jour et par machine (cf réf 120 déjà citée).

La société américaine de génétique humaine (ASHG) soutenait elle aussi le projet d'étude du génome humain²²⁰, comme elle l'avait déjà fait 3 ans auparavant (cf réf 58 déjà citée).

²¹⁵ 19910110 : Towards a paradigm shift in biology. *Nature*,1991,349,99

²¹⁶ 19910425 : Use of 3' untranslated sequences of human cDNAs for rapid chromosome assignment and conversion to STSs: implications for an expression map of the genome. *Nucleic Acids Res*,1991,19,1837-1843

²¹⁷ 19910621 : Gambling on a shortcut to genome sequencing. *Science*,1991,252,1618-1619; 19910621-1 : Complementary DNA Sequencing: Expressed Sequence Tags and Human Genome Project. *Science*,1991,252,1651-1656

²¹⁸ 19910704 : The case for the human genome. *Nature*,1991,352,11-14

²¹⁹ 19910704-1 : Human genome analysis system. *Nature*,1991,352,89-90

²²⁰ 19910900 : ASHG human genome committee report. The human genome project : implications for human genetics. *Am J Hum Genet*,1991 49,687-691

La mise en route de Généthon, et un premier rapport d'activité (avril - juillet 1991)²²¹

Projet P ou carte physique par Daniel Cohen

Pour réaliser la carte physique de l'ensemble du génome humain, avec ses 3,2 milliards de nucléotides, et ses très nombreuses séquences répétées, le programme proposé par Daniel Cohen à Généthon était d'utiliser une des banques de méga YACs construite au CEPH initialement de 14 000 clones avec des inserts d'une grande taille (en moyenne 1 000 Kb)²²². La stratégie était la continuation de l'étude pilote réalisée au CEPH sur un YAC avec un insert de 420 kb sous-cloné dans des cosmides²²³. Le principe était toujours de comparer les images ou empreintes des fragments d'ADN générés par les coupures par trois enzymes de restriction PstI, EcoRI et PvuII sur chacun des YACs issus des clones de levure. Les centaines de fragments étaient toujours séparés en fonction de leur taille par électrophorèse sur gel d'agarose, et transférés électriquement sur une membrane de nylon (*Southern blotting*) en utilisant les MARK II. La visualisation des bandes d'ADN humain et d'elles seules était obtenue par hybridation de la membrane avec deux types de motifs de séquences répétées humaines générés par 2 enzymes de restriction Kpn1-5 et Alu1, révélées par chimiluminescence (remplaçant la radioactivité) sur film photographique. Toutes les opérations étaient saisies dans une base de données appelée CPFC. Les films étaient scannés, digitalisés, la position et l'intensité du signal luminescent (pour diminuer le risque d'artéfacts) de chacune des bandes d'ADN évaluées par référence à des fragments de taille et en quantité connues, et leur liste établie. Seules 15 % des images nécessitaient un traitement manuel complémentaire. Après estimation de la taille des fragments et de l'intensité des bandes, le traitement de la distribution selon une loi de Poisson des coupures enzymatiques et des séquences répétées, une estimation de la longueur totale des clones à partir des empreintes, une matrice des distances entre les clones et une probabilité de recouvrement entre 2 clones et leurs longueurs, enfin une construction de contigs étaient réalisées, nécessitant des moyens de calcul importants. L'analyse théorique de la stratégie de cartographie à partir de sondes

²²¹ 19911206-1 et 19911206-2 : Rapport d'activité scientifique de Généthon du 6 décembre 1991

²²² 19900600-1 : Construction and characterization of a YAC library containing 7 haploid human genome equivalent. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990, 87, 4256-4260. Les équivalents du génome humain correspondent au clonage de découpes différentes (générées par des enzymes de restriction différents) de l'ADN de l'ensemble du génome humain

²²³ 19910200 : A test case for physical mapping of human genome by repetitive sequence fingerprints : construction of a physical map of a 420 kb YAC subcloned into cosmids. *Nucleic Acids Res*, 1991, 19, 505-510

uniques provenant d'une région aléatoire du génome est détaillée²²⁴, et reprend pour l'essentiel, les calculs déjà réalisés par Eric Lander et Michael Waterman²²⁵. Pour remédier à la difficulté technique du trop grand nombre de tests à réaliser dans l'étude des grands génomes, il était proposé d'utiliser une méthode de pooling en ligne et colonne développée pour l'étude d'une portion du bras long du chromosome 11²²⁶, rediscutée dans un article connexe par Daniel Cohen et collaborateurs en 1991, permettant de réduire le nombre de manipulations de 160 fois²²⁷. Le travail de développement des programmes informatiques et les mathématiques utilisés vaudront à deux de leurs auteurs, Jean-Jacques Codani et Bruno Lacroix, un prix d'excellence d'IBM en calcul numérique intensif^{228,228}.

Dès 1986, le groupe de Sulston avait proposé la technique de cartographie physique par empreinte de restriction à partir de cosmides, et réalisé 60 % de la 1ère carte des 80 Mb du nématode *Caenorhabditis elegans*²²⁹. Dans le même numéro des *Proceedings de l'Académie Américaine des Sciences*, Olson et collaborateurs à partir de phages lambda caractérisaient 5 000 clones de 15 Kb en moyenne des 15 Mb de la levure²³⁰. L'année suivante une équipe japonaise de l'université de Kobé toujours par la même technique à partir de 3 400 phages lambda publiaient la carte physique des 4 700 Kb de *E. coli*²³¹. Et en 1990²³², une équipe s'attaquait à un chromosome humain, le 16, en analysant 3 145 clones de cosmides. Mais avant Daniel Cohen et son équipe, personne ne s'était attaqué à établir par les mêmes techniques la carte physique de la totalité du génome humain en raison de sa très grande taille, soit 3,3 milliards de pb.

²²⁴ 19910500 : Theoretical analysis of a physical mapping strategy using random single-copy landmarks. *Proc Natl Acad Sci USA*,1991,88,3917-3921

²²⁵ 19880400 : Genomic mapping by fingerprinting random clones : a mathematical analysis. *Genomics*,1988,2,231-239

²²⁶ 19890700 : Physical mapping of complex genomes by cosmid multiplex analysis. *Proc Natl Acad Sci USA*,1989,86,5030-5034

²²⁷ 19911125 : Theoretical analysis of library screening using a N-dimensional pooling strategy. *Nucleic Acids Res*,1991,19,6241-6247

²²⁸ 19911000-5 : Rapport de recherche INRIA N° 1560 par Bruno Lacroix et Jean-Jacques Codani : « Technique informatique pour la cartographie physique du génome humain » ; 19950100-1 : Formation par la recherche : La formation doctorale selon le modèle INRIA, p 7 ;

²²⁹ 19861000 : Toward a physical map of the genome of the nematode *Caenorhabditis elegans*. *Proc Natl Acad Sci USA*,1986,83,7821-7825

²³⁰ 19861000-1 : Random-clone strategy for genomic restriction mapping in yeast. *Proc Natl Acad Sci USA*,1986,83,7826-7830

²³¹ 19870731 : The Physical Map of the Whole *E. coli* Chromosome : Application of a New Strategy for Rapid Analysis and Sorting of a Large Genomic Library. *Cell*,1987,50,495-508

²³² 19900800 : Physical mapping of human chromosomes by repetitive sequence fingerprinting. *Proc Natl Acad Sci USA*,1990,87,6218-6222

Dans un 1er temps pour tester à grande échelle la méthode, 12 000 clones soit environ 2 équivalents du génome étaient étudiés pour optimiser chacune des étapes de l'étude et en assurer leur reproductibilité, avec 3 principales préoccupations : les développements technologiques, la mise en place de contrôles de qualité, et l'établissement d'une base de données, et deux difficultés : la préparation de l'ADN en bloc d'agarose difficilement automatisable, et la purification de l'ADN de chacun des clones.

Au 30 avril 1991 dans le cadre du projet P de carte physique, 1 830 membranes de *Southern blot* avaient été produites. L'étude des empreintes avait permis d'observer un taux de faux positifs (signaux artefactuels) par suite d'une coupure enzymatique partielle (à partir de 24 expériences) à moins d'une bande et jamais plus d'une par film; un taux de faux négatif (bandes non visualisées) inférieur à 17 %; enfin que l'estimation de la taille des fragments obéissait à un mode de distribution gaussienne. Les 3 principales sources d'erreurs envisagées dans l'analyse étaient : 1) la présence dans un même clone de plusieurs YACs (calculée sur 468 clones à 4 %) ; 2) un taux de chimérisme (le fragment d'ADN humain cloné pouvant associer plusieurs régions non contigües d'un même ou de plusieurs chromosomes) (5 chimères sur 16 clones testés, soit 31 %) ²³³ ; et 3) une distribution théoriquement de la séquence répétée Kpn1-5 tous les 75 Kb en moyenne, mais en pratique non uniforme. La séquence répétée Kpn1-5 était utilisée comme sonde de révélation d'ADN humain dans l'hybridation (tous les 95 Kb pour 40 % du génome, et tous les 290 Kb pour les autres 60 %). Un taux optimal de redondance de la banque de YACs calculé de 7 fois (fonction de la taille des inserts) ¹³³, et l'assignation de chacun des contigs à une région chromosomique par hybridation *in situ* (FISH) avec une sonde fluorescente spécifique obtenue par amplification par PCR avec des amorces de la séquence répétée Alu à partir de cellules hybrides somatiques monochromosomiques, devaient diminuer la fréquence des artefacts et en particulier de ceux dûs au chimérisme des YACs ^{23,234}.

Les travaux étaient en parallèle réalisés sur le chromosome 21 (sous la responsabilité d'Ilya Chumakov), sur l'ensemble du génome (sous la responsabilité de Christine Bellané-Chantelot) par 31 personnes au total (en incluant les 13 affectés aux MARKs, et sur les 3,5 Mb de la région HLA par une équipe du CEPH (sous la responsabilité de Denis Le Paslier). Par ailleurs les MARKs étaient également utilisés (850 blots) pour d'autres projets internes à Généthon (localisation du gène d'une dystrophie des ceintures) ou extérieurs (localisation du

²³³ On peut être un peu étonné du petit nombre de clones testés sur un sujet aussi sensible, et du manque d'informations complémentaires quant aux chimères : taille de l'insert, type de chimères (un ou plusieurs fragments, d'un ou de plusieurs chromosomes)

²³⁴ 19911206-1 et 19911206-2 : Rapport d'activité scientifique de Généthon du 6 décembre 1991

gène de l'amyotrophie spinale, équipe d'Arnold Munnich, hôpital Necker), et pour l'Institut Curie (clonage de la région de translocation du sarcome d'Ewing sur le chromosome 22, équipe de Gilles Thomas).

Projet S ou carte génétique par Jean Weissenbach

Dans son rapport d'activité, Jean Weissenbach commençait par l'état des lieux de la carte génétique dans le monde et en France en 1991 : *« A ce jour, les contributions européennes, pour ne pas mentionner françaises, à l'établissement de la carte génétique de l'homme ont été plutôt rares. Il y a une forte répugnance des laboratoires académiques en France à développer et à dresser la carte de marqueurs polymorphes, en l'absence d'un but biologique immédiat. Pour une grande majorité des étudiants, c'est une tâche ennuyeuse, et de plus sans intérêt. Mais il y a un besoin évident d'améliorer la carte génétique, et le Projet Génome Humain aux USA a pour objectif de réaliser une carte de marqueurs à type de STS disposés en moyenne tous les 2 cM, et au maximum de 5 cM. Le projet EUROGEN de la CEE est la première tentative européenne pour internationaliser cet effort. De la même façon, le but du projet S à Généthon est de développer et de dresser la carte d'un grand nombre de marqueurs polymorphes et ainsi de contribuer plus substantiellement à l'établissement d'une carte génétique de haute résolution. La redondance de la disponibilité de marqueurs polymorphes à un site donné de l'ADN a toujours été plus un avantage qu'un gâchis de ressources...*

Environ 3 000 marqueurs polymorphes humains ont été isolés à ce jour, mais 90 % d'entre eux ont peu de variation, et sont très inégalement répartis sur le génome. Il est nécessaire d'isoler des marqueurs hautement informatifs (multi-alléliques) pour remplacer ceux bi-alléliques et combler les trous, et former la première ébauche de carte. C'est l'étape initiale du plan américain, qui devrait prendre 2 ans... Nous avons utilisé les marqueurs d'ADN polymorphes hautement informatifs correspondant à des séquences répétées simples (microsatellites ou VNTRs) caractérisées par Litt et Luty (1989)²³⁵ et Weber et May (1989)²³⁶ ... dans une approche aléatoire couvrant l'ensemble du génome ».

Il détaillait son projet en cours : *« La première étape a été la constitution d'une banque d'ADN après coupure par l'enzyme AluI de l'ADN total d'un membre d'une famille du*

²³⁵ 19890300-2 : A hypervariable microsatellite revealed by in vitro amplification of a dinucleotide repeat within the cardiac muscle actin gene. *Am J Hum Genet*, 1989,44,397-401

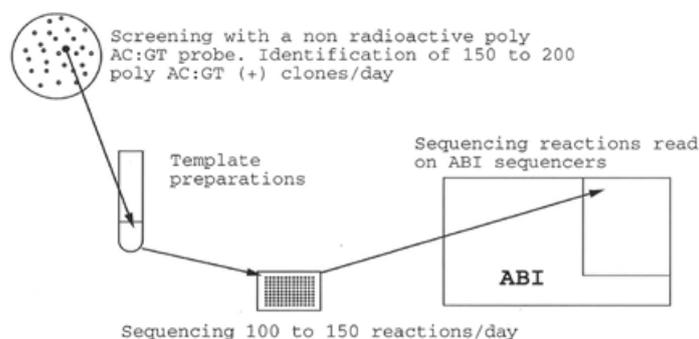
²³⁶ 19890300-1 : Abundant class of human DNA polymorphisms which can be typed using the polymerase chain reaction. *Am J Hum Genet*, 1989,44,388-396

CEPH, la « mère dite 134702 du CEPH²³⁷ » générant des fragments en moyenne de 300 à 500 bp dans le phage monobrin M13 mp18. Après électroporation dans la bactérie *E. coli* souche « Sure » de Stratagène²³⁸, et détection des clones ayant un insert par la coloration au X-Gal IPTG, les clones recombinants (20 à 30 000 par jour) étaient amplifiés et transférés sur une membrane de nylon. Celle-ci était hybridée avec deux sondes l'une d'oligo AC, l'autre d'oligo GT, et l'hybridation révélée par une sonde froide streptavidine / biotine-phosphatase alcaline. Chaque jour, 150 clones en moyenne porteurs d'une séquence AC / GT étaient isolés et amplifiés par culture de 5 à 10 ml. Après précipitation des phages par le polyéthylène glycol et adsorption de l'ADN sur des billes magnétiques, l'ADN était séquencé à partir du polylinker du site d'insertion par la méthode de Sanger à l'aide d'amorces fluorescentes sur appareil 373A d'Applied Biosystems.

DEVELOPMENT OF HIGHLY POLYMORPHIC MICROSATELLITE MARKERS

Shotgun of restriction digests (AluI, Sau3AI) of human 46,XX DNA into M13.

Transformation by electroporation of recombinant M13 vectors.
Plating of 30000 plaques/day

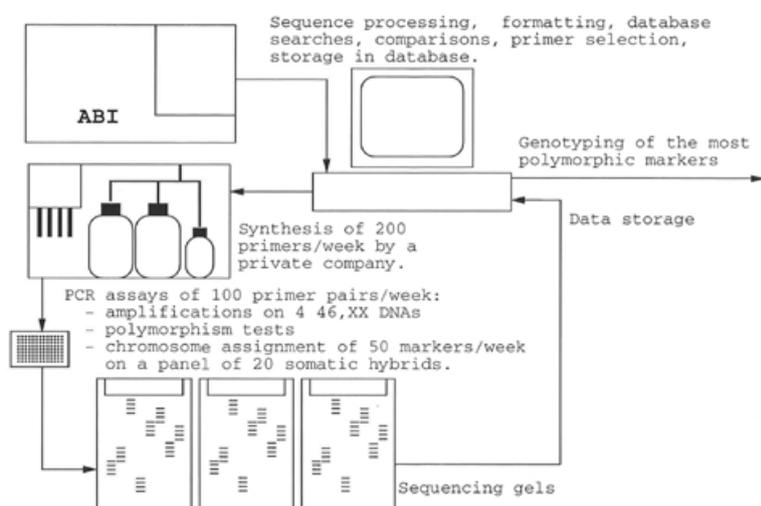


En moyenne 400 séquences étaient obtenues par semaine. A partir de la séquence, la présence d'une région répétée AC / GT était confirmée, et celles de moins de 12 répétitions éliminées (car en règle générale peu polymorphes). Un oligonucléotide était choisi de part et d'autres du motif répétée. Seules 25 % des séquences étaient amplifiées par PCR, celles autorisant une température d'hybridation voisine des 2 amorces, fonction de leur séquence respective. Le polymorphisme du motif était estimé par amplification de l'ADN de 4 sujets de sexe

²³⁷ L'ADN de cette femme jouera un rôle essentiel car il servira de standard de référence des différentes cartes du génome humain

²³⁸ La souche « Sure » est déficiente dans de nombreuses fonctions de recombinaison diminuant d'autant le taux de délétion des inserts CA

feminin²³⁹ provenant de la banque du CEPH, dépôt sur gel 6 % polyacrylamide, transfert sur membrane de nylon, et hybridation en sonde froide par un oligonucléotide (CA)₁₂.

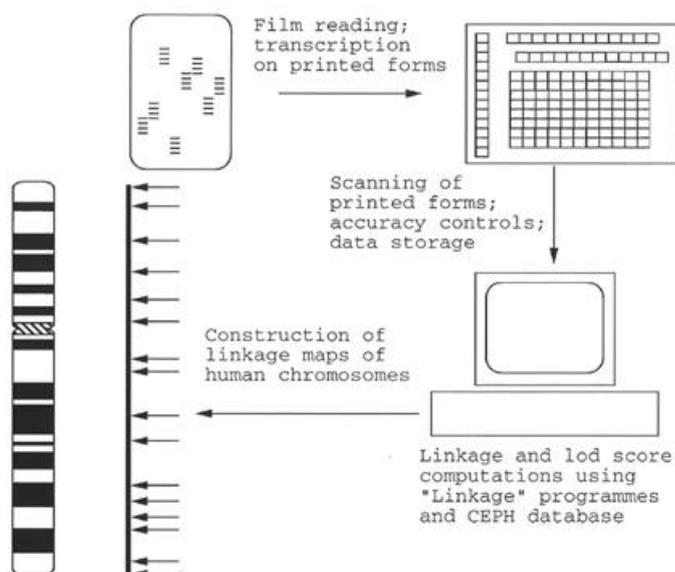
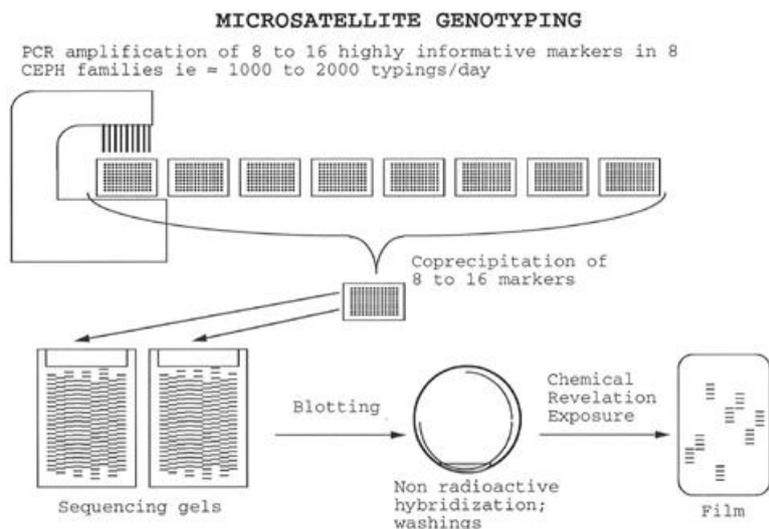


80 % des marqueurs étaient amplifiables, 75 % d'entre eux polymorphes, 69 % ayant 3 allèles ou plus, et 34 % une hétérozygotie supérieure à 0,7. A chacun des microsatellites était assigné un chromosome par analyse par PCR d'un panel de 18 hybrides somatiques (homme - rongeur) du Coriell Institute²⁴⁰ comportant chacun un seul chromosome humain. Les données de génotypage étaient transcrites manuellement sur un document papier, celui-ci scanné, et l'image stockée dans la base de données UNIX du CEPH, en attendant leurs utilisations dans les études de liaison sur 8 familles du CEPH par le programme « *Linkage* » bi-point de Mark Lathrop²⁴¹.

²³⁹ Permettant donc l'étude du polymorphisme sur les chromosomes sexuels, la femme ayant 2 X, à la différence de l'homme qui a un X et un Y

²⁴⁰ Coriell Institute

²⁴¹ 19840600 : Strategies for multilocus linkage analysis in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1984, 81, 3443-3446



Jean Weissenbach revenait dans un rapport complémentaire en juillet 1991 sur l'activité du projet S ou de carte génétique et des 20 personnes de son équipe (réf 151 déjà citée) : « *Le projet de cartographie génétique (projet S) a débuté en juin 1990. L'année écoulée peut grossièrement se diviser en 3 périodes.*

La première période de Juin 1990 à Octobre 1990 s'est déroulée au CEPH et a essentiellement consisté à former le premier noyau de personnel (4 à 5 personnes) engagé sur le projet S. Cette période a permis de transférer l'ensemble des techniques d'étude des

microsatellites que nous avons développées dans une étude pilote entreprise sur le chromosome 20 humain⁴⁴. Mais un grand nombre de ces techniques n'étaient pas adaptées à un projet à grande échelle. En parallèle nous avons commencé à mettre au point l'utilisation des sondes froides pour la détection des clones recombinants contenant des microsatellites et pour la détection des produits d'amplification des microsatellites... En parallèle, nous avons procédé à la mise au point d'un système hôte / vecteur utilisable facilement par un personnel non qualifié pour les opérations de criblage de la banque. Les banques de clones M13 sont préparées à l'Institut Pasteur par une technicienne "Généthon". Des banques de deuxième génération (d'autres motifs de microsatellites) sont actuellement en cours de tests.

La deuxième période a débuté au cours du mois d'octobre avec l'installation de l'équipe à Evry, le 16 octobre. Cette phase d'installation s'est poursuivie jusqu'à fin janvier. Elle a notamment permis au personnel nouvellement engagé (une vingtaine de personnes) de se familiariser avec les techniques de l'ensemble du projet. Au cours de cette période les opérations suivantes ont été mises en place :

- criblage de la banque
- hybridation des clones M13 à l'aide d'une sonde froide
- préparation des matrices de séquençage
- séquençage sur machine "Applied Biosystems".

La troisième période qui se déroule depuis février 1991 devrait s'achever au cours du mois d'octobre et correspond à la mise en place de nouvelles opérations :

- traitement informatique des séquences en vue du choix des amorces
- essais des marqueurs microsatellites par PCR
- typage génétique de 8 familles de référence du CEPH
- assignation chromosomique ».

Les données comme la séquence amplifiée et celle des amorces pour la PCR, le nombre d'allèles observés et leurs tailles, étaient stockées dans une base 4D développée par Jean Morissette. Les résultats du génotypage sur les 8 familles du CEPH étaient transcrits à partir des films, scannés, et conservés sous forme papier.

Et Jean Weissenbach de conclure qu'au : « 30 juillet 1991, 5 142 clones avaient été séquencés, 1 341 couples d'amorces sélectionnés soit 26 %, 837 testés (62 %), et 642 soit 76 % d'entre eux amplifiés. 445 de ces amplifiats avaient au moins 3 allèles, et 162 d'entre eux avaient été assignés à un chromosome... pour un coût de 14 KF (3,05 K€ 2013) par marqueurs (équipement compris), soit nettement moins que celui estimé aux USA de 22 KF à

44 KF (4,8 K€ à 9,8 K€ 2013)... *L'objectif initial était de réaliser une carte de 10 000 marqueurs microsattellites (AC)n en trois ans. Compte tenu du rendement moindre obtenu dans la phase de développement un objectif de 5 000 marqueurs nous semble aujourd'hui plus réaliste ».*

En pratique l'équipe de la carte génétique se souvient d'un épisode au début de Généthon qui aurait pu nuire au projet, et qui rappelle la réalité d'un travail expérimental : l'impossibilité de préparer les phages M13 destinés au séquençage dans une chambre chaude (théoriquement à 37° C) qui venait d'être mise en place à Généthon^{3,4}. C'est par la comparaison systématique de chacun des ingrédients de l'expérience effectuée parallèlement à l'Institut Pasteur avec les produits de Pasteur, puis à Généthon avec les produits de Pasteur, et inversement, et enfin en dehors de la chambre chaude dans un simple bain-marie à 37 °C avec agitation, que Jean Weissenbach en identifia la cause : une température trop élevée de 1 à 2° C de cette fameuse chambre chaude. Ainsi que s'exclama alors Gyapay Gabor, un des responsables du projet : *« Je n'y aurais jamais cru ».*

« Il y eut aussi d'autres difficultés, comme l'impossibilité par manque de temps de mettre au point la méthode de Church de multiplexage des séquences²⁴², nécessitant l'achat de 4 séquenceurs supplémentaires au lieu des 2 prévus initialement. Jean Weissenbach avait même envisagé de retarder le démarrage du programme à grande échelle pour surmonter les difficultés du multiplexage à la Church. Ceci était parfaitement inenvisageable pour l'AFM. A la suite d'une discussion assez dramatique il fut décidé d'opter pour le séquençage par machine ABI. Un choix certes onéreux en équipement et consommables mais qui pour l'AFM n'était qu'une péripétie. Au même moment Gérard Peirano, Bernard Barataud et Daniel Cohen trouvaient que la partie manuelle du projet S était très lourde. Il fut alors décidé de faire appel à la société Bertin pour un audit et des propositions d'automation (voir ce truc avec Gabor) Je ne sais pas si quelqu'un a une copie de ce rapport, ça vaut son pesant de cacahuètes. Conclusions du genre la personne en charge des hybridations peut aller déjeuner en attendant que ça sèche. Bref de l'ergonomie et de l'organisation du travail de très haute volée , mais aussi les difficultés du « design » pour le choix des amorces d'amplification et le manque de logiciels performants, et enfin subitement le retrait de Mark Lathrop du projet : « Ce qu'il vous faut, me dit-il, c'est un statisticien », me signifiant ainsi que ce ne serait pas lui ».

²⁴² 19880408 : Multiplex DNA Sequencing. *Science*,1988,240,185-188

Comme le rappelle Jean Weissenbach²⁴³, c'est Guy Vaysseix qui m'a sauvé la mise. « *Je connais quelqu'un, un statisticien, Jean Morissette de l'Université Laval à Québec au Canada* ». Une heure après la réunion place de Rungis à Paris avec Mark Lathrop et son refus de continuer à collaborer, Guy Vaysseix écrivait à Jean Morissette qui lui disait : « *C'est OK, banco* ». Il avait obtenu une mise en disposition de son patron de laboratoire Claude Laberge pour une année sabbatique. Je rencontre Jean Morissette pour la première fois à l'occasion du meeting HMG de 1990 en Angleterre fin août ou début septembre, et un mois plus tard, il arrivait à Généthon pour un an. Il commence à automatiser le programme « Linkage » bi-point de Mark Lathrop, et tout de suite on arrive à positionner un marqueur sur une carte. Mais on n'avait pas l'autre programme GMS (Genetic Mapping System) multi-point de Mark Lathrop »²⁴⁴.

Une des difficultés principales du projet Généthon était d'appliquer à l'échelon industriel et non plus artisanal comme dans un laboratoire de recherche classique, c'est-à-dire de façon répétitive, sans dérive, avec toujours le même résultat, et donc toujours de la même façon, des process bien établis, par exemple le coulage des gels de séquence. Comme le souligne Jean Weissenbach, « *couler un gel de séquence, c'est facile, en couler des dizaines par jour, c'est une autre histoire* »²⁴⁵.

Projet L ou localisation par Daniel Cohen

L'objectif de ce projet était d'utiliser les moyens techniques disponibles à Généthon et de former le personnel pour permettre la localisation plus rapide et l'identification de gènes impliqués dans des maladies génétiques humaines. En pratique la première application fut la localisation sur le bras long du chromosome 15 d'une forme de dystrophie des ceintures par l'analyse principalement d'un isolat de familles consanguines originaires de l'île de la Réunion²⁴⁶. Ce travail fut repris dans un article de la presse locale grand public avec pour titre : « *Un robot identifie un gène d'une myopathie* »²⁴⁷. Jean Weissenbach s'en souvient avec plaisir, lui qui aimait à répondre quand il entendait que le travail à Généthon, c'était facile puisque fait par des robots : « *les robots, c'est les hommes* ».

²⁴³ Entretien Jean Weissenbach du ... **réf à mettre**

²⁴⁴ 19880200-1 : A primary genetic map of markers of human chromosome 10. *Genomics*,1988,2,157-164

²⁴⁵ Entretien Jean Weissenbach du

²⁴⁶ 19910000-4 : A gene for limb-girdle muscular dystrophy maps to chromosome 15 by linkage. *CR Acad Sci III*,1991,312,41-48

²⁴⁷ 19901200-1 : Un robot identifie le gène d'une myopathie. *Sciences et Avenir*,1990,décembre,6-7

Dans ce domaine, la palme de l'humour involontaire revient à un communiqué du Ministère des Affaires Etrangères et Européennes par hasard daté du 1er avril 1994 sous le titre « *Des robots chasseurs de gènes* » vantant les mérites du programme LABIMAP et de ses robots utilisés à la fois pour réaliser la carte physique par Daniel Cohen, et par Jean Weissenbach pour la carte génétique (ce qui n'a jamais été le cas), et se terminant par un cocorico « *des robots... 50 fois plus rapide que les séquenceurs américains* »²⁴⁸, et à un article du *Monde* à propos de la recherche des gènes télégéniques²⁴⁹...

Projet B ou banque par Michel Masset

La banque comprenait 10 personnes, 5 à l'extraction d'ADN, 4 à la cuture, et 1 secrétaire pour recevoir et enregistrer les prélèvements. Début mai, 1 318 prélèvements de sang avaient été reçus, 941 ADN extraits par la méthode manuelle au phénol / chloroforme, 742 cultures de lignées lymphoblastoïdes réalisées ou établies, 110 culots de lymphocytes congelés, correspondant à 34 pathologies différentes, dont 9 MNM²⁵⁰. Une présentation : « *A la découverte de Généthon* » publiée en octobre 1997 décrit les modalités de collecte, d'extraction de l'ADN, de culture cellulaire, de stockage à l'azote, pratiquées à la banque, avec quelques données chiffrées²⁵¹.

Projet D (développement, responsable Christian Schmit)

Deux autres projets complétaient les services disponibles à Généthon : une petite équipe chargée d'assurer la maintenance du matériel de laboratoire, de concevoir et faire fabriquer des outils et robots pour faciliter les manipulations, dont tous se souviennent comme de leurs noms « Saturnin et Barbara ». Le 1er automate permettait à partir d'un carroussel contenant sous forme de plaques de 96 échantillons le dépôt sur des membranes de nylon, ou la copie d'une banque quelqu'en soit la nature (par exemple de YACs); le second, le pooling et la redistribution d'échantillons à partir de 128 de ces mêmes plaques à 96 dépôts disposés sur

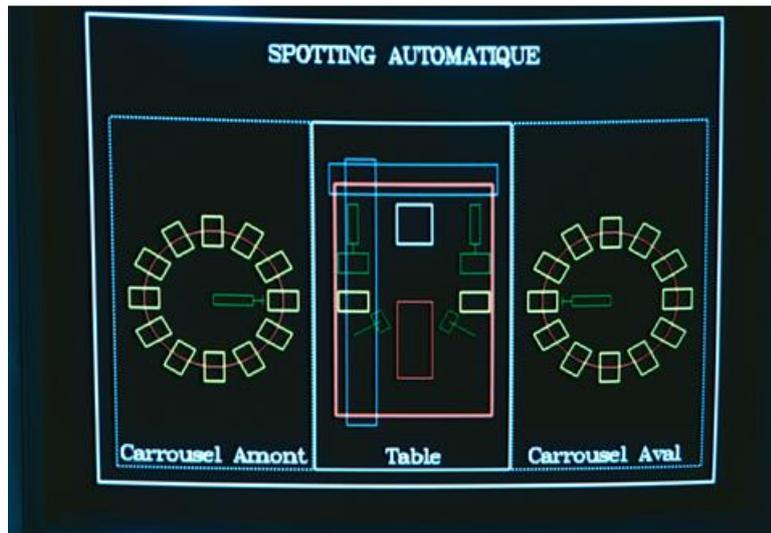
²⁴⁸ 19940401 : Des robots chasseurs de gènes. Actualités technologiques internationales, biotechnologie. Ministère des Affaires Etrangères et Européennes

²⁴⁹ 19891212 : Le Téléthon obtient plus de 250 millions de francs pour la recherche Gènes télégéniques. *Le Monde*, 1989, 12 décembre, 15

²⁵⁰ 19911206-1 : Rapport d'activité Projet B

²⁵¹ 19971000 : A la découverte de Généthon

une surface de travail plane.





Projet I (informatique, responsable Guy Vaysseix)

photo

Après avoir travaillé à l'Institut National d'Etudes Démographiques (INED) au contact de spécialistes de la génétique des populations comme André Langaney, Hervé Le Bras, Mark Lathrop, ou Jean-Marc Lalouel, puis être chargé de mettre en place à la Caisse Centrale du Crédit Agricole un des premiers réseaux d'interconnexion hétérogène des 94 agences régionales, Guy Vaysseix était un spécialiste des gros systèmes informatiques quasiment inconnus à l'époque en biologie. Détaché par le Crédit Agricole pendant 5 ans à l'Institut National de Recherche en Informatique et en Automatique (INRIA) au GIPSY (Gestion des

Indicateurs de Performance des Systèmes d'Information), il avait participé à la mise au point d'un ordinateur scientifique dans le cadre de la filière électronique à l'origine de la gamme DPX commercialisée par Bull²⁵². Comme il le souligne dans le même entretien : *« Les centres de calcul du génome existaient et tournaient sur des principes des années 80, 85, mais pas des années 90. Une machine qui va être reliée par des modems, avec des notions d'internet, de réseaux, d'environnement X interconnecté..., des choses comme cela n'étaient pas du tout connues ».*

Etant resté en connexion avec Mark Lathrop, celui-ci l'informa fin 1989 : *« d'un grand projet avec les gens de l'AFM qui auront besoin de beaucoup d'informatique. Ils veulent faire des cartes avec des techniques « large scale technologique ».*

C'est ainsi qu'il rencontra au moment où se mettait en place Généthon, Cohen, Barataud, Weissenbach, et constata : *« que l'informatique appliquée à la biologie et à la génétique humaine était en dessous de toutes les normes d'informatique scientifiques et techniques... Parce que dans la biologie et la génétique moléculaire, l'analyse numérique est une science relativement neuve qui vient des dernières techniques expérimentales qui permettent de produire beaucoup de données. Ce qui était quelque chose qui n'existait pas... Et donc les biologistes et les médecins, déjà qu'ils sont réticents un peu à ses outils trop mécanistes, on l'a d'ailleurs un peu vu après, ils ont découvert l'informatique avec la micro informatique individuelle. C'est-à-dire d'abord pour taper des papiers, et ensuite faire des petits calculs. La micro-informatique individuelle, le PC ou le Macintosh, n'est pas un truc structurant, c'est au contraire un truc déstructurant. Surtout qu'à l'époque, c'était individuel. C'est-à-dire penser des grands programmes, organiser, avoir des réflexions quantitatives, et qualitatives était à l'opposé.*

C'est la première chose qu'il a fallu faire passer comme idée, c'était d'utiliser les standards de l'informatique scientifique et technique qui avaient fait leurs preuves dans toutes les autres branches de la science dure. On avait fait cela à l'INRIA cinq ans avant, c'était un peu expérimental, les physiciens, les numériciens, ou depuis longtemps les astronomes, enfin toutes ces sciences utilisaient ces techniques. Il n'y avait pas de risque technologique, mais c'était un peu une révolution pour les biologistes de passer dans des gros systèmes informatiques. Ça c'était le premier point. Alors l'autre point qui effectivement était assez étonnant, c'est qu'autant les gens avaient des idées assez claires, Weissenbach, Cohen, sur le plan qualitatif de ce qu'ils voulaient faire, autant les aspects quantitatifs, et même la maturité

²⁵² Entretien de Guy Vaysseix avec Alain Kaufmann

des techniques à utiliser n'étaient pas très, très clairs ».

Guy Vaysseix mettait donc en place à Généthon, comme il le détaille, une infrastructure gérée par une équipe système et des compétences génériques transverses aux projets scientifiques. *« On n'avait pas le temps de réécrire des environnements industriels. Donc, l'idée était de récupérer le maximum de programmes tout faits, qui venaient donc du monde de la recherche, qui avaient été écrits par des équipes de chercheurs, d'informaticiens, et faits pour travailler sur des petites quantités de données, manipulées en gros par les concepteurs des programmes. Pareils, ces outils logiciels n'étaient pas du tout prévus pour travailler à grande échelle. A cela, il fallait trouver des techniques pour corriger leurs défauts, sachant que l'on n'avait pas le temps de tout réécrire. On s'appuyait sur les réseaux, et les grands standards, et les visées à haute performance des ordinateurs, ce qui nous permettait de corriger assez vite les problèmes d'échelle qui pouvaient apparaître ».*

Autour de cette infrastructure un groupe de 16 personnes chercheurs et ingénieurs formaient 5 équipes, respectivement d'analyse des séquences (ADN et oligonucléotides), de cartographie, d'administration des données, de maintien de systèmes et réseaux, et une cellule de coordination. Les équipes étaient réparties sur 3 sites, celui du CEPH à l'hôpital Saint-Louis, celui de la place de Rungis également à Paris, et celui de Généthon à Evry, interconnectés à travers les réseaux publics et reliés aux réseaux de la recherche français, européen et américain. Equipé de stations Dec VAX/VMS et de stations Unix (DEC et Sony), le site du CEPH assurait principalement la gestion des banques de données du CEPH et fournissait l'environnement de développement et d'exploitation des méthodes d'analyse de liaisons génétiques par le groupe de Mark Lathrop. A Paris, plusieurs stations et serveurs Unix (Sun, DEC) ainsi que des terminaux X-Windows, constituaient les moyens du groupe Bio-informatique de Généthon. A Généthon enfin, le site avec des serveurs Sun, un système d'archivage magnéto-optique, de nombreux terminaux X-Windows, ainsi que des Macintosh, abritait le centre d'exploitation informatique.

En pratique, l'équipe "*Analyse de la Séquence*" avait une activité de R&D sur de nouvelles méthodes d'analyse des séquences d'ADN produites au CEPH, pour le projet S de Généthon, ainsi que pour les collaborations externes. Trois types d'outils étaient mis en place : 1) Des programmes dits de "manipulation" des séquences, permettant d'une part leur édition, leur annotation et leur visualisation et, d'autre part, des opérations telles que la traduction ou la création du brin complémentaire pour l'ADN; 2) Des programmes d'alignement de séquences et de recherche d'homologie permettant de comparer une séquence (ADN ou protéine) à d'autres séquences du même type ou à des banques entières de séquences; 3) Des programmes

d'analyse de contenu des séquences faisant appel à des méthodes statistico-linguistiques et à des représentations graphiques. L'équipe assurait aussi la mise en oeuvre et le suivi des bases de données "séquence" internationales (GenBank, SwissProt, etc) et des outils standards d'analyse de séquences (FASTA, BLAST, etc), et développait aussi les programmes de recherche et de gestion des amorces d'oligonucléotides pour le projet S de Généthon.

L'équipe "*Cartographie*" était en charge des activités de R&D nécessaires à l'établissement de la carte physique du projet P de Généthon, autour de trois axes principaux : la mise en place d'un système d'analyse d'images pour la saisie des films, le développement de méthodes de calcul (parallèle) pour l'analyse et l'ordonnement des fragments de clones, la définition d'une méthodologie de saisie des données et de suivi du contrôle qualité. Parallèlement des logiciels statistiques de simulation étaient développés permettant d'optimiser le travail biologique à fournir, d'évaluer l'évolution et les résultats finaux en fonction de l'avancement des travaux. L'équipe "*Administration des données*" avait pour objectif le développement et la gestion de l'ensemble des bases de données. L'équipe "*Systèmes et Réseaux*" était chargée de mettre en place et de gérer l'ensemble des moyens matériels et logiciels mis en oeuvre à Généthon.

Une cellule "*Coordination*" enfin assurait outre les actions de coordination, l'encadrement et la logistique nécessaires au bon fonctionnement du groupe au sein du programme Généthon (projet I) complétée par une activité de veille technologique et de relations extérieures pour des collaborations potentielles avec d'autres centres de recherche (INRIA, INRA, CNES, etc). On retrouve une autre description de l'environnement pour le traitement des séquences, l'approche Généthon dans un séminaire IMAG "Informatique et Génomes" sur le thème "Environnements de résolution de problèmes" du 29-30 janvier 1992²⁵³, et par Guy Vaissex dans la présentation de son programme²⁵⁴ : « *La stratégie de cartographie globale du génome humain développée par Généthon s'appuie sur une infrastructure informatique puissante capable de stocker et d'analyser la masse considérable de données produites journallement par les automates de laboratoires : séquenceurs, Mark II, machines à PCR.*

L'architecture du système est structurée autour d'un réseau de communication qui regroupe plusieurs dizaines d'ordinateurs composés de serveurs UNIX, de terminaux graphiques X window et d'ordinateurs personnels. Complété par un dispositif de stockage magnéto-optique, l'ensemble représente une capacité de stockage de l'ordre de 50 milliards d'octets (Go). Enfin,

²⁵³ 19920129 : Un environnement pour le traitement des séquences, l'approche Généthon, séminaire IMAG : Informatique et Génomes, sur le thème : Environnements de résolution de problèmes

²⁵⁴ 19936000-1 : Généthon plaquette

des équipements spécialisés interconnectent le réseau Généthon avec le réseau mondial Internet... Une douzaine de séquenceurs sont exploités de façon continue et produisent en moyenne 150 000 bases par jour. Cinq postes de traitement d'images sont opérationnels. Ils sont utilisés pour la lecture des films types "fingerprint" et "dot blot"... L'automatisation complète de la lecture des films de "typage", qui nécessite actuellement une transcription manuelle, est en cours d'étude. A ce jour, 11 000 images de fragments d'ADN et 19 000 pré-imprimés de typage ont été saisis par le système.

Les résultats concernant les différentes cartes - marqueurs ordonnés pour la carte génétique, contigs de YAC pour la carte physique, séquences codantes pour la carte des transcrits - sont stockés dans des bases spécifiques. Ces bases sont périodiquement exportées vers les banques de données institutionnelles - CEPH, EMBL, GenBank et GDB ».

Dans un texte très complet Jean Weissenbach détaillait les principes de construction des cartes physiques et génétiques, les outils et les besoins informatiques de la cartographie du génome humain²⁵⁵.

Accueil du programme Genexpress (projet M) à Généthon (mars - octobre 1991)

Le projet était accepté par l'AFM pour les études préliminaires de faisabilité à l'automne 1990, et définitivement au CA du 22 décembre 1990⁶³, suite à des discussions entre Claude Paoletti, directeur scientifique du Département des Sciences de la Vie du CNRS et l'AFM, avec la proposition d'accueillir ce programme au sein du laboratoire Généthon à Evry. En février 1991, le CA de l'AFM redonnait son aval pour accélérer la mise en oeuvre du projet en avançant la totalité des fonds nécessaires. Les organismes publics de recherche dans le cadre du programme Génome Humain confirmaient leur participation à hauteur de 50 %.

L'aménagement du laboratoire Genexpress de 455 m² au 3ème étage du bâtiment de l'AFM à Evry commencé le 29 mars 1991 s'achevait le 22 mai. Un contrat de collaboration était établi pour 2 ans entre l'unité CNRS dirigée par Charles Auffray, devenue au 1er Janvier 1991 l'UPR 420 implantée à Villejuif, et l'AFM à compter du 1er juillet 1991, avec chiffrage des dépenses engagées en janvier 1992, et prévisionnel pour la même année²⁵⁶. Le laboratoire était

²⁵⁵ Les outils informatiques de la cartographie du génome humain

²⁵⁶ 19920117 : Proposition de contrat de collaboration entre l'AFM et le CNRS avec chiffrage du programme Genexpress

inauguré le 3 juillet 1991. Le contrat définitif entre l'AFM et le CNRS n'était signé que le 28 septembre 1992²⁵⁷.

L'équipement, le recrutement du personnel (mai à octobre 1991) et la mise en place des premières activités dans le courant de l'été avaient pour objectif d'obtenir les premiers résultats avant la fin de l'année 1991 par 4 équipes, chacune dirigée par un ingénieur de recherche ou de production, soit un total de 17 personnes. La première s'occupait de la construction, du criblage et de la normalisation des banques d'ADNc. La deuxième était chargée de la production des données de séquence et de l'assignation chromosomique, et d'assurer la gestion des coûts et l'optimisation des procédures, ainsi que de la distribution des réactifs à l'extérieur de Généthon. Deux techniciens s'occupaient de la production des matrices, deux autres des réactions de séquence et des électrophorèses avec l'assistance de deux aides de laboratoire pour la préparation des gels. Deux techniciens étaient responsables de l'assignation chromosomique. La troisième équipe chargée de la validation des données et de leur analyse informatique travaillait en liaison avec le département informatique de Généthon et l'équipe de bioinformatique de l'UPR 420. La quatrième enfin était chargée d'assurer tous les développements méthodologiques et instrumentaux avant leur mise en oeuvre pour la production.

Pour débiter plus rapidement le projet, des banques de cDNA avaient été achetées notamment chez Clontech, ce qui se révélera désastreux, les banques étant de mauvaise qualité, et notamment contaminées lors de leur fabrication par de l'ADN bactérien et de levure. Constatant la médiocre qualité de ces banques commerciales de cDNA du muscle et des lymphocytes T (redondance des clones, absence d'inserts, etc), Charles Auffray proposait de faire construire par son équipe et de valider ses propres banques de cDNA. En décembre, l'équipe et les protocoles expérimentaux étaient en place.

Si l'on retrouve dans le rapport du CS le projet soumis au MRT le 25 avril 1990, et une présentation d'un programme d'étude de faisabilité en 3 phases successives de juillet à septembre 1990 de 100 clones d'une banque de cDNA de thymus humain, puis de 1 000 clones d'une banque de muscle humain d'octobre 1990 à mars 1991, et de 10 000 clones d'avril 1991 à décembre 1992 à partir des enseignements tirés *de* l'expérience pilote, les résultats de cette étude ne sont paradoxalement ni présentés, ni à fortiori discutés où auraient-ils dus l'être?.

²⁵⁷ 19920928 : Contrat de collaboration entre l'AFM et le CNRS pour le programme Genexpress

Dès juin 1991 Craig Venter mettait la pression sur ce programme et publiait dans *Science*, comme déjà dit (cf réf 134), le séquençage partiel de 600 cDNA en moyenne de 400 pb pris au hasard permettant l'identification de 337 nouveaux gènes, dont 48 présentant des homologues avec des gènes d'autres espèces. Cette technique était d'après lui beaucoup moins coûteuse que le séquençage complet de portions du génome, d'autant que son expérience du séquençage de 60 000 bases du chromosome 4 contenant le gène impliqué dans la maladie de Huntington lui avait montré : « *qu'il n'est pas trivial de trouver les gènes, même si vous avez la séquence* »²⁵⁸. Bien plus il déposait simultanément une demande de brevets déclenchant immédiatement l'hostilité de la quasi totalité de la communauté scientifique²⁵⁹, et la démission de Jim Watson du NHGRI.

Et à l'AFM

Au CA de l'AFM du 13 avril 1991²⁶⁰, il était une nouvelle fois souligné qu'avec l'opération Généthon : « *Le problème génétique est posé et devient incontournable mais dans la pratique, à l'échelle nationale il n'y a pas de service, de budget et d'équipement pour mener dès cette année des opérations d'envergure notamment dans le domaine de la thérapie génique...* ».

François Gros loin de ses inquiétudes initiales quant au programme Généthon insistait sur : « *la qualité de Généthon. Il s'agit d'un outil exceptionnel d'une ampleur unique au niveau français, européen et sans doute mondial. Au moment où prend naissance dans notre pays un groupement d'intérêt public du génome humain, Généthon est un centre de résonance capital dans le cadre des réflexions qui s'engageront. En ce qui concerne le niveau européen, la communauté scientifique européenne a considéré que Généthon était la meilleure structure existante* ».

Quelques jours plus tard, au bureau du CA du 22 avril²⁶¹, une mission d'audit était demandée au cabinet Arthur Andersen pour régler les problèmes administratifs et financiers de Généthon et pour régler la séparation entre les 3 organismes (AFM, CEPH et Généthon) (**doc à retrouver**). Et au CA du 25 mai, Bernard Barataud faisait : « *part de l'excellent démarrage de*

²⁵⁸ 19920400 : La conquête du génome : un entretien avec Craig Venter. *Biofutur*,1992,110,18-20;

19920400-1 : Les EST. *Biofutur*,1992,110,20

²⁵⁹ 19911010 : US patent application stirs up gene hunters. *Nature*,1991,353,485-486; 19911114 : Secrecy and the bottom line. *Nature*,1991,354,96; 19911121 : Free trade in human sequence data ?

Nature,1991,354,171-172; 19920918 : Two Strikes Against cDNA Patents. *Science*,1992,257,1620

²⁶⁰ 19910413 : CA de l'AFM du 13 avril 1991

²⁶¹ Bureau du CA du 22 avril

Généthon, les demandes de prestations sont nombreuses, ce qui devrait permettre de rentabiliser les 150 MF investis (environ 32 M€ 2013) » et proposait que : « que les moyens utilisés soient provisoirement mis à disposition, à titre onéreux, des organismes qui travaillent sur la génétique même s'il devait s'agir de génétique animale ou végétale, les recherches dans ces domaines pouvant très souvent comporter un apport à la génétique humaine », en ajoutant : « que les projets relatifs aux MNM sont pris en charge par l'AFM pour le secteur national et facturé au prix coûtant pour l'étranger ».

Des meetings et des CS

Meeting à Cold Spring Harbor (mai 1991)

Sous la direction de Jim Watson, premier responsable du « *genome office au National Human Genome Research Institute* » (NHGRI) du projet génome humain (Human Genome Project) au NIH²⁶², et dans le cadre du Cold Spring Harbor Laboratory de Long Island²⁶³ était organisé au printemps de chaque année depuis 1988, un meeting : « *Human Genome Mapping and Sequencing* » (HGMS) réunissant toutes les équipes impliquées dans le monde entier et surtout aux Etats-Unis dans le projet génome²⁶⁴. Le but était de suivre son évolution, d'assurer la coordination, et de partager et discuter les résultats entre les équipes²⁶⁵. Le 4ème meeting du 8 au 12 mai 1991 était l'occasion d'une présentation de ce qui était en train de se mettre en place à Généthon : « *et notamment du fameux atelier des MARK II. Cet appareil, seul résultat visible du programme LABIMAP, était le deuxième prototype d'une machine à Southern blots... Lors de sa présentation au colloque de Cold Spring Harbor au printemps 1991, il suscita une majorité de commentaires ironiques - il est vrai que les Américains prennent plus facilement au sérieux la cuisine de notre pays que sa technologie* » comme s'en rappelait Bertrand Jordan dans une chronique déjà citée (cf réf 161).

En réponse à l'hypertechnicité de la présentation du film des robots de la salle des MARKs par Daniel Cohen, Eric Lander du MIT détournait l'image d'un chevalier avec sa lance la remplaçant par un pique olive en le présentant comme son seul robot et déclenchant l'hilarité

²⁶² 19880513 : Watson May Head Genome Office. *Science*,1988,240,878-879; 19880930 : Watson Will Head Genome Office. *Science*,1988,241,1752

²⁶³ Cold Spring Harbor Laboratory

²⁶⁴ 19860703-1 : The proper study of mankind. *Nature*,1986,222,11

²⁶⁵ 19910105 : Origins of the Human Genome Project. *FASEB J*,1991,1,8-11; 19880900 : Cartographie et séquence du génome humain. Chronique de Cold Spring Harbor Laboratory. *Med Sci (Paris)*,1988,4,448-450

générale (cf réf 74 déjà citée). Quant à Jean Weissenbach, il maintenait un profil bas se contentant de présenter un poster du travail de cartographie de Jamilé Hazan sur le chromosome 20⁴⁴, précurseur de celui en cours à Généthon sur l'ensemble du génome. Le livre des abstracts du meeting présentait de façon humoristique sous le titre « *human gnome project* » Jim Watson, Eric Lander²⁶⁶, **A compléter voir qui est sur le dessin avec Jean à mettre en photo).**

1er CS de Généthon le 6 décembre 1991

Le premier CS²⁶⁷ formé de dix membres de différentes nationalités, Jean-Louis Mandel (Strasbourg) président, par ailleurs également président de la commission de génétique du CS de l'AFM et membre de son directoire, Wilhelm Ansorge (Allemagne), David Cox (USA), Antoine Danchin (France), Josué Feingold (France) membre du CS de l'AFM, Jurg Ott (USA), Guy Rouleau (Canada), Ed Southern et John Sulston (Royaume Uni), et Mathias Uhlen (Suède) se réunissait le vendredi 6 décembre 1991, premier jour du 5ème Téléthon (6 et 7 décembre). Le budget pour l'année 1991 était de 62 065 KF TTC (13 208 K€ 2013), respectivement 13 % pour le projet P, 26 % pour le projet S, et un peu moins de 13 % pour le projet cDNA. Les dépenses de fonctionnement (hors amortissement) étaient de 56,9 MF, celles d'équipement de 15,5 MF, soit 96 % du budget alloué (hors amortissement). Un budget prévisionnel pour 1992 était proposé à 94 MF.

Les différents groupes présentaient leurs travaux. Le CS dans ses délibérations séparait les activités de recherche et celles de service, soulignant l'intérêt mais aussi le besoin de comparaison avec les autres labos dans le monde impliqués dans le même travail, et l'impossibilité en ce qui concerne le service d'en juger plus, en l'absence d'un retour des utilisateurs²⁶⁸.

Il concluait que : « *Le conseil a été très impressionné dans l'ensemble par le travail exécuté dans un temps court, par la compétence évidente et la haute motivation de ceux qui ont présenté leur travail, et a trouvé le plan général réfléchi en particulier l'intégration d'expertises et les approches variées. Généthon va assumer de fait un rôle leader dans la cartographie du génome humain. C'est probablement le seul laboratoire au monde qui combine des programmes étendus dans la cartographie génétique et physique, le séquençage*

²⁶⁶ HGMS 1991

²⁶⁷ 19911206-1 et 19911206-2 : Rapport d'activité scientifique de Généthon, fin du premier semestre 6 décembre 1991

²⁶⁸ 19911224 : Délibérations du conseil scientifique du 6 décembre 1991

de cDNA, et des laboratoires de service pour dresser la carte des gènes de maladies. La question de la rentabilité a été soulevée, et il a été espéré que pour l'année prochaine, quand le programme sera complètement opérationnel, des données chiffrées seront disponibles pour évaluer ce point et si possible par comparaison avec d'autres laboratoires engagés dans des projets de même type ».

On retrouve une évaluation comparative de la recherche en génomique des principaux pays principalement en 1991 (investissement, nombre de publications, de membres de Human Genome Organization (HUGO)²⁶⁹, des participants aux réunions à Cold Spring Harbor) faite par Bertrand Jordan à l'occasion de son voyage autour du monde en 80 labos la même année avec remise à jour jusqu'au début 1993 pour la Commission Européenne. La France est classée en 3ème position loin derrière les USA et la Grande-Bretagne, mais au coude-à-coude avec le Japon, grâce aux travaux du CEPH, de Généthon, et au séquençage du chromosome III de la levure sous l'égide de l'Europe²⁷⁰.

Meeting à Cold Spring Harbor (mai 1992), et actualisation du rapport d'activité de Généthon (juin 1992)

Projet P ou carte physique par Daniel Cohen

Au HGMS de 1992, Daniel Cohen présentait son travail et celui de son équipe avec une première carte physique du chromosome 21²⁷¹, travail beaucoup plus avancé que celui de beaucoup d'autres équipes, comme le notaient avec étonnement de nombreux commentateurs. Ainsi un article de *Science* du 24 avril 1992 avec pour titre : « *Cartographie des gènes par voie industrielle* »²⁷² rapportait l'annonce de Daniel Cohen : « *A la fin de l'année, nous aurons dressé la carte de 90 % du génome humain. Et il le fera probablement, grâce aux YACs de grande taille développés dans son laboratoire... Avec le laboratoire Généthon, le CEPH est déjà le plus grand centre au monde pour l'analyse des données génétiques du génome humain et leur traitement. Le laboratoire a beaucoup d'admirateurs aux Etats-Unis : "Ce sont des*

²⁶⁹ 19910101-1 : HUGO : The Human Genome Organization. *FASEB J*,1991,5,73-74

²⁷⁰ 19930300 : An Assessment of Progress in Human Genome Programmes Worldwide : (a Support Study for the Evaluation of the EC Human Genome Analysis Programme)

²⁷¹ 19920506 : Human Genome Mapping and Sequencing meeting à Cold Spring Harbor du 6 au 10 mai 1992, compte rendu de David Grausz, avec 4 abstracts de Daniel Cohen; 19921100 : La carte à pas de géant. *Med Sci (Paris)*,1992,8,966-971

²⁷² 19920424-2 : Gene mapping the industrial way. *Science*,1992,256,463

groupes puissants, et ils font du bon travail," dit James Watson, qui a démissionné ce mois-ci comme responsable du Projet du Génome Humain.. Mais à l'extérieur de la communauté du génome humain, peu de scientifiques connaissent le CEPH. Dans sa conception, son financement, et même sa situation géographique, il n'y a aucun autre laboratoire comme lui ». De même Cassandra Smith (le femme de Cantor) prit ainsi Rendez-Vous avec l'économiste Daniel Cohen... au lieu du médecin.

Dans le même numéro de la revue, Walter Bodmer, président de HUGO et directeur général de l'Imperial Cancer Research Fund (ICRF) de Londres, faisant un état de la recherche génomique en Europe mentionnait : *« (le) CEPH (Centre d'Etude du Polymorphisme Humain), basé à Paris, soutenu par un mélange de financement du gouvernement et de sources privées, a été un collaborateur majeur dans la collaboration internationale pour la construction des cartes des gènes humains. Plus récemment, l'Association Française contre la Myopathie (AFM) a financé un grand projet appelé Généthon, conçu pour coordonner la cartographie des gènes de maladies à grande échelle, avec le séquençage génomique »*²⁷³.

Fin mai, pour le *New Scientist* avec une photo de Daniel Cohen : *« Les français avaient trouvé un raccourci pour cartographier le génome »*²⁷⁴, et la revue *Nature* en juin reprenait l'information avec pour titre : *« Un nouveau centre de génomique français tend à prouver que plus grand est vraiment mieux »*, avec là aussi la photo de Daniel Cohen devant Généthon et pour légende : *« Daniel Cohen a gagné le changement de la cartographie génétique à l'échelle industrielle »*. Le journaliste présentait une photo de la salle des MARKs et décrivait : *« une pièce de robots, témoins du passage à l'échelle industrielle de la biologie... Opérationnel seulement depuis quelques mois, le laboratoire Généthon selon son nom, a conduit les chercheurs du monde entier à repenser leurs conceptions de la meilleure façon de réaliser le projet de cartographie et de séquençage du génome humain... Généthon réalise une approche presque industrielle de la biologie... Selon Mark Guyer (adjoint du directeur du NCHGR) : C'est impressionnant... Cela confirme ce que nous avons entendu de certains de nos propres chercheurs des avantages d'échelle. Je ne suis pas sûr que nous puissions installer quelque chose qui duplique exactement leur configuration, mais en termes d'apprendre la leçon d'une approche industrielle, nous pouvons certainement appliquer ce type de techniques ici aux USA... Généthon a démontré les avantages énormes d'échelle, d'après Eric Lander du MIT, et Daniel Cohen a fait beaucoup pour changer la perception des gens (sur la génomique). Il n'est plus impensable de prendre des objectifs pour la totalité du*

²⁷³ 19920424-1 : Genome research in Europe. *Science*,1992,256,480-481

²⁷⁴ 19920523 : French find short cut to map of human genome. *New Scientist* du 23 mai 1992

génomique, plutôt que ceux des gènes de maladie ou de chromosomes spécifiques »²⁷⁵.

On retrouve l'étonnement des équipes internationales et surtout américaines dans l'ouvrage de Robert Cook-Deegan²⁷⁶ et dans un article de *La Recherche* d'Antoine Danchin²⁷⁷: « Provoquant l'étonnement international, au printemps 1992, Daniel Cohen présentait à la réunion annuelle du laboratoire de Cold Spring Harbor aux Etats-Unis une première carte complète du chromosome 21, et à l'automne de cette même année publiait une première carte continue de YACs contenant jusqu'à 1 mégabase d'ADN humain. Cette carte, qui utilisait les capacités de calcul de l'INRIA (Guy Vaysseix et Jean-Jacques Codani) plaçait la France à l'avant-garde de la génomique ».

Revenant sur les événements de cette époque Craig Venter dans son livre publié en 2008²⁷⁸ se souvenait que : « ... suite à un marathon de 10 jours de discussion et de négociations au sein du NIH, Jim Watson proposait le 6 mars 1992 dans une note de 3 pages de créer au NIH un grand centre pour l'analyse des génomes en prenant pour exemple celui déjà installé en France pour la cartographie et comme centre de ressources pour la communauté scientifique et l'industrie. Le projet français était celui mené par Daniel Cohen, du Centre d'Etude du Polymorphisme Humain (CEPH), qui avait monté un centre de génétique appelé Généthon près de Paris, financé par les téléthons organisés par l'Association Française contre les Myopathies. Cohen était parmi les premiers à avoir compris qu'une des clés de la recherche sur les génomes était l'automatisation des procédures et une organisation correctement conçue, et encore maintenant, on ne lui accorde pas de crédit pour ses résultats majeurs.

En utilisant ce qu'il aimait à appeler ses "monstres", Cohen avait produit une carte de tout le génome. Les monstres en question étaient les "étoiles" d'une nouvelle méthode pour multiplier et manipuler des fragments d'ADN humain de plus grande taille jusqu'à 1 million de bp, appelés Mega-YAC... Bien que nous sachions maintenant que ces Mega-YACs avaient un défaut fondamental de grande instabilité, l'apparent succès français avait néanmoins passionné Watson, qui ajoutait : L'établissement d'un groupe de recherche complet pouvant réaliser les différents aspects du travail et développer la nouvelle technologie qui sera nécessaire pour augmenter la vitesse de cartographie et de séquençage... Par comparaison, l'organisation française Généthon, a un staff de 150 personnes et un budget en 1992 d'au moins 14 millions de dollars...

²⁷⁵ 19920618 : New French genome center aims to prove that bigger really is better.

Nature,1992,357,526-527

²⁷⁶ Gene wars, par Robert Cook-Deegan. WW Norton, 1994, p 196

²⁷⁷ 20000600-3 : Une histoire intense, presque violente. *La Recherche*,2000,332,27

²⁷⁸ A life is decoded : my genome : my life, par J Craig Venter. Penguin Books, 2008, p 144-147

La synergie inhérente à plusieurs activités basées sur l'étude des EST devrait permettre au NIH de jouer un rôle majeur dans la réalisation du Projet Génome Humain, et, en association avec les programmes intramuros de première classe de recherche fondamentale et clinique, de conduire le monde de la recherche biomédicale dans la réalisation complète du potentiel que ?? la compréhension de la génétique humaine et de la base génétique de maladies humaines ». ??? manque un verbe vers la dernière ligne

On peut noter aussi que cette avancée française tant dans l'organisation de la recherche que dans le travail accomplie, marquée y compris par la venue de Jim Watson en personne au Téléthon de 1992, n'est que très rarement mentionnée dans l'histoire telle qu'elle sera développée ultérieurement du HGP²⁷⁹.

Dans un article de *Curr Opin Genet Dev*, Ed Southern soulignait l'intérêt dans la cartographie physique des génomes de l'approche par les cDNA : « *qui sont principalement des simples copies, ont l'avantage d'étendre la carte des gènes à travers les introns, sont souvent conservés entre les différentes espèces, et correspondent à des régions importantes du génome dont la disponibilité de la séquence peut aider à identifier les fonctions de nouveaux gènes* »²⁸⁰.

Comme le mentionnait le rapport d'activité de juin 1992 de Généthon, 15 000 YACs avec des inserts en moyenne de 1,2 Mb couvrant l'ensemble du génome étaient maintenant disponibles au CEPH. Une difficulté majeure était le taux de chimérisme évalué entre 30 et 40 % par assignation des produits de PCR des extrémités des YACs sur un panel d'hybrides somatiques, et par hybridation in situ (FISH). A partir des « fingerprints » de 16 896 clones, avec 3 enzymes de restriction, et une sonde Kpn d'hybridation, il était estimé que 28 % du génome était couvert par des contigs en moyenne de 1 Mb. Les données expérimentales, compte tenu du taux de chimérisme des YACs, de la taille estimée des inserts, de la distribution des séquences Kpn, étaient en rapport avec le chiffre théorique attendu. Il était proposé de tester des nouvelles sondes de révélation des séquences répétées (MER1 et 10), d'étudier des YACs aux inserts de plus grande taille, et de renforcer les assignations chromosomiques²⁸¹.

Projet S ou carte génétique par Jean Weissenbach

²⁷⁹ 20010216 : Controversial from the start. *Science*, 2001, 291, 1182-1188 ; 20020300 : Managing "Big Science": A Case Study of the Human Genome Project

²⁸⁰ 19920600-2 : Genome mapping : cDNA approaches. *Curr Opin Genet Dev*, 1992, 2, 412-416

²⁸¹ 19920601 : Actualisation du rapport d'activité scientifique de Généthon de 1991 au 1er juin 1992

Au même meeting, Jean Weissenbach avait le privilège de présenter son travail et celui de son équipe dans une réunion semi-privée à la « *Plimpton conference room* » devant un comité restreint de tous ceux intéressés à la carte génétique invités par Jim Watson, soit une trentaine de personnes, à commencer par Helen Donis-Keller de Collaborative Research, qui avait publiée en 1987 une première carte génétique de l'homme constituée de RFLP (cf réf 54 déjà citée). La communauté scientifique avait été informée de ce travail fait à Généthon notamment par David Cox et Jurg Ott, tous deux membres du 1er CS de Généthon tenu quelques mois plus tôt, et par un entretien entre Daniel Cohen et JD Watson quelques semaines auparavant. Comme l'avaient soulignés les quelques participants à cette réunion à Jean Weissenbach au décours de la présentation face à H Donis-Keller, une femme réputée être dure dans le business : « *Jean, tu as vraiment impressionné Helen. Elle en est malade* ».

Dans son rapport au CS, Jean Weissenbach notait que : « *1992 a été marqué par le démarrage du génotypage des 8 plus grandes familles du CEPH avec les marqueurs les plus informatifs. Les loci polymorphes ont été amplifiés par PCR de l'ADN des membres de ces 8 familles, 8 à 16 d'entre eux poolés, leurs produits séparés par électrophorèse sur gel d'acrylamide dénaturant. Ils sont transférés sur une membrane de nylon, hybridés avec une des amorces ayant servi à l'amplification après allongement de celle-ci par une chaîne d'oligo dT marqué à la peroxydase. Les films sont lus et saisis manuellement* »¹⁷⁸. (voir figures ci-dessus)

Au 1er juin 1992, 20 171 clones avaient été séquencés, 3 559 séquences amplifiées, 2 582 avec 3 allèles ou plus, 1 500 assignés à un chromosome, et 750 marqueurs avaient été localisés par linkage bi-point, permettant une couverture estimée à 85 % du génome, avec des intervalles ne dépassant pas 25 cM. De très nombreuses collaborations avaient été engagées en fournissant des données non encore publiées à 21 équipes dans le monde, dans l'étude de 16 chromosomes et de 21 maladies. Une analyse plus complète sur ces collaborations sera reprise dans un autre paragraphe.

Projet M ou Genexpress par Charles Auffray

Une ligne de production de 110 séquences par jour était disponible, et 8 333 matrices préparées à partir de la banque d'ADNc d'une lignée lymphocytaire commerciale T CEM (Clonetec). La séquence partielle (en moyenne de 400 bp) était obtenue à partir de 5 473 clones sur séquenceur Applied Biosystems 373A. La validation des données débutait par l'élimination des régions correspondantes aux vecteurs et linkers utilisés pour le clonage, aux séquences ribosomales et mitochondriales, et aux séquences redondantes. Etaient alors

lancées la recherche de motifs (Alu, microsatellites, etc), et de similitudes avec des séquences déjà disponibles dans les bases de données par les programmes informatiques FASTA²⁸² et BLAST: Basic Local Alignment Search Tool²⁸³. Il est déjà question de BLAST avec Guy Vaysseix (c'est là qu'il faudrait expliquer). Au total au 1er juin 1992, 6 322 séquences brutes avaient été analysées, 4 080 (64,5 %) validées, les autres éliminées, 1 892 correspondants à des séquences uniques (46,3 %), dont 10 % de contaminants (levure, bactérie).

Pour les autres projets

En janvier 1992, Jean-François Prud'homme remplaçait Michel Masset à la banque d'ADN et de cellules²⁸⁴.

un titre ?

Comme rappelé dans un travail de sociologie des Sciences²⁸⁵, Daniel Cohen à l'époque était un des plus enthousiastes des partisans impliqués dans le projet génome humain d'un nouveau type d'organisation d'un laboratoire. Celui-ci ressemblait plus à une usine, associant : « *un collectif de facteurs humains et non humains, inextricablement liés, composés de scientifiques, de machines, et de techniciens* ». Pour lui le CEPH était : « *responsable de l'introduction de la productique ou automatisation de la production en génétique, annonçant un temps nouveau pour les usines à gène, et l'apparition de robots biologistes rendant obsolète l'époque du travail des artisans de laboratoire* ».

En mai 1992 Bertrand Jordan revenait sur l'originalité de la structure de Généthon et plus généralement des « *genome centers* » pour tenter de résoudre ce qu'il appelait « *les contradictions du génome* »²⁸⁶. Le premier paragraphe avait pour sous-titre : « *Une routine abrutissante ?* ». « *C'est bien ainsi que sont souvent perçus les programmes Génome développés dans plusieurs pays. Beaucoup imaginent qu'ils reposent, dans des laboratoires dédiés à cet usage, sur une armée de techniciens effectuant des tâches répétitives et sans imagination sous la houlette de quelques chercheurs. Selon cette vision assez répandue il ne*

²⁸² FASTA

²⁸³ BLAST

²⁸⁴ J-F Prud'homme HISTRECMED

²⁸⁵ The Automated Laboratory : The Generation and Replication of work in molecular genetics. In : The practices of human genetics par Peter Keating, Camille Limoges et Alberto Cambrioso, Sociology of the Sciences Yearbook 1997

²⁸⁶ 19920500 : Les contradictions du génome. *Med Sci (Paris)*,1992,8,476-482

s'agit en somme que de répéter, presque à l'infini, les gestes courants du laboratoire de biologie moléculaire; l'on imagine certes que quelques opérations sont prises en charge par des automates, mais l'ensemble du processus apparaît singulièrement peu créatif. Pour ceux qui connaissent réellement les laboratoires impliqués il est clair que cette vision est dans une très large mesure fausse... ».

Étaient alors discutés le mode d'organisation (en fait très variable comme il avait pu le constater dans son voyage sabbatique dans différents labos de différents pays), le choix de l'automatisation, la difficulté des services communs, et celle d'attirer des chercheurs seniors : *« C'est une des questions les plus difficiles à résoudre pour les centres de ressource »*. Prenant pour exemple Généthon, il ajoutait : *« La situation actuelle du Généthon créé à grands frais par l'AFM à Évry avec l'expertise du CEPH montre comment les choses peuvent évoluer lorsqu'on tente de résoudre cette question en injectant de la recherche dans une structure de service. Lors de sa création en 1990 le Généthon avait en effet été présenté comme une structure où seraient rassemblés équipement lourd et personnel technique dont bénéficieraient les équipes de recherche françaises à certaines phases critiques de leurs travaux. Aux étapes particulièrement laborieuses impliquant la réalisation de centaines de Southern blots, un séquençage massif ou encore l'alignement de nombreux clones, ces équipes pourraient venir utiliser pendant une période limitée les équipements et le savoir faire rassemblés à Évry avant de repartir poursuivre leurs travaux chez elles. Le démarrage de cet ensemble a, en fait, vite fait apparaître la pénurie de cadres; et pour en attirer, au moins à temps partiel, dans ce bâtiment très bien équipé mais un peu perdu dans une banlieue lointaine, la décision a été prise d'y implanter des projets de recherche.*

Plusieurs d'entre eux sont maintenant opérationnels; le plus avancé est celui que dirige Jean Weissenbach et qui vise à définir un très grand nombre de microsatellites hautement polymorphiques afin d'apporter une contribution décisive à l'affinement de la carte génétique humaine. Parmi les autres thèmes on doit citer celui de Daniel Cohen sur l'extraction de banques YAC spécifiques à partir de la banque générale du CEPH et la construction de contigs le long du chromosome 21, et bien sûr le projet Genexpress de Charles Auffray (en principe cofinancé par le CNRS) qui a pour objectif un séquençage massif et partiel de clones d'ADNc selon un schéma assez analogue à celui popularisé par Craig Venter²⁸⁷. Trois études (il y en a d'autres) innovantes, et qui ont de bonnes chances de succès; mais ce sont des sujets de recherche, même s'ils doivent à terme déboucher sur des réactifs d'intérêt général, et

²⁸⁷ 20071018 : A life worth writing about. *Nature*, 2007, 449, 785-786

l'aspect service primordial dans le schéma initial est un peu passé au second plan. Au lieu d'être une structure originale qui allait permettre à de nombreux laboratoires d'accéder, au moment venu, aux techniques lourdes et ainsi irriguer l'ensemble des travaux sur le génome en France, le Généthon est devenu une sorte de deuxième CEPH, effectuant avec de très gros moyens (chacun des thèmes cités ci-dessus emploie une vingtaine de techniciens, sans parler des machines) une recherche de pointe. Il convient de tempérer cette appréciation en rappelant que Généthon a aussi des activités ouvertes sur l'extérieur, banques de cellules, séquence à façon (dans quelques cas), et confection de Southern blots pour différents projets; mais même l'atelier des automates à blots tourne à plus de 50 % pour les besoins internes (CEPH et recherches menées sur place) ».

Comme rapporté ci-dessus, on peut noter le décalage entre les exigences des travaux de recherche dans le cadre du programme génome humain et les applications pratiques essentiellement dans le domaine médical. Cette discordance dans les objectifs et les moyens sera une constante des discussions et des conflits entre les partenaires impliqués dans le programme génome dans tous les pays y compris en France et notamment au GREG.

Bertrand Jordan revenait aussi sur le succès de Généthon au HGMS : *« Printemps 92, le succès commence à devenir évident avec la construction de la banque de MégaYac... puis à la réunion du CSH de mai 92, les résultats font l' « effet d'une bombe »... Certes, le groupe américain de David Page présentait une carte analogue pour le chromosome Y. Mais aucun des gros projets de cartographie de chromosomes menés dans divers centres du DOE et du NIH n'en était arrivé à ce stade, surtout pas le programme spécifique sur le 21 coordonné en principe par le Lawrence Berkeley Genome Center, anciennement dirigé par Charles Cantor. Signe de ce choc, la très officielle gazette Human Genome News, publiée conjointement par le DOE et le NIH, donne un compte rendu qui décrit en détail la carte physique du chromosome Y mais omet complètement celle du 21, mentionnant simplement la banque spécifique... Le festival n'étant pas terminé avec la publication dans Cell en septembre du premier article de Daniel Cohen décrivant son entreprise de cartographie générale du génome... »* (cf réf 161 déjà citée).

Sur le plan de la concurrence avec les équipes notamment américaines, la principale était sur le programme Genexpress avec une nouvelle publication de Craig Venter et de son équipe en février 1992 décrivant l'identification d'un peu plus de 2 000 nouveaux gènes du cerveau chez l'homme, augmentant à nouveau la pression sur ce programme. L'étude portait sur la

séquence partielle de 4 banques de cDNA non normalisées du cerveau, avec ou sans élimination des transcrits ribosomiques et mitochondriaux par un pre-screening sur filtre, confirmant que la plupart des ARN messagers dans cet organe sont des transcrits rares, dont la cartographie sur le génome était en cours de réalisation²⁸⁸.

Généthon en vitesse de croisière

Rapport d'activité au 1er juin 1992, et 2ème CS le 19 octobre 1992

Une actualisation du rapport d'activité 1991 était donnée en juin 1992¹⁷⁸, et un CS convoqué pour octobre²⁸⁹.

Daniel Cohen rappelait que le projet de carte physique visait à une étude du génome entier, et que l'objectif était une carte de contigs de YACs d'une taille moyenne de 5 Mb couvrant 90 % du génome pour la fin de 1993 par l'étude de 30 000 YACs de la banque en cours de développement au CEPH ayant des inserts d'une taille moyenne de 1,2 Mb.

La 1ère méthode de construction de la carte était basée sur les empreintes ou fingerprints du pattern de restriction des fragments d'ADN portant des séquences répétées humaines. La 2ème méthode était l'étude de séquences uniques ou STS) y compris les microsatellites du projet S de la carte génétique, et les produits d'amplification d'Alu PCR à partir de cosmides ou de YACs. Au total, 50 % du génome était couvert par des contigs de 5 Mb en moyenne. Simultanément la carte complète de la totalité du bras long du chromosome 21 était réalisée. Une des difficultés principales était d'estimer le taux de chimérisme des YACs et d'en tirer les conséquences pour différencier les homologies de séquence inter et intra chromosomiques. Une avancée précise du projet était donnée, avec un nombre moyen de 200 *Southern* blots par semaine, variant entre 50 et 450.

Dans le bilan de son groupe, Jean Weissenbach faisait part de la mise en routine d'une méthode de calcul (GM Lathrop et J-M Lalouel)²⁹⁰ pour dépister les erreurs de génotypage, par l'utilisation de l'algorithme du programme multipoint GMS de Mark Lathrop, et le renforcement de l'automatisation des procédures.

Sur les 29 263 phages M13 isolés, 23 361 (79,8%) séquences étaient disponibles, 6 500 avec

²⁸⁸ 19920213 : Sequence identification of 2,375 human brain genes. *Nature*,1992,355,632-634

²⁸⁹ 19921019-1, 19921019-2, 19921019-3 : Conseil scientifique de Généthon 1992 du 19 octobre 1992

²⁹⁰ Statistical methods for linkage analysis. In : Handbook of Statistics. Statistical Methods in Biological and Medical Sciences,1991,8,81-123

des amorces adéquates pour permettre leur amplification, mais seulement 5 357 testés et 4 616 amplifiés avec succès (86,1%). 3 331 (62,1%) avaient au moins 3 allèles, 2 358 étaient assignés sur un chromosome, 2 003 génotypés sur les 8 familles du CEPH, 1 114 positionnés en bi-point, et 814 en multi-point (voir figure X). Autant que les chiffres bruts, les pourcentages de succès respectifs de chacune des étapes sont intéressants à considérer.

Les développements à court terme comprenaient le comblement des « trous » sur la carte surtout pour les régions centrales (centromères) et aux extrémités des chromosomes (télomères), la constitution de nouvelles banques d'ADN avec des motifs non plus de di-nucléotides, mais de tri et tétra-nucléotides, l'utilisation de la fluorescence, et enfin l'optimisation des réactions d'amplification par PCR selon la méthode multiplex de Church.

Plus de 80 collaborations avec des équipes extérieures dans l'établissement d'une carte physique et / ou génétique d'une région chromosomique, dont 43 pour la localisation ou l'identification de gènes de maladies héréditaires étaient répertoriées.

Charles Auffray détaillait le travail de son équipe, avec 5 886 séquences à partir de 10 182 séquences sur 6 séquenceurs ABI 373A, dont 2 336 nouvelles provenant de 4 271 clones d'une banque de cDNA de lymphocytes T, et plus de 2 000 d'une banque de cellules musculaires. 2 336 de la 1ère banque étaient des nouvelles séquences provenant de 1 529 clones uniques. La moyenne de taille des inserts était estimée à 1,6 Kb (0,2 à 7,2 kb). La présence de séquences correspondant à *E. coli*, *L. lactis* et *S. cerevisiae* était soulignée suggérant une contamination de la lignée des lymphocytes T ou lors de l'isolement des cDNA, de même que celle de séquences non désirées (absence d'insert, séquences poly A ou répétées, séquences correspondant à des RNA ribosomiques ou mitochondriaux), mais sans en donner un chiffre précis ou le pourcentage. Les séquences étaient soumises à l'EMBL, et de façon très symbolique déposées solennellement le 28 octobre à l'UNESCO, pour un accès libre et immédiat pour l'ensemble de la communauté scientifique²⁹¹. Dans une correspondance à *Nature*²⁹² en janvier 1992 au décours de différents meetings, Charles Auffray avait déjà discuté de son intention de placer sous la protection de l'UNESCO les séquences partielles de cDNA pour en assurer leur libre accès à tous, et contre-balancer les tentatives surtout aux USA de prises de brevets.

²⁹¹ 19921028-4 : Pour une libre circulation de l'information sur le génome humain

²⁹² 19920123 : DNA sequences. *Nature*, 1992, 355, 292,

En juin Daniel Cohen et son équipe détaillaient leur technique pour obtenir une carte physique du chromosome 21 dans la revue *Nat Genet*²⁹³, et en octobre dans la revue *Nature*²⁹⁴ le résultat de ce travail en utilisant 198 STS spécifiques de ce chromosome, et à partir de ces sondes en isolant 810 clones de la banque des YACs du CEPH. Des inserts en moyenne de 600 kb permettaient de couvrir l'ensemble du bras long du chromosome 21 avec un intervalle moyen de 220 kb, malgré un chimérisme des clones estimé à 40 %. Faisait suite dans le numéro de *Cell* du 18 septembre 1992²⁹⁵, une carte de l'ensemble du génome humain par la même technique d'empreintes de chromosomes artificiels de levure. La presse grand public en faisait largement l'écho, comme *France-Soir* du vendredi 18 septembre 1992 avec pour titre en Une²⁹⁶ : « Une découverte qui fera gagner 5 ans aux chercheurs : Maladies génétiques : l'exploit français : Cette première mondiale a été réalisée par le professeur Daniel Cohen, de l'hôpital Saint-Louis, avec le laboratoire Généthon financé par le Téléthon. Les mauvais gènes pourront être démasqués, et les affections (comme le diabète) traitées dès les premiers symptômes »; *Le Figaro* du même jour²⁹⁷ : « Génétique : un pas essentiel dans le décryptage de l'hérédité franchi par des chercheurs français »; *Le Quotidien du Médecin*, toujours du même jour²⁹⁸ : « Médecine : un mystère se lève sur le génome » ; *Le Monde* du lendemain²⁹⁹ : « Découverte génétique : une spectaculaire avancée française dans le décryptage de l'identité humaine », ainsi que *Le Parisien*³⁰⁰ : « La carte d'identité génétique se précise : une première mondiale vient d'être réalisée à Paris. Elle permet de connaître un peu mieux nos gènes. Et d'envisager de mieux cerner les maladies génétiques », et le journal *La Vie* quelques jours plus tard³⁰¹ avait pour titre : « La victoire du Téléthon ».

Dans la foulée, Jean Weissenbach et son équipe publiaient la première carte génétique de 2ème génération formée de 814 microsatellites hautement polymorphes à la différence de la

²⁹³ 19920600 : Isolation of chromosome 21-specific yeast artificial chromosomes from a total human genome library. *Nat Genet*,1992,3,222-225

²⁹⁴ 19921001-1 : Continuum of overlapping clones spanning the entire human chromosome 21q. *Nature*,1992,359,380-387

²⁹⁵ 19920918 : Mapping the whole human genome by fingerprinting yeast artificial chromosomes. *Cell*,1992,70,1059-1067; et réf 62 déjà citée : Premier lever d'une carte physique du génome humain. *Med Sci (Paris)*,1992,8,881-882

²⁹⁶ 19920918-1 : Maladies génétiques : l'exploit français. *France soir*, vendredi 18 septembre 1992

²⁹⁷ 19920918-2 : Génétique : Un pas essentiel dans le décryptage de l'hérédité franchi par des chercheurs français. *Le Figaro*, vendredi 18 septembre 1992

²⁹⁸ 19920918-3 : Médecine : un mystère se lève sur le génome. *Le Quotidien du Médecin*, vendredi 18 septembre 1992

²⁹⁹ 19920919-1 : Découverte génétique : une spectaculaire avancée française dans le décryptage de l'identité humaine. *Le Monde*, samedi 19 septembre 1992

³⁰⁰ 19920919-2 : La carte d'identité génétique se précise. *Le Parisien*, samedi 19 septembre 1992

³⁰¹ 19920924 : En vedette : la victoire du Téléthon. *La Vie*, N° 2456 du 24 septembre 1992

carte antérieure formée de RFLP essentiellement bi-alléliques d'Helen Donis-Keller (cf réf 122) dans *Nature*³⁰². Paradoxalement cet article était refusé par la revue *Science* dans le numéro spécial annuel sur le génome à paraître début octobre, sans motif réel hormis l'avis négatif d'un référé, et surtout la publication en même lieu et place, présentée dans un éditorial³⁰³ par Barbara Jasny coéditrice de la revue, avec des commentaires de Christine Farr et Peter Goodfellow³⁰⁴ d'une autre carte génétique formée de 1 600 marqueurs principalement bi-alléliques et de 339 marqueurs microsatellites, résultat d'une collaboration entre le CEPH et le NIH³⁰⁵. Barbara Jasny et Jean Weissenbach s'étaient parlés au téléphone. Pour excuser son refus de publication elle avait ajouté : « *Cela me fait mal de rejeter un aussi bon travail* »³⁰⁶, à quoi celui-ci très étonné lui avait répondu : « *moi aussi* ».

Mais le mot de la fin devait revenir à Howard Cann du CEPH, un des co-auteurs de la carte de *Science* : « *Début octobre, nous disposions de la carte NIH / CEPH, et puis fin octobre la carte Généthon. Et donc on a jeté la carte NIH / CEPH* ».

Et effectivement en octobre 1992, en parallèle de la publication des 814 microsatellites dans *Nature*, Généthon éditait son "Généthon Microsatellite Map Catalogue"³⁰⁷. Ce catalogue commençait par une photo de l'équipe dans la fameuse salle des MARKs et présentait toutes les informations utiles à la manipulation des marqueurs : nom des marqueurs, nom des locus, position relative sur les chromosomes, séquence des amorces de PCR sur chacun des brins d'ADN de part et d'autre du microsatellite, caractéristiques du produit de l'amplification (nombre d'allèles observés, tailles, taux d'hétérozygotie). Ce catalogue sera un des indispensables de tout laboratoire de génétique humaine. Cette carte et ses versions ultérieures en 1994 et 1996 seront longtemps les articles scientifiques les plus cités en biologie, faisant aussi de son principal auteur un des scientifiques rapidement les plus cités³⁰⁸, et pour longtemps (réf à mettre).

Par ailleurs, sur le plan purement technique, comme souligné par Bertrand Jordan dans *Med Sci (Paris)* de décembre³⁰⁹ à propos du besoin d'intégration des différentes cartes : « *La comparaison... entre la récente carte génétique NIH / CEPH combinant les données de très nombreux laboratoires et la carte de microsatellites présentée par le groupe de Jean*

³⁰² 19921029 : A second-generation linkage map of the human genome. *Nature*,1992,359,794-801

³⁰³ 19921002-3 : Genome Delight. *Science*,1992,258,11

³⁰⁴ 19921002-4 : Hidden Messages in Genetic Maps. *Science*,1992,258,49

³⁰⁵ 19921002-5 : A comprehensive genetic linkage map of the human genome. NIH/CEPH Collaborative Mapping Group. *Science*,1992,258,67-86; cf réf 47 déjà citée

³⁰⁶ "It hurts me to turn down such good work"

³⁰⁷ The Généthon microsatellite map catalogue, 1992, publié sous forme de supplément

³⁰⁸ Robert Manaranche, CR de la réunion du Directoire de l'AFM du 7 avril 1995, p 10-11

³⁰⁹ 19921200-4 : Des cartes en voie d'intégration ? *Med Sci (Paris)*,1992,8,1100-1101

Weissenbach est instructive. La longueur totale de la première, 4 910 centimorgans (au lieu des 3 300 anciennement admis, et des 3 800 à 4 000 qui paraissent maintenant les plus vraisemblables), est presque certainement due à un nombre non négligeable d'erreurs. La carte microsatellite, beaucoup plus cohérente, présente, elle, un léger déficit (3 576 centimorgans) en raison de l'absence de marqueurs télomériques, mais est vraisemblablement plus fiable et certainement plus utile en raison de la haute informativité des marqueurs sur lesquels elle repose ».

Dans une brève de *Nature*³¹⁰, Peter Goodfellow rapprochant les 2 cartes soulignait que le programme génome humain : « avait pris un élan irrésistible ». Rappelant l'historique des cartes du génome, et leur importance en médecine et biologie, résumant brièvement le travail fait par Jean Weissenbach et son équipe à Généthon, il répondait par avance : « que ce n'était pas la dernière carte du génome humain, mais la première d'une série avec des suites prévisibles pour les cartes physique comme génétique chaque année jusqu'à fin de 1995, pour aboutir au séquençage dès 1996 de 10 Mb et de tout le génome humain en 1999 ». Une prédiction qui s'est avérée assez proche de la réalité.

Dans une mini review de *Hum Mol Genet* de décembre 1992 au titre en français (ce qui est plutôt rare dans une revue anglaise), John Todd annonçait que : « La carte des microsatellites est arrivée »³¹¹... quelques semaines après la sortie du Beaujolais nouveau, comme le nota Jean Weissenbach.

Les résultats étaient également présentés au meeting Human Genome 92 opportunément tenu cette année à Nice du 14 au 17 octobre 1992, respectivement par Jean Weissenbach : « Une carte génétique de deuxième génération », Daniel Cohen : « Accélération de la carte physique du génome humain », et Charles Auffray : « Le programme Genexpress de cDNA : Vers un inventaire du répertoire des séquences humaines transcrites »³¹². Dans *Med Sci (Paris)*, chacun publiait pour la communauté scientifique française les résultats obtenus par son équipe : « La carte génétique de l'homme enfin sur orbite... de microsatellites »³¹³ par Jean

³¹⁰ 19921029-1 : Variation is now the theme. *Nature*,1992,359,777

³¹¹ 19921200-3 : La carte des microsatellites est arrivée. *Hum Mol Genet*,1992,1,663-666

³¹² 19921014 : Human Genome 92. Meeting de Nice du 14 au 17 octobre 1992, abstracts. *Science*,1992,257,13-16 : The second generation of human linkage maps : The Genethon linkage mapping project ; Accelerated physical map of the human genome; The Genexpress cDNA Program : Towards an inventory of the repertoire of transcribed human sequences

³¹³ 19930100-1 : La carte génétique de l'homme enfin sur orbite... de microsatellites. *Med Sci (Paris)*,1993,9,84-85

Weissenbach; « *Premier lever d'une carte physique du génome humain* »³¹⁴ par Daniel Cohen, et quelques mois plus tôt une présentation du programme Généthon : « *Généthon au service de la communauté scientifique* »³¹⁵ par Charles Auffray. Peu d'américains étaient présents à ce meeting, à l'exception cependant d'Eric Lander du Whitehead Institute / MIT, avec lequel Daniel Cohen et Jean Weissenbach débiteront une collaboration qui sera très productive, pour d'une part enrichir la carte du CEPH, et d'autre part positionner 10 000 STS sur les YACs pour compléter les 1 000 disponibles à l'époque¹⁸¹. Lennart Philipson de l'European Molecular Biological Laboratory (EMBL) reprenait ces informations et soulignait les progrès spectaculaires de la cartographie réalisée à Généthon et au CEPH amenant à une réorientation des projets sur le génome³¹⁶.

Se faisaient largement l'écho de ce meeting, la revue *Nature* en octobre sous le titre : « *En avant pour la cartographie* »³¹⁷, et le journal *Le Monde*³¹⁸ : « *Après les succès français dans le décryptage du génome humain, les américains s'interrogent sur leur stratégie de recherche en génétique moléculaire* ». De nouveau la presse reprenait ces résultats en décembre soulignant que : « *Le projet de génome américain fait à la française, car après tout la taille compte* » d'après *Nature*³¹⁹, et souhaitant que : « *le NIH adopte la nouvelle stratégie de cartographie des gènes* » d'après *Science*³²⁰, car : « *Pendant plusieurs années, le Projet Génome Humain aux USA a suivi une approche morcelée de la cartographie du génome, le divisant par chromosome, par exemple le chromosome 5 pour un groupe, le 21 pour un autre. Maintenant une telle balkanisation stricte laisse place à une approche plus globale. Deux centres financés par le NIH, celui de Jeffrey Murray de l'université d'Iowa et celui d'Eric Lander du Whitehead Institute et du MIT s'engagent dans des projets à dresser la carte du génome entier d'un seul coup. Cette approche chromosome par chromosome était scientifiquement et politiquement séduisante, fournissant une façon de partager le travail et les crédits. Mais le succès étonnant de Daniel Cohen au Centre d'Etude du Polymorphisme Humain (CEPH) à Paris plus tôt dans l'année dans la création de clones géants qui recouvrent le génome humain en entier a incité à une révision considérable de cette stratégie... Les composants de la carte du génome humain seront les mégaclasses (YACs) de*

³¹⁴ Cf réf 62 déjà citée

³¹⁵ 19920300-1 : Généthon au service de la communauté scientifique. *Med Sci (Paris)*,1992,8,R11

³¹⁶ 19921200-7 : Genome projects revisited. *TIBTECH*,1992,10,411-412

³¹⁷ 19921001 : Mapping the way ahead. *Nature*,1992,359,367-368

³¹⁸ 19921018 : Après les succès français dans le décryptage du génome humain, les Américains s'interrogent sur leur stratégie de recherche en génétique moléculaire. *Le Monde*,1992,10,18

³¹⁹ 19921203 : US genome project does it the french way, conceding that sizes matter after all. *Nature*,1992,360,401

³²⁰ 19921204 : NIH takes new tack on gene mapping. *Science*,1992,258,1573

Cohen... Lander et ses collègues, qui incluent Cohen, vont aligner les YACs par un nouveau type de marqueur appelé STS qui peut être facilement détecté par PCR »³²¹. Et citant un chercheur américain renommé : « comme le montre le succès de Cohen : L'approche américaine n'a jamais eu aucun sens. D'autres, cependant ne sont pas absolument d'accord ». L'Express détaillait l'histoire « du super labo du Téléthon »³²² : « Financée grâce aux dons des téléspectateurs, l'usine du Généthon devrait permettre, d'ici à la fin de l'année, de dresser la carte des chromosomes qui conditionnent la vie humaine. Un formidable bond en avant pour localiser les gènes responsables de 40 affections neuromusculaires et 3 000 autres maladies génétiques. Un projet qui doit tout à un simple citoyen. Et que même les Américains nous envient ».

En introduction du CS du 19 octobre 1992, Jean Weissenbach faisait un état des lieux général du travail fait et en cours à Généthon : « Cela fait maintenant 2 ans que Généthon a commencé. Il doit toujours être gardé à l'esprit que le but de ce projet est d'accélérer la recherche sur les maladies génétiques. L'AFM a pensé que la meilleure façon d'atteindre ce but était d'abord de promouvoir et de soutenir l'établissement d'une solide infrastructure dans la recherche en génomique. Cette infrastructure consiste en la construction des cartes physique et génétique du génome humain, et dans l'inventaire des séquences exprimées. Pour être entièrement et immédiatement efficaces, ces outils doivent être rendus disponibles à la communauté scientifique aussitôt que les données ont été validées. Les premiers résultats viennent d'être publiés ou sont sous presse. 2 236 séquences de cDNA, et celles de 800 microsatellites ont été soumises à la banque de données EMBL. Les données de STS ont été soumises à GDB et celles de génotypage des 800 nouveaux marqueurs seront incluses dans la prochaine base de données du CEPH (version 6). Généthon a atteint maintenant sa vitesse de croisière, mais devra s'adapter dans les prochaines années à la nouvelle situation qu'il a aidé à créer dans le Projet Génome Humain »³²³.

Pour les membres du CS, David Cox, Antoine Danchin, Josué Feingold, Jurg Ott, Guy Rouleau, Edwin Southerm et John Sulston et en conclusion : « L'an passée Généthon s'est placé au premier rang dans la recherche sur le génome humain. Ses forces ont plusieurs origines :

- l'engagement des financeurs au soutien de l'excellence dans la recherche fondamentale au maintien non seulement le programme scientifique et ses besoins physiques, mais aussi le

³²¹ 19921002 : French Genome Project on Track at Last. *Science*,1992,258,29

³²² 19921203-1 : Le superlabo du Téléthon. *L'Express* du 3 décembre 1992

³²³ 19921019-1, -2, -3 : Conseil scientifique de Généthon 1992 du 19 octobre 1992

moral et l'engagement de personnel à tous les niveaux.

· le personnel scientifique senior est de qualité remarquable et fournit une direction et une gestion de haut niveau.

· la combinaison dans un même groupe de quatre thèmes, la cartographie génétique, la cartographie physique, l'analyse des cDNA, et des études de maladie génétiques à ce niveau est unique à Généthon et fortifie ce travail.

· la mise en œuvre à grande échelle de méthodes automatisées et robotisées est sans parallèle ailleurs, et a donné une avance à Généthon.

Nous félicitons les fondateurs de Généthon, comme le montre leur évident succès »³²⁴.

Les 23 et 24 octobre, Daniel Cohen et Jean Weissenbach participaient à un séminaire sur les cartes intégrées organisé par Jean Frézal avec le soutien du GREG à Gif-sur-Yvette³²⁵, qui regroupait une trentaine de scientifiques européens appartenant au domaine de la génétique moléculaire humaine (ou murine), et à celui de la bio-informatique et des banques de données avec pour thème : comment aller vers des cartes intégrées ? Tous concluaient à son intérêt et au besoin d'homogénéisation des données, préalable à toute intégration des cartes. C'est-à-dire de mettre ensemble les résultats obtenus par différents groupes pour une même carte, à fortiori ceux obtenus par des méthodes différentes, par exemple pour les contigs de YAC, les cartes cytogénétiques et des hybrides d'irradiation, les points de translocation. Cette exigence était d'autant plus impérieuse, comme le soulignaient les participants que le flux de données s'accélérait de façon précipitée. « *La création probable de l'EBI (European Bioinformatics Institute, proposé par l'EMBL et, semble-t-il, sur le point d'être approuvé par la CEE) pourrait être l'occasion de concrétiser ces projets et de passer à la vitesse supérieure* » (cf réf ci-dessus).

La réussite d'un pari d'après Bertrand Jordan (1992)

En décembre 1992 dans sa série de chroniques de *Med Sci (Paris)* (cf réf 153 déjà citée), Bertrand Jordan écrivait avec pour sous-titre du premier paragraphe : « *Un coup d'éclat* » : « *Lors du déjà traditionnel colloque de Cold Spring Harbor, à la fin du printemps de cette année, et plus récemment à Nice, au congrès Human Genome et pour la première fois*

³²⁴ 19921130 : Courrier de Bernard Barataud à Claude Paoletti (CNRS) avec : a report of the scientific council visit to Généthon on the 19 october 1992

³²⁵ 19921200-4 : Des cartes en voie d'intégration. *Med Sci (Paris)*, 1992, 8, 1100-1101

hors des Etats-Unis, plusieurs annonces spectaculaires ont mis en relief les travaux réalisés à Généthon. Le palmarès est éloquent... Il s'agit là d'avancées de grande envergure, propulsant soudain notre pays à un rang plus glorieux que celui de lointain troisième auquel il semblait installé, et soulignant l'apport des structures et de personnalités très atypiques ».

En reprenant les titres de chacun des paragraphes de l'article : *« un grand scepticisme (qui) régnait pourtant lorsque le projet commença à s'ébruiter..., puis un premier frémissement..., une mise sur orbite..., un changement d'ambiance (dès 1992)..., un coup médiatique avec notamment la publication de Daniel Cohen dans Cell (cf réf 276 déjà citée), mais aussi dans Nature (cf réf 275 déjà citée), et celle de Jean Weissenbach dans Nature (cf réf 283 déjà citée), Bertand Jordan donnait son avis sur : « les raisons d'un succès : ... il faut savoir, à certaines phases, changer d'échelle et de méthode de travail. La carte physique génome entier sera obtenue grâce à une infrastructure technique et un environnement informatique qui n'existent, à ma connaissance, dans aucun autre laboratoire de biologie au monde. Et l'organisation très rigoureuse, quasiment industrielle, qui a été mise en place pour cette entreprise lui était indispensable. La dimension, absolument fondamentale pour la carte physique jouait un rôle moins essentiel pour les deux autres projets Généthon. La production de microsattellites aurait pu continuer selon le mode artisanal qui avait été celui de Jean Weissenbach au départ; elle aurait peut-être été aussi efficace en termes de rapport financement / résultats. Mais elle n'aurait pas alors abouti au coup d'éclat d'une carte complète fondée exclusivement sur des marqueurs de haute qualité, incontestablement supérieure à la carte « NIH-CEPH » publiée quelques semaines auparavant (cf réf 286 déjà citée). Quant au séquençage de clones d'ADN mené par Charles Auffray, il aurait sans doute pu, lui aussi, être effectué à plus petite échelle sans perte flagrante d'efficacité. Mais dans le contexte du moment, marqué par l'hégémonie apparente du groupe de Craig Venter et l'affaire des brevets, il était important de manifester la présence d'autres équipes sur le front des ADNc. Au total, la dimension, strictement indispensable pour le premier projet, a renforcé l'impact des deux autres, tout en permettant probablement des économies d'échelle non négligeables .*

Ce coup d'accélérateur brutal n'était concevable que dans le cadre très particulier de l'AFM et du CEPH, cofondateurs de Généthon (qui, tout comme eux, est une association loi de 1901). Le profil psychologique de leurs responsables respectifs a été déterminant. Leur mérite est d'avoir osé prendre de très gros risques, d'avoir cru à ce projet au point d'y jouer la crédibilité de leurs organisations respectives. Une fois décidé ce pari, qu'aucun comité

d'experts (par nature prudent et conservateur) n'aurait tenté, la structure totalement privée a permis l'engagement très rapide des travaux, l'achat du matériel, le recrutement du personnel... le tout dans un délai de quelques mois... il faut bien voir que les risques encourus, dans le cas du Généthon, étaient à la hauteur des moyens engagés ... alors qu'ils sont bien minimes dans le secteur institutionnel. Quoi qu'il en soit, la percée opérée va avoir de nombreuses conséquences, parmi lesquelles, on peut l'espérer, une évolution des mentalités, qui n'a que trop tardé ».

Généthon selon l'AFM, et vu de l'extérieur

A la séance plénière du CS de l'AFM³²⁶, les 9 et 10 janvier 1993, Jean-Louis Mandel, président du CS de Généthon faisait le bilan de l'année écoulée. Sur le plan scientifique, il insistait : *« sur l'impact des développements de Généthon sur les recherches des labos qui étudient les maladies non-neuromusculaires. La carte génétique publiée est utilisée par de nombreux labos, qui utilisent aussi les infos qui sortent au fur et à mesure, ce qui change complètement la rapidité de localisation des gènes. Pour la carte physique, l'impact se fera sentir en 93, mais la librairie des YAC du CEPH a déjà beaucoup été utilisée pour la cartographie et l'identification de nombreux gènes. La mise à disposition des contigs de YAC va aussi être très importante. L'étape de l'identification est cependant le plus souvent très longue. La méthode des gènes candidats accélère le processus. Pour le programme cDNA, il notait qu'il ne sera efficace que si ces cDNA séquencés sont placés sur la carte physique ».*

Sur le plan politique, il ajoutait qu'à son avis : *« il est illusoire d'attendre de l'Inserm ou de petites associations qu'elles prennent le relais de ce qu'a fait l'AFM jusqu'à présent ».*

Bernard Barataud rappelait la volonté de l'AFM dès fin 1993, conformément à ses engagements dès l'origine du projet Généthon, de : *« se dégage(r) des projets longs et coûteux qu'elle soutient actuellement pour retrouver une disponibilité et la possibilité d'investir sur des projets d'urgence. Dans cette optique, le CA a décidé de mettre un terme à l'opération Généthon après 3 ans d'activités comme cela avait été prévu primitivement. Les 140 chercheurs de Généthon... arrivent au terme de leur engagement... Les programmes 'carte physique' et 'carte génétique' s'achèveront courant 93, seul se poursuivra le programme cDNA ».*

³²⁶ Cf réf 135 déjà citée : 199300901 : Séance plénière du CS de l'AFM du 9-10 janvier 1993, p 16-17, et p 2

En pratique, le travail de la carte génétique se poursuivra à Généthon jusqu'à fin 1995, avec la publication de nouvelles versions de la carte génétique en 1994 et 1996, comme l'avait prédit Peter Goodfellow (cf réf 291), et la réalisation d'une nouvelle carte, celle des hybrides d'irradiation. Le principe de cette dernière est de positionner des marqueurs qui n'ont pas besoin d'être polymorphes (puisque leur localisation ne repose pas sur l'étude de leur transmission entre les générations) dans une collection d'hybrides somatiques rongeurs / homme contenant chacun un fragment d'ADN humain³²⁷.

Christine Petit discutait³²⁸, dans la volonté maintes fois exprimée de l'AFM de cesser de saupoudrer la recherche française, et de s'efforcer de résorber les goulots d'étranglement, et de "mettre le paquet" sur un certain nombre de points particuliers : « *Le point de départ de l'étude qui nous a été demandée, est la constatation qu'après un nombre de succès très importants enregistrés à Généthon et une progression assez sensible dans la localisation des gènes responsables dans les maladies héréditaires, on se heurte à un déficit très important en ce qui concerne le clonage des gènes.*

Nous avons donc réfléchi à la façon dont on pourrait combler ce fossé (ou) : Comment franchir l'étape entre la localisation du gène et le gène lui-même, ceci partant de la constatation suivante que très peu de gènes ont été clonés (moins d'une vingtaine) pour tous lesquels à l'exception d'un seul, le clonage s'appuyait sur des réarrangements chromosomiques, des délétions terminales ou interstitielles (...) Généthon peut aider les laboratoires de plusieurs façons : en faisant une partie du screening, en formant du personnel, en permettant l'accès direct à l'information.

Par ailleurs, trois types de techniques seraient intéressants à développer : le FISH (fluorescent in situ hybridization), les zoo blots (ce qui suppose isoler un grand nombre de sondes, travail fastidieux), le séquençage de quelques kilobases à côté des îlots CpG pour repérer par informatique les exons ou les promoteurs, l'hybridation directe des YACs par les banques de cDNA ». Jean-Louis Mandel faisait remarquer que : « s'il y avait un développement de certaines technologies à impulser, mais pas forcément à Généthon, cela peut se faire dans d'autres laboratoires où l'on pourrait ensuite aller apprendre la technique ».

³²⁷ 19940500 : A method for constructing radiation hybrid maps of whole genomes. *Nat Genet*, 1994, 1, 22-28

³²⁸ cf réf 108, p 33

En février la revue *Nature* rapportait la décision de l'AFM de voir Généthon passer à la thérapie génique conformément à ses engagements plusieurs fois répétés³²⁹. « *L'après-Généthon* » était clairement exprimé, et surtout le besoin de nouveaux financements pour rester dans la course, y compris face à la prise de brevets sur les gènes, une des préoccupations du moment³³⁰.

Dans deux brefs articles, l'un de *Nat Genet* de mars 1993 et l'autre de *Genomics*, Charles Auffray faisait le compte rendu d'un symposium sous l'égide de la Communauté Européenne tenu en octobre à Paris avec pour thème : « *Les stratégies dans les programmes de cDNA* »^{331,332}. C'était l'occasion d'un bilan du travail des équipes du monde entier sur les cDNA, des stratégies de séquençage utilisées, de la nature des tissus et des organismes étudiés, pour faciliter l'isolement des gènes, et leur positionnement sur le génome.

Douche froide sur les YACs de la carte physique, et les cDNA de Genexpress (mars 1993)

Le Projet Génome Humain était quant même et d'abord un programme américain. Cela allait être rappelé par un journaliste de *Science* le 19 mars 1993 dans une attaque dans le style d'un épisode du film « *Règlements de comptes à OK Corral* », le célèbre western de John Sturges³³³. La revue publiait un article soulignant d'une part les difficultés d'utilisation de la banque des méga YACs du CEPH avec ses inserts de grande taille, mais aussi beaucoup de chimères sous le titre humoristique : « *Le raccourci du génome mène à des problèmes* », et dans un sous titre plus explicite : « *Avec le développement d'un système de clonage de fragments d'ADN humain de grande taille, les rêves des cartographieurs de gènes ont semblé vrais, mais cela a aussi apporté quelques cauchemars* ». Il était rappelé que : « *dès l'origine des YACs, quelques limitations étaient claires, Olson (son inventeur) avait prévu qu'environ 10 % des clones consisteraient en fragments d'ADN de parties différentes du génome. Comme les chercheurs l'ont découvert un tel chimérisme peut atteindre 20 %, 30 %, ou plus des YACs. Dans une note de bas de page très discutée dans l'article rapportant la carte du chromosome Y publié l'année dernière (Science du 2 octobre 1992, p 60), David Page du*

³²⁹ 19930225 : French move past Généthon to gene-therapy research. *Nature*, 1993, 361, 671

³³⁰ 19930317-1 : L'après-Généthon: pour que la France garde son avance, les budgets doivent changer d'échelle. *Le Quotidien du Médecin*, 1993, 5149, 33

³³¹ 19930301 : Finding new genes faster than ever. *Nat Genet*, 1993, 3, 189-191; réf 176 déjà citée

³³² 19930817 : Strategies in cDNA programs. *Genomics*, 1993, 2, 530-532

³³³ Règlements de comptes à OK corral

Whitehead Institute a précisé que le chimérisme avait atteint 59 % de ses YACs (CEPH ?) »^{334,335}.

Et dans le même numéro de *Science*, une brève concernant des séquences du programme Genexpress³³⁶, dont 2 000 d'entre elles avaient été données solennellement à l'UNESCO le 28 octobre³³⁷ provenant en particulier d'une banque commerciale de cDNA de lymphocytes T appelée CCRF, soulignait que : « *Les analyses informatiques par deux groupes indépendants dont une rapportée dans une lettre publiée dans le même numéro*³³⁸, a révélé que plus de la moitié des séquences de Généthon et peut être jusqu'à 85 % semblaient être celles de la levure et de plusieurs bactéries non identifiées ».

Ce chiffre de 85 % était celui d'un bio informaticien Chris Fields de TIGR (The Institute for Genomic Research)³³⁹ dans une conférence tenue à Santa Fe, et dans un article publié 5 mois plus tard, en août³⁴⁰, rapportant un nouveau test statistique analysant la composition en hexamères de l'ADN qui serait caractéristique de l'espèce d'origine, permettant une remarque humoristique et un commentaire acerbe au passage de la revue *Science* que : « *Généthon avait transmis à l'UNESCO une infection à levure* ». L'autre groupe de l'European Molecular Biology Laboratory (EMBL) dans sa lettre (cf réf 334 déjà citée) rapportait l'analyse par l'utilisation du logiciel BLASTX et la comparaison avec la base de données SWISS-PROT de 3 013 séquences du programme Genexpress et de 1 875 du United Kingdom / Molecular Research Council Human Genome Mapping Project. Pour leurs auteurs, 10 % des séquences de Genexpress étaient d'origine procaryotique et 7 % supplémentaires d'origine eucaryotique, mais non humaine, et ce serait le cas de 20% des séquences dans le projet de Grande-Bretagne. Le risque de contamination à la fois des banques de cDNA et de données sera rediscuté dans un courrier en 1995 dans *Am J Hum Genet*³⁴¹.

³³⁴ 19930319 : Genome shortcut leads to problems. *Science*,1993,259,1684-1686

³³⁵ 19931002 : The human Y chromosome : overlapping DNA clones spanning the euchromatic region. *Science*,1992,258,60-66. En fait, il ne s'agit pas d'une note de bas de page, mais de l'article lui-même (p 64) où les auteurs discutent de l'analyse de STS générés à partir des extrémités de 47 YACs couvrant le chromosome Y, dont 24 appartenaient bien à ce chromosome, 10 à d'autres chromosomes, et 13 étaient formées de séquences répétées pouvant correspondre à n'importe quel chromosome. D'où leur calcul d'un taux probable de chimérisme des YACs de 59 %

³³⁶ 19930319 : Genome databases worry about yeast (and other) infections. *Science*,1993,259,1685

³³⁷ 19921028-2 : Discours de Federico Mayor, Directeur général de l'Unesco à la séance solennelle de dépôt des transcrits de deux mille séquences génétiques

³³⁸ 19930319-1 : Contamination of cDNA Sequences in Databases. *Science*,1993,259,1677-1678

³³⁹ TIGR

³⁴⁰ 19930811 : A quality control algorithm for DNA sequencing projects. *Nucleic Acids Res*,1993,21,3829-3838

³⁴¹ 19951105 : Contamination of cDNA Libraries and Expressed-Sequence-Tags Databases. *Am J Hum*

Une conférence de presse était organisée le 5 avril contre : « *cette polémique oiseuse* », selon l'expression de Jean Dausset, qui rappelait : « *qu'une compétition fructueuse ne doit pas faire la place à de mauvais procès* », avec la participation outre de Jean Dausset, de Bernard Barataud, Pierre Tambourin, Daniel Cohen, Axel Kahn, Arnold Munnich, Charles Auffray, Jean Weissenbach, Jacques Beckmann, Pierre-Marie Sinet, et Bertrand Fontaine.

La presse française reprenait l'information comme *Le Monde*³⁴², *Le Quotidien du Médecin* et *Impact Médecin*³⁴³ : « *En réponse aux critiques de scientifiques américains, les chercheurs français en génétique moléculaire confirment la qualité des travaux réalisés au Généthon* »; « *Génome : chercheurs français et américains ripostent à l'attaque de Science* »; « *Génome humain : la guerre franco-américaine n'aura pas lieu* », *Science et Vie* dans un numéro de juin³⁴⁴ sous le titre « *Nouvelle querelle du Généthon : Le 19 mars dernier, un article de la revue Science met le feu aux poudres dans le monde de la génétique française : le Généthon et les chercheurs de renom qui y sont associés sont accusés de confondre Information scientifique et communication médiatique. Retour de flamme sur la carte de nos chromosomes* », et *La Recherche*³⁴⁵ : « *Généthon succès et déboires* ». Les 2 articles décrivaient longuement le travail réalisé, et les difficultés techniques de la carte physique des méga YACs avec des chimères et des instabilités des clones, le problème de la contamination des cDNA du projet Genexpress et de la difficulté par manque de techniques en particulier informatiques d'attribution précises de leur origine humaine ou autres.

Echappait à toute critique la carte génétique dont la 1^{ère} version (il en existera 3, respectivement en 1992, 1994, et 1996) avec ses 814 marqueurs microsatellites venait d'être publiée^{89,122}.

Plusieurs chercheurs américains de renom de différents « genome centers » apportaient leur soutien à Daniel Cohen, notamment Marie-Claire King de Berkeley, Jeffrey Gingrich du Laurence Berkeley Laboratory, et David Ward de Yale³⁴⁶. Dans une lettre adressée à

Genet,1995,57,1254-1255

³⁴² 19930407-1 : En réponse aux critiques de scientifiques américains, les chercheurs français en génétique moléculaire confirment la qualité des travaux réalisés au Généthon. *Le Monde*,1993,04,07

³⁴³ 19930407 : Génome : chercheurs français et américains ripostent à l'attaque de Science ». *Le Quotidien du Médecin*,1993,04,07, et « Génome humain : la guerre franco-américaine n'aura pas lieu ». *Impact Médecin*,1993,04,08

³⁴⁴ 19930601 : A propos d'un article de *Science et Vie* de Juin 1993 sur « La nouvelle querelle du Généthon »

³⁴⁵ 19930600-2 : Généthon succès et déboires. *La Recherche*,1993,24,660

³⁴⁶ 19930409 : Courrier de Denis Le Paslier à propos de la querelle de l'article d'Anderson dans *Science*, avec photocopies de lettres de soutien

*Science*³⁴⁷ publiée le 14 mai, Glen Evans du Human Genome Center du Salk Institute (San Diego) contestait les critiques qui lui étaient attribuées quant aux méga YACs du CEPH et au travail de Daniel Cohen, et affirmait au contraire : « *son admiration. L'ensemble CEPH / Généthon et en particulier Daniel Cohen, ont fait de grandes contributions à l'effort du projet international du génome, et ont favorisé un esprit de coopération internationale sincère en distribuant leurs réactifs librement aux scientifiques. A l'évidence la banque de "mégaYAC" produite par le CEPH / Généthon n'est pas la fin du projet de carte du génome humain. Comme tous les réactifs et matériels utilisés au laboratoire, il a quelques avantages et quelques inconvénients...* ».

Des chercheurs français apportaient de même leur soutien à Daniel Cohen, son équipe du CEPH et celle de Généthon, comme Jean-Louis Mandel de Strasbourg qui soulignait qu'il avait pu isoler le gène en cause dans l'X fragile et mettre en évidence un nouveau mécanisme génétique avec amplification d'un triplet grâce à la disponibilité de la banque de YACs fournis par le CEPH (comme son concurrent aux USA après avoir obtenu le principal YAC par des voies un peu 'détournées'). Il ajoutait que : « *la publication de ces cartes a entraîné un changement de politique scientifique du programme génome US favorisant un grand centre (Lander) aux dépens des 'Genomes Centers' qui avaient pour cible la cartographie d'un seul chromosome... Et que par ailleurs : les erreurs existent dans toutes les cartes publiées liées à la fois à l'abondance des données à traiter, et aux artefacts quelque fois non détectés des méthodologies utilisées* ».

Mais les résultats du CEPH et de Généthon avaient aussi agacé certains scientifiques français. Ils auraient même fait réfléchir le Sénat sur l'opportunité de financer le projet génome humain...³⁴⁸ (réf à prendre).

En réponse aux attaques de son programme Genexpress, Charles Auffray reconnaissait la présence, dans la banque de lymphocytes CCRF qu'il avait étudiée, de séquences indésirables de levures et de bactéries, qui étaient en cours d'étude et de quantification par hybridation moléculaire et analyse informatique. Il dédouanait la société américaine American Clontech fournisseur de cette banque, ainsi que les chercheurs : « *Une banque est toujours contaminée : 2 % en moyenne par l'ADN des bactéries ayant servi à amplifier le plasmide* ». Parallèlement Graham Cameron responsable de la base de données de l'EMBL à Heidelberg, et Rainer

³⁴⁷ 19930514 : "MegaYAC" Library. *Science*,1993,260,877

³⁴⁸ 19930700 : *Biofutur*,1993, juillet août,68 (Doc à retrouver, titre ?)

Fuchs remerciaient Genexpress de la qualité de sa collaboration, revenaient sur les procédures automatiques d'intégration des données dans la base de séquences nucléotidiques de l'EMBL, sans discuter des problèmes d'annotation, Généthon étant à l'époque (février 1993) le plus gros contributeur de séquences de cDNA pour leur centre³⁴⁹.

Pour y voir plus clair, Pierre Tambourin, directeur des SdV du CNRS, chargeait trois experts (H Werner Mewes du Max Planck Institut, André Goffeau de l'Université de Louvain, et Bernard Dujon de l'Institut Pasteur de Paris) d'évaluer les travaux de Genexpress³⁵⁰, et en particulier une éventuelle contamination. En comparant 3 111 séquences du projet Genexpress (dont 75 % provenant de la banque de lymphocytes suspectée être largement contaminée), avec les séquences pour la plupart non encore publiées des chromosomes II et XI de la levure (seul le chromosome III avait été publié à l'époque)³⁵¹, une homologie pouvant faire suspecter une contamination par la levure était identifiée pour 321 des séquences, soit 13,6 %, mais sans contamination avec des séquences provenant de la bactérie *E. coli*, donc assez loin des affirmations de l'article de *Science*, contredisant surtout les déductions statistiques de Chris Fields de TIGR.

Une commission qualifiée de « *Comité de pilotage de Genexpress* » sous la présidence de Bertrand Jordan (Marseille), avec Ghislaine Bouvier (CNRS), Anne Cambon-Thomsen (CNRS), Francis Galibert (CNRS), Jean-Louis Mandel (IGBMC, Strasbourg, et président du CS de Généthon), Marianne Minkowski (AFM), et Gilles Thomas (Institut Curie) était constituée, et auditionnait Charles Auffray et son équipe le 6 juillet³⁵². On peut noter l'absence dans ce comité d'un informaticien ou d'un bio-informaticien, dont plusieurs étaient pourtant disponibles par exemple Jean-Michel Claverie³⁵³ ou des membres de l'équipe informatique de Daniel Cohen, la querelle étant d'abord une discussion dans ce domaine de la bio-informatique.

Le comité constatant que : « *les méthodes informatiques sont arrivées à une limite en ce qui concerne l'attribution des EST isolés à des espèces particulières (homme, levures, bactéries),*

³⁴⁹ 19930405 : Courrier de Graham Cameron (EMBL) à Charles Auffray à propos de la contamination de la banque par une levure

³⁵⁰ 19930421 : Lettre de H Werner Mewes (Max Planck Institut) du 10 mai sur une éventuelle contamination de la banque de cDNA lymphocytaires étudiée à Genexpress par des séquences parasites, et réponse de Pierre Tambourin

³⁵¹ 19920507 : Ever-longer sequences in prospect. *Nature*, 1992, 357, 13; 19920507-1 : The complete DNA sequence of yeast chromosome III. *Nature*, 1992, 357, 38-46

³⁵² 19930706 : Comité de pilotage de Genexpress du 6 juillet 1993 par Gilles Thomas

³⁵³ Jean-Michel Claverie

et un niveau d'incertitude élevé en ce qui concerne la signification des homologies retrouvées pour les EST séquencées (essentiellement 3' non traduit), conseillait de diminuer le potentiel actuellement consacré à la génération de nouvelles EST pour se focaliser sur la caractérisation complète d'un certain nombre d'entre eux par le séquençage complet du cDNA correspondant avec prédiction de la protéine correspondante qui apporte une connaissance nouvelle, vraie, incontestable et par une localisation chromosomique précise du gène », regrettait : « la médiatisation à l'excès des résultats et la non prise de précautions », soulignait : « qu'il ne suffit pas d'avertir, par exemple, qu'il peut y avoir des contaminants, il faut dire combien. Il ne suffit pas d'éliminer ceux qui correspondent au chromosome III de levure, le seul connu à l'époque, il faut en indiquer le nombre de façon que, par péréquation, on puisse apprécier ce qui peut appartenir aux autres ». Par ailleurs, il ajoutait que : « l'informatique ne peut pas tout expliquer ni tout prévenir, il faut des expériences à caractère biologique » espérant : « le retour à une certaine sérénité pour expliquer différemment les analogies de séquences observées », recommandant : « de ne pas s'attarder à tenter de se justifier à propos de la banque de cDNA de lymphocytes et de sa contamination, de passer à autres choses, et de renforcer l'encadrement réparti sur 2 sites (Villejuif et Evry) par un chercheur senior à plein temps sur le site d'Evry ».

Ceci conduira Charles Auffray à démissionner de ses fonctions de directeur à Généthon, et de membre de la commission 23 du CNRS, pour consacrer plus de temps aux programmes scientifiques dont il avait la responsabilité³⁵⁴.

Et les choses en resteront paradoxalement là, sans publication officielle malgré la demande par exemple de Pierre Tambourin aux spécialistes de la levure de rendre publiques leurs conclusions³⁴⁹. L'équipe de Genexpress réanalysera la contamination de la banque commerciale de lymphocytes et estimera une origine fongique entre 5 et 14 %. Il était aussi décidé de n'attribuer une origine humaine qu'aux seules séquences identifiées (8,5 %) ou apparentées à des séquences connues (19 %)³⁵⁵.

Au même moment, Jean Weissenbach recevait une multitude de lettres de félicitations pour sa carte génétique, et de demandes d'information sur les marqueurs microsatellites non encore publiés de nombreuses équipes impliquées dans le monde entier dans le clonage positionnel

³⁵⁴ 19930805 : Suite de courriers de Francis Galibert (CNRS) à Bertrand Jordan à propos de l'expertise du programme Genexpress

³⁵⁵ 19931119 : Bilan C Bouchier à C Auffray Genexpress

de gènes de maladies³⁵⁶. Ceci conduira à dédier une personne à Généthon à plein temps pour y répondre.

Avec la carte des microsatellites, le délai de localisation d'un gène auparavant de 1 à 10 ans était ramené à quelques mois. D'où l'explosion outre des demandes de microsatellites de celle des localisations de gènes³⁵⁷. Le gène étant localisé dans un intervalle plus ou moins grand, il fallait encore à l'époque plus d'un an et souvent beaucoup plus pour l'identifier. D'où le besoin de densifier les cartes, de les intégrer, et de développer d'autres outils (carte des EST, des STS, des gènes, des hybrides d'irradiation) en attendant la phase de séquençage de l'ensemble du génome.

1993, une année de contraste et de transition

Retour de Daniel Cohen au CEPH

S'il partageait initialement son temps entre le CEPH et Généthon, à partir de fin 1992 Daniel Cohen était de moins en moins présent à Généthon, et à partir de 1993 n'y alla plus que de façon épisodique, puis cessa d'y venir. On retrouve de multiples raisons à cette séparation : les critiques du travail sur la carte physique, la volonté de l'AFM de mettre un terme à l'effort de cartographie au moment même où il demandait au contraire une augmentation du financement pour permettre aux français de rester dans la course du génome (cf réf 326 déjà citée), l'éloignement géographique du CEPH et de Généthon, le lancement de plusieurs collaborations aux Etats-Unis à la fois publiques et privées. Membre fondateur avec Eric Lander d'une société de biotechnologie Millennium Pharmaceuticals³⁵⁸ en 1993, le développement d'une collaboration sur le diabète et l'obésité avec le CEPH fera couler beaucoup d'encre³⁵⁹, et celle avec le même Eric Lander mais dans son labo du MIT dans la cartographie physique du génome humain. On retrouve par exemple un témoin d'une certaine lassitude de Daniel Cohen dans un article de *Science* d'octobre déjà citée (cf réf 236) : « *Les 3 dernières années ont été horribles : peu de chercheurs se sont levés et ont attaqué directement*

³⁵⁶ 1993-1994 : The evolving HGP d'Eric P Hoffman et des lettres de félicitations adressées à Jean Weissenbach pour la carte génétique

³⁵⁷

³⁵⁸ 19930115 : Genome project goes commercial. *Science*,1993,259,300-302; 19950500 : Capitalizing on the genome. *Nat Genet*,1995,13,1-5; http://en.wikipedia.org/wiki/Millennium_Pharmaceuticals

³⁵⁹ 19991105 : A genetic code Napoléon ? *Science*,1999,286,1095-1096; French DNA. Trouble in Purgatory, par Paul Rabinow, The University of Chicago Press,1999; et réf 48, voir plus haut : Le déchiffrement du génome (L'aventure française), par Paul Rabinow, Odile Jacob,2000; 20020900 : Paul Rabinow, Le déchiffrement du génome, l'aventure française. *Sci Soc Santé*,2002,20,125-130

Généthon. Mais il y a eu une atmosphère générale de rumeurs négatives sur ce centre, qui a contaminée même les comités des instances de haut niveau ».

Suite à l'annonce de l'AFM de se désengager des programmes de cartographie¹¹⁵, tout au long de l'année 1993, le devenir de Généthon et de ses programmes était discuté. L'arrivée de nouveaux services à Généthon était envisagée, comme celui d'un laboratoire de détection de mutations par Jacques Mallet³⁶⁰, un autre national d'étude fonctionnelle des gènes et de création de modèles pour les études thérapeutiques par Axel Kahn³⁶¹, un projet d'institut intégré de génétique des maladies complexes³⁶², la création d'un 'Laboratoire National d'Information et de Stratégie Génétique (LNISG)' par Jean-Michel Claverie³⁶³, celui d'un positionnement des gènes sur le génome (Jacques Beckmann)³⁶⁴. Bref, un vrai catalogue à la Prévert, et une simple course à la subvention.

La dissolution de l'association CEPH-B le 23 juillet 1993, co-fondateur avec l'AFM de Généthon, scellait la rupture, et conduisait à son remplacement 1 an plus tard dans les statuts de Généthon par une nouvelle association appelée Evry Gènes en date du 28 avril 1994 (président Pierre Birambeau) créée pour permettre le développement d'un pôle de génétique à Evry avec 3 de ses membres fondateurs Etienne Cendlak, Robert Manaranche et Jean Weissenbach co-optés comme administrateurs de Généthon à la place de ceux du CEPH-B, et au remplacement de Michel Pignolet par Jacques Salama, tous 2 membres du CA de l'AFM³⁶⁵.

Meeting à Cold Spring Harbor (mai 1993)

Le « Human Genome Mapping and Sequencing » du 12 au 16 mai 1993 était l'occasion pour Daniel Cohen de défendre sa carte et pour Jean Weissenbach de présenter à nouveau la sienne. Ils sont tous deux en première page sur le dessin humoristique de couverture du livre des résumés des conférences et des abstracts du meeting. On peut reconnaître Jim Watson en haut d'un sapin déguisé en Père Noël de la génétique, Craig Venter jouant et gagnant à la

³⁶⁰ 19930105 : Proposition de création d'un service pour la détection des mutations dans le cadre du laboratoire Généthon par Jacques Mallet

³⁶¹ 19930112 : Projet d'Axel Kahn d'un laboratoire national d'étude fonctionnelle des gènes et de création de modèles pour les études thérapeutiques

³⁶² 19930216 : Projet d'Institut Intégré de Génétique des Maladies Complexes

³⁶³ 19930622 : Proposition pour un laboratoire national d'information et de stratégie génétique (LNISG) par Jean-Michel Claverie

³⁶⁴ CR de la commission de génétique du 24 mai 1993

³⁶⁵ 19940330 : Statuts d'Evry Gènes

machine à sous du génome, Sydney Brenner s'interrogeant sur son poisson préféré le fugu, Daniel Cohen replaçant les pièces du méga puzzle du génome, mais pas Jean Weissenbach découpant et accrochant des étiquettes sur le génome. Le dessinateur ne connaissait pas son visage et l'a représenté de dos et légèrement de profil en caricature de français selon les codes anglo-saxons, porteur donc d'un béret et d'une marinière. Il n'y manque qu'une baguette de pain, et une bouteille de vin³⁶⁶.

³⁶⁶ HGMS 1993



Dans une note à Pierre Tambourin Francis Galibert qui avait participé au meeting en faisait également le compte rendu³⁶⁷ : « *Peu de faits scientifiques nouveaux d'importance. On a l'impression très nette d'une avancée continue des connaissances telle un rouleau compresseur avec une domination très importante des Etats-Unis mais également un impact très fort des Britanniques. Les Japonais sont très minoritaires, l'Europe est quasiment absente. La position de la France est assez particulière. D'un côté nous avons le phénomène Généthon, de l'autre le reste, c'est-à-dire pas grand chose et je crains que cela ne change pas pour des raisons, je pense, culturelles... Le phénomène Généthon est incontournable. Il faut d'ailleurs noter que le livre d'abstracts, sur lequel il y a toujours des dessins humoristiques, présente cette année 5 personnes illustrant le domaine. Il est significatif de noter que, du haut en bas de la page, on trouve Watson, Weissenbach, Brenner, C. Venter et Daniel Cohen. Beau positionnement pour nos couleurs. Jean Weissenbach a d'ailleurs fait une communication très appréciée sur le positionnement de nouveaux marqueurs microsatellites* ».

Ce rôle de pionniers de Daniel Cohen, de Jean Weissenbach, du CEPH, et de Généthon dans la réalisation des premières cartes du génome humain sera rappelé dans le numéro de *Nature* du 15 février 2001³⁶⁸ illustrant avec leurs visages et leurs réalisations les principaux acteurs du projet génome humain lors de la publication de l'ébauche de la séquence (working draft) réalisée par le Consortium International³⁶⁹, et le lendemain dans *Science*³⁷⁰ par la société Celera Genomics de Craig Venter. Dans le même numéro de *Nature* était publiée une carte physique formée de BACs³⁷¹ (Bacterial artificial chromosomes).

Carte des hybrides d'irradiation et carte des gènes

Dès les années 1989 Peter Goodfellow s'intéressait aux hybrides d'irradiation et aux techniques pour les obtenir³⁷². Début 1993, il mettait au point une nouvelle méthode cartographique avec Michael Walter un chercheur post-doc de l'Université de Cambridge³⁷³. La technique n'était pas entièrement nouvelle, puisque quelques années auparavant, David Cox et collaborateurs avaient déjà publié un modèle de ce type de carte pour cartographier 20

³⁶⁷ 19930524 : Note de Francis Galibert (CNRS) à Pierre Tambourin (CNRS) à propos du meeting du CSHL sur le génome mapping and sequencing du 2 au 16 mai 1993 : cf PGH France, p 20

³⁶⁸ 20010215 : Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*,2001,409,860-921

³⁶⁹ 20010215-1 : What a long, strange trip it's been... *Nature*,2001,409,756-757

³⁷⁰ 20010216 : The Sequence of the Human Genome. *Science*,2001,291,1304-1351

³⁷¹ 20010215-2 : A physical map of the human genome. *Nature*,2001,409,934-941

³⁷² 19890500 : A method for generating hybrids containing nonselected fragments of human chromosomes. *Genomics*,1989,4,509-517

³⁷³ 19931000 : Radiation hybrids : irradiation and fusion gene transfer. *Trends Genet*,1993,9,352-356

Mb du chromosome 21³⁷⁴. Mais elle s'était avérée difficile à mettre en œuvre. Elle reprenait aussi une vieille idée qui avait servi à faire de la cartographie de gènes bactériens dans les expériences de transformation génétique (une ref) années 60

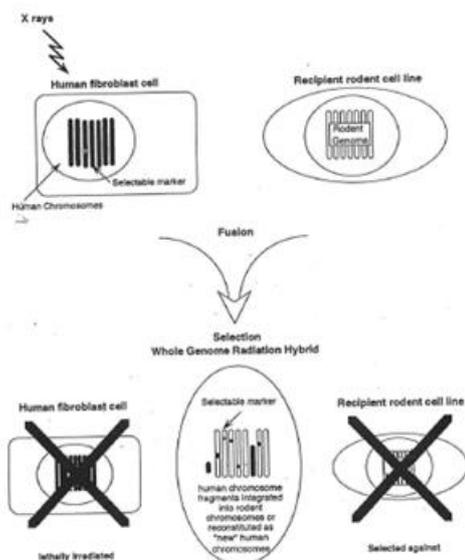
Carte des hybrides d'irradiation

Le principe de la carte consiste à introduire des cassures dans les chromosomes de cellules humaines en culture par irradiation aux rayons X. Les morceaux de chromosomes qui en résultent sont réintroduits dans les noyaux de cellules d'autres espèces de mammifères principalement des rongeurs dans lesquelles ils se maintiennent de manière plus ou moins stable. On peut donc rechercher dans ces cellules devenues "hybrides" du fait de l'introduction de fragments chromosomiques d'une autre espèce, de petits morceaux d'ADN appartenant à un chromosome humain, qui sont caractérisés par la présence de séquences humaines « uniques » et donc spécifiques d'un site particulier du génome humain. Ces séquences appelées STS (Sequence Tag Sites) sont identifiées par PCR³⁷⁵. Lorsque deux de ces sites sont proches sur un chromosome, il y a peu de chances qu'une cassure se produise entre eux, mais la probabilité qu'ils ne se retrouvent pas - du fait d'une cassure par les rayons X - sur le même fragment chromosomique augmentera avec la distance qui les sépare. Cette logique (très proche de celle de la cartographie génétique) permet donc d'établir des distances entre les sites d'un même chromosome, mais aussi l'ordre de ces sites³⁷⁶. Comme on connaît la séquence de milliers de fragments d'ADN humains en particulier grâce aux collections de cDNA et qu'une fraction d'entre eux avait déjà été positionnée sur les autres cartes (physique, génétique), on trouvait ainsi réunis tous les outils pour refaire une carte de ces sites. Cette carte est en outre indépendante des autres cartes existantes (physique, génétique, carte des gènes), et est aussi un moyen simple de faire leur intégration. (mettre schéma)

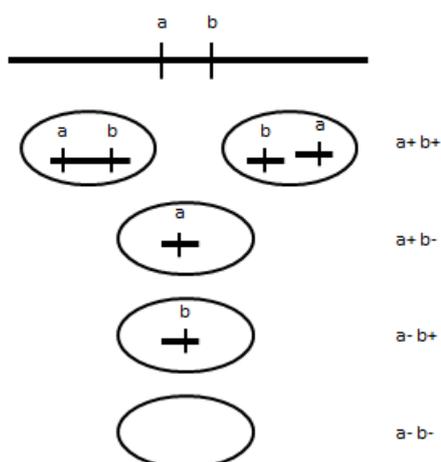
³⁷⁴ 19901012-2 : Radiation hybrid mapping: a somatic cell genetic method for constructing high-resolution maps of mammalian chromosomes. *Science*,1990,250,245-250

³⁷⁵

³⁷⁶ 19981029 : Radiation hybrids and gene order. *Nature*,1998,395,842



et/ou



si $[a+b+] \gg [a+b-][a-b+]$ a et b sont proches sur un chromosome

Peter Goodfellow et Jean Weissenbach étaient des concurrents en recherche et néanmoins amis de longue date, ayant notamment travaillé tous les 2 sur la cartographie du chromosome Y³⁷⁷ et l'isolement du gène de la détermination du sexe chez l'homme SRY-TDF. Peter Goodfellow savait en outre que Généthon était l'endroit pour développer un travail de cartographie à grande échelle. L'affaire fut donc conclue rapidement. Anecdote Peirano dans l'escalier avec PG

A partir de juin 1993, 609 cellules hybrides obtenues après irradiation par 3 000 rads de

³⁷⁷ 19900719 : A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. *Nature*,1990,346,240-244; 19860200 : A Deletion Map of the Human Y Chromosome Based on DNA Hybridization. *Am J Hum Genet*,1986,38,109-124

cellules fibroblastiques humaines HFL et fusion par le polyéthylène glycol avec des cellules de hamster thymidine kinase déficiente A23 générées à Cambridge, étaient reçues et amplifiées à Généthon. 526 clones étaient conservées, 367 amplifiés en roller de 850 cm² pour obtenir une grande quantité d'ADN, en moyenne 2,7 mg d'ADN par clone.

Le travail de cartographie démarrait par une étude pilote sur le chromosome 14. 168 clones étaient testés, ce nombre étant choisi pour faciliter l'utilisation de microplaques de 96 puits avec les contrôles. Au final, 95 de ces clones formant le panel Genebridge 4 (contraction de Genethon-Cambridge que Peter Goodfellow trouvait remarquablement adéquat quand à son nom puisqu'il permet d'établir des ponts entre les gènes) et les 2 lignées HFL et A23 étaient adressés à Research Genetics (Huntsville Alabama) le 2 janvier 1994, et amplifiés par eux pour produire 40 mg d'ADN, à la disposition de l'ensemble de la communauté scientifique internationale.

Comme s'en souvient Jean Weissenbach : *« Les ADN sont mis dans le domaine public, Lander se précipite dessus. On se fait doubler par Lander, Goodfellow est furieux contre nous la sortie de notre papier est laborieuse, entre temps Lander sort sa "grande carte" dans Science avec la collection d'hybrides qu'il a pu utiliser grâce au travail Cambridge / Généthon qui n'est même pas cité dans le papier. JW trouve le procédé plutôt incorrect, mais Goodfellow pense que nous n'avons qu'à nous en prendre à nous même, nous n'avons pas été assez efficace sur le coup alors que le matériel (ADN) était accessible publiquement.*

Je ne sais plus si l'ADN venait de Généthon ou de la boîte qui fait des miracles en Alabama expliquer ».

Le panel Genebridge 4 verra néanmoins son utilisation étendue à un nouvel effort cartographique international, celui de cartographier les EST (étiquettes de cDNA).

Bilan en juin 1993

A la place d'un 3ème CS qui ne se tiendra qu'en janvier 1994, une brève monographie de juin 1993 décrivait les programmes en cours à Généthon, et donnait quelques chiffres : ceux de l'effectif : 166 personnes dont 146 salariés avec 64 % de femmes et une moyenne d'âge de 30 ans; les dépenses de fonctionnement de 1990 à 1992 inclus : 119 MF (24,8 M€ 2013), celles d'équipement de 60,2 MF, le tout financé à 96 % par l'AFM et 4 % par le Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche (MESR)³⁷⁸.

³⁷⁸ 19930600 : Plaquette Généthon

La banque d'ADN et de cellules s'équipait pour l'automatisation de l'extraction de l'ADN par l'achat en novembre 1992 et l'installation en avril 1993 d'un extracteur au phénol / chloroforme appelé Genepure 341 de chez Applied Biosystems, et d'un deuxième appareil modèle 340 en juin 1994. Cette automatisation, malgré quelques faiblesses des automates, assurait une standardisation de la procédure et un abaissement des coûts, avec le dégagement de 2 techniciens sur les 4 du labo d'extraction. Ces appareils permettront jusqu'en 2004 inclus l'extraction respectivement de plus de 24 000 ADN, dont plus de 18 000 à partir de prélèvements de sang³⁷⁹.

Globalement l'optimisation des autres procédés de la banque permettait le transfert de 3 autres techniciens vers d'autres projets à Généthon, notamment l'aide à la localisation des gènes (activité de service destinée aux labos extérieurs à Généthon) et le projet de la carte des hybrides d'irradiation. Dans une collaboration avec Bento Soares de l'université d'Iowa, de Gregory Lennon du Lawrence Livermore Laboratory, de Mihael Polymeropoulos du NIH, Charles Auffray participait à la création du consortium IMAGE (Integrated Molecular Analysis of Gene Expression), chargé d'accélérer à partir des cDNA la réalisation d'une carte des transcrits du génome humain et d'éviter les travaux en doublon³⁸⁰.

Après les premières versions des cartes du génome

Deux projets étaient en pratique sérieusement envisagés à Généthon en 1993 tous les 2 portés par Jean Weissenbach.

Le premier était la réalisation d'une grande carte³⁸¹ qui : « *est en définitive une version réactualisée de la carte intégrée que Généthon I a trop vite enterré* ».

La technique des fingerprints ne permettant pas d'établir des contigs (chevauchements) suffisamment fiables, il était indispensable de les vérifier par d'autres techniques. Celles-ci sont au nombre de trois :

1) l'assignation des marqueurs AFM de la carte génétique aux YACs du CEPH (il s'agit de 33 000 méga YACs) donne des points d'ancrage permettant de localiser les YACs le long des chromosomes. En outre l'intégration de plusieurs marqueurs (génétiquement liés) par contig de la carte physique validait leur assemblage. En raison des difficultés de la carte physique, le

³⁷⁹ 19960214 : Un appareil de même type sera acheté avec un financement de l'AFM pour la banque d'Alexis Brice à la Pitié-Salpêtrière... et jamais utilisé

³⁸⁰ 19960401-1 : The I.M.A.G.E. Consortium : An Integrated Molecular Analysis of Genomes and Their Expression. *Genomics*, 1996, 33, 151-152

³⁸¹ 19931013 : Grande carte à Généthon par Jean Weissenbach

nombre des marqueurs AFM assignés passa de 1 000 à 1 500 et on approcha des 2 000 (travail fait à Généthon par l'équipe d'Ilya Chumakov à 90% et S à 10%);

2) la vérification des contigs des fingerprints par la méthode d'Alu PCR (travail fait au CEPH sous la responsabilité d'Isabelle Le Gall et d'Ilya Chumakov);

3) la détermination de la taille physique des YACs (travail fait au CEPH).

Cet ensemble de méthodes devait permettre selon Jean Weissenbach en quelques mois d'établir une carte constituée de groupes de YACs chevauchants, dont l'ossature principale reposait sur les points d'ancrage de la carte génétique. Cette carte devait couvrir un pourcentage entre 60 et 80 %. Il ajoutait qu' : « *il était à craindre que cette première carte physique ne soit pas prise très sérieusement aux USA*. Aussi Daniel Cohen envisagea-t-il alors d'utiliser l'approche consistant à placer des STS pour disposer d'une carte robuste qui serait mieux acceptée partout. Le mieux fut de prendre comme STS les marqueurs AFM restants (3 000 à 6 000), d'autres marqueurs génétiques, des gènes, des cDNAs (= ESTs), etc ... bref ceci revient à faire la grande carte ou du moins quelque chose qui lui ressemble.

Dans le même document Jean Weissenbach poursuivait ses réflexions : « *Comment faire la « Grande Carte » à Généthon ? : Il faut utiliser la carte constituée par les YACS chevauchants et y placer les marqueurs AFM, les gènes connus, les cDNAs existants, éventuellement d'autres marqueurs génétiques. Ceci se ferait surtout par deux techniques :*

- *Pour les marqueurs AFM de la carte génétique, les gènes existants et quelques cDNAs PCR sur les YACs*

- *Pour la plupart des cDNAs : hybridation sur l'ensemble ordonné de YACs correspondant aux contigs établis par la première carte. Cette deuxième technique ne pourra être mise en oeuvre que lorsque la première version de la carte physique sera disponible*

- *Les ordres de marqueurs ou gènes proches ne pourront pas toujours être établis. Une technique complémentaire basée sur l'assignation des marqueurs et gènes à des hybrides d'irradiation permettra de résoudre les cas difficiles. Ce dernier projet sera fait en collaboration avec un groupe anglais (Goodfellow) et financé pour 5 000 marqueurs à ce jour par la CEE et le GREG (projet EverEST). La phase préparatoire devrait être terminée d'ici fin de l'année ».*

Le second projet était le développement d'un laboratoire national de clonage positionnel³⁸² en profitant là-aussi du savoir faire de Généthon, parce que toujours selon Jean Weissenbach : « *il paraîtrait regrettable qu'après avoir fait la plus importante contribution mondiale dans le domaine des cartes, la France n'essaie pas d'en tirer quelques avantages et de laisser tout cet acquis au profit presque exclusif de la science et de l'économie américaines... L'identification de gènes de pathologies héréditaires par clonage positionnel est dans son ensemble une tâche très lourde, qui ne constitue même plus un challenge technique du fait de l'existence de méthodes de mieux en mieux adaptées.*

La manière la plus rationnelle de conduire les différentes opérations d'identification de gènes de pathologies génétiques, est de constituer un plateau technique centré sur le clonage positionnel et capable de réaliser les opérations énumérées ci-dessus avec une efficacité à la mesure de la concurrence internationale et de l'urgence du problème des maladies génétiques ». Dans le même document étaient détaillés les aspects techniques y compris de personnels, politiques et financiers du projet.

En septembre 1993, un service de génotypage était effectivement ouvert pour accueillir les équipes dans la localisation primaire et la cartographie des gènes impliqués dans les maladies génétiques. Ceci préfigurait un des modes d'aide que Généthon II pourrait apporter aux équipes académiques.

En octobre la revue *Nature*³⁸³ en faisait état et du : « *passage à un nouveau Généthon appelé II de clonage positionnel dirigé par Jean Weissenbach... avant celui d'un Généthon III d'étude fonctionnelle des gènes après leur identification et de transgénèse avec création de souris transgéniques sous la responsabilité d'Axel Kahn, avant le Généthon IV de la vectorologie pour la thérapie génique, et le Généthon V pour les essais cliniques* ». En pratique Généthon II ne sera officiellement créé que 2 ans plus tard en juillet 1995³⁸⁴.

La revue *Science*³⁸⁵ toujours en octobre 1993 après le départ de Jim Watson du HGP (NHGRC) et son remplacement par Francis Collins faisait un état des lieux du programme génome, insistant d'abord sur les bonnes nouvelles : « *Collins a hérité d'un projet en bonne forme : en terme d'atteinte des premiers objectifs, le développement d'une carte génétique de l'homme et de plusieurs organismes modèles, le projet est en avance sur les temps et moins*

³⁸² 19931022 : Proposition pour un laboratoire national de clonage positionnel intensif par Jean Weissenbach

³⁸³ 19931021-1 : French gene laboratory gets a new lease of life. *Nature*,1993,365,686

³⁸⁴ Voir plus loin : Evolution du statut juridique de Généthon

³⁸⁵ 19931001-6 : Taking stock of the Genome Project. *Science*,1993,262,20-22

coûteux. Nous avons des cartes génétiques chez l'homme et la souris excellentes, et plus rapidement qu'attendu, d'après Maynard Olson de l'université de Washington ».

Une grande partie du succès obtenu plus rapidement que prévu était attribuée dans le même article par Maynard Olson : « à Jean Weissenbach et à ses collègues du Centre d'Etude du Polymorphisme Humain (CEPH) de Paris ». David Grausz du CEPH en reprenait les grandes lignes, détaillant le programme de cartographie génomique entrepris au CEPH et à Généthon³⁸⁶.

Nouvelles cartes de Généthon

1ère carte physique de l'ensemble du génome humain (décembre 1993)

« Dans un article publié simultanément dans la revue scientifique internationale *Nature* et dans les *CR Acad Sci*³⁸⁷, le professeur français Daniel Cohen et les docteurs Ilya Chumakov, russe, et Jean Weissenbach, français, annoncent qu'ils ont réussi à établir la carte physique de 90 % du génome humain », d'après le *Monde* du 17 décembre 1993³⁸⁸. Et le journal de commencer l'article par la fameuse phrase de Winston Churchill : « *Ce n'est pas la fin, ce n'est pas le début de la fin, c'est la fin du début : Elle illustre parfaitement à quel stade en est arrivé l'extraordinaire projet génome humain* ».

Toujours dans le même article du *Monde* étaient rappelés la genèse du programme aux USA, les bénéfices attendus. Sauf que : « *ce serait en France et non aux Etats-Unis, en grande partie grâce aux dons du Téléthon et à l'action de l'Association Française contre les Myopathies (AFM), présidée par Bernard Barataud, que serait établie la première carte physique du génome humain... Cette carte, dite de première génération, n'est que la première d'une longue série. Ainsi que nous l'expliquait il y a quelques jours le professeur Cohen (Le Monde du 4 décembre) : c'est un petit peu comme la carte de la terre dessinée par Christophe Colomb. Dans l'avenir, vont être réalisées des cartes de deuxième puis de troisième génération, et dans quinze ans nous disposerons, je l'espère, d'une carte du génome humain*

³⁸⁶ 19931200-1 : Gene mapping of the mammalian genome : The CEPH and Genethon initiative . *Curr Opin Biotechnol*,1993,4,665-671

³⁸⁷ 19931215-3 : First generation of the physical map of the human genome. *CR Acad Sci III*,1993,316,1484-1488; 19931216 : First generation of the physical map of the human genome. *Nature*,1993,366,698-701

³⁸⁸ 19931217 : Une avancée majeure dans la recherche biologique. La carte physique du génome humain est publiée par le professeur Cohen et les docteurs Chumakov et Weissenbach. *Le Monde*,1993,12,17

comparable à celle que les satellites réalisent aujourd'hui de la terre... Cette carte, ajoutait le professeur Piotr Slonimski, directeur général du groupement d'intérêt public de recherches et d'études sur les génomes, est le commencement d'un travail que nous allons être tous, dans le monde entier, obligés d'entreprendre. Il sera difficile, long, essentiel ».

Cette carte physique dite de 1ère génération de l'ensemble du génome était obtenue en générant à partir de chacun des 33 000 clones de YACs du CEPH par 4 méthodes différentes des informations structurales permettant par suite d'un chevauchement des données le repositionnement de chacun des clones 2 à 2. Quatre méthodes, car chacune avait ses limites. (1) détection des YACs chevauchants par comparaison des images des fragments d'ADN de chacun des clones générés par trois enzymes de restriction (**voir explication**) ; (2) assignation de 2 100 microsatellites de la carte génétique dans 20 % des clones YACs dans une série de tests de pooling ; (3) pour 500 YACs positionnement par hybridation in situ sur les chromosomes en métaphase, offrant un lien entre la carte génétique et les cartes cytogénétiques disponibles à l'époque. Il n'était pas précisé si seuls les clones avec une seule localisation en FISH avaient été gardés ou aussi ceux ayant une hybridation dominante mais non exclusive. Enfin (4) comparaison des résultats de l'hybridation de 6 900 produits d'amplification de PCR à partir d'amorces Alu des YACs, dans une technique à nouveau de pooling. Malgré le gros désavantage des YACs retrouvés chimériques dans 40 à 50 % des cas, cette carte constituait une première approche d'une carte physique du génome entier. Comme le revisitait en 2001 dans un article de *Med Sci (Paris)* Bertrand Jordan : « Une 'vraie' carte physique raisonnablement détaillée et fiable ne devait apparaître que nettement plus tard, notamment grâce aux travaux de l'équipe d'Eric Lander (Whitehead Institute, Cambridge EU) fondés sur le repérage des STS (...) dans les clones mais utilisant toujours les méga-YACs du CEPH »³⁸⁹.

Et l'article du *Monde* de poursuivre que lors de la conférence de presse à l'Académie des Sciences, il avait aussi été demandé : « Comment les pouvoirs publics français et européens comptent-ils réagir de manière à ce que l'avance prise, essentiellement grâce aux fruits du Téléthon, ne fonde pas comme neige au soleil ? Ce sera tout l'enjeu des programmes Généthon 2 et 3, confiés aux docteurs Jean Weissenbach et Axel Kahn (Le Monde du 7 décembre). En sachant que, pour des programmes de cette ampleur, les gains du Téléthon ne pourront plus, cette fois, pallier une aide insuffisante tant de la part des pouvoirs publics que

³⁸⁹ 20010300 : Génome : les méandres de la technologie. *Med Sci (Paris)*, 2001, 17, 290-293 ; 19951222-2 : An STS-Based Map of the Human Genome. *Science*, 1995, 270, 1945-1954

des industriels concernés. Mais, mercredi 15 décembre, à l'Académie des Sciences, l'heure était aux hommages ».

Pour la revue *Science*³⁹⁰, l'article sous forme papier de *Nature* n'était qu'un bref « guidebook », « la carte complète étant disponible sur internet, car même sous forme condensée les données auraient remplies plusieurs numéros de la revue ». Et le commentaire de *Science* d'ajouter que : « Pour Daniel Cohen, la carte avait besoin d'être affinée, mais n'était pas si mauvaise, et surtout pouvait être utile à la communauté scientifique ». Face aux attaques subies 9 mois plus tôt quant au chimérisme des mégaYACs du CEPH, et au manque de fiabilité de la carte physique du génome en résultant, Daniel Cohen répondait donc cette fois par avance aux critiques en utilisant les arguments de ses défenseurs, que chaque carte même sous forme d'ébauche constituait un progrès.

C'est aussi ce qu'expliquait de façon très détaillée dans un article de *Med Sci (Paris)* (cf réf 89 déjà citée) Bertrand Jordan, faisant un état des lieux de la carte physique du génome humain dorénavant disponible, insistant sur le passage pour la construire de la technique des empreintes (cf la carte de 1992) à celle d'une cartographie par analyse de STS (cf la nouvelle carte) : « La méthode des fingerprints (empreintes), qui devait à elle seule produire l'essentiel des données, est reléguée à un rang secondaire. Le résultat est une carte dont le taux de couverture et la fiabilité sont inversement corrélés : si on se limite au cas où la jonction entre deux STS est assurée par un seul YAC (niveau 1), la couverture est de 10 %; si l'on admet entre 2 STS trois YAC positionnés par Alu-PCR ou fingerprint (niveau 3), elle monte à 30 %; au niveau 7, elle approche 90 %, mais la probabilité d'erreurs est alors élevée. Plus le niveau est élevé, plus la couverture est complète, mais moins elle est fiable... Selon Eric Lander, lorsqu'un YAC contient deux STS, ces derniers appartiennent à deux chromosomes différents dans 60 % des cas ». Il concluait dans « Chroniques d'une séquence annoncée » : « qu'il tentait de faire le point sans agressivité, mais en appelant (à peu près) un chat un chat, ce qui allait lui valoir quelques solides inimitiés... En quelques mots, l'épilogue de cette histoire : la carte physique de Généthon en tant qu'outil opérationnel a rapidement disparu de la scène. Elle a en revanche eu le mérite de montrer qu'il n'était pas absurde de s'attaquer à une entreprise de cette ampleur; de plus, la banque de YAC du CEPH malgré ses défauts (chimérisme de très nombreux clones) a été une ressource importante pendant plusieurs années pour des projets de clonage positionnel. Elle le fut aussi pour le séquençage pour combler les trous de la carte de BACs. La construction de la carte physique a été reprise par

³⁹⁰ 19931224 : Draft Genome Map Debuts on Internet. *Science*,1993,262,1967

plusieurs Genome Centers... et a reposé sur l'emploi systématique des STS pour repérer les recouvrements et les positionner en s'aidant de la carte génétique ».

Par suite du chimérisme des YACs, beaucoup plus important qu'estimé, il devenait évident que l'image obtenue à partir de la totalité d'un YAC, comme c'est le cas pour les empreintes ou les sondes Alu-PCR, risquait d'être beaucoup plus souvent artéfactuelle que l'étude de la simple et courte séquence d'un STS.

3ème CS de Généthon les 19 et 20 janvier 1994

En introduction du CS, il était souligné que Généthon avait maintenant achevé son 1er objectif d'établissement d'une carte physique du génome humain utilisant comme ossature les marqueurs de la carte génétique permettant de couvrir 85 % du génome. Les données déjà accessibles sur internet étaient en cours de publication pour mi-1994. L'objectif était maintenant d'y intégrer de nouveaux marqueurs de la carte génétique et les EST du programme Genexpress. Le développement du programme pour le futur Généthon II était abordé³⁹¹. Les 10 membres du CS étaient les mêmes que ceux du 1er CS (cf réf 265), auxquels s'étaient joints des représentants du ministère (Pascale Briand), du GREG (Jean Rosa), et du CNRS (Francis Galibert)³⁹².

Un compte rendu détaillé des présentations orales, et des conclusions du CS par Susan Cure sont disponibles³⁹³, de même que celui déjà cité de Francis Galibert à Pierre Tambourin. Exprimé par quelqu'un de l'extérieur à Généthon, il sera largement repris : *« Ce que l'on peut retirer sur le plan scientifique est peu différent des impressions déjà connues. Le groupe Weissenbach (carte génétique) est réellement très performant. La couverture réalisée par le groupe D Cohen de plus de 90% du génome humain par des "contigs" de YAC est une réelle performance technologique.*

Subsistent toutefois deux questions :

- 1) Quelle est la réalité profonde de cet alignement, autrement dit, quel est le poids des YAC recombinants qui avoisinent jusqu'à 40% de la banque dans ces alignements*
- 2) Il s'agit en fait d'un outil qui a été créé et qui, intégré à la carte génétique de Jean Weissenbach, peut être d'un formidable intérêt. Mais quand, comment, à qui sera distribué cet outil ?*

³⁹¹ 19940000 : Généthon annual report 1993 avec appendix : CS tenu le 19 et 20 janvier 1994

³⁹² 19940125 : Note et réflexions de Francis Galibert (CNRS) à Pierre Tambourin (CNRS) à propos du CS de Généthon du 19 et 20 janvier 1994

³⁹³ 19940119 : Minutes et CR du CS de Généthon par Susan Cure

En fait, il conviendrait peut-être qu'une étude soit faite pour calculer le coût de la maintenance et de la distribution des clones YAC d'une région, d'une sous-région ou de l'ensemble du génome afin que tout laboratoire français qui en ferait la demande puisse en bénéficier. Une source de financement et une logistique à ce travail serait véritablement de la responsabilité du GREG.

La prestation de Charles Auffray m'a fait plaisir. En effet, au cours des 6 derniers mois, il a réussi à dépasser ses problèmes de contamination et a pris une vitesse de croisière (apparemment) raisonnable. Encore qu'il soit difficile de calculer si la production de 35 personnes attachées à ce programme est suffisante. Donc qualitativement, c'est bien, quantitativement, on peut se poser la question.

Reste toutefois l'intérêt scientifique du projet. Là-dessus, les opinions divergent. Pour ma part, je reste dubitatif. Je pense, en partie, parce que le projet Auffray n'est pas parfaitement ciblé et oscille entre plusieurs stratégies en fonction, me semble-t-il, de la place occupée par ses compétiteurs les plus directs, Craig Venter et Matsubara.

- Faut-il uniquement des étiquettes, c'est-à-dire de courtes séquences et dans ce cas, elles doivent être situées en 3' des mRNA de façon à distinguer le mieux possible les différents mRNA (en effet, les étiquettes 5', compte tenu du mode d'interruption de la synthèse de cDNA, peuvent être multiples pour le même mRNA) et positionner ces étiquettes sur les chromosomes. Dans ce cas, on a des transcrits positionnés mais pas de contenu informationnel en terme de protéine.

- Faut-il faire des étiquettes en 5' et avoir un contenu informatique en tant que séquence d'acide aminé?

- Faut-il avoir des protéines complètes séquencées ?

La réponse à ces questions implique une stratégie évidemment différente.

L'ambition de Charles Auffray est en fait de dresser une carte physique de transcrits afin de pouvoir à l'occasion de la localisation par linkage d'un caractère ou d'une maladie génétique assez rapidement détecter le gène en cause par clonage positionnel.

Sur le plan théorique, il a raison; sur le plan pratique, je ne pense pas qu'il puisse avoir une carte d'une densité suffisante pour qu'elle devienne réellement utilisable.

Néanmoins, je pense que le fait le plus important est que ce qui est actuellement produit ne soit pas critiquable et de ce point de vue, c'est un grand soulagement.

Plus généralement, cette réunion m'a à la fois satisfait de voir globalement la somme importante des travaux réalisés. Mais, par contre-coup, je suis inquiet et dubitatif sur l'avenir et le rôle d'un organisme aussi lourd que le CNRS. Peut-être bien adapté à la résolution des

problèmes académiques très fondamentaux, mais en aucun cas capable de répondre avec efficacité à des besoins importants et bien ciblés dans le temps »³⁹¹.

Jean-Louis Mandel en tant que président du CS donnait en mars un compte rendu très élogieux des conclusions du CS³⁹⁴.

Les discussions à la fois en interne et dans la presse sur le devenir de Généthon reprenaient comme dans *Biofutur* de février³⁹⁵ rappelant l'histoire de Généthon, le travail déjà accompli, et les challenges en cours pour identifier plus rapidement les gènes de maladies, sous le titre d'autant plus clair : « *Le devenir de Généthon* », que rien n'était en réalité décidé, sauf l'appel aux pouvoirs publics en France et en Europe : « *La réalisation des phases II et III du Généthon suppose des adaptations des programmes scientifiques, et un renforcement en équipements et en personnel qualifié... L'État doit s'impliquer davantage dans ces recherches, que ce soit par des financements ou par la mise à disposition de personnel qualifié. Il serait souhaitable que l'État et l'Union européenne prennent en charge au moins la moitié du financement du Généthon* ».

Et dans 3 brèves successives publiées dans le même numéro de mars³⁹⁶, *Science* rapportait avec étonnement la séparation entre le CEPH et Généthon, et qu'à la différence : « *des entraîneurs de football toujours méfiants à rompre une équipe gagnante, la collaboration exemplaire ayant dressée les premières cartes du génome humain n'avait pas de telle réticence, et était en cours de dissolution, les partenaires ayant des objectifs nouveaux, différents, et encore plus ambitieux... L'AFM était prête à investir dans le clonage et l'identification des gènes des MNM, mais Daniel Cohen était lui plus intéressé par l'étude des maladies génétiques complexes comme le diabète ou l'obésité, en collaboration avec des sociétés ayant des moyens et l'ambition d'un travail à grande échelle* ».

La page suivante³⁹⁷ décrivait le conflit ouvert déjà évoqué entre Philippe Froguel : « *en charge au CEPH durant les 3 dernières années d'un groupe d'une vingtaine de 20 personnes dans l'étude du diabète et de l'obésité... et de la collecte du sang de centaines de familles françaises atteintes de ces affections... et de Daniel Cohen, co-fondateur et actionnaire de*

³⁹⁴ 19940329 : Proposition de Jean-Louis Mandel de compte rendu du CS de Généthon du 19 et 20 janvier 1994 (en français et en anglais)

³⁹⁵ 19940200 : Le devenir du Généthon. *Biofutur*,1994,février,46-47

³⁹⁶ 19940318 : French gene mappers at crossroads. *Science*,1994,263,1552-1553; 19940318-1 : Genethon : An industrial approach to isolating genes. *Science*,1994,263,1554

³⁹⁷ 19940318-2 : Dispute Over Company Link Roils CEPH. *Science*,1994,263,1553

Millennium proposant à cette dernière l'accès exclusif à cette collection de patients ». Ce conflit fera l'objet d'une analyse détaillée et de la publication d'un ouvrage (cf réf 28 déjà cité) par un sociologue Paul Rabinow, venu au CEPH pour en étudier le fonctionnement, et témoin par hasard de cette dispute.

Et dans un 3ème article, sous le titre « *Généthon, une approche industrielle pour isoler les gènes* », il était décrit que : « *Jean Weissenbach de l'Institut Pasteur était confronté à un sentiment de déjà vu ... et d'incertitude. Quatre ans auparavant quand il avait rejoint Daniel Cohen du Centre d'Etude du Polymorphisme Humain pour lancer Généthon, il avait été regardé avec scepticisme par beaucoup de ses collègues. À l'époque beaucoup de généticiens soutenaient que construire un laboratoire avec des robots et des techniciens peu formés n'était pas une façon de faire de la science. Aujourd'hui, le succès de Généthon dans la production des cartes physiques et génétiques du génome humain a fait taire la plupart des critiques. Mais maintenant, Généthon veut appliquer la même approche de style industriel à un nouveau problème, et fait face à un scepticisme renouvelé. Et cette fois, Weissenbach lui-même admet une certaine incertitude* ».

Dans l'entretien qu'il avait accordé à l'auteur de l'article, Jean Weissenbach résumait les interrogations et discussions en cours à Généthon : « *Le point de départ pour la chasse au gène pour l'AFM sera les cartes produites pendant la première phase du projet de Généthon. D'ici à la fin de 1994, la carte de liaison génétique... contiendra presque 5 000 marqueurs génétiques polymorphes. Avec cette carte, les chasseurs de gène devraient pouvoir déterminer l'emplacement approximatif des gènes à la base des MNM, en utilisant les techniques standard d'analyse de liaison. Mais même quand on connaît la position grossière d'un gène sur une carte génétique, cela peut prendre des années pour l'isoler dans des clones d'ADN chevauchant qui composent la carte physique correspondante. Ceci est le goulot d'étranglement d'après. Pour tester si ce goulot d'étranglement peut être enlevé par l'automatisation et des économies d'échelle, une équipe de Généthon de six personnes passera le reste de l'année 1994 en étudiant les possibilités d'augmenter l'efficacité des diverses techniques pour isoler les gènes. Le problème est qu'une palette de méthodes peut être employée pour cette tâche, et que pour un gène isolé avec succès, cela exige souvent des changements quotidiens dans la stratégie employée pour un autre, rendant l'automatisation difficile... et qu'il se méfiait d'un investissement trop rapide, et du risque de rester coincé avec une technologie désuète... dans un domaine en évolution très rapide* ».

Pour mettre en place Généthon II, l'AFM discutait en interne et mobilisait ses relais sur le

terrain municipal, départemental, régional, et gouvernemental »³⁹⁸.

Meeting à Cold Spring Harbor (mai 1994)

Daniel Cohen comme Jean Weissenbach présentait chacun leur travail et celui de leur équipe l'un pour le CEPH et une carte à haute résolution de l'ensemble du génome, l'autre pour Généthon dans le symposium réservé aux « *human genome centers* » à côté notamment de David Bentley du Sanger Center³⁹⁹.

Nouvelles versions de la carte génétique (juin et septembre 1994)

En juin un numéro spécial de *Nat Genet* était consacré à la publication de la nouvelle carte génétique de Généthon, et à celle d'Eric Lander et de son équipe chez la souris. Dans l'éditorial introductif de la revue⁴⁰⁰, après un bref rappel de l'histoire des différentes cartes génétiques, il était souligné : « *qu'avec une distance moyenne de 2,9 cM, l'un des Iers objectifs à 5 ans du HGP (c'est-à-dire une carte génétique à 2-5 cM) était complètement rempli... Des difficultés dans le projet à long terme de séquençage du génome humain dans les 11 prochaines années demeuraient, principalement par l'absence de progrès dans la conception d'améliorations du séquençage de l'ADN à grande échelle (malgré les récents succès pour *Caenorhabditis elegans* et *Saccharomyces cerevisiae*)... et que la prochaine étape du HGP était la construction d'une carte physique détaillée de l'ensemble du génome* ».

La nouvelle version de la carte génétique de Généthon était formée de 2 066 marqueurs⁴⁰¹, avec une extension d'environ 200 cM de la carte antérieure, conduisant à une couverture d'environ 3 800 cM des 4 000 à 4 200 cM estimés du génome humain, et une distribution des marqueurs selon les chromosomes variant entre 0,5 et 1,5 fois par rapport à la moyenne, suggérant que les microsatellites étaient 3 fois plus fréquents sur certains chromosomes que sur d'autres. 599 de ces marqueurs avaient une hétérozygotie supérieure à 0,7, et 513 étaient placés dans un ordre 1 000 fois plus probable que tout autre ordre alternatif. 52 % du génome était maintenant à moins de 1 cM d'un marqueur, et 72 % à moins de 2 cM.

³⁹⁸ 19940316 : Note de Bernard Barataud (AFM) à Jean Weissenbach à propos de Généthon II

³⁹⁹ Wellcome Sanger Institute

⁴⁰⁰ 19940607-1 : The evolution of genetic maps. *Nat Genet*,1994,7,217

⁴⁰¹ 19940607 : The 1993-94 Généthon human genetic linkage map. *Nat Genet*,1994,7,246-339

Peter Goodfellow comme deux ans auparavant (cf réf 175) pouvait prédire⁴⁰² : « *que dans moins d'un an, la carte génétique de la souris contiendrait plus de 6 000 marqueurs et celle de l'homme plus de 5 000...que ces cartes seront utilisées par tous ceux étudiant la génétique des mammifères* ».

Dans son numéro du 3 juin, la revue *Science* notait que : « *le rythme à dresser la carte de la terra incognita du génome des mammifères continuait à s'accélérer* »⁴⁰³.

En juin 1994 également, Jean Weissenbach demandait au CNRS (commission 23) la création d'une unité associée à Généthon dont la mission était de : « *Localiser et identifier des gènes responsables de maladies génétiques par la démarche du clonage positionnel. Ces travaux seront menés soit par l'unité sur des projets propres, soit en collaboration avec des laboratoires extérieurs désirant bénéficier des moyens en équipement et personnels et de l'expertise de l'unité* »⁴⁰⁴. L'expertise était effectuée par Ségolène Aymé, Anne Cambon-Thomsen et Christo Goridis en septembre⁴⁰⁵, validée par la commission 23 en novembre⁴⁰⁶, puis rediscutée en décembre⁴⁰⁷, en séparant nettement une activité de service propre à Généthon et l'activité de recherche de la future unité⁴⁰⁸. L'hypothèse de création de cette unité sous forme d'UMR sera reprise et rediscutée 1 an plus tard⁴⁰⁹.

Décision sur le programme Genexpress, et bilan du HGP dans le monde

Parallèlement à l'expertise scientifique du programme Genexpress, l'AFM décidait de confier à Philippe Geynet, consultant du Cabinet BioBusiness Partners une mission d'audit technologique pour en déterminer le potentiel de valorisation. Bernard Barataud proposait à Pierre Tambourin du CNRS l'arrêt du programme pour fin décembre 1994, 6 mois plus tôt

⁴⁰² 19940607-2 : Predicting the future. *Nat Genet*,1994,7,219

⁴⁰³ 19940603-1 : Genome mapping. Closing in on human and mouse maps. *Science*,1994,264,1404

⁴⁰⁴ 19940630 : Demande de contrat d'association CNRS/Généthon avec programme de recherche

⁴⁰⁵ 19940900-1 : Rapport sur la demande d'URA de Jean Weissenbach. Session automne 1994.

Rapporteur : Ségolène Aymé

⁴⁰⁶ 19940900-2 : Rapport sur la demande d'URA de Jean Weissenbach. Session automne 1994.

Rapporteur : Christo Goridis

⁴⁰⁷ 19940900-3 : Rapport sur la demande d'URA de Jean Weissenbach. Session automne 1994.

Rapporteur : Ségolène Aymé et Anne Cambon-Thomsen

⁴⁰⁸ 19941111 : Lettre de Jacqueline Godet (CNRS) à Jean Weissenbach. Evaluation de la section 23 du CNRS du projet proposé par Jean Weissenbach

⁴⁰⁹ 19950629 : Réunion de concertation MESR / AFM du 29 juin 1995

que le contrat entre l'AFM et le CNRS ne le prévoyait⁴¹⁰.

Le 30 septembre 1994, Daniel E. Koshland Jr pouvait annoncer dans un editorial⁴¹¹, suite à un meeting sponsorisé par la revue *Science* du 2 au 5 octobre, et après avoir rappelé l'histoire et l'objectif du programme HGP vu des Etats-Unis, qu'il était : « *En avance sur le timing et le budget* »... sans même mentionner la participation internationale majeure, notamment du CEPH et de Généthon. Une nouvelle version d'une carte génétique à 1 cM⁴¹², produit de 110 collaborations d'équipes dans le monde entier (dont Généthon) sous l'égide du CEPH était jointe, décrivant 5 840 loci dont 427 gènes, et 3 617 courtes séquences répétées. Il était souligné que la carte n'était toujours pas entièrement complète, en particulier pour les régions télomériques et centromériques, et que les principales difficultés étaient les erreurs de génotypage, et la difficulté de correspondance avec les cartes physiques. Dans le même numéro⁴¹³, dans une courte lettre 2 responsables des bases de données au NCBI et 1 à la John Hopkins University informaient que dans la dernière version le nombre de séquences de cDNA (EST) avait dépassé 50 000, provenant de 22 organismes différents dont 45 % chez l'humain (22 500). En analysant 32 gènes connues de maladies, 38 % étaient présents dans les EST, 47 % supplémentaires avaient une séquence homologue dans une autre espèce. 5 % seulement n'était pas présent sous forme d'EST, soulignant leur intérêt pour le clonage positionnel.

Des propositions pour améliorer les cartes et permettre leur intégration

Toujours dans le numéro de *Science* de septembre, 5 des principaux acteurs du HGP, dont Daniel Cohen, rappelaient l'objectif prévu pour 1998 d'une carte physique du génome humain avec une résolution de 100 kb en moyenne⁴¹⁴. L'utilisation de 5 méthodes principales mais différentes de cartographie du génome (génétique, hybrides d'irradiation, hybridations *in situ*, contenu en STS, empreintes de clones) interdisait une comparaison directe des résultats et une visualisation simple de l'état d'avancement de la cartographie selon les régions du génome.

⁴¹⁰ 19941201 : Note de l'audit technologique de Philippe Geynet (BioBusiness Partners 1er décembre) sur le programme de Genexpress et échange de courriers entre Bernard Barataud, et Charles Auffray (18 juillet), et le CNRS (9 septembre, 30 septembre, 3 octobre)

⁴¹¹ 19941014 : Ahead of Schedule and on Budget. *Science*,1994,266,199

⁴¹² 19940930-3 : A Comprehensive Human Linkage Map with Centimorgan Density. *Science*,1994,265,2049-2054

⁴¹³ 19940930-1 : Gene Discovery in dbEST. *Science*,1994,265,1993-1994

⁴¹⁴ 19940930-2 : Assessing Mapping Progress in the Human Genome Project. *Science*,1994,265,2031-2032

Pour y répondre, ils proposaient de définir plus précisément 4 paramètres principaux : les « *objets* » positionnés sur le génome, leur mode de distribution dans des « *boîtes* » par comparaison à une distribution aléatoire, la position relative des « *boîtes* » les unes par rapport aux autres, enfin la distance entre elles.

Une critique des données et algorithmes de la carte physique du CEPH-Généthon

Complétant les remarques de Bertrand Jordan (cf réf 95 déjà citée), un travail de thèse (Alan Rimm-Kaufman sous la direction de James B Orlin) au Massachusetts Institute of Technology (MIT, Cambridge, USA) en septembre 1994⁴¹⁵, faisait une critique détaillée des méthodes d'analyse des chevauchements des clones de YACs par étude des empreintes de restriction et des images d'hybridation des sondes Alu-PCR, et des algorithmes de construction de la carte physique du CEPH-Généthon.

Après un rappel très complet de l'état des cartes physiques déjà construites et des méthodologies employées pour *Caenorhabditis elegans*, la levure, *E. coli*, et pour le chromosome 16 chez l'homme (cf réf 229-231), le taux de chimérisme des YACs de la banque du CEPH était souligné être d'au moins 40 % puisque les produits Alu-PCR de 4 clones sur 10 étudiés par FISH hybridait sur 2 chromosomes différents (cf p 27-2 et 28-1 de la thèse), sans compter le taux de délétion des fragments d'ADN clonés estimés à au moins 10 % supplémentaires, et leur instabilité. Une sous-estimation du nombre de fragments après coupure enzymatique (évalué par l'intensité du signal d'hybridation), et donc l'existence de bandes artéfactuelles ou manquantes dans les 2 cas d'au moins 10 %, et des erreurs dans la détermination de leur taille étaient soulignées. Ceci conduisait à une sous estimation de leur longueur, et à une surestimation de celle des chevauchements. Le rapport des longueurs des zones de chevauchement et de celle de l'insert était donc artificiellement élevé (au-dessus de 0,95) conduisant à des erreurs dans la construction des contigs par la technique des empreintes. « *Globalement les données d'empreintes ne sont pas assez robustes pour permettre de réaliser une carte ordonnée des contigs à partir des contigs bruts, en utilisant différents algorithmes dont ceux proposés par les auteurs de la carte CEPH-Généthon* » (cf p 58-1 de la thèse). Pour les sondes Alu-PCR, il était souligné que 40 % de celles-ci ne reconnaissaient pas leur clone d'origine (cf p 66-1 de la thèse).

Mais la principale critique portait sur les hypothèses théoriques de construction de la carte et les algorithmes sélectionnés ne pouvant utiliser par principe comme sondes que des séquences

⁴¹⁵ 19940900-4 : Thèse AP Kaufman : Data and algorithms for genomic physical mapping, MIT, septembre 1994

réputées uniques du génome pour construire les contigs, en complète contradiction donc avec la constatation qu'au moins 40 % d'entre elles provenaient en fait d'au moins 2 régions chromosomiques. Tous ces paramètres avaient déjà été discutés dès les premières cartes physiques, y compris par Daniel Cohen et son équipe (cf p 24). Il reste que l'importance des régions dupliquées était à l'époque largement sous-estimée.

D'après l'auteur de cette thèse, le taux de couverture de la carte du CEPH-Généthon devait donc être ramené de 87 % à 38 %, dont 29 % résultaient de l'étude des seuls STS, les données d'empreintes de restriction et d'études par les sondes Alu-PCR n'apportant que des renseignements supplémentaires marginaux à un coût en temps et en argent disproportionné. C'est d'ailleurs ce type de carte à partir de STS qui sera publiée par Eric Lander et collaborateurs (dont les équipes de carte physique et génétique de Généthon) en décembre 1995 (cf réf 389 déjà citée), et qui constituera la référence d'une carte physique de l'ensemble du génome humain avant la carte des BACs⁴¹⁶.

Un échange de courriers entre l'auteur de la thèse et son directeur, Eric Lander (mathématicien de formation), David Page et Leonid Kruglyak tous du MIT, Daniel Cohen, Ilya Chumakov, Philippe Rigault tous du CEPH donnait lieu à une brève publication complémentaire reprenant la théorie « *des 6 degrés de séparation* » (c'est-à-dire que toute personne sur le globe peut être reliée à n'importe quelle autre au travers d'une chaîne de relations individuelles comprenant au plus cinq autres maillons) pour suggérer qu'il en était de même dans la carte physique du CEPH-Généthon, dont la qualité de couverture diminuait avec le nombre de YACs^{417,418}.

En réponse Daniel Cohen, Ilya Chumakov et Jean Weissenbach dans une lettre à Barbara Jasny, éditeur de *Science*, début janvier 1995⁴¹⁹ contestaient les affirmations d'Alan Rimm-Kaufman et James B Orlin soulignant que : « *la carte physique de 1993 avait été construite en 2 temps, d'abord par l'accrochage des méga-YACs à 2 000 marqueurs génétiques de Généthon, carte à elle seule couvrant 50 à 60 % du génome de 3 000 Mb. Que leurs contradicteurs n'avaient pas tenu compte de ce fait, n'ayant fondé leur argumentation que sur la 2ème étape de la carte, celle de la 'fermeture des trous restants'. L'analyse de YACs supplémentaires et le développement d'un logiciel QUICKMAP disponible librement avaient*

⁴¹⁶20010214 : A physical map of the human genome. *Nature*, 409, 934-941.

⁴¹⁷ 19950119-2 : Analysis of Path-Based Approaches to Genomic Physical Mapping par Alan Rimm-Kaufman

⁴¹⁸ Six degrés de séparation

⁴¹⁹ 19950118 : Courrier de Daniel Cohen, Ilya Chumakov et Jean Weissenbach à *Science* en réponse à la mise en cause de la couverture du génome par les YACs du CEPH

permis de combler la majorité des ‘trous’ de la 1ère carte assurant une couverture du génome probablement à plus de 70 ou 80 %... Ils attendaient donc une démonstration du caractère douteux de leur carte de 1993, et comme Newton Morton⁴²⁰ (avec une lettre jointe) contestaient les mathématiques utilisées par leurs contradicteurs » ..., mais sans en discuter concrètement les données. On peut par ailleurs noter qu’était inversé l’historique de la construction de la carte physique du CEPH-Généthon qui avait débuté par l’analyse des empreintes de restriction et les études par les sondes Alu-PCR, puis par l’analyse des STS, et non le contraire.

Généthon vu par :

Bruno Latour, anthropologue, et sociologue des sciences, ou le modèle de la rose des vents (1994)

Dans un séminaire donné le 21 septembre 1994 à Généthon, Bruno Latour insistait sur : « le lien entre la société et le travail scientifique qui n’était pas établi d’emblée. La sociologie des sciences n’est pas de dire, les sciences correspondent toujours à une modification sociale, etc. La sociologie des sciences suspend la connaissance que nous avons de ce lien. Et elle dit : étudions comment les scientifiques établissent le lien entre leur propre recherche et les autres parties prenantes de la société. De même qu’absolument rien ne prévoit qu’une institution comme Généthon doit se trouver entre les intérêts des malades et la réalisation des promesses qui leur sont faites. Il faut innover dans la façon de placer les recherches à l’intérieur des intérêts des acteurs. Il n’y a pas d’intérêts sociaux déjà bien définis stables d’un côté, et des connaissances scientifiques de l’autre côté entre lesquels il faudrait faire des liens. Ce que font les scientifiques, les bons scientifiques, c’est-à-dire ceux qui font la liaison, c’est qu’ils innover aussi dans l’attribution des intérêts aux acteurs politiques. C’est de la bonne science parce que c’est de la bonne politique scientifique. Il n’y a pas de séparation entre les deux... Les sciences sont aussi le moyen de modifier le contexte. On peut repérer dans les programmes de recherche le contenu des intérêts des groupes qui s’y sont agrégés »⁴²¹.

Et dans une conférence donnée le lendemain à l’INRA à Paris sur : « *Le métier de chercheur,*

⁴²⁰ Newton Morton est considéré comme le ‘père’ de la génétique épidémiologique; Newton Morton

⁴²¹ Enregistrement d’Alain Kaufmann, séminaire du 21 septembre 1994

regard d'un anthropologue »⁴²², il utilisait l'exemple de Généthon pour illustrer l'évolution du schéma classique de la Science formé d'un noyau dur central (la recherche fondamentale) entouré d'un contexte, vers celui d'un réseau comme une rose des vents selon le modèle proposé par Philippe Larédo et Michel Callon⁴²³. Ce qui caractérisait d'après lui la Science et la Recherche, c'était l'association de 4 grandes catégories de tâches ou horizons professionnels avec la mobilisation du monde (par les instruments, expéditions, enquêtes, collections, etc), l'autonomisation (des professions, institutions, autorité, collègues, etc), les alliances (de l'Etat, industrie, armée, éducation, intérêts, etc), la mise en scène (les relations publiques, idéologie, croyance, impact, etc), auquel il rajoutait une 5ème entité, les liens et les liants (sous forme de concepts, et théories).

« La mobilisation du monde peut passer par l'instrumentation, par exemple par la fabrication d'un robot manipulateur, permettant de faire et de lire des autoradiogrammes...

Pour l'autonomisation, il s'agit de « créer des collègues », c'est-à-dire de produire des gens capables de comprendre ce que l'on fait et ce que l'on dit. Dans le cadre de Généthon, c'est une opération extrêmement compliquée que d'arriver à constituer à l'intérieur d'une profession qui a des habitudes – disons un peu académiques – un modèle de production et de rapports entre les techniciens et les scientifiques qui ressemblent à un modèle industriel...

Le 3ème horizon requiert un 3ème type d'aptitudes, tournés vers l'intelligence stratégique : il s'agit de s'allier avec des gens que l'on peut intéresser à la réalisation des opérations précédentes... Dans le cas du Généthon, arriver à s'allier non seulement avec l'Etat, mais aussi avec les associations de malades, à qui finalement on promet peu de choses, et qui néanmoins financent la recherche...

Le 4ème horizon, celui de la mise en scène de l'activité scientifique... Dans l'exemple de Généthon, comment traiter le problème tragique du fait que même si l'on avance dans la compréhension, et la prédiction des maladies génétiques, on ne sache toujours pas les soigner ?

D'autant qu'il existe un 5ème horizon, le contenu de l'activité scientifique. Comment poursuivre à la fois la compétition internationale qui est absolument implacable, le développement des industries, qui s'intéressent de plus en plus au marché des futurs tests de dépistage des maladies, la mise au point des robots et des instruments de plus en plus performants qui permettront de dresser rapidement la carte génétique, tout en continuant à

⁴²² 19940921-1 : Le métier de chercheur, regard d'un anthropologue par Bruno Latour, INRA, 2001, p 28-31; Conférence à Généthon le 21 septembre 1994 : La sociologie des sciences : un autre regard sur l'activité scientifique

⁴²³ Numéro ? : Panorama de la science française. *La Recherche*, 1994, 264, 378-384, et réf 26 déjà citée

intéresser le public ? (...) L'idée de changer l'échelle du projet génome en investissant massivement dans des robots est-elle une idée scientifique, administrative, technique, industrielle ? La réponse, c'est évidemment qu'elle est tout cela à la fois... ».

Alain Kaufmann, biochimiste et sociologue des sciences, ou Généthon un phénomène socio-technique (1994-1995)

Dans le cadre d'une thèse de doctorat en sociologie des sciences, avec le soutien d'une bourse de recherche du Fonds National de la Recherche Scientifique Suisse (FNRS), accueilli pour l'année universitaire 1994-1995 au Centre de Sociologie de l'Ecole Nationale des Mines de Paris⁴²⁴, avec pour thème de recherche la communication scientifique dans le cadre du programme génome humain, Alain Kaufmann décidait de prendre pour exemple la collaboration CEPH-Généthon-AFM. Il étudiait l'interaction entre chercheurs, cliniciens, patients, et les partenariats établis avec d'autres agences et laboratoires. Complètement intégré au laboratoire, en en suivant donc au jour le jour pendant presque 1 an l'activité, et à partir de l'interview d'une heure en moyenne de 34 personnes de Généthon (chercheur ou technicien), 19 de l'AFM, 6 du CEPH, 2 hospitalo-universitaires, 1 secrétaire hospitalière, 27 compte-rendus des réunions de labos, et 4 séminaires, il décrivait ce qu'il avait vu de Généthon et de son originalité⁴²⁵. Ce qui l'avait frappé c'était d'abord : « *la cohabitation dans le même espace de différents mondes, acteurs, et machines, créant un phénomène sociotechnique (a socio-technical monster), en constante renégociation et redéfinition, avec la transformation des différents aspects de la science, de la technologie, de la médecine, du pouvoir, de l'identité, de la souffrance, tous centrés sur la génétique* ». Rappelant que dès le début du programme génome : « *3 questions n'avaient cessé d'être répétées, par les partisans comme par les opposants à ce programme : « Est-ce que c'est faisable ? Est-ce que c'est utile ? Est-ce que c'est de la science ? ».*

Il discutait longuement du changement d'échelle effectué à Généthon d'un laboratoire classique de recherche vers une entreprise industrielle, presque une usine, avec un personnel principalement de techniciens sans grande expérience professionnelle se spécialisant sur une tâche définie, quelques robots et une très large utilisation de l'informatique. Leur activité étaient de produire de données génétiques nécessitant donc une organisation et une

⁴²⁴ 19940216 : Lettre d'Alain Kaufmann (Université de Lausanne) à l'AFM et présentation d'un projet de recherche : Collaboration CEPH / Généthon / AFM dans le cadre du projet génome humain

⁴²⁵ cf réf 8 déjà cité : p 129-157

rationalisation du travail pour optimiser et standardiser les procédures, augmenter leur vitesse d'obtention, assurer leur reproductibilité, multiplier les contrôles de qualité, et abaisser les coûts.

Dans plusieurs entretiens, Jean Weissenbach soulignait ainsi d'abord son plaisir d'entrepreneur, et que si pour beaucoup (notamment à l'Institut Pasteur, dont il était originaire), Généthon c'était : « *de la technologie et non de la science* ». De plus Généthon n'était en fait pas le premier « *genome center* » (sous entendu au monde), mais le premier qui n'était pas « *chromosome specific* ». A la différence des américains dont les nombreux laboratoires s'étaient partagés les 23 chromosomes du génome humain, Généthon s'était engagé dans la cartographie de l'ensemble du génome, comme déjà souligné. Par ailleurs, les années 1994-1995 correspondaient justement au passage à Généthon d'une activité de production à finalité de recherche à une activité de recherche pure, comme peut l'être le clonage positionnel.

Bernard Barataud dans un entretien à l'Express

L'Express⁴²⁶: « *Comment expliquez-vous qu'une simple organisation de lutte contre un seul type de maladie - l'Association française contre les myopathies - ait été amenée à jouer un rôle considérable en matière de recherche et de génétique en France ?* ».

Bernard Barataud : « *Parce que les pouvoirs nous avaient abandonnés et que, un jour de septembre 1986, quelques parents dont les enfants étaient atteints d'une maladie génétique incurable, la myopathie de Duchenne, ont entendu un gamin américain de 26 ans, en jean et en baskets, leur expliquer qu'il venait de localiser la raison pour laquelle nos enfants mouraient à petit feu : un gène sur le chromosome X. A ce moment-là, j'ai compris que la clef de notre détresse résidait dans la recherche en génétique. Nous avons donc recensé ce qui se faisait en France dans ce secteur. Il n'y avait aucune stratégie, ni au CNRS ni à l'Inserm. Pas même l'idée du commencement du début de quelque chose.... Après avoir rencontré le Pr Daniel Cohen, bras droit du Pr Jean Dausset au Centre d'études sur le polymorphisme humain (CEPH) - une fondation - l'AFM a compris que, pour avancer, certaines étapes de la recherche en génétique devaient être "industrialisées", afin de produire des résultats en grande quantité. C'était une hérésie pour les organismes publics. Ils appelaient cela la science "biomédicale", par opposition à la noble quête de la connaissance. Seulement, ces*

⁴²⁶ 19941201-1 : Qui a peur de la recherche en génétique ? L'Express va plus loin avec Bernard Barataud par Harrois-Monin Françoise

outils, obtenus avec des robots, nous en avons absolument besoin pour avancer, pour décrypter plus vite les gènes qui tuaient nos enfants. Voilà comment est né le laboratoire du Généthon, que l'AFM a financé... Ce succès démontre de façon flagrante la faillite de la nation. Nous ne sommes qu'une association. Si nous avons fondé le Généthon, en 1990, c'est qu'il n'existait aucun programme national en ce domaine. Le GREG [Groupement de recherches et d'études sur le génome] n'a reçu ses premiers crédits qu'en 1992. La première commission de l'Inserm concernant la génétique date de janvier 1994. Quel retard ! Et puis la France a toujours fait du saupoudrage en la matière, ce qui l'empêche d'avancer ».

Et après ?

Derniers temps de la cartographie

Tout au long de l'année 1994 les discussions sur le devenir de Généthon, en interne et bien sûr à l'AFM se poursuivaient. L'AFM discutait longuement et de façon répétée de sa conception de l'évolution de Généthon, de son idée de création d'un pôle international de génétique, avec un Généthon-Industries précurseur déjà discuté de Genopole, et un projet d'infrastructure pour assurer la diffusion des connaissances en génie génétique. Cette réflexion aboutissait à la publication d'une monographie très détaillée⁴²⁷, reprenant en introduction les objectifs de l'AFM, son organisation et ses moyens, ses ressources et activités en 1993. Pour les différents Généthon à venir, II du clonage positionnel, III de la mise au point de thérapies et de médicaments en approfondissant l'étude du rôle et de la fonction des gènes, étaient décrits tant les techniques et moyens utilisés que les besoins de financement. Généthon-Industries quant à lui devait accueillir sur le site d'Evry des PMI en biotechnologie. En conclusion était présenté sous forme graphique « *le chemin du médicament* » selon l'AFM, depuis la prise de sang chez le patient jusqu'au traitement, avec les différents outils et étapes obligatoires.

En juin 1994, à l'occasion de son appel à projets, l'AFM avertissait que dès 1995 ne serait plus accepté que les projets à visée thérapeutique⁴²⁸.

Le début de l'année 1995 était l'occasion de publication d'un rapport d'activité faisant le bilan très détaillé des années passées depuis le début de Généthon, sur le plan administratif et

⁴²⁷ 19940608 : Développement d'un pôle international de génétique : programme Généthon II, Généthon III, Généthon-Industries, Infrastructures

⁴²⁸ 19940602 : Dernier appel d'offres AFM sur les maladies génétiques. A partir de 1995 acceptation seulement des projets thérapeutiques

de gestion du personnel, financier, et scientifique⁴²⁹. Était rappelé : « *le passage progressif d'un Généthon I à un Généthon II, le 1er ayant eu pour objectif de lancer à grande échelle l'étude "générale" du génome humain, le 2ème étant plus exclusivement centré sur les maladies, adhérant ainsi au plus près à la raison d'être de l'AFM. Une rupture apparente qui s'inscrit bien sûr dans une continuité* ». Il était ajouté que : « *Généthon II, association de l'AFM et d'Evry Gènes, ne deviendra opérationnel qu'en juillet 1995, et qu'un partenariat avec le CNRS s'était concrétisé avec la mise en place d'une Unité de Recherche Associée (URA) (1922)* ». La convention d'association entre Généthon II et le CNRS était signée en mars 1996⁴³⁰.

En février Charles Auffray publiait enfin les résultats de son travail et de celui de son équipe dans les *CR Acad Sci Paris III*⁴³¹ d'analyse des banques de cDNA provenant de tissus neuromusculaires (cerveau et muscle). A partir de 26 938 séquences, soit plus de 7 Mb, par suite de la redondance, environ 8 000 transcrits (soit 29,6 % des séquences d'origine) étaient caractérisés et pour la majorité d'entre eux correspondaient à des gènes décrits pour la 1ère fois. 2 792 STS étaient générés permettant l'assignation chromosomique de 2 500 gènes, soit 2 fois plus qu'antérieurement. L'hybridation de sondes à partir des cDNA de différents tissus sur des filtres à haute densité des clones séquencés permettait une estimation du taux d'expression des différents transcrits.

Une expertise du projet Genexpress était effectuée le 1er février car : « *le programme a suscité ces 2 dernières années certaines interrogations en l'absence de résultats publiés et de soumissions (jusqu'à une période très récente) de séquences aux bases de données* » comme le notaient en introduction de leur rapport Bernard Dujon (Institut Pasteur et spécialiste de la levure), Axel Kahn, et Jean-Louis Mandel⁴³². C'était l'occasion d'une revue générale du programme, avec une présentation des 3 principaux groupes : séquençage (Christiane Bouchier et Marie-Noëlle Jumeau), bio-informatique (Rémy Houlgatte), et analyse de l'expression des gènes (Geneviève Piétu) : « *Le financement cumulé assuré par l'AFM se monte à 75 MF (101 M€ 2013 corrigés de l'inflation)..., et 25 à 30 % du budget global (en tenant compte des*

⁴²⁹ 19940000 : Généthon, rapport d'activité 1994

⁴³⁰ 19960320-1 : Convention d'association de l'unité laboratoire des maladies génétiques humaines URA 1922 entre Généthon II et le CNRS

⁴³¹ 19950200 : IMAGE: molecular integration of the analysis of the human genome and its expression. *CR Acad Sci III*,1995,318,263-272; 19950124 : préprint adressé à Pierre Tambourin

⁴³² 19950201 : Rapport sur le programme Genexpress avec visite du site pas Bernard Dujon, Axel Kahn et Jean-Louis Mandel; 19950303 : Fax de Jean-Louis Mandel à Pierre Tambourin (CNRS) avec le rapport sur le programme Genexpress de Charles Auffray

salaires) provient d'un financement public (CNRS, GREG, CEE) », soit au total 100 MF (135 M€ 2013 corrigés de l'inflation). On peut noter qu'il n'existe aucune discussion du coût du programme en fonction des résultats, par exemple du nombre de séquences ou de transcrits, ni de comparaison avec des projets d'autres équipes dans le monde.

Les 3 rapporteurs insistaient d'entrée sur leur impression très favorable : « sur le travail réalisé en 1993 et 1994, qui se traduit par quelques chiffres : 15 000 plasmides préparés, 26 000 séquences validées d'une longueur moyenne de 250 nucléotides (dont 17 500 pour 1994) avec un taux d'indétermination de 1 %. 25 000 EST ont été soumises aux bases de données dans les derniers mois correspondant à près de 50 % des EST dans la Database EST publique. Un gros travail d'analyse des séquences a été réalisé par Rémi Houlgatte (plus approfondi que celui des autres groupes ayant publiés des études similaires)... Ce travail a permis de regrouper les séquences (en tenant compte des redondances) en 7 000 gènes, dont 70 % ne présentent pas d'homologie avec des gènes connus... 2 500 d'entre elles ont été assignées à un chromosome. A titre de comparaison, 3 000 gènes ou EST sont actuellement localisés dans la GDB (avec toutefois plus de précision)... ». Suivait une analyse détaillée des différents programmes. En conclusions et recommandations : « deux hypothèses paraissaient exclus : l'arrêt pur et simple du programme, ou sa reconduction dans l'état actuel. Des résultats importants ont été obtenus, et justifient une participation conséquente au financement de la part des organismes publics (CNRS, GREG, ou MRES) ». Il était demandé : « que les principaux résultats acquis soient rapidement publiés, avec une réorientation et un allègement de certains composants d'intérêt moins général (construction de nouvelles banques, séquençage d'ADNc complets, développemet des techniques de FISH, distribution gratuite des membranes de clones étalés à haute densité) ».

Robert Manaranche faisait à Bernard Barataud en mars une analyse très critique des publications réalisées par Charles Auffray dans son programme Genexpress. Il ne retenait qu'un seul article original, celui qui venait de sortir en février, avec 8 000 transcrits répertoriés et 2 792 marqueurs assignés à un chromosome. Il insistait sur le coût de 24 700 F par EST assigné à un chromosome, soit 4 à 8 fois plus cher d'après-lui, sans compter les salaires payés par le CNRS, que celui estimé dans d'autres laboratoires par référence à un article de Bertrand Jordan mentionnant un coût de 1 000 à 2 000 F par EST assigné, le coût de la séquence l'ayant isolé (??) étant paraît-il négligeable car 10 fois plus faible)⁴³³. Ce coût

⁴³³ 19950200 : La valse des étiquettes. *Med Sci (Paris)*, 1995, 11, 273-276

de la séquence est grossièrement absurde. Par ailleurs le chiffre utilisé pour ce calcul est de 2 792 marqueurs et non de 8 000 transcrits, et il n'existe aucune référence plus précise des dits autres laboratoires, ni des coûts réels⁴³⁴.

Les points principaux et résumés du rapport concluait à un : « *Bilan scientifique globalement positif. Plus de travail a été fait que ce que l'on pouvait penser à la seule vue des publications, mais avec un rapport prix / qualité qui paraît exorbitant, l'impossibilité pour Charles Auffray de mener de front les deux activités : celle de directeur d'une UPR du CNRS et celle de directeur de Genexpress, un mélange préoccupant entre les thématiques de l'UPR du CNRS et Genexpress sans l'aval du CNRS* ». L'arrêt pur et simple du programme était rejeté, mais il était nécessaire : « *d'élaguer complètement le projet en éliminant la partie étiquette, la partie cartographie sur le génome et en ne gardant que la partie séquençage des cDNA complets. La partie bioinformatique pourrait être reprise dans le cadre du GIS Bioinformatique* »⁴³⁵.

Dans un courrier à Bernard Barataud, Pierre Tambourin proposait au nom du CNRS : « *de décréter la fin du programme actuel de Genexpress; de gérer scientifiquement et du point de vue des différents partenaires la fin de cette étape de collaboration; d'envisager un nouveau programme et une nouvelle collaboration qui feraient suite à l'actuel programme Genexpress* »⁴³⁶.

Le 13 avril 1995, Bernard Barataud informait Charles Auffray de la décision de clôture pour le 30 Juin de l'activité Genexpress⁴³⁷.

Pour l'AFM, arrivait le moment une nouvelle fois de sortir de la cartographie, marqué aussi par le retour de Gérard Peirano, directeur général de Généthon, à l'AFM. Mais que faire de Généthon ? Et comment assurer la transition, et ne pas perdre tout l'acquis de Généthon. Bref quid de l'avenir ? Une expertise sur le devenir possible de Généthon, et surtout sur le mode de management désiré était effectuée par Denis Loiseau qui donnait un rapport le 18 mars

⁴³⁴ 19950308 : Note de Robert Manaranche (AFM) à Bernard Barataud (AFM) à propos du programme Genexpress

⁴³⁵ 19950322-1 : Points principaux du rapport du comité présidé par Jean-Louis Mandel sur Genexpress

⁴³⁶ 19950328 : Lettre de Pierre Tambourin (CNRS) à Bernard Barataud (AFM) à propos de l'expertise du programme Genexpress

⁴³⁷ 19950413-2 : Courrier de Bernard Barataud à Charles Auffray l'informant de l'arrêt du programme Genexpress; 19950622 : Note de Francis Galibert (CNRS) à Pierre Tambourin (CNRS) à propos de l'expertise du programme Genexpress de Charles Auffray reprenant les échanges de courriers essentiels

1995⁴³⁸.

Meeting à Cold Spring Harbor (mai 1995)

Comme le rapportait un article de *Science*⁴³⁹, au meeting du HGMS du 10 au 14 mai 1995 : « *les cartographes du génome ont eu de bons moments* », avec la présentation par Jean Morissette de la dernière version non encore publiée de la carte génétique de Généthon et de ses 5 300 microsattellites, par Isabelle Le Gall du CEPH d'une nouvelle version d'une carte physique couvrant 75% du génome humain, corrigée des artefacts par l'élimination des faux alignements et par l'adjonction de nouveaux marqueurs, à partir des 33 000 YACs de la carte physique publiée dans *Nature* en décembre 1993, et dans l'attente de sa publication dans un numéro spécial de *Nature*⁴⁴⁰. C'était d'après la revue probablement la dernière occasion de publier sous forme papier de données du programme génome humain, désormais plus facilement accessibles par consultation sur internet dans une des nombreuses bases de données disponibles.

Ces différentes cartes étaient aussi le témoin de la fin d'une époque dans le HGP, teintée de nostalgie, du souvenir qu'à un des premiers meetings de Cold Spring Harbor en 1989 : « *les obstacles à la création de cartes détaillées du génome humain semblaient insurmontables, et que 6 ans plus tard, c'est également aussi déprimant; c'est fini* » (cf réf 416 déjà citée).

A la suite de l'annonce du lancement du programme de séquençage du génome humain par le consortium anglo-américain conduit par John Sulston et Robert Waterston, l'ensemble des participants discutait maintenant du passage de la cartographie au deuxième temps du HGP, celui du séquençage du génome⁴⁴¹.

Rappel des orientations scientifiques de l'AFM et 4ème CS de Généthon les 26 et 27 juin 1995

Le 6 et 7 juin une réunion interne de l'AFM tenue à Lisses insistait à nouveau sur la volonté de l'AFM de : « *mettre en veille les activités de recherche sur les maladies génétiques en*

⁴³⁸ 19950318 : Etude sur diverses structures managériales possibles pour Généthon II par Denis Loiseau

⁴³⁹ 19950526 : Genome Mappers Have a Hot Time at Cold Spring Harbor. *Science*,1995,268,1134-1135

⁴⁴⁰ 19950810 : Directory to the human genome. *Nature*,1995,376,459-460

⁴⁴¹ 19950511 : Project to sequence human genome moves on to the starting blocks. *Nature*,1995,375,93-94; 19950602 : Human genome project. Emphasis Turns From Mapping To Large-Scale Sequencing. *Science*,1995,268,1270-1271

général et de maintenir l'effort sur les MNM... en conservant sur le site d'Evry les moyens nécessaires pour le clonage positionnel et le séquençage... Il faut déterminer les fonctions du gène, c'est à dire ce que l'on en connaît, pour aboutir à la mise au point des thérapies qui englobe nécessairement la vectorisation, la pharmacologie, et la thérapie cellulaire. Ces nouveaux médicaments à l'essai sur des modèles animaux passent ensuite au stade de l'industrialisation et on procède en dernier lieu à des essais humains »⁴⁴².

Ceci était réaffirmé pour la xième fois au CA de l'AFM du 3 octobre⁴⁴³, avec les différentes interrogations : *« Comment agir ou réagir, au plan stratégique, à la découverte d'un nombre important de gènes ? Comment parvenir à un nombre important de gènes identifiés ? Faut-il conserver notre leadership dans ce domaine, en se positionnant notamment dans des secteurs ou pour des travaux innovants pour lesquels ni l'Etat, ni d'autres équipes ne bougent ? Faut-il s'engager dans le séquençage du grand génome ? Comment faire la démonstration que la thérapie génique, cela peut marcher ? Quelles priorités pour quelles pathologies ? »*.

Tenu au golf d'Etioles, en introduction du CS de Généthon Jean Weissenbach soulignait que c'était la conclusion des 3 principaux programmes de cartographie (carte physique, génétique, Genexpress) de la 1ère époque de Généthon⁴⁴⁴. Les activités satellites, localisations de gènes de maladies et les projets de clonage internes ou pour des équipes extérieures, le développement de nouvelles activités avec le positionnement (mapping) de séquences (EST) sur la carte des hybrides d'irradiation étaient la voie de passage vers le nouveau Généthon. Mathias Uhlen du CS insistait sur : *« le rôle de Généthon dans le programme génome humain (HGP) pour avoir établi les standards aux Etats-Unis et en Europe dans ce type de projet, et rendu les chercheurs plus audacieux pour les réaliser à grande échelle... et le grand crédit pour Généthon de ce qui était en train de se passer dans le HGP »*⁴⁴⁵. Denis Le Paslier dans un numéro de *Biofutur* de juin faisait le bilan des 5 premières années du programme génome humain⁴⁴⁶.

Projet S ou carte génétique par Jean Weissenbach

⁴⁴² 19950606 : Compte rendu de la réunion à Lisses sur les nouvelles orientations scientifiques de l'AFM

⁴⁴³ 19951003-1 : PV du CA de l'AFM du 3 octobre

⁴⁴⁴ 19950626 : C S de Généthon 1994 des 26 et 27 juin 1995; 19950626-1 : Juin 1995. Dépenses de Généthon de 1991 à 1994

⁴⁴⁵ 19950626-2 : Enregistrement des conclusions du CS (1994) de Généthon du 26 et 27 juin 1995 (en anglais et en français). Annual report

⁴⁴⁶ 19950600 : L'homme cartographié. *Focus*,1995,146,26-28

Le projet S était donc maintenant arrivé presque à sa fin. Le développement des derniers nouveaux marqueurs avait été fait en 1994, et le principal travail était de corriger les erreurs de génotypage.

Au total, 51 400 microsatellites avaient été isolés, 40 100 (soit 78 %) étaient analysables permettant l'isolement de 9 600 d'entre eux, l'amplification de 8 500 (88 %), 7 700 (80 %) étant le plus souvent polymorphes chez 4 individus pris au hasard. 5 980 (62,5 %) avaient été assignés sur un chromosome, et génotypés sur les 8 familles du CEPH, et 20 familles pour les marqueurs situés sur le chromosome X pour compenser le petit nombre de méioses observées sur ce chromosome, permettant la caractérisation complète et finale de 5 400 marqueurs, soit 1 sur 10 des séquences de départ. Entre les 3 versions successives de la carte, on observait une augmentation attendue de sa taille pour se rapprocher de celle définie par Newton Morton à partir de l'observation des chiasma⁴⁴⁷, une conservation du taux d'hétérozygotie, et une certaine hétérogénéité de la distribution des marqueurs le long des chromosomes pouvant correspondre à des régions à forte recombinaison génétique (hot spots).

Deux procédures étaient utilisées pour dépister les erreurs de génotypage : un taux de recombinaison anormalement élevé par rapport à la moyenne dans certaines familles, et la présence de doubles recombinaisons dans de petits intervalles de la carte.

Celle-ci comprenait maintenant 2 360 intervalles d'une longueur moyenne de 1,76 cM. 50 % du génome était couvert par des intervalles de 2 cM ou moins, 58 % des marqueurs étaient informatifs chez au moins 70 % des individus analysés, avec une hétérozygotie supérieure à 0,5 dans 93 % des cas. La carte permettait la localisation précise (2 ou 3 cM) de pratiquement tous les gènes impliqués dans une maladie monogénique ou Mendélienne, et on l'espérait dans l'étude des maladies génétiques dites complexes ou multifactorielles.

Projet P ou carte physique par Daniel Cohen

La carte physique dérivait de l'analyse de 34 560 YACs du CEPH provenant de 2 librairies successives, la 1ère dite « Mark II » de 17 760 clones avec des inserts en moyenne de 600 kb, et l'autre appelée « Mega-YAC » de 24 288 clones et 1 054 kb d'insert en moyenne correspondant à une couverture de 10 génomes humains. Trois techniques complémentaires étaient appliquées pour contourner le chimérisme et l'instabilité avec perte de certaines

⁴⁴⁷ 19910901 : Parameters of the human genome. *Proc Natl Acad Sci USA*,1991,88,7474-7476

régions de l'ADN des YACs estimés de 40 à 50 %, et définir un « chemin court » reliant entre eux les YACs porteurs de marqueurs génétiques :

- en positionnant par PCR d'abord sur les YACs les microsatellites de la carte génétique de Généthon
- puis par hybridation croisée avec des sondes provenant de produits d'Alu-PCR de YACs isolés en recherchant les régions communes partagées avec d'autres YACs.
- enfin par les résultats des empreintes générées par 3 enzymes de restriction révélées par des sondes humaine répétées, comme déjà utilisés auparavant, en les comparant 2 à 2.

En pratique, dans la première expérience, une technique de « pool » était utilisée pour diminuer le nombre de PCR à réaliser avec 2 890 marqueurs microsatellites (dont 2 066 de la 2ème version de la carte génétique de Généthon) selon une méthode décrite antérieurement (cf réf 228 déjà citée), et avec amplification en moyenne de 5,8 marqueurs par YAC. Dans le criblage par hybridation, la même technique de « pool » était utilisée et les sondes Alu-PCR testées sur un panel de cellules somatiques hybrides monochromosomiques fournies par le Coriel Institute¹²⁵. Globalement un signal était obtenu dans 80 % des cas et une interprétation dans 60 %. Au total 20 890 clones (85 %) des YACs étaient retrouvés liés au moins à un autre YAC, et 7 600 sondes assignées à un chromosome précis.

Enfin par empreinte, 17 000 YACs étaient retrouvés liés entre eux, et en moyenne pour chacun à 5,8 autres YACs.

Parallèlement l'ADN de 650 YACs sélectionnés par leur position clef, en moyenne 1 tous les 5-10 cM, était hybridé *in situ* (FISH) sur les chromosomes en métaphase. Le taux de chimérisme observé des YACs était de 46 %.

Une carte était construite en utilisant comme ossature et cadre de référence la carte génétique des 2 890 marqueurs définissant autant de points d'ancrage et 1 433 loci, et le résultat de l'assignation chromosomique des produits d'Alu-PCR. A partir d'un YAC ancré, les YACs synténiques étaient positionnés en tenant compte d'une certaine incertitude de l'ordre et des distances des marqueurs génétiques définis par un calcul de probabilité, du nombre de YACs et des liens pour chacun d'eux recherchés par analyses successives.

Toutes les données étaient disponibles sous internet par serveur ftp, web WWW, ou mail.

Au total, il était estimé que la carte qualifiée de 2ème génération, car intégrant des données à la fois physiques et génétiques, couvrait au moins trois-quart de l'ensemble du génome par 225 contigs d'une taille de 10 Mb en moyenne.

En collaboration avec Eric Lander du MIT, de David Ward du département de génétique de Yale, et de leurs équipes, cette carte était publiée dans un numéro spécial de *Nature* en

septembre, le Genome Directory.

Projet M ou Genexpress par Charles Auffray

En réponse à la fermeture décidée pour fin juin de Genexpress, Charles Auffray proposait à Bernard Barataud les grandes lignes qui pourraient constituer la seconde phase du programme Genexpress, avec son transfert et sa réinstallation à Villejuif pour une période de 4 ans, et un coût total de 25 MF (5 M€ 2013) ou environ 30 % du programme précédent. Le but était : « *d'approfondir l'analyse des données produites lors de la première phase du programme Genexpress et de poursuivre leur exploitation, de participer à la réalisation de la carte génique à haute résolution du génome humain dans le cadre des collaborations déjà entreprises au niveau international, et de collecter les profils d'expression d'ensembles complexes de gènes dans diverses situations physiologiques et pathologiques de façon à contribuer à la compréhension de la fonction de ces gènes et leurs dysfonctions en relation avec les pathologies à composante héréditaire, notamment dans le domaine neuro-musculaire* »⁴⁴⁸. Dans un courrier de juillet il faisait un bilan de son travail en cours notamment sur les hybrides d'irradiation⁴⁴⁹.

Complétant l'article de février dans les *CR Acad Sci* de Paris donc en français était publiée dans *Genome Res* en décembre une analyse plus détaillée, et en anglais, de 18 698 séquences provenant des 2 extrémités de 10 979 cDNA de muscle squelettique et de cerveau humain⁴⁵⁰. 6 676 d'entre eux correspondaient aux transcrits de 5 750 gènes, dont environ la moitié était assignée à un chromosome. 56 soit 6,5 % étaient déjà connus comme défectifs dans des pathologies humaines. L'ensemble des données était disponible en ligne dans les bases de données EMBL et GDB, et à Infobiogen.

Projet B ou banque par Jean-François Prud'homme

Au début des années 1990, Philippe Froguel au CEPH pour collecter des familles les plus grandes possibles avec un grand nombre de sujets atteints de 2 types de maladies réputées

⁴⁴⁸ 19950620 : Courrier de Charles Auffray à Bernard Barataud à propos de la seconde phase du programme Genexpress

⁴⁴⁹ 19950710 : Courrier de Bernard Barataud à Pierre Tambourin à propos de Genexpress

⁴⁵⁰ 19951005 : The Genexpress Index : a resource for gene discovery and the genic map of the human genome. *Genome Res*,1995,3,272-304

fréquentes, le diabète et l'obésité, avait, face à l'inertie des responsables hospitalo-universitaires incapables contrairement à leurs affirmations d'obtenir une quelconque collecte, mis en place une procédure pour contacter directement les familles. Face aux responsables hospitalo-universitaires incapables contrairement à leurs affirmations d'obtenir une quelconque collecte, Philippe Froguel avait mis en place une procédure pour contacter directement les familles comprenant des sujets atteints de 2 types de maladies réputées fréquentes, le diabète et l'obésité. Comme il l'explique lui-même : « *J'avais un copain qui travaillait à la régie publicitaire de la RATP. J'ai eu l'idée de collecter directement par voie d'affichage dans le métro des familles de diabétiques* ».

Ce seront les 200, puis les 800 familles contre le diabète. En créant un événement médiatique par une campagne d'affichage dans le métro parisien avec relais par tous les moyens audiovisuels (presse écrite, radio, télévision), il avait directement fait appel aux patients ayant un frère et / ou une sœur également atteints de diabète et / ou d'obésité, désireux de participer à une recherche pour en identifier les facteurs génétiques, en les incitant à le contacter gratuitement par l'intermédiaire d'un numéro de téléphone 'vert'. Faire appel sans les intermédiaires habituels, à la motivation, l'intérêt et l'engagement des familles de malades, était une première mondiale, qui depuis, a fait école⁴⁵¹. On en retrouve une brève description et 2 illustrations dans un article de *Science*⁴⁵². Le succès de cette campagne fut immédiat et considérable avec des dizaines de milliers de réponses, confirmant que les patients étaient intéressés par ce type de projet, volontaires pour y participer, et très efficaces dans la mobilisation des membres de leur famille. Bref qu'ils connaissaient mieux leur famille qu'un tiers, et aussi bien et souvent mieux leur maladie que leur médecin... ce dont tout un chacun aurait pu et dû se douter à fortiori dans une association de patients comme l'AFM. En utilisant la même technique que celle de Philippe Froguel et l'image de Généthon, la polyarthrite rhumatoïde en juillet 1995, le psoriasis (mars 1996)⁴⁵³, puis les épilepsies idiopathiques (juin

⁴⁵¹ Philippe Froguel, Institut Pasteur de Lille; 20091005 : L'ère du gros. *Rev His CNRS*,2009,24; réf 358 déjà citée ; A noter que Robert Manaranche HISTRECMED invente de toute pièce l'histoire de la collecte du diabète par Philippe Froguel (qui n'a jamais demandé l'aide de Bernard Barataud pour lancer ses collectes), et son propre rôle dans la collecte des maladies dans les pays du Maghreb (s'étant borné à essayer de développer une collaboration avec le Pr Ben Hamida qui après avoir reçu l'argent de l'AFM pour créer une banque d'ADN à Tunis s'est retourné vers des équipes américaines, et n'a jamais plus travaillé avec l'AFM)

⁴⁵² 19960308 : Gene hunters close in on elusive prey. *Science*,1996,271,1352-1354

⁴⁵³ 19960306-1 : Appel aux familles touchées par le psoriasis. *Libération*,1996; 20020100 : Physicians' response to a letter to confirm diagnosis in a genetic study of psoriasis. *Eur J Dermatol*,2002, 12,66-69 ; 2001 : Campagnes de prélèvements et de collecte d'ADN soutenues par l'AFM

1996)⁴⁵⁴ furent ainsi collectés à Généthon, permettant de surcroît le développement des associations de patients qui s'étaient jointes aux campagnes médiatiques : AFP (Association Française des Polyarthritiques), APLCP (Association Pour la Lutte Contre le Psoriasis), BFE (Bureau Français de l'Épilepsie). La 1ère pathologie avait été apportée par François Cornélis de l'hôpital Lariboisière. Le choix des 2 autres pathologies s'explique à la fois par la très grande fréquence de ces 2 maladies (fréquence de l'ordre de 1 % pour chacune dans la population générale), le diagnostic reposant sur le seul examen clinique sans autres examens complémentaires coûteux pour le psoriasis, et pour l'épilepsie par le fait qu'il s'agit d'un symptôme et non d'une maladie, dans une très grande majorité des cas d'origine génétique. De plus l'activité électrique d'une cellule est une activité fondamentale, faisant ainsi envisager l'implication d'un très grand nombre de gènes, et donc la possibilité de découvertes d'un grand nombre de nouvelles formes cliniques. La vérification des diagnostics dans ces 3 pathologies était effectuée par des médecins engagés à Généthon recontactant par voie téléphonique et par courrier les patients, leur famille, et leurs médecins, préalable à une prise de sang et à l'envoi à Généthon des prélèvements des familles les plus informatives. Contrairement à une idée reçue, les diagnostics cliniques s'avèrent exacts comme vérifiés sur quelques familles par une consultation médicale directe. On retrouve le détail du nombre de familles identifiées et collectées dans le rapport d'activité de Généthon 2 de 1995 à 1998⁴⁵⁵. Quant à la collecte de quelques maladies monogéniques (fièvre méditerranéenne familiale ou maladie périodique), paraplégies spastiques, ichthyoses, kératodermies et autres maladies dermatologiques rares notamment), un réseau fut dès fin 1992 rapidement mis en place dans les pays du pourtour du bassin méditerranéen avec une grande efficacité, en contactant des médecins référents locaux et en leur proposant une collaboration. Ces pays ont au minimum 3 avantages : avoir une population en expansion, avec des « grandes familles » et de nombreux enfants, être souvent consanguines, tous facteurs facilitant d'autant les analyses génétiques, et accessoirement et pour la plupart être francophones.

Carte des hybrides d'irradiation et une carte physique à base de STS

une phrase d'intro ?

⁴⁵⁴ 19960529 : Ordre du jour et compte rendu du comité de direction de Généthon du mercredi 29 mai 1996

⁴⁵⁵ 19991027 : Rapport d'activité Généthon 2 de 1995 à 1998 à partir d'un travail de Clara Delpe de l'AFM, complété par Robert Manaranche

« L'une des stratégies de Généthon consistera à faire l'inventaire complet de tous les gènes contenus dans un intervalle de localisation établi à la suite d'une étude de liaison génétique; ces intervalles vont devenir de plus en plus grands au fur et à mesure de la décroissance des fréquences des pathologies étudiées.... Réaliser l'inventaire des gènes contenus dans ces intervalles sera donc de plus en plus difficile avec les techniques utilisées jusqu'ici... On voit maintenant se dessiner de nouvelles possibilités, à savoir que l'on aura la possibilité de faire l'inventaire de ces gènes au fur et à mesure que leurs cDNA seront cartographiés... Jusqu'à présent, la cartographie de ces cDNA reposait sur la carte physique, et sur la carte intégrée, ceci reposant sur un certain nombre d'inconvénients : il y a des trous, les extrémités télomériques des chromosomes sont mal connues alors qu'elles sont très riches en gènes, et il existe des YACs chimériques dans les régions couvertes. Une autre stratégie de cartographie des gènes a donc été envisagée, qui repose sur les hybrides d'irradiation. Ce travail a été entamé à Généthon, un balisage du génome a été fait, les cDNA de la banque de Charles Auffray ont été localisés expérimentalement. Ceci est très rapide puisqu'il faut actuellement une semaine pour localiser environ une centaine de cDNA..., assez sûr puisque cette technique est basée sur une analyse statistique. Le pouvoir de résolution qui pourra être obtenu n'est pas encore certain (2 mégabases ?). Cette méthode précèdera la carte plus fine qui sera obtenue à partir de fragments clonés... »⁴⁵⁶.

En pratique, une première carte à partir de laquelle ne fut retenu qu'un sous-ensemble de la collection d'hybrides, par analyse par PCR de 711 marqueurs microsatellites de la carte génétique était réalisée. 404 d'entre eux étaient utilisés pour former l'ossature de cette carte. Les hybrides contenant des fractions du génome humain de trop petite ou de trop grande taille furent exclues, pour ne conserver que (? A compléter) d'entre-eux (c'est dit ailleurs, il vaudrait mieux tout rassembler ici)). 374 EST développés par le programme Genexpress positionnés avec un Lod score supérieur à 8 sur la carte génétique étaient testés pour vérifier la qualité de cette nouvelle carte, avec un taux de concordance de 96 %⁴⁵⁷. Ce dernier panel était analysé par 1 549 marqueurs de la carte génétique de Généthon formant une nouvelle ossature avec 873 d'entre eux.

Septembre, octobre et décembre 1995, publication par *Nature* et *Science* des derniers

⁴⁵⁶ GII vient d'obtenir un succès au niveau mondial avec la carte des hybrides d'irradiation : PV du bureau du CA 1^{er} juin 1995, p 3

⁴⁵⁷ Réf ?

annuaires sous forme papier des cartes du génome

Chacune des revues *Nature* et *Science* marquait pour l'un le 28 septembre et pour l'autre le 30 octobre et le 22 décembre l'avancée des cartes du génome :

- *Nature* par un « *The genome directory* » exclusivement consacré à l'homme qui associait dans un numéro spécial⁴⁵⁸ : 1) les séquences de 174 472 EST soit plus de 52 millions de nucléotides à partir de 300 libraries de cDNA provenant de 37 organes ou tissus humains différents par Craig Venter (juste avant son départ du NIH pour fonder : The Institute of Genome Research – TIGR, et rendre accessible sous conditions ces données de séquençage) et son équipe, et celle de William Haseltine d'HGS (Human Genome Sciences)⁴⁵⁹. En les associant aux 118,406 EST déjà répertoriés dans la base de données dbEST, cela représentait un total de 83 millions de nucléotides. L'assemblage des séquences permettait de définir 29 599 séquences avec chevauchement, correspondant à 10 214 gènes déjà connus, les autres soit 58 384 formant des séquences isolées de gènes inconnus ; 2) la carte physique de 75 % du génome en 225 contigs, chacun en moyenne de 10 millions de paires de base, à partir de 30 000 YACs de Daniel Cohen présentée au CS de Généthon de juin, résultat d'une collaboration incluant le CEPH, Généthon, Eric Lander et son équipe au MIT; 3) des cartes physiques de contigs de YACs également de 2ème génération des chromosomes 3, 12, 16 et 22, en collaboration avec Daniel Cohen et Jean Weissenbach, sauf pour celle du chromosome 16.

- *Science* également dans un numéro spécial sur le génome, avec la publication de la séquence complète des 580 070 bp de *Mycoplasma genitalium* par Craig Venter, et un état d'avancement (1/5 ème) du séquençage de *Caenorhabditis elegans*⁴⁶⁰. Barbara Jasny dans un éditorial revenait sur les changements en cours dans le programme HGP : « avec le passage de la cartographie au séquençage à grande échelle »⁴⁶¹, comme le discutait aussi Maynard Olson pour qui : *les cartes (du génome) étaient suffisamment bonnes (...), constituées en particulier de STS positionnés sur les YACs et sur les hybrides d'irradiation tous les 100 kb*

⁴⁵⁸ 19950928 : The genome directory. *Nature*,1995,377; On first looking into the human genome. *Nature*,1995,377,1; Initial assessment of human gene diversity and expression patterns based upon 83 million nucleotides of cDNA sequence. *Nature*,1995,377,3-174; A YAC contig map of the human genome. *Nature*,1995,377,175-297; A second-generation YAC contig map of human chromosome 3. *Nature*,1995,377,299-320; A second-generation YAC contig map of human chromosome 12. *Nature*,1995,377,321-334; A second-generation YAC contig map of human chromosome 16. *Nature*,1995,377,335-366; A second-generation YAC contig map of human chromosome 22. *Nature*,1995,377,367-379 ;19950928-1 : A big book of the human genome. *Nature*,1995,377, 285

⁴⁵⁹ Human Genome Sciences

⁴⁶⁰ 19951020-3 : The minimal gene complement of *Mycoplasma genitalium*. *Science*,1995,270,397-404;

19951020-4 : The Nematode *Caenorhabditis elegans* and Its Genome. *Science*,1995,270,410-414

⁴⁶¹ 19951020 : In Transition. *Science*,1995,270,359

pour 15 % du génome, et environ 300 kb pour 50 autres pour cents. Avec le développement de cosmides, phages et BACs permettant le clonage de fragments d'ADN de 40 à 200 kb, l'intervalle entre les STS était du même ordre que la taille des contigs, et les projets en cours devaient pouvoir réduire l'intervalle entre les STS à 100 kb en 1 ou 2 ans, facilitant d'autant le séquençage ». M Olson soulignait aussi : « *que la technique de séquençage par fluorescence était maintenant optimisée, qu'il lui apparaissait peu probable de voir une autre technologie la supplanter... qu'était (donc) venu le temps du séquençage* »⁴⁶². Et toujours dans *Science*, mais en décembre, était publiée, une 1ère carte des gènes humains sur laquelle 15 748 cDNA correspondants à 13 745 gènes étaient positionnés⁴⁶³ par un consortium, à l'initiative de HUGO..., avec deux labos américains, celui de David Cox à Stanford et d'Eric Lander au MIT, et trois labos européens, dont deux financés par le Wellcome Trust, le laboratoire de Mark Lathrop et celui de David Bentley, et enfin Généthon.

Libération le même jour reprenait cette information⁴⁶⁴ : « *Cinq cartes génétiques, 30.000 gènes repérés, quelque 200 coauteurs... les six articles publiés aujourd'hui par la célèbre revue scientifique Nature marquent une étape fondamentale dans le programme de décryptage du génome humain* ».

Etaient détaillés : « *Qu'est-ce qui a été annoncé ? Qu'est-ce que le programme génome humain ? Pourquoi déchiffrer les gènes ? Reste-t-il encore beaucoup de chemin à faire ? Quand tout cela sera-t-il terminé ? Quand tous nos gènes auront-ils été lus ? En réponse, à ces dernières interrogations, les avis divergent, c'est le moins qu'on puisse dire. Pour l'optimiste Daniel Cohen, c'est une affaire de deux ou trois ans, alors que Sydney Brenner estime que la tâche ne sera pas achevée avant vingt ou trente ans. Quant à Bertrand Jordan, il est plus nuancé. « Il y a un an, j'aurais dit : Peut-être jamais. Maintenant, je suis d'un optimisme mesuré. Bien sûr, il faut que les financiers suivent. Mais ça ne devrait pas être trop loin après l'an 2000 ».* *Le New York Times* toujours du même jour soulignait de même les progrès rapides des recherches sur le génome, : « *Francis Collins avançant que 99 % de la séquence pourrait être terminée pour 2002 ou 2003, à un coût (3 milliards de \$) de 70 % du budget initial* »⁴⁶⁵.

⁴⁶² 19951020-2 : A Time to Sequence. *Science*,1995,270,394-396

⁴⁶³ 19980000 : A New Method for the Construction of a High Resolution Map of the Whole Human Genome. Goodfellow P. In : Human Genome Analysis. M Hallen (Ed.),1998,408-411

⁴⁶⁴ 19950928 : Alors que le Comité international de bioéthique est réuni à Paris. De nouvelles cartes pour explorer les secrets du génome humain. *Libération*,1995

⁴⁶⁵ 19950928-4 : Rapid Gains Are Reported On Genome. *New York Times*

Dans un autre article début janvier 1996⁴⁶⁶, *Libération* revenait sur ce travail : « *qui a superposé et corrélé trois 'visions' du génome humain, trois cartes réalisées avec des repères de nature différente : la carte physique établie par l'équipe de Daniel Cohen au CEPH (Centre d'étude du polymorphisme humain, fondé par le Nobel Jean Dausset) et publiée en septembre 1995 dans Nature et deux autres cartes produites au Généthon sous la direction respectivement de Jean Weissenbach et de Gabor Gyapay, ces deux dernières étant sous presse* ».

Comme le soulignait 3 ans plus tard un article de *Trends Biotechnol*⁴⁶⁷ : « *Un événement crucial dans l'histoire du Projet Génome Humain a été la décision d'utiliser les STS comme des points de repère communs pour la cartographie génomique. Après plusieurs années passées à construire des cartes à base de STS avec des détails toujours plus précis, l'accent a récemment été mis sur le séquençage génomique à grande échelle. Une procédure informatique appelée 'PCR électronique' permet de révéler ces STS repères dans la multitude des données de séquençage, comblant ainsi le fossé entre les activités de séquençage et de cartographie* ».

Réflexion sur le futur de Généthon (novembre, décembre 1995)

En novembre 1995 Jean Weissenbach discutait avec Alain Devaquet chargé de mission auprès du Président de la République Jacques Chirac, ainsi que son conseiller scientifique, du devenir de la génomique en France et de celui de Généthon en particulier⁴⁶⁸. En décembre il reprenait en le détaillant le constat de Bernard Barataud que Généthon : « *est aujourd'hui à la croisée des chemins. Nous avons à réfléchir à des orientations scientifiques qui doivent correspondre à une nécessité et à une légitimité dans le contexte de recherche national, compte tenu de notre savoir-faire actuel, de nos forces et de nos faiblesses, et des objectifs scientifiques et politiques de l'AFM.*

Cet ensemble de contraintes est à lui seul un obstacle mais Généthon est aujourd'hui une réalité, une référence et un patrimoine. Il importe maintenant de s'interroger sur son avenir et

⁴⁶⁶ 19960102 : Une nouvelle carte du génome humain. Avec 15 000 repères, voilà la carte la plus détaillée du continent génétique. *Libération*

⁴⁶⁷ 19981100 : Electronic PCR: bridging the gap between genome mapping and genome sequencing. *Trends Biotechnol*, 1998, 11, 456-459

⁴⁶⁸ 19951102 : Courrier de Bernard Barataud mentionnant une visite de Jean Weissenbach à l'Élysée ; 19951128 : Lettre de Jean Weissenbach à Alain Devaquet (Présidence de la République) sur « Le projet génome et ses retombées industrielles »

d'essayer de formuler des choix stratégiques »⁴⁶⁹.

« A l'approche de la fin des projets de cartographie nous avons entrepris d'explorer les possibilités de reconvertir ce centre de production et de l'adapter au clonage positionnel. Ceci se situait dans une logique :

- La recherche de gènes de maladies restait un objectif de l'AFM;*
- Le clonage positionnel demeure très lourd avec de nombreuses manipulations à caractère répétitif;*
- Généthon avait déjà la pratique de manipulations à caractère répétitif.*

Cependant, un tel objectif ne débouche plus, au contraire des projets génomes, sur la création d'un produit d'utilité publique au caractère bien défini. De plus, il n'est plus limité dans le temps.

Après deux ans d'apprentissage, au cours desquels nous avons sérieusement renforcé le potentiel scientifique, il apparaît que pour les techniques que nous maîtrisons déjà, l'organisation du travail à grande échelle est possible (génotypage et séquençage); pour les autres aspects en aval, nous avons introduit la technologie, mais le travail n'a pu être organisé de manière intensive car il s'y prête mal. En conclusion, Généthon n'apporte pas de solution globale à la lourdeur de l'indentification des gènes par clonage positionnel. L'identification de gènes garde un caractère artisanal, pour lesquels les laboratoires classiques restent tout aussi efficaces. Généthon risque donc de se transformer en laboratoire académique, hors de tout contexte académique.

Il convient aussi de s'interroger s'il est encore raisonnable de chercher des gènes de maladies rares, de gravité moyenne et s'il ne vaut pas mieux faire une pause en attendant la séquence ? Par ailleurs, les goulots d'étranglement du clonage positionnel sont en continuel déplacements, la mise sur pied d'une solution à grande échelle est très vite obsolète. D'ici quelques années, le goulot majeur subsistant sera celui de la recherche des mutations pour la validation de gènes candidats. En outre, dans la mesure où l'AFM ne peut s'engager sur le long terme et envisage de se réorienter sur le neuromusculaire et sur la thérapie, est-il raisonnable de s'engager dans des programmes sur les maladies, sachant que ces projets peuvent être arrêtés d'ici trois ans et que d'autres possibilités de financements sur ce type de pathologies sont illusoirs? Enfin, une telle activité n'a plus l'effet mobilisateur tant à l'intérieur auprès d'une partie du personnel, qu'à l'extérieur auprès du public ».

⁴⁶⁹ 19951208 : L'option actuelle : clonage positionnel de gènes de maladies monogéniques; Options envisagées. Préparation réunion du 22/12/1995 sur les orientations scientifiques de Généthon par Jean Weissenbach

Jean Weissenbach discutait alors les options envisagées :

- Travaux génomiques (hors séquençage)
- Séquençage global ou méga-séquençage, ciblé sur des régions d'intérêt particulier
- Recherche de gènes de pathologies par clonage positionnel
- Travaux après-gène qui s'inscrivent dans une logique thérapeutique
- Thérapie génique

Il préparait un questionnaire pour discuter ces options scientifiques dans lesquelles Généthon pourrait s'engager, en insistant sur les forces et les faiblesses. Celui-ci était soumis à Robert Manaranche, Francis Quétier, Jacques Beckmann, Yves Le Ray (nouveau directeur administratif et financier), et Jean Weissenbach, en demandant le classement :

- de 10 actions : séquençage, séquençage ciblé, clonage positionnel maladies monogéniques, clonage positionnel maladies polygéniques, thérapie génique, modèles animaux, après-gènes, hybridation *in situ*, carte des gènes, génomes animaux ou végétaux
- en fonction de 4 intérêts : national, scientifique (sur l'évolution du front de la recherche : déblocage de verrous), pour l'AFM, pour l'industrie (possibilités de retombée indirectes)
- des impacts auprès du grand public (caractère ambitieux du projet), et pour Généthon
- de la faisabilité intrinsèque pour Généthon en tenant compte des capacités actuelles, de celles de redéploiement, des concurrents (niveau de la compétition internationale et risque de compétition franco-française), de la durée de réalisation du projet
- enfin de la justification de le faire à Généthon.

Le dépouillement de ce questionnaire était non concluant⁴⁷⁰.

Le 22 décembre 1995 une réunion d'un comité dit des experts analysait les orientations futures de Généthon avec François Gros (Académie des Sciences et ancien président du CS de l'AFM), Pierre Corvol (Inserm U 36), Bertrand Jordan (CIML Inserm / CNRS), Jean-Bernard Le Pecq (Rhône-Poulenc Rorer SA), Jacques Mallet (LGN-CNRS), Jean-Louis Mandel (IGBMC), Jean Rosa (Inserm U 91), Jacques Beckmann, Yves Le Ray, Robert Manaranche et Jean Weissenbach (tous de Généthon), René Cadoret et Mikael Le Moal qui représentaient Bernard Barataud (AFM).

En introduction Jean Weissenbach donnait son avis assez pessimiste sur les opportunités d'orientation du futur de Généthon : « *Généthon est une structure ad hoc créée en 1990 pour répondre à un projet bien défini et ciblé, celui des cartes qui représentait une nécessité absolue pour répondre à un point de blocage dans la démarche du clonage positionnel.*

⁴⁷⁰ 19951208-1 : Série de 7 tableaux des avantages stratégiques en génétique de Généthon

L'AFM s'était alors engagée à prendre financièrement en charge la presque totalité du projet. Un tel support financier a permis la réussite de ces travaux de cartographie pour lesquels nous arrivons à la phase finale. En parallèle, Généthon a entrepris une phase exploratoire pour évaluer les possibilités de réadaptation vers d'autres thématiques, et notamment vers le clonage positionnel. Aujourd'hui le bilan peut être dressé et il se révèle mitigé : certaines techniques peuvent être menées de manière plus efficace à Généthon, c'est le cas du génotypage et du séquençage. En ce qui concerne les autres aspects, les outils sont encore loin d'être parfaits. Un certain travail doit être mené de façon artisanale, qui reste encore la manière la plus souple de procéder. Par ailleurs, il est important de préciser que les personnes menant ces travaux doivent avoir une bonne qualification, niveau chercheurs post-doc, et Généthon est mal situé quant à cet aspect. La structure actuelle de Généthon ne permet donc pas d'avoir un rendement optimal sur certains aspects du clonage positionnel!. Par conséquent, ce constat nous conduit à remettre en question cette option qui avait été prise de la mise en place d'un plateau technique dans ce domaine et nous amène à considérer d'autres possibilités d'avenir pour Généthon sans pour cela s'éloigner trop de son savoir-faire, c'est-à-dire en restant dans le domaine du génome, des maladies génétiques, mono ou/et multifactorielles. Il convient de souligner que le désir de transformer Généthon en un institut des maladies génétiques n'a jamais vraiment reçu de réponse positive de la part de l'AFM qui semble hésiter à s'engager sur des projets à long terme ».

Le même jour dans la revue *Science*, un éditorial⁴⁷¹ marquait le passage du projet génome humain dans une nouvelle phase avec la publication d'une carte physique détaillée formée de 15 000 séquences constituant autant de points de repères. Comme souligné dans le sous-titre, « cette carte ouvrait la porte au séquençage à grande échelle du génome humain ». Et pour *Libération* : « Toujours plus précise, toujours plus précieuse. C'est la nouvelle carte du patrimoine génétique humain, éditée par l'hebdomadaire américain *Science* juste avant la tombée de l'année. Un magnifique cadeau de Noël offert à la communauté mondiale des chasseurs de gènes, avec les meilleurs voeux de 51 chercheurs: les signataires de l'article scientifique présentant le dernier-né des instruments d'exploration de l'ADN humain. Soit 45 chercheurs du Massachusetts Institute of Technology (MIT), près de Boston (Etats-Unis) et 6 du Généthon » (cf réf 465 déjà citée).

⁴⁷¹ 19951222-1 : A new guide to the human genome. The construction of a detailed physical map of the human genome, with 15,000 sequence-based landmarks, opens the door to genome-wide sequencing. *Science*, 1995, 270, 1919-1920

Evaluation de Généthon

A la demande de l'AFM, le cabinet Gutman (un cabinet de brevets orienté vers la biotechnologie) évaluait le plateau technique du génotypage, du séquençage, et du clonage positionnel de Généthon⁴⁷². Il en constatait la bonne qualité, et discutait 3 types d'évolution possible depuis la simple continuation de l'activité avec implication de l'AFM et / ou des pouvoirs publics, à la création d'une biotech ouverte à d'autres partenaires, ou fermée par rapprochement avec Rhône Poulenc Rorer, mais sans arguments réels autres que politiques.

Dans un rapport déjà cité (cf réf 187, p 8, 23 et 24), la Cour des Comptes regrettait : « *qu'en dépit de ces liens étroits... l'AFM étant signataire des décisions importantes concernant le Généthon, le compte d'emploi de l'AFM n'incluait pas toutes les recettes et toutes les dépenses de Généthon. La Cour regrettait aussi : « le faible contrôle des instances scientifiques et associatives de l'AFM sur Généthon... le conseil d'administration de l'AFM n'assur(ant) aucun contrôle sur le Généthon. Le conseil d'administration de l'AFM décide du montant du budget alloué à Généthon, sans toutefois examiner son programme et son budget. Il ne connaît qu'indirectement et partiellement le coût pour l'AFM de ce programme... et le manque de clarté dans les relations entre le CEPH, le Généthon et l'AFM... Il en est résulté des difficultés importantes tant sur le plan financier que sur le plan déontologique et des contentieux dont le règlement a été long et parfois difficile ».*

Derniers temps de la cartographie à Généthon

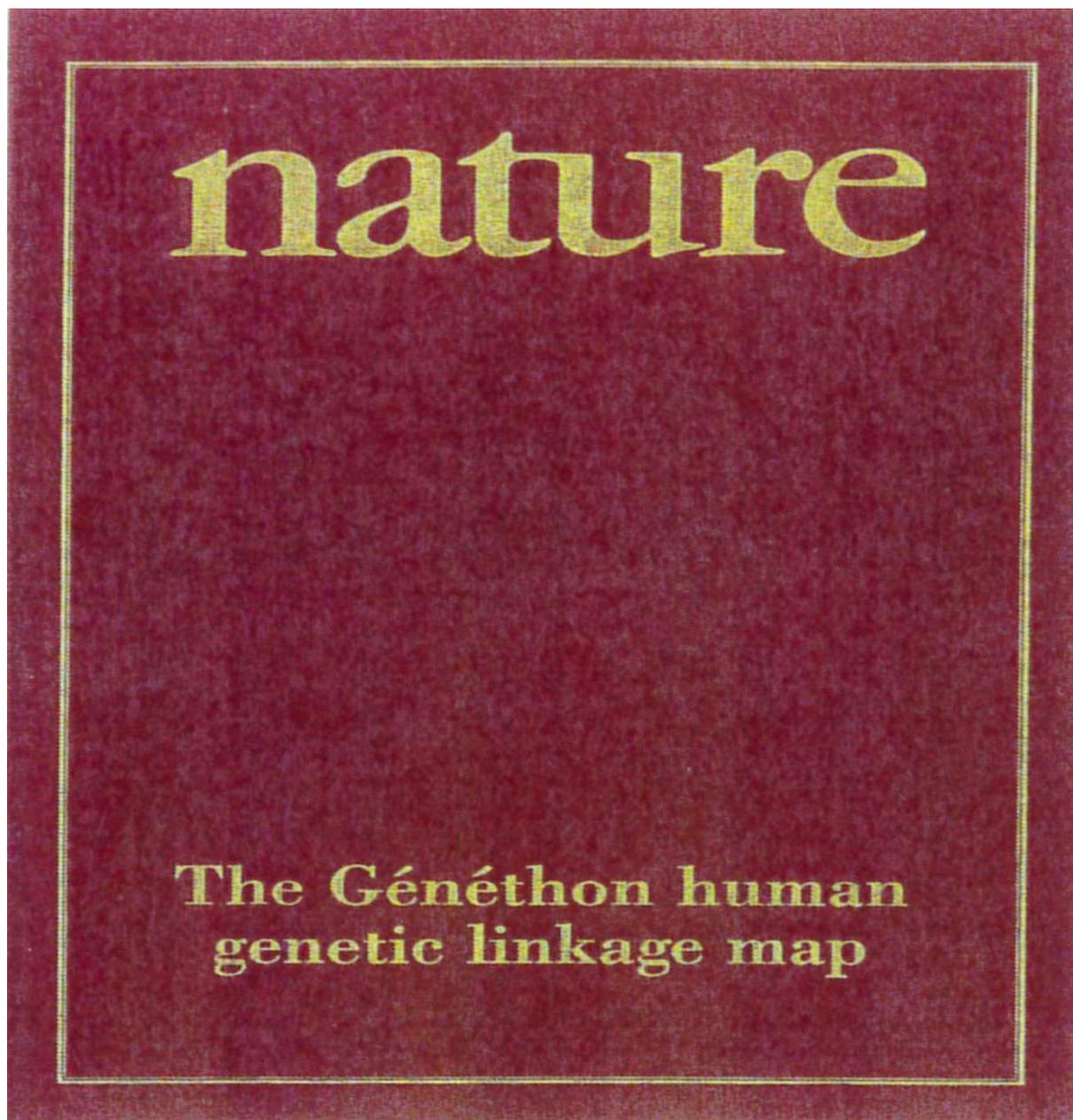
3ème et dernière version de la carte génétique, et la fin d'une époque

Au mois de mars 1996 était publiée dans *Nature* la 3ème et dernière version de la carte génétique de Généthon formée de 5 264 marqueurs⁴⁷³, en même temps qu'une même carte par Eric Lander chez la souris⁴⁷⁴.

⁴⁷² 19960704 : Extrait du PV du bureau du CA de l'AFM du 4 juillet 1996, et 19961003-1 : CA de l'AFM du 3 octobre 1996, question 2 : Réflexion sur le devenir du génotypage de Généthon, mise en place du programme national de séquençage : Rapport Gutmann

⁴⁷³ 19960314-2 : A comprehensive genetic map of the human genome based on 5,264 microsatellites. *Nature*,1996,380,152-154 ; Mapping the mouse genome: current status and future prospects. *Proc Natl Acad Sci USA*,1995,92,0849-10853

⁴⁷⁴ 19960314-1 : A comprehensive genetic map of the mouse genome. *Nature*,1996,380,149-152



Présentant ces 2 cartes, Francis Collins⁴⁷⁵ soulignait l'avancée et l'achèvement des cartes génétiques qui avaient dépassés les objectifs du projet HGP. Il attendait pour la fin de l'année le même résultat pour la carte physique, et projetait le début à grande échelle et le déroulement du séquençage pour terminer dans les temps le projet HGP.

Associée à l'article de la carte, on trouvait bien sûr en supplément, comme pour les cartes génétiques antérieures de 1992 et 1994, le catalogue des caractéristiques des marqueurs à la disposition des équipes du monde entier⁴⁷⁶.

Pour la revue *Biofutur* : « *c'était le résultat de 6 ans d'effort, 97 MF d'investissement et un*

⁴⁷⁵ 19960314 : A march of genetic maps. *Nature*,1996,380,111-112

⁴⁷⁶ 19960314-1 : The Généthon human genetic linkage map (version broché); 19960314-4 : The Généthon human genetic linkage map (version papier)

travail de 14 co-signataires de l'article. Ces 5 264 marqueurs répartis sur 2 335 sites, soit une répartition tous les 0,7 cM, constitués uniquement de microsattellites avec un fort degré d'hétérozygotie (0,7 en moyenne) définissait une carte 20 fois plus précise que celle publiée en 1987... C'était une avancée majeure, un outil irremplaçable qui transforme le visage de la biologie avec une accélération de la recherche des gènes impliqués dans des maladies monogéniques et un accès aux loci de susceptibilité pour les maladies polygéniques... L'étape suivante pour le Généthon, va consister à placer sur cette carte les gènes connus avec, comme objectif, la localisation de 50 à 60 % des gènes d'ici à la fin 1997 »⁴⁷⁷. (carte du nb de gènes localisés ou identifiés selon la date)

Pour l'Express : « C'est fait ! Avec la publication, cinq ans après les premiers travaux, de la carte génétique dans la revue britannique Nature, l'équipe du laboratoire français Généthon, sous la responsabilité du Dr Jean Weissenbach, a achevé la "fin de la première phase" du projet mondial du génome humain. "Une aventure exceptionnelle", selon l'Association française de lutte contre les myopathies (AFM), qui a permis la mise en place de ce Généthon, en collaboration avec la fondation Jean-Dausset-CEPH de l'hôpital Saint-Louis, à Paris... il faudra attendre la prochaine étape, c'est-à-dire le séquençage (décryptage et analyse du matériel génétique), pour pouvoir proposer des traitements adaptés »⁴⁷⁸.

Et pour Libération enfin: « C'est la fin d'une recherche, la fin d'une époque et l'épilogue d'une de ces success story chevaleresques dont les sciences sont peu coutumières. Elle pourrait se résumer ainsi. Un gouvernement puissant part à la conquête d'une île recelant des mines de remèdes aux maux de l'humanité. Ses troupes vont donc dresser la carte des terres avant de les écumer... Mais pendant ce temps-là, en France, trois hommes relèvent le défi: le père d'un enfant mort d'une maladie terrible, un savant visionnaire et un explorateur de métier. Jouant les saltimbanques, ils gagnent les faveurs populaires. L'argent afflue et cinq ans plus tard, happy end. La carte bat pavillon français, la chasse aux trésors peut commencer... C'est à peu près ainsi qu'un laboratoire de la banlieue parisienne a produit la pierre angulaire de la biologie de demain: «la carte génétique de l'homme», publiée aujourd'hui dans la revue internationale Nature... L'équipe de départ est en voie d'éclatement. L'AFM veut se désengager du Généthon pour concentrer ses financements sur les thérapies géniques... le généticien Daniel Cohen, qui a joué un rôle prépondérant au départ de l'aventure, est parti chasser les gènes dans une structure privée. Quelle voie de recherche va choisir le

⁴⁷⁷ 19960500 : La thérapie génique par voix associative. La carte génétique arrive à son terme. *Biofutur*,1996,156,9

⁴⁷⁸ 19960321 : Express santé - L'homme a sa carte génétique. *L'Express*,

laboratoire Généthon, qui dispose d'un savoir-faire et d'une infrastructure de services unique au monde? Jean Weissenbach se dit prêt à contribuer à l'ultime étape de la conquête de l'île au trésor, celle où sont déjà engagés les Anglo-Saxons: déchiffrer les 3 milliards d'éléments qui constituent le message génétique humain. Seul ce décryptage permettra de connaître tous les gènes humains. Mais il coûte très cher. Bien plus que le Téléthon ne pourra jamais apporter. Pour cela, «la balle est dans le camp de l'Etat», soulignait hier Jean Weissenbach. La question est économique et politique »⁴⁷⁹.

Au mois de mars était discutée l'installation du laboratoire de vectorologie d'Olivier Danos à Généthon, marquant la fin d'une époque, celle du Généthon des cartes⁴⁸⁰.

A l'occasion d'une conférence à Strasbourg en avril, Jean Weissenbach faisait un bilan des cartes⁴⁸¹ : *« Les objectifs fixés pour les cartes génétiques sont atteints, voire dépassés. La carte physique a aussi connu des progrès considérables au cours de l'année écoulée. Le taux de couverture atteint par la plus récemment publiée dépasse les 90%... Alors qu'à l'origine il était essentiel de disposer de collections ordonnées de fragments clonés d'ADN humain couvrant l'ensemble d'un génome, on constate aujourd'hui que ces collections pour l'essentiel basées sur des chromosomes artificiels de levure (YACs) sont très utiles pour le clonage positionnel mais ne pourront servir de support pour le séquençage en raison des nombreux réarrangements qui caractérisent ces YACs... On peut penser que les cartes de pré-séquençage du génome humain seront assemblées à l'aide de la même stratégie d'intégration de STS ordonnés par d'autres méthodes cartographiques (carte génétique ou carte dérivée d'analyses d'hybrides radio-induits). Dans ce cas, l'intégration sera appliquée à des collections de clones utilisant des systèmes vecteurs plus fiables. Ces systèmes, basés sur des systèmes répliatifs bactériens à copie unique ou presque unique (BACs-bacterial artificial chromosomes et PACs-P1 derived artificial chromosomes)... Les collections d'hybrides radio-induits sont aussi particulièrement utiles pour intégrer les gènes aux cartes existantes (Gyapay et al, Hum Mol Genet,1996,5,339-346). Un réseau de laboratoires américains et européens a décidé de coordonner les efforts pour cartographier ainsi les étiquettes (ESTs) (Boguski et Schuler, Nat Genet,1995,10,369-371) provenant des collections de séquences d'ADN complémentaires issus des programmes de séquençage systématique de cDNA (Merck*

⁴⁷⁹ 19960314 : Une carte pour chasseurs de gènes. Elle va accélérer la recherche sur les causes génétiques des maladies. *Libération*

⁴⁸⁰ 19960320 : Compte rendu du comité de direction de Généthon du mercredi 20 mars 1996

⁴⁸¹ 19960418 : Les cartes du génome humain. Abstract conférence Jean Weissenbach à Strasbourg le 24 avril 1996

/ Université de St Louis⁴⁸², TIGR, Genexpress, etc.) (Adams et al, *Nature*,1995,377,3-174, Houlgatte et al, *Genome Res*,1995,5,272-304). A ce jour, plusieurs milliers d'ESTs ont été cartographiés à l'aide d'hybrides radio-induits et plusieurs dizaines de milliers sont en cours de cartographie. En revanche, le nombre total d'ESTs humains séquencés à partir de banques de cDNAs commence à stagner et ne dépassera sans doute pas 50 à 60 % de la totalité des gènes. Seule la séquence génomique pourra permettre de dresser un inventaire complet des gènes. Il y a donc maintenant des raisons de plus en plus pressantes de passer au séquençage du génome humain à grande échelle. Le laboratoire du Centre Sanger en Angleterre, financé par le Wellcome Trust, s'est déjà résolument engagé. Les Etats-Unis restent encore dans une phase exploratoire et attendent toujours des améliorations technologiques qui ne semblent guère se dessiner. En dépit d'un certain optimisme, on peut sérieusement se demander si le génome sera séquencé d'ici l'an 2005 ».

Chacun de son côté, Robert Manaranche⁴⁸³, Jean Weissenbach⁴⁸⁴ et Bernard Barataud⁴⁸⁵ rediscutaient des enjeux du génotypage en France, avec pour ce dernier un bilan des projets et des coûts du service de génotypage de Généthon pour 1996.

En juin Charles Auffray et son équipe publiait dans *Genome Res* l'analyse par hybridation quantitative de l'expression de 800 gènes du muscle squelettique de l'homme⁴⁸⁶.

Mais les jeux étaient déjà faits, comme en témoigne par exemple la réflexion de Bernard Barataud au CA de l'AFM du 13 avril 1996⁴⁸⁷ à propos du devenir de Généthon : « Avec l'arrivée d'un centre national de séquençage qui devrait conduire à un saut technologique de nature à rendre le génotypage banal, Généthon n'aura plus sa raison d'être, et les investissements consentis par l'Association depuis plusieurs années n'auront plus de sens. En conséquence, Mr Barataud insiste sur la nécessité de trouver une autre culture : celle des thérapeutiques, afin de pouvoir continuer, en toute légitimité, à collecter des fonds, destinés à marcher en direction du chemin du médicament et à se maintenir au niveau des maladies

⁴⁸² 19950216 : Merck releases first 'gene index' sequences. *Nature*,1995,373,549; 19960906 : Toward the development of a gene index to the human genome: an assessment of the nature of high-throughput EST sequence data. *Genome Res*,1996,6,829-845

⁴⁸³ 19960422 : Quelques réflexions sur les services de génotypage et de séquençage de Généthon par Robert Manaranche (AFM)

⁴⁸⁴ 19960610 : Les enjeux du génotypage en France par Jean Weissenbach

⁴⁸⁵ 19960912 : Extrait de l'exposé de Bernard Barataud (AFM) sur le devenir du génotypage en réunion du bureau du CA le 12 septembre 1996

⁴⁸⁶ 19960600-1 : Novel gene transcripts preferentially expressed in human muscles revealed by quantitative hybridization of a high density cDNA array. *Genome Res*,1996,6,492-503

⁴⁸⁷ 19960413 : Extrait du PV du CA de l'AFM du 13 avril 1996

génétiqes avec une chance de crédibilité. Alors qu'une culture "thérapie génique" s'annonce dans la logique de la démarche associative, Mr Barataud s'interroge sur la légitimité de l'Association à maintenir l'activité biologie moléculaire ».

On peut mesurer l'incertitude quand à l'évolution de Généthon dans la proposition de Bernard Barataud de remplacer comme directeur scientifique Jean Weissenbach par Jacques Mallet⁴⁸⁸.

Par courrier du 21 août, le Ministère de la Recherche confiait officiellement à Jean Weissenbach la mission de mettre en place le Centre National de Séquençage sous la tutelle du CNRS⁴⁸⁹. Et en septembre au ministère, on discutait tant sur le devenir du génotypage à Généthon, que sur les modalités de mise en place d'un programme national de séquençage⁴⁹⁰.

« Le fait que je m'en aille est pour l'AFM l'occasion de faire des choix plus drastiques en externalisant toutes les activités de clonage positionnel d'une part et d'autre part, d'identification des gènes des maladies notamment les maladies multifactorielles à composante génétique (qui pour l'AFM ne sont pas de son ressort (mais de celui de l'industrie pharmaceutique et de la puissance publique) car ne sont pas orphelines : diabète, maladies schizophréniques qui ont une composante familiale; il faut probablement pour cela construire de nouveaux outils, carte de troisième type variants de séquence... L'AFM considère que 95% des gènes neuro-musculaires sont maintenant identifiés et ils veulent un passage direct à la thérapie génique mais sont peu intéressés par l'après gène (régulation des gènes, études des fonctions et des protéines » (cf réf 113 déjà citée).

Une 1ère carte des gènes chez l'homme (Octobre 1996)

Dans le numéro annuel entièrement dédié au génome de la revue *Science* d'octobre, Jean Weissenbach dans l'éditorial avec pour titre : « *D'atterrissage sur le génome* »⁴⁹¹ présentait dans le cadre d'un consortium international une 1ère carte de 16 000 gènes positionnés par rapport à 1 000 marqueurs polymorphes de la carte génétique du génome humain accessible directement sur le web⁴⁹², et le 1er séquençage complet du génome d'un eucaryote, celui de la levure⁴⁹³.

⁴⁸⁸

⁴⁸⁹ 19960913 : Création du Centre National de Séquençage et conséquences pour Généthon. Message électronique de Jean Weissenbach

⁴⁹⁰ 19961003-1 : CA de l'AFM du 3 octobre 1996, question 2 : Réflexion sur le devenir du génotypage de Généthon, mise en place du programme national de séquençage

⁴⁹¹ 19961025 : Landing on the genome. *Science*,1996,274,479

⁴⁹² 19961025-1 : A Gene Map of the Human Genome. *Science*,1996,274,540-546

⁴⁹³ 19961025-2 : Life with 6 000 Genes. *Science*,1996,274,546-567

Carte EUROGEM

« Dans le cadre du projet Eurogem financé par un contrat Biomed, le travail a consisté à génotyper les 32 familles du CEPH non analysées pour la carte de Généthon et à obtenir ainsi des cartes basées sur les 40 familles pour les chromosomes 14 (31 marqueurs, intervalle moyen 4,1 cM) et 20 (49 marqueurs, intervalle moyen 2,1 cM) et sur 20 familles pour le chromosome X (216 marqueurs, intervalle moyen 0,9 cM). Un article basé sur les cartes méiotiques de nombreux chromosomes incluant les chromosomes 14, 20 et X résultant du travail du réseau Eurogem dont nous faisons partie a été soumis à publication »⁴⁹⁴.

Evaluation des résultats scientifiques de Généthon de juillet 1995 à décembre 1996, avec mise à jour au 13 mars 1997

Du 16 au 20 décembre 1996 le CS de l'AFM sous la présidence de Jean-Louis Mandel, avec Simone Gilgenkrantz, Claudine Junien, Michel Goossens, Jean-Louis Guénet, Jean-Claude Kaplan, Ketty Schwartz, Jean Cartaud, et Jacqueline Goddet du CNRS, faisait l'examen de l'activité scientifique de Généthon II. La commission saluait : « *l'extrême importance des résultats obtenus à Généthon durant la période considérée, notamment, la carte génétique publiée en mars 1996, la carte des gènes publiée en octobre 1996, de même pour les travaux sur les maladies génétiques, et ceux des services : génotypage, banque, et collecte* »⁴⁹⁵.

Jean Weissenbach donnait son dernier rapport scientifique sur son activité à Généthon II le 13 mars⁴⁹⁶, et dans la foulée sa démission⁴⁹⁷. Le rapport d'activité de Généthon pour l'année

⁴⁹⁴ 19940300 : European Gene Mapping Project (EUROGEM): genetic maps based on the CEPH reference families. *Eur J Hum Genet*, 1994, 2, 193-203 ; 19961100 : European Gene Mapping Project (EUROGEM): Breakpoint panels for human chromosomes based on the CEPH reference families. *Ann Hum Genet*, 1996, 60, 447-486 ; 19961200 : Bilan de l'activité scientifique de Généthon de juillet 1995 à décembre 1996 ; 19980000 : Human Genome Analysis. M Hallen (Ed), 1998

⁴⁹⁵ 19961216 : CS de l'AFM du 16 décembre 1996. Evaluation des résultats scientifiques obtenus par Généthon II (Période de juillet 1995 à décembre 1996)

⁴⁹⁶ 19970313 : Rapport sur l'activité scientifique de Généthon II de juillet 1995 à décembre 1996, plus mise à jour arrêtée au 13 mars 1997

⁴⁹⁷ 19970313-1 : Lettre de démission de Jean Weissenbach des fonctions de directeur scientifique de Généthon II

1996 était publié le 29 mai 1997⁴⁹⁸.

CS de Généthon II le 23 février 1998

Le départ de Jean Weissenbach pour le CNS-Genoscope marquait le recentrage définitif de Généthon vers la thérapie génique, sauf pour quelques activités résiduelles, comme la banque et la collecte, et les travaux du groupe d'Isabelle Richard sur les dystrophies des ceintures dont le déficit en calpaïne. En témoigne par exemple la substitution d'un CS propre à Généthon par une journée en février 1998 dite de « génomique » avec quelques représentants de l'AFM et surtout de Robert Manaranche, André Cartaud, Josué Feingold, Marc Fiszman, Claudine Junien, Jean-Claude Kaplan, Jean-Louis Mandel, Ketty Schwartz, Fernando Tomé, Dominique Duguet, François Leterrier, Jacques Salama, et Gérard Peirano⁴⁹⁹.

Ce groupe saluait unanimement (sic) l'importance de la carte des hybrides d'irradiation pour l'ensemble de la génétique humaine, qui a été rendue possible par le développement de méthodologies (robotisation, etc ...) de très haut niveau. Il rendait hommage à J Weissenbach, G Gyapay et tous leurs collaborateurs pour ce travail d'importance égale à celle des cartes physiques et génétiques. Il souhaitait que l'ensemble des données soit accessible à la communauté internationale.

Le 7 mai 1998, à l'occasion de la passation de pouvoirs entre l'ancien et le nouveau CS de l'AFM, une conférence se tenait à l'Institut de Myologie à Paris. Après un historique de l'AFM par François Leterrier, un exposé de Jean-Claude Kaplan : « *De la créatine kinase à la dystrophine* », Jean Weissenbach présentait : « *Du gène aux cartes du génome* ». Il rappelait qu'en 1986-1987 pour localiser un gène comme celui de la mucoviscidose, il fallait un bon moment en l'absence de cartes du génome. Il fallait donc faire de bonnes cartes, ce qui était maintenant le cas de la carte génétique avec 8 000 marqueurs (et 2 contributions majeures, Généthon : 5 300 marqueurs, et les USA : 2 500). Il restait des difficultés dues au fait des pathologies avec une hétérogénéité génétique (même si les familles consanguines facilitaient l'étude). Une carte de 3ème génération était prévue : carte très dense, mais dont la mise en route posait encore un certain nombre de problèmes. Pour les cartes physiques réalisées par le CEPH et Eric Lander, un effort international coordonné avait permis de gros progrès. Dans des banques publiques, 40 000 séquences de gènes étaient disponibles ». D'après lui, : « *il*

⁴⁹⁸ 19970529 : Généthon, rapport d'activité 1996 : administration p 1-32, programmes dirigés par Jean Weissenbach p 33-88, programmes dirigés par Olivier Danos p 89-119

⁴⁹⁹ 19980223 : (CA AFM) CS de Généthon II. Journée du Lundi 23 février 1998 « Génomique » : avis sur différents projets de génomique présentés le 23/02/98. Rapport de Jean-Louis Mandel

était difficile d'aller plus loin beaucoup plus loin. Si 4 % du génome était séquencé, il estimait que l'on n'arriverait pas à un séquençage complet ni même à 80 % pour 2005 comme prévu... »⁵⁰⁰.

Un rapport détaillait l'activité de Généthon 2 de 1995 à 1998 (cf réf 434 déjà citée), complétant celui de Généthon dit 1 de 1991 à 1995⁵⁰¹.

Au total, le Généthon des cartes

Son impact sur les recherches en génétique

Outre la liste des collaborations de Généthon donnée à chaque CS, des bilans plus ou moins exhaustifs de Robert Manaranche dans une lettre d'informations scientifiques tous les 3 à 6 mois à partir de septembre 1991 jusqu'en novembre 2000 (43 au total)⁵⁰², celle des publications et du taux de leurs citations dans la littérature scientifique, 2 autres études ont essayé de quantifier l'influence de Généthon sur les recherches en génétique en France et dans le monde, et une autre plus généralement la place de la France⁵⁰³.

La 1ère en 1998 est un audit de la Délégation aux Études et Audits du CNRS à la demande du département des Sciences de la Vie pour analyser l'impact de financements extérieurs sur la stratégie de ce département, par une étude rétrospective portant sur 5 ans (1991-1995) des relations entre l'AFM et Généthon et les unités du CNRS, pour mesurer indirectement l'impact de Généthon sur la recherche au CNRS.

« Le Généthon, au delà des programmes dont la responsabilité est assurée par des chercheurs de l'organisme, met à la disposition des laboratoires du CNRS :

- son infrastructure pour des projets apportés par des unités extérieures,*
- ses services logistiques (i.e. distribution de Yac murins),*
- les résultats issus de son activité de recherche (cartographie).*

L'impact du Généthon sur la recherche... est reconnu comme important par la majorité des équipes que nous avons rencontrées. Cela est confirmé par les 5 264 marqueurs cartographiés et 182 gènes localisés dans le cadre du programme "Carte Génétique". Ces résultats sont enfin largement cités comme en témoigne le taux de citation des publications de

⁵⁰⁰ 19980507 : Conférence de presse de l'AFM à l'Institut de Myologie : L'AFM à l'heure des perspectives thérapeutiques. Passation de pouvoirs entre l'ancien et le nouveau CS de l'AFM

⁵⁰¹ 19970500 : Plaquette : Rapport d'activité de Généthon 1991-1995

⁵⁰² Informations scientifiques par Robert Manaranche

⁵⁰³ Human Genetics 1990-2009

la carte génétique plus de 900 fois jusqu'à 1995. De même, les résultats du programme "Genexpress" comprennent la caractérisation des 8 000 transcrits des gènes humains présents dans les tissus neuro-musculaires ainsi que le positionnement de 2 500 gènes correspondant aux transcrits répertoriés dans les cartes du génome et l'étude de leur expression dans le muscle squelettique et dans le cerveau. Par ailleurs, ce programme est également à l'origine de l'analyse détaillée de 18 698 séquences d'ADNc dérivées de clones de muscle squelettique et de cerveau correspondant à 5 750 transcrits de gènes humains » (p 21).

« Le caractère limité de l'impact du Généthon pour les unités du CNRS était confirmé par les réponses à notre questionnaire puisque seules vingt trois unités, sur les 64 soutenues par l'AFM qui nous ont répondu, déclarent avoir tiré un bénéfice de l'existence du Généthon. Elles sont un nombre similaire (23 unités) à considérer qu'elles n'auraient pas pu faire ce qu'elles ont fait sans le Généthon (i.e. ses résultats). De même, 19 laboratoires déclarent avoir bénéficié de l'appui logistique de l'AFM dans leur activité de recherche dont une douzaine en relation avec le Généthon.... (p 27)

Par ailleurs, seulement onze unités déclarent avoir participé à l'alimentation de cette logistique et considèrent l'accès à celle-ci comme un élément important dans leur relation à Un même nombre d'unités du CNRS estime que le Généthon a eu un impact sur ses orientations scientifiques 17 mais cette influence est toutefois décrite comme faible sauf pour trois unités pour lesquelles elle va également au delà de l'équipe concernée (3 laboratoires sur les 70 ayant répondu)⁵⁰⁴. En annexe (p 84) était adjoint une description assez détaillée des programmes, projets externes, et activités de service de Généthon. Un commentaire d'un groupe d'experts complétait ce rapport⁵⁰⁵.

L'autre est une étude de Michel Callon, Vololona Rabeharisoa, Bernard Monty et Andreï Mogoutov⁵⁰⁶ publiée en septembre 2001 dans le cadre de l'Ecole Nationale Supérieure des

⁵⁰⁴ 19980400 : Impact des financements de l'AFM sur la stratégie du département Sciences De la Vie. B Kahane & BioIntelligence Service ; **A rechercher** : Un autre document (à paraître) se concentre sur l'impact des partenaires extérieurs sur la stratégie du département et intègre les résultats obtenus dans le cas de l'AFM avec ceux d'un travail complémentaire concernant un partenaire industriel. Par ailleurs l'étude est particulièrement sévère sur l'absence quasiment complète de moyens, notamment de bases de données, permettant aux grandes directions et à la DG du CNRS d'avoir une simple idée sur ce qui est réellement fait dans ses propres unités (sic)

⁵⁰⁵ 19981026 : Commentaires du groupe d'experts sur l'audit de l'impact des financements de l'AFM sur la stratégie du département SdV du CNRS

⁵⁰⁶ 20010900-1 et 3 : Le rôle de l'AFM dans la production de nouvelles formes de solidarité sociale par Michel Callon et Vololona Rabeharisoa, avec la collaboration de Bernard Demonty et Andrei Mogoutov. « Chapitre 3 : Généthon et la reconfiguration des espaces scientifiques », p 60-110; « Chapitre 2 : Question de méthodes : l'analyse des grands nombres », p 51-57

Mines et d'un financement de l'AFM et du MIRE (Programme Produire les solidarités : le rôle des associations, convention MIRE 2498) qui mesurait l'impact des collaborations dans le monde médical et scientifique initiées par Généthon. En septembre 1999, un questionnaire était adressé à 300 chercheurs et experts participant ou ayant participé aux différentes commissions ou conseils de l'AFM.

A partir de 3 fichiers Word constitués par Robert Manaranche (p 64-65), le 1er des principaux résultats obtenus en génétique avec l'aide de l'AFM et / ou de Généthon de 1988 à 1998, le second des principaux travaux ayant utilisés les marqueurs microsatellites de Généthon de 1993 à 1998, et le 3ème des travaux effectués entièrement à Généthon de 1992 à 1997, était établie une base relationnelle Access unique, créée 2 sous-bases, l'une des fichiers 1 et 3 « des articles subventionnés par l'AFM », l'autre 2, puis analysées par le logiciel Réseau-Lu conçu par A Mogoutov. Avec 4 modules, le 1er d'analyse relationnel, le 2ème d'analyse statistique, le 3ème d'analyse textuelle, et le 4ème d'analyse bibliographique, ce logiciel établissait les relations entre 2 familles d'items de la base et en donnait une visualisation sous forme de cartes.

La base « *des articles citant l'AFM* » en recensait 2 104 dont les équipes de recherche appartenaient à 60 pays (dont 50 % aux USA, 9 % pour la France en 5ème position), les 3 / 4 correspondant à une ou des maladies définies, dont la moitié différait entre elles. La majorité des publications s'étalait entre 1995 et 1998 (environ 20 % pour chaque année). Cette prédominance des Etats-Unis, Daniel Cohen et Jean Weissenbach l'avaient déjà rappelés en soulignant dans un article du *Quotidien du Médecin* du 17 mars 1993⁵⁰⁷ : « *Maintenant que ces cartes existent, il faut les exploiter en France... Si l'on ne s'engage pas rapidement, de façon efficace et rationnelle, il est à craindre que les bénéfices ne soient tirés outre-Atlantique* ». déjà cité plus haut

Enfin dans le cadre d'un Portfolio review de juin 2010, le Wellcome Trust analysait par période de 5 ans de 1989 à 2008 le taux de publication selon Thomson Reuters plaçant la France en 4ème position. oui mais ça c'est pas Généthon

Les difficultés et la fin du projet LABIMAP (c'est pas généthon)

Devant la commission biologie du 25 septembre 1990, Bernard Barataud rendait : « *hommage au MRT qui a subventionné, dans le cadre de Labimab, les études sur*

⁵⁰⁷ 19930000 : L'après-Généthon : pour que la France garde son avance, les budgets doivent changer d'échelle. *Le Quotidien du Médecin*, 1993, 5149, 33

l'automatisation de la génétique française, sans lesquelles le projet Généthon n'aurait pu voir le jour »⁵⁰⁸.

Mais à la place de la douzaine d'automates prévus chacun pour les différentes opérations de biologie moléculaire depuis le clonage de l'ADN jusqu'à son séquençage, en passant par son extraction, son transfert sur membrane de nylon, etc, le projet LABIMAP n'aboutira qu'au développement (1) du prototype d'un électroblotteur le MARK II (dont Généthon possédera 20 exemplaires et le CEPH 4), et de sa version commerciale de beaucoup plus petite taille le MB24 qui sera mise sur le marché en octobre 1992⁵⁰⁹, et (2) d'un extracteur d'ADN à partir de prélèvements sanguins des lymphocytes par traitement enzymatique protéolytique suivi d'une dialyse appelé Miniprep qui sera un échec commercial (cf réf 51 déjà citée). L'un des 2 experts de l'AFM pour valider l'électroblotteur, lui-même potentiellement le principal utilisateur de l'appareil en France car analysant en pratique clinique de routine le gène de la dystrophine, gène de très grande taille nécessitant un électroblotting pour pouvoir analyser le très grand nombre d'exons, en sera l'un des plus obstinés des opposants⁵¹⁰. Le retrait d'Amersham fin 1991 et son non-remplacement par un autre partenaire conduiront à l'échec définitif du programme⁵¹¹, et de toute illusion quant au développement en France d'un quelconque fabricant d'appareils pour la biologie moléculaire, à fortiori pour le séquençage de l'ADN. Malgré cet échec, l'AFM investira de nouveau : « *dans le développement d'instrumentations de nouvelles générations de séquenceurs entrepris par la société Applied Biosystems pour lequel une participation de 6 MF est demandée à l'AFM. Le bureau donnait son accord dans un premier temps pour un versement de 5 MF (1,03 M€ 2013)* »⁵¹².

Antoine Danchin dans un article de *La Recherche* de juin 2000 retraçant rapidement l'histoire du programme génome humain avec ses grandes étapes : « *une histoire intense, presque violente... qui se confond très vite avec les enjeux industriels qui le déterminent* », reviendra lui aussi sur le rôle du CEPH, de Daniel Cohen et de Jean Dausset, sur l'échec de LABIMAP, et sur le programme Généthon (cf réf 278 déjà citée). Un automate développé au Whitehead-MIT sous le nom de Genomatron⁵¹³ permettant de réaliser jusqu'à 300 000 réactions

⁵⁰⁸ Commission de biologie du CS de l'AFM du 25 septembre 1990

⁵⁰⁹ 19950600-1 : cf publicité dans *Biofutur*, 1995, juin, 77

⁵¹⁰ CS de l'AFM du 28 mars 1990 : Jean-Claude Kaplan : La méthode du *Southern blot* est tellement complexe à réaliser que seul l'homme peut l'utiliser. Jean-Claude Kaplan HISTRECMED (1ère version): « Il (Barataud) a fait un deal avec Bertin pour automatiser la cartographie, il a fait 20 machines, qui devraient être aux Arts et Métiers mais qui en fait n'ont en fait jamais servi... Car vous ne le savez peut être pas. L'idée d'automatiser le *Southern blot* ne tenait pas... »

⁵¹¹ 19920722 : Biologie moléculaire : Bertin cherche des partenaires. *Les Echos*, 1992, 16184,6

⁵¹² 19940707 : Bureau du CA de l'AFM du 7 juillet 1994 et réf 15 (19970000) p 144

⁵¹³ 19951222-3 : Detailed Human Physical Map published by Whitehead-MIT. Genomatron. Google.

d'amplification de l'ADN par PCR (étape préalable pour permettre son séquençage) par jour au lieu des 6 000 de l'époque connaîtra une certaine célébrité dans la réalisation en collaboration avec Généthon d'une 1ère carte physique de l'ensemble du génome intégrant 30 000 STS publiée le 22 décembre 1995. On retrouve une description avec des photos de la station de travail et de ses 3 composants principaux, un pour distribuer les réactifs des PCR dans 1 536 puits d'amplification, le 2ème pour réaliser les réactions dans les thermocycleurs à 96 puits dans des bains-marie, et le 3ème pour déposer les produits d'amplification sur des filtres de nitrocellulose dans un article définissant le Genomatron : « *comme le summum de la technologie de séquençage de l'époque* »... ce que l'automate ne faisait pas puisque le séquençage est la lecture des bases de l'ADN effectué par un autre appareil. Par ailleurs, comme le remarquait un ancien utilisateur du robot : « *il n'a jamais réellement marché* »⁵¹⁴. Ce seront par la suite beaucoup plus des entreprises privées qui reprendront le développement d'une nouvelle génération d'automates, plus modulaires et répondant aux besoins mieux formulés d'une communauté scientifique dont la mentalité évoluera vers la grande échelle au fur et à mesure des potentialités ouvertes par expérimentations "omiques" dérivées des projets génomes.

Généthon et la technologie

En 2001 faisant le bilan de l'histoire du programme du génome humain sur le plan technologique⁵¹⁵, Bertrand Jordan remarquait que : « *Ne serait-ce que pour se persuader que même un projet aussi routinier (d'après ses détracteurs) que le séquençage de notre génome ne s'est pas déployé de manière totalement ordonnée et prévisible... Sur le plan technologique, le déroulement du Programme Génome a donc été tout sauf un long fleuve tranquille. On s'est beaucoup trompé, bien des certitudes se sont effondrées tandis que des paris osés étaient tantôt gagnés, tantôt perdus. C'est la règle du jeu : la prévision ne marche vraiment bien qu'après coup ! Il faut en tirer les conséquences : de grands programmes scientifiques comme celui-ci demandent à la fois continuité et souplesse. Continuité : les coups d'accordéon financiers qu'a subi le projet français au fil des changements de gouvernement ont très certainement nui à l'efficacité de recherches qui demandent à être planifiées sur deux ou trois ans. Mais aussi souplesse : les inflexions technologiques peuvent*

⁵¹⁴ 20131200 : "Whatever happened to the Genomatron?" Documenting a 21st century science. *Stud Hist Philos Biol Biomed Sci*,2012,44,676-682

⁵¹⁵ 20010300 : Génome : les méandres de la technologie. *Med Sci (Paris)*,2001,17,290-293

rendre très vite obsolète un programme ou des installations, il faut les percevoir à temps et ajuster le tir en conséquence. Et naturellement cette souplesse doit aussi caractériser les structures et les personnes ».

De même comme le souligne Pierre Birambeau dans un entretien déjà cité (cf réf 85) : *« les robots qui sont utilisés ne sont pas du dernier cri, loin de là. C'est des trucs énormes. Ça aurait pu être d'une autre taille. On n'a pas eu vraiment de robotisation... pas finie c'est pas grave. On n'a pas besoin de raffinement, on a besoin d'efficacité... La productivité elle n'est pas née de la robotique. La robotique que l'on a appliquée, elle est vraiment très, très, très partielle. C'est l'état d'esprit d'avoir foutu 150 mecs sur un sujet, de n'avoir qu'un sujet, et de se focaliser dessus. Mais la productivité dans l'industrie, c'est effectivement les deux. Ça peut être d'avoir des robots, mais ça peut être aussi un état d'esprit, qui fait que même dans le travail de bureau, on gagne du temps. Et c'est plutôt ça qu'on a gagné que la haute technologie... C'est-à-dire qu'on peut gagner sur tout, quoi. On peut gagner sur tout en y mettant le paquet, là où il faut. Et aussi c'est moral. C'est à dire que le personnel de Généthon... il a eu la vision quand même qu'ils étaient dans une aventure étonnante, et que c'était une question de bosser, quoi. Le problème était de bosser, et de produire. Ça, il a compris, c'est ça que je veux dire. Les robots, tant mieux s'ils sont bien. Mais déjà, c'est extraordinaire d'avoir ces 150 personnes avec cette volonté de travailler vite et bien... Donc il y a vraiment tout à la fois, le fric, un petit peu de technologie, et surtout une motivation, et la notion de table rase, quoi, et ça marche ».*

Et pour reprendre le titre d'un article de *Nature*⁵¹⁶ et les commentaires d'un autre de *Science*⁵¹⁷, tous 2 de décembre 1992, Généthon et la conception de Daniel Cohen de l'analyse de l'ensemble du génome et non chromosome par chromosome, en utilisant au maximum des robots et l'informatique, à l'opposé donc du programme génome aux USA, seront repris par les toutes les équipes, américaines en particulier⁵¹⁸.

Les raisons du succès de Généthon

Dans un article déjà cité (cf réf 161) Bertrand Jordan après avoir décrit : *« Généthon : la réussite d'un paris »* en analysait les raisons : *« il faut savoir, à certaines phases, changer d'échelle et de méthode de travail. La carte physique du « génome entier » sera obtenue grâce*

⁵¹⁶ 19921203 : US genome project does it the french way, conceding that sizes matter after all. *Nature*,1992,360,401

⁵¹⁷ 19921204 : NIH Takes New Tack on Gene Mapping. *Science*,1992,258,157

⁵¹⁸ 19920400-2 : Machines and the Human Genome Project

à une infrastructure technique et un environnement informatique qui n'existent, à ma connaissance, dans aucun autre laboratoire de biologie au monde. L'organisation très rigoureuse, quasiment industrielle, qui a été mise en place pour cette entreprise lui était indispensable... Ce coup d'accélérateur brutal n'était concevable que dans le cadre très particulier de l'AFM et du CEPH, cofondateurs de Généthon (qui, tout comme eux, est une association loi de 1901). Le profil psychologique de leurs responsables respectifs a été déterminant. Leur mérite est d'avoir osé prendre de très gros risques, d'avoir cru à ce projet au point d'y jouer la crédibilité de leurs organisations respectives. Cette rapidité fait, à juste titre, l'envie des responsables oeuvrant dans le cadre institutionnel de l'INSERM ou du CNRS ».

Dans un article d'*Am J Hum Genet* de janvier 1994⁵¹⁹, Eric Hofman discutant du programme HGP remarquait que : « ... le projet a favorisé le regroupement de groupes de recherche pluridisciplinaires et inspiré une attitude synergique avec la volonté d'agir dans des milieux tant politiques que scientifiques, aux USA et à l'étranger. Cet esprit de collaboration a engendré des projets de cartographie génétiques et physiques à grande échelle, les résultats les plus impressionnants et utiles à ce jour étant les cartes génétiques à haute densité produites par le Généthon, une organisation française en grande partie financée par l'Association Française contre les Myopathies. Avec la disponibilité de ces cartes génétiques et physiques, le clonage positionnel des gènes de maladies est devenu de plus en plus rapide...

Il est important de se demander pourquoi les français ont pu surpasser la machine de recherche américaine, dans la cartographie tant génétique que physique, malgré le financement aux USA du HGP. Les approches étaient fondamentalement différentes : les français avaient opté pour un travail d'un seul groupe centré sur la cartographie génétique du génome entier, de façon très intensive, tandis que l'Institut du Génome du NIH à l'origine avait opté pour plusieurs groupes d'universités différentes chacun travaillant sur un seul chromosome. La logique sous-jacente de cette stratégie chromosome-spécifique était qu'une approche multifacette, multiuniversitaire identifierait des stratégies expérimentales optimales, plutôt que de placer tous ses œufs dans un même panier, et que de plus le financement de plusieurs groupes disséminerait l'argent et la technologie, évitant la création d'un seul centre spécialisé. En même temps, les scientifiques ayant un intérêt pour un chromosome précis (le

⁵¹⁹ 19940100 : The Evolving Genome Project: current and future impact. *Am J Hum Genet*,1994,54,129-136

plus souvent en raison de la localisation d'une maladie) auraient pu se sentir plus à l'aise dans leur effort d'étude de ce chromosome. En pratique, le NIH et le DOE permettaient la création d'un certain nombre de petites entreprises dans le développement de technologies alternatives pour la réalisation d'une carte génétique et physique, espérant ainsi identifier les stratégies les plus fructueuses dans la réalisation de l'objectif. Deux ans auparavant, il avait semblé que l'Institut du Génome américain du NIH avait fait le meilleur choix, les français à Généthon ayant d'abord installé une analyse automatisée et à grande échelle des RFLPS par Southern blots, une méthodologie devenue désuète avec le développement des CA repeats produits par PCR. Cependant, les français se sont agressivement rééquipés dans l'analyse des dinucleotides par PCR faisant des progrès impressionnants au final ».

Enfin Jean Weissenbach, dans un exposé pour « *les journées de la Recherche du 4 mars 1997* » organisées au Sénat par le RPR (Rassemblement Pour la République) décrivait : « *Les facteurs de réussite du programme génome humain de Généthon* »⁵²⁰ :

« Le projet de cartographie du génome humain poursuivi à Généthon ne peut être considéré comme un projet scientifique stricto sensu dans la mesure où il ne consiste pas en une découverte sur le plan scientifique. Il s'agit plutôt de la confection d'un outil dont l'utilisation a provoqué une démultiplication des acquisitions dans le domaine de la génétique humaine. La réalisation de cet outil a nécessité de mobiliser des moyens sans précédent dans le domaine de la biologie.

Pour établir ces cartes, les chercheurs américains avaient envisagé de décomposer l'ensemble en petits projets parallèles. Cette stratégie laissait vacante une possibilité d'approche globale.

C'est dans cette brèche que se sont engouffrées les équipes françaises. Leur succès fut partiel pour la carte physique, et total pour la carte génétique. Les raisons de ces succès sont multiples, assez simples à identifier, mais la part relative de chacune demeure difficile à évaluer. Parmi ces raisons, citons, au fur et à mesure du déroulement du projet :

1- Rapidité du processus de prise de décision. Le Président de l'AFM et son CA ont été très vite enthousiastes et convaincus de l'importance stratégique du projet.

2- Caractère non démocratique de ce processus. L'AFM ne s'est appuyée que sur un minimum d'avis de scientifiques. En effet, l'annonce du projet aux instances de décision concernées de

⁵²⁰ 19970214 et 19970304 : Communication de Jean Weissenbach : Les facteurs de réussite du programme génome humain de Généthon aux journées de la Recherche du 4 mars 1997 au Sénat

la communauté scientifique française a été accueillie avec un scepticisme quasi général et a soulevé de nombreuses oppositions que ce soit sur l'intérêt ou l'opportunité du projet ou sur ses chances de réussite. Le projet dans sa conception et sa réalisation ne correspondait pas aux normes habituelles des projets scientifiques en biologie puisqu'il s'agissait de créer un outil et non pas d'acquérir des données ayant une signification sur le plan scientifique. Il y a donc eu de la part de l'AFM une importante prise de risque, passant outre aux avertissements et avis défavorables.

3- Investissement massif sur un nombre limité d'objectifs simples. Les moyens à la hauteur des objectifs du projet furent immédiatement disponibles.

4- Existence dans le vivier national des organismes publics de recherche et du secteur privé de compétences suffisantes dans les différents domaines (informatique, biologie moléculaire, génétique, statistique, etc) aussi bien au niveau de l'encadrement, que du personnel technique.

5- Bienveillance de personnalités clé, du Secrétariat d'Etat à la Recherche et des organismes de recherche (CNRS, Institut Pasteur, etc.) en dépit du point 2.

6- Gestion privée du projet permettant une souplesse et une rapidité d'exécution déterminantes.

7- Forte implication du personnel à tous niveaux. Pour de nombreux techniciens, il s'agissait de leur premier emploi. Bien que l'entreprise fût limitée dans le temps, le personnel était conscient qu'une seconde chance ne se présenterait pas en cas d'échec.

8- Caractère très confidentiel de la phase de démarrage qui s'est étalée sur environ 12 à 18 mois. Le peu d'information qui a filtré à l'extérieur n'a pas permis aux collègues étrangers de se faire une idée exacte de l'importance du projet et l'accueil fut généralement similaire à celui des français : incrédulité et scepticisme.

9- Approche industrielle des projets par une importante organisation du travail et une robotisation des tâches répétitives, très nombreuses dans ce projet. Cet aspect fortement mis en exergue par les médias, est cependant généralement surestimé. Les développements de robotique n'ont pu soutenir les projets que dans les stades ultimes. Ils étaient en outre souvent inadaptés à des besoins en constante évolution.

10- Très forte implication de l'AFM pour qui cette entreprise constituait un pari. L'opération a ainsi bénéficié d'un soutien sans faille jusqu'à son achèvement ».

Guy Vaysseix à l'occasion du passage de Généthon II à III écrivait que : « "La Carte" de Généthon, associant carte physique, carte génétique et transcrits, est devenue un succès

mondial. J'ai le sentiment que l'organisation de Généthon, mélange subtil de programmation par objectif, de management "porte ouverte" et de pragmatisme fut l'une des clés du succès » ajoutant que : « Supporter les contre-temps, les remises en cause provoquées par les changements d'échelle, les incertitudes méthodologiques et le doute scientifique doit rester un élément essentiel de l'organisation de Généthon »⁵²¹.

Evolution du statut juridique de Généthon

On peut distinguer dans les statuts de Généthon quatre périodes jusqu'à la fin de l'année 2003 :

- Généthon du 21 janvier 1991 au 6 juillet 1995 avec 2 membres fondateurs, l'AFM et le CEPH-B (Centre d'Etudes du Polymorphisme Humain et de sa Biosphère, président Jean Dausset) (cf p 21). Un directoire de 4 membres, Bernard Barataud et René Cadoret pour l'AFM, Jean Dausset et Daniel Cohen pour le CEPH se réunissant régulièrement en assurait la gestion (cf réf 147 déjà citée). La dissolution du CEPH-B le 23 juillet 1993 conduisait au remplacement de ce partenaire dans Généthon par une nouvelle association appelée Evry Gènes en date du 28 avril 1994 (président Pierre Birambeau), Edouard Cendlak (origine) étant le 4ème membre du directoire (cf réf 364 déjà citée). Cette association avait pour objet de promouvoir sur le site d'Evry ou dans ses environs, le développement scientifique, technique et industriel des applications de la génétique moléculaire et plus généralement, de toute autre implication bénéfique à l'homme ou à la société⁵²².

- Généthon appelé II par fusion-absorption de Généthon dit I du 6 juillet 1995 au 14 janvier 1999 (cf réf 147 déjà citée). Les statuts en étaient discutés au CA de Généthon du 16 décembre 1994⁵²³, puis longuement rediscutés en particulier par François Bienenfeld (détaché du CNRS à l'AFM), Françoise Olier et M Joyeux du CNRS⁵²⁴. Les statuts étaient enregistrés à la Préfecture de l'Essonne le 23 février 1995⁵²⁵. Bernard Barataud cédait sa place de président à Robert Manaranche, poste qu'il reprendra dans Généthon III, et ultérieurement.

Pourquoi un Généthon II ? Dans un courrier de septembre 1995, les relations entre l'AFM et le nouveau Généthon étaient définies, ainsi que les objectifs assignés de poursuite de la

⁵²¹ 19981008 : Mission de réorganisation : note adressée au personnel et réponses apportées

⁵²² 19940330 : Statuts d'Evry Gènes; 19941212 : Statuts de Généthon II annotés

⁵²³ 19941216 : Statuts de Généthon II proposés au CA du 16 décembre 1994

⁵²⁴ 19950216 : Compte rendu de la réunion du 16 février 1995 sur la mise en place de Généthon II / URA 1922 SDV CNRS

⁵²⁵ 19950317 : Cf Courrier du 17 mars 1995 de Gérard Peirano à Pierre Tambourin

cartographie et de l'utilisation des cartes pour identifier les gènes de maladies génétiques, et aborder « *l'après-gène* ». Le plus évident à la lecture des documents est la volonté au minimum d'intégration et surtout de contrôle par l'AFM, ses services scientifiques et médicaux, de l'activité de Généthon⁵²⁶, ce qui n'était absolument pas le cas dans le Généthon d'origine. Ce contrôle répondait aussi aux remarques de la Cour des Comptes (cf réf 187, p 8). - Généthon III du 14 janvier 1999 au 27 mars 2003⁵²⁷, en association avec la Fondazione Telethon d'Italie, avec pour but : 1) la réalisation d'opérations de recherche et de développement, dans le monde et en particulier en Europe, dans le domaine de la thérapie issue de la connaissance des gènes appliquée aux maladies humaines; 2) la diffusion et l'exploitation des connaissances obtenues, notamment en matière de vectorologie.

Après cette date Généthon redeviendra simplement Généthon sans aucun numéro.

Ces changements de statuts envisagés depuis longtemps par l'AFM et détaillés dans un article de *Nature* dès 1993 (cf réf 132 déjà citée) ne correspondent que grossièrement à ceux des activités de Généthon comme suggéré postérieurement en parlant de Généthon I, qui n'a jamais existé sous ce nom comme étant celui des cartes du génome, Généthon II celui du clonage positionnel et de l'identification des gènes des maladies. Ces activités ont débuté dès 1992 avec l'obtention des 1ères cartes du génome faites à Généthon et s'est poursuivi avec leur affinement et le développement de nouvelles cartes jusqu'au départ de Jean Weissenbach pour créer le Genoscope mi-1996, Généthon III celui de la vectorologie première étape vers la thérapie génique, puis Généthon IV des applications cliniques.

Cette histoire de Généthon comme on peut le lire sur le site de Généthon en 2011, peut aussi se voir avec un Généthon I, 1990-1992 : les cartographes du génome humain, Généthon II, 1993-1996 : les découvreurs de gènes, Généthon III, 1997-2002 : les pionniers de la vectorologie, Généthon IV, 2003-2007 : les pionniers des essais chez l'homme, Généthon V : les pionniers des médicaments de thérapie génique⁵²⁸.

Coût du programme de cartographie

De Généthon dit I : (1991-1995)

⁵²⁶ 19950913 : Note de Robert Manaranche (AFM) sur les relations entre l'AFM et Généthon II

⁵²⁷ 19990114-1 : Statuts Généthon III approuvés par le CA de Généthon

⁵²⁸ Genethon.fr/qui-sommes-nous/notre-histoire/; 20101100 : « Généthon, 20 ans de défi »

Dans un rapport d'activité de Généthon publié en mai 1997 pour la période 1991-1995⁵²⁹, correspondant donc à ce qui sera appelé à posteriori Généthon I, Généthon II étant officiellement créé le 6 juillet 1995 (cf ci-dessus statut de Généthon), on trouve un bilan du coût des différents programmes de Généthon arrêté au 30 juin 1995, ainsi que de la contribution des financeurs autres que l'AFM, c'est-à-dire le MRE / GREG pour 10 %, BIOMED pour 0,8%, et autres pour 7,2 % :

- la carte physique financée à 86 % par l'AFM aura coûté 75,3 MF (14,9 M€)
- la carte génétique (90 % AFM) 97,5 MF (19,3 M€ 2013)
- le programme Genexpress (83 % AFM) 74,4 MF (14,7 M€ 2013)
- le labo de clonage positionnel (100 % AFM) 12,9 MF (2,6 M€ 2013)
- les prestations dites de service dont la banque d'ADN et de cellules et la collecte (75 % AFM) 12,9 MF (2,6 M€ 2013)
- les programmes de recherche accueillis (74 % AFM) 36,9 MF (7,3 M€ 2013)

soit un montant total de 368,7 MF (72,9 M€ 2013), et pour l'AFM (82 %) un investissement de 303,6 MF (60 M€ 2013).

Ces chiffres ne tiennent pas compte des frais de construction du laboratoire (cf p 16), ni des frais réels pour la carte physique financée pour partie par le CEPH, l'Etat (avec un financement à 50 % du CEPH, 28 MF par exemple en 1993), et indirectement par les subventions de l'AFM au CEPH. Il en est de même pour le programme Genexpress dont les informaticiens notamment travaillaient dans le cadre du CNRS à Villejuif. Ne sont comptabilisées que les sommes répertoriées au travers de Généthon. Sont également exclus les salaires des personnels salariées par les EPST ou les universités.

Dés fin 1991, Jean Weissenbach donnait une estimation du coût d'un marqueur de la carte génétique (développement + cartographie sur 60 familles) autour de 12 000 F. Ce coût de 12 KF/marqueur (incluant salaires et frais généraux) se décomposait en 4 000 F de développement (clonage, séquençage, essais, assignation chromosomique), 8 000 F de cartographie (typage), auquel il fallait ajouter le coût de l'équipement de l'ordre de 10 MF. Pour mémoire les estimations américaines à la même époque était de 2 000 à 4 000 \$ pour le développement d'un marqueur, et de 2 000 à 4 000 \$ pour sa cartographie. Avec un total de 12 000 F/marqueur c'était bien en deçà des 22 000 à 44 000 F/marqueur envisagés aux Etats-Unis (cf réf 151 déjà citée).

Fin 1995, les 5 264 marqueurs auront coûté 97,5 MF soit 18 522 F par marqueur, et en tenant

⁵²⁹ Rapport d'activité de Généthon sous forme de monographie pour la période 1991-1995 publié en mai 1997, p 6

compte que ce chiffre correspond à 90 % du coût (la part de l'AFM) au total à 20 374 F.

En ce qui concerne les séquences de Genexpress, comme déjà mentionné (cf réf 412), le coût par étiquette **A compléter**

Sur le budget carte génétique est-on sur qu'il n'y a pas aussi autre chose, hybrides IR certains projets coll de clo pos

Sur 5 ans, les sommes investies par l'AFM dans la seule cartographie du génome humain auront donc été au total de 227 MF (44,3 M€ 2013), soit à peu près 2 fois plus mais restant du même ordre d'idée que l'acceptation initiale d'engagement financier du projet en avril 1990 (cf p 12 et 15) de 100 à 120 MF pour une période à l'époque prévue de 3 ans, au lieu des 5 années réellement effectuées.

Coût total du programme de cartographie de Généthon

En complétant pour l'année 1996 et le début de 1997 c'est-à-dire jusqu'à la fin du financement du programme de cartographie par l'AFM (82 %) à Généthon et au démarrage du Genoscope, les sommes supplémentaires investies auront été pour :

- les cartes génétiques et des hybrides d'irradiation de 41,7 MF (8,1 M€ 2013)
- le labo de clonage positionnel : 19,9 MF (3,9 M€ 2013)
- les prestations de service : 11,1 MF (2,2 M€ 2013)
- les programmes de recherche accueillis : 13,8 (2,7 M€ 2013)

soit un montant supplémentaire de 86,5 MF (16,7 M€ 2013), et pour l'AFM (82 %) de 70,9 MF (13,85 M€ 2013), et un montant total de 455,2 MF (88,9 M€ 2013), et pour l'AFM (82 %) un investissement de 373,3 MF (72,9 M€ 2013)⁵³⁰.

Dans la seule cartographie du génome humain, l'AFM aura à travers Généthon de 1990 à 1996 inclus et au tout début du CNS investi 288,6 MF (56,4 M€ 2013). Pendant toutes ces années, l'AFM par l'intermédiaire des réponses aux appels d'offre de son CS aura financé beaucoup d'autres programmes de recherche sur les maladies qui ne sont pas comptabilisées ici, ni les sommes allouées par l'AFM au CEPH, comme déjà mentionné. Selon Laurence Schaffar (cf réf 11 déjà citée, p 198) de 1988 à 1991 sur les 748 millions de francs engagés en France dans le programme « *Génome humain* », 553 millions serait en provenance de l'AFM soit 74 %.

⁵³⁰ 19970303 : Budget de Généthon de 1996 et prévisionnel de 1997, et réf 347

Ces chiffres sont aussi à rapprocher des sommes reçues lors des Téléthons de 1987 à 1996 inclus de 2 979,6 MF (642,5 M€ 2013), et en représentent donc 11,34 % et 8,8 % pour la seule cartographie.

Ces chiffres sont aussi à comparer comme l'a fait Bertrand Jordan dans une de ses chroniques génomiques en mars 1992 aux investissements des organismes publics de recherche français : « Pour prendre la mesure de ce que représente une telle somme (entre 100 à 200 MF consacrée par l'AFM à la recherche), il faut la mettre en regard du budget d'un organisme public, et analyser les différents postes que comporte ce dernier. Le secteur 'Science de la Vie' du CNRS, pour prendre cet exemple, dispose d'un budget annuel total de l'ordre de 2 000 MF (...), mais il faut savoir que les dépenses de personnel représentent plus de 75 % de ce total. Les 25 % restants, soit 500 MF couvrent l'ensemble des dépenses de fonctionnement, d'équipement, d'investissement immobilier (...) Cela signifie que la marge réellement disponible pour des actions nouvelles et volontaristes est de quelques dizaines de millions de francs pour l'ensemble des disciplines couvertes par ce secteur...

Généthon est équivalent dans ses dimensions à un gros institut du CNRS (100 personnes), avec un budget de 74 MF (150 kF pour un labo au CNRS), montants confortables qui incluent cependant les salaires et investissements. On peut noter qu'il n'existe aucune comparaison avec l'Inserm ou une quelconque de ses nombreuses unités... »⁵³¹. A noter que dans un bilan des dépenses publiques du HGP à l'échelle de l'ensemble des pays de la planète, le seul non étudié est ... la France⁵³². pour la partie seq c'est pourtant facile.

Ces chiffres sont aussi à mettre en parallèle avec ceux du budget du programme HGP aux USA soit 200 M\$ par an pendant 15 ans à dater de 1990⁵³³, et avec l'analyse détaillée des dépenses publiques effectuées aux Etats-Unis de 1986 à 2003, et l'apparition des intérêts privés dès 1986 avec la société Genome Corporation de Walter Gilbert qui se faisait fort de réaliser une cartographie et un séquençage du génome humain pour 300 M€ en 10 ans dans sa société privée de taille modeste (cf réf 52 déjà citée, et largement discuté dans un article du *New York Times* de décembre 1987⁵³⁴), puis en 1992 par Craig Venter et sa société TIGR,

⁵³¹ 19920300 : Génome français : de grandes espérances. *Med Sci (Paris)*,1992,8,264-267

⁵³² 20081010 : Genomics Research: World Survey of Public Funding. *BMC Genomics*,2008,9,472-490

⁵³³ 19870918 : Human Genome : Questions of Cost. *Science*,1987,237,1411-1412; 20030000 : Human Genome Project Budget. *Genomics.energy.gov*. Human Genome Project Completion: Frequently Asked Questions

⁵³⁴ 19871213 : The Human Genome Project. *New York Times*

puis Celera Genomics en 1998⁵³⁵. On peut noter que les budgets attribués au DOE et NIH pour l'HGP n'ont atteint les 200 M\$ annuels qu'à partir de 1995 (190,3 M\$ en 1994 et 222,5 M\$ en 1995). Le NHGRI faisant le bilan du coût du séquençage du génome humain estimait que dans la phase de cartographie le coût est probablement de plusieurs dizaines de millions de dollars et probablement centaines de millions⁵³⁶.

Origine du doc B Jordan ? L'attitude commença pourtant à changer à l'égard du CEPH, « *lorsqu'il devint indéniable que la banque YAC était de bonne qualité et que, conformément aux engagements de Daniel Cohen, elle était effectivement mise à la disposition de la communauté (...). Elle se révéla d'un accès plus facile que celle du groupe de Hans Lehrach, assez comparable, ou que celle de Rakesh Anand, aux inserts nettement plus petits* ». Exploiter par criblage PCR (diffusion de pools analysés par le labo extérieur, les étapes les plus fines étant réalisées au CEPH) « *elle joua un rôle déterminant, par exemple, dans le succès du groupe de Jean-Loup Mandel sur l'*X fragile** ».

A Généthon, la présence de J Weissenbach... et la « *mise en place d'une sorte d'usine à isoler, séquencer et localiser des microsatellites* » témoignaient du sérieux de l'entreprise. L'important atelier de séquençage fut mis à profit pour identifier le gène impliqué dans le syndrome de de Morsier-Kallmann et, plus récemment pour d'autres maladies génétiques oui et ça c'est dans budget S. Simultanément la batterie de MARK II rendait de grands services à

⁵³⁵ 20100315 : Exuberant innovation : The Human Genome Project. eprint arXiv:1003.2882

⁵³⁶ 20160706 : The Cost of Sequencing a Human Genome

plusieurs équipes en leur permettant d'effectuer rapidement des dizaines ou même des centaines de blots indispensables à la localisation génétique de 'leur' maladie : ce fut le cas, par exemple, du groupe d'Arnold Munnich pour l'amyotrophie spinale. La banque de cellules implantée à Généthon engrangeait – non sans se heurter à quelques résistances de la part des cliniciens et des chercheurs (...) – les prélèvements sanguins nécessaires (...) et en 'immortalisait' une proportion notable sous forme de lignées lymphoblastoïdes : Pour C Auffray hésitations du CNRS, et pour DC, mystère tant sur sa finalité réelle que l'avancement du programme.

Chevauchement ; les 22 000 clones représentant cinq génomes haploïdes et donc en pratique 5 découpes différentes du génome humain. 50 % de chaque chromosome reconstitués avec des contigs de 5 YACs en moyenne, 15 à 20 % du génome étant couverts par des contigs de plus de 3 Mb.

Validation de l'assemblage par l'analyse de 10 contigs pris au hasard. L'analyse de 24 000 clones supplémentaires devraient permettre de lever une carte de 90 % avec des contigs de plus de 5 Mb dans les mois à venir. Les tronçons de ce premier assemblage seront ensuite positionnés en utilisant les marqueurs de la carte génétique. Les trous (100 environ) seront traités par la communauté internationale.

Parallèlement à l'approche globale, pour vérifier que l'on pouvait obtenir 100 % d'un chromosome, la CP complète du bras long du chromosome 21 a été réalisée. Cribage de 90 000 clones avec 200 balises du 21, ces balises correspondaient à des sites amplifiables par STS.

Une approche globale est faisable. 22 000 YAC (810 kb en moyenne pour les inserts soit 5 équivalent génomes) plus 1 000 contigs assemblés 15 à 20 % couverts 3Mb

YAC permet d'augmenter par 5 à 10 fois le fragment cloné par rapport aux cosmides, ici le facteur est de 20 à 25 fois « The same effort would be required to cover the whole human genome with Yacs or single chromosome with cosmids ». 30 à 50 000 YACs de 1000 kb

/chacun des YACs digérés par EcoRI, PstI et PvuII, obtention de 66 000 échantillons déposés sur gel d'agarose et hybridés avec une sonde (*Southern*) correspondant à une séquence répétée du génome humain (L1), bande communes des profils de restrictions.

En pratique les profils de restrictions sont comparés deux à deux et un traitement informatique reconstitue l'ordre des clones probables. Développement de l'outil informatique et de robot capables d'assurer des tâches répétitives de préparations des échantillons....⁵³⁷

Approche différente dans l'article de 1993, mais carte guère utilisable en réalité... Mais carte de 92 et 93 stimuler l'approche globale.

YAC chimérisme (la moitié peut être) plus les clones instables dont la taille diminue à chaque analyse, ou des clones qui devenaient stables après après avoir perdu la moitié de leur insert...⁵³⁸

Guainville G. « Le génome à portée de main ». *La Recherche*, 1992, 249, 1438-1439 (décembre)

La nouvelle a fait grand bruit dans la communauté internationale, et certains n'ont pas hésité à faire l'amalgame avec les méga-YAC de Cohen. Or ceux-ci malgré un taux de chimérisme plus ou moins inhérent à la méthode, ont permis de faire avancer la cartographie physique.

EST en 1996 :

Venter 200 000 EST / initiative de Merck, avec Waterston (Saint Louis) fin octobre, 200 000 ; 27 000 séquences par Genexpress

La production d'EST / difficulté de définir le nombre de transcrits et de gènes d'après ces données

Et cartographie 4 labos ont annoncé leur intention de passer à la localisation à grande échelle, en utilisant les techniques des hybrides d'irradiation (Stanford, MIT, Sanger, Généthon ; TIGR fournit des amorces mais ne cartographie pas)

Relations avec le NIH se détériorent en 1988 and NIH support soon dried up. Pour Cohen, parce que c'était inacceptable pour les américains qu'une telle opération soit faite en France. Pour Elke Jordan, c'est simplement que le financement de la recherche étrangère est contre productif puisque les autres pays ne contribuent pas... NIH supporte à nouveau le CEPH en 92.

Un contrat de fourniture d'oligo-nucléotides, pour l'opération Généthon, avec l'achat de 80 000 oligo-nucléotides était passé avec la société Genset (à un coût du nucléotide de 14,5 F).

⁵³⁷ 19921200 : « La carte génétique industrialisée ». *Biofutur*, 1992, 118, 6-13

⁵³⁸

A noter aussi le gène lié à une forme de diabète insulino-dépendant publié dans Nature en mai 1992

La carte physique : 30 000 YAC (méga ou préméga, d'environ 800 Kb d'inserts en moyenne) ont été analysés par fingerprint. 6 000 ont été détectés par STS ; Sur ces 6 000, 400 seraient chimériques et pour 400 autres, on arrive à définir une distance génique à l'intérieur du YAC. Actuellement, la taille physique de ces YACs est en cours d'étude (analyse en champ pulsé) et Ilya Chumakov les analyse par sondes Alu-PCR. Intégration également de plus de 1 000 marqueurs de la carte génétique.

- Les cDNAs :

- La banque :

Les résultats obtenus : 136 gènes de maladies localisés, soit avec l'aide de l'AFM, soit grâce aux marqueurs de Généthon, ce qui représente environ 13 % des gènes de pathologies localisés dans le monde.

La date officielle de la fin de Généthon est le 30 juin 1995 (PV du Bureau du CA 29 juin 1995, p 5).

Infobiogen (c'est pas Généthon)

L'AFM propose une unité para-publique patronnée par l'INRIA dirigée par G Vaysseix.

On doit noter sur ce point que Bernard Barataud a un entretien avec « Piotr Slonimski » au sujet de l'informatique de Généthon dès le début de l'année 1994. Piotr Slonimski souhaitait organiser l'informatique des labos en réseau. Un pôle de centre pilote serait créé et les unités importantes possédant des particularités informatiques seraient connectées à ce réseau. Généthon serait connecté. Guy Vaysseix deviendrait directeur adjoint du GREG pour l'informatique⁵³⁹. Le souhait de l'association de voir se créer une informatique nationale puissante... était donc sur le point d'aboutir. Il semblait souhaitable que Guy Vaysseix ait une unité INRIA. « Si ce projet se concrétise, il montrera une fois de plus que la stratégie de l'AFM consistant à créer le besoin, à démontrer la possibilité d'une réponse par sa propre

⁵³⁹ Guy Vaysseix (resp. de l'informatique au CEPH et à Généthon) nommé directeur adjoint responsable de l'informatique le 1^{er} janvier 1994 ; part de l'informatique dans les programmes du GREG ou de Généthon, 10 à 15 % ; il faudrait 25 % pour Vaysseix (La Recherche, 1994 : Informatique et Génome vol 25, n° 263, mars p 248-249). Généthon a mis ses résultats en ligne ; après 1 mois, plus de 500 équipes les avaient consultés...

initiative, et ensuite à utiliser la puissance des autres est judicieuse et efficace ». (Informatique nationale : PV du Bureau du CA 6 janvier 1994, p.4). De plus, l'AFM participe au Centre National de Bio-Informatique : « Infobiogen ».

Des discussions avec le ministère conduiront à la création de ce centre, 10 organismes y participant dont l'Inserm, le CNRS, l'INRIA, l'INRA, le MSR, 4 Facs, l'AFM. Situé à Villejuif, 10 personnes y travaillent dont 5 détachés par l'AFM. (CR de la réunion du Directoire 7 avril 1995, p.5)

Fermeture Infobiogen juillet 2005

Généthon

[Archives Genoscope](#), [Archives AFM/Généthon](#), [Archives CNRS](#), [Archives Inserm](#)

En rouge : document non disponible

Rajouté :

Dans dossier Doc, AFM, etc

- Réunions du conseil scientifique et du conseil d'administration de l'Association Française contre les myopathies (1981 – 1991). Notes d'archives par Nicolas Givernaud (2002)
- La recherche publique et les programmes génomes (1989 – 1995) dans les archives de Bertrand Jordan (BJ). Notes établies par Nicolas Givernaud (2002)
- AFM ET GENETHON
- Origine ERGAM, Généthon et cartes du génome, et projet Pasteur
- Informatique et génome par Jean Weissenbach
- Agenda des conseils scientifiques de Généthon 1
- Généthon - mapyourinfo.com
- Généthon. Extrait de « Au nom de nos enfants » de Bernard Barataud
- Cartes Généthon.pdf

ERGAM

- 19870000 : Projet de création d'un Espace de Recherches Génétiques

Appliquées aux Maladies neuromusculaires (ERGAM) par le CEPH [Archives AFM/Généthon](#)

- 19880324 : 2ème présentation du projet ERGAM lors de la visite du CEPH au Collège de France le 24 mars 1988 [Archives AFM/Généthon](#)
- 19880425 : Accord AFM du 25 avril 1988 : cf PV du Comité de Direction du 25 avril 1988 pour 6 M de F [Archives AFM/Généthon](#)
- 19880606 : Accord pour prise en charge ensemble du projet ERGAM pour 5,534 M de F. Budget installation : 4,088 M de F et fonctionnement 1,446 M de F. Détail du projet à rechercher dans les archives du CEPH, et dans les colloques de Longchamp du 24mai 1988 [Archives AFM/Généthon](#)
- 19880920 : (Dossier thématique : « CS : 1988 ») Subvention (second versement d'1 million de francs) accordée à Jean Dausset (Président CEPH) pour réalisation espace de recherches génétiques appliquées aux maladies neuromusculaires, au CEPH. Lettre de Gérard Faivre d'Arcier (Directeur général AFM) à Jean Dausset (Président CEPH) [Archives AFM/Généthon](#)
- 19890000 : Origine ERGAM. Doc N Givernaud
- 19890417 : Discours d'inauguration du CEPH par Jean Dausset [Archives AFM/Généthon](#)
- 19900427 : Rapport d'activité du service scientifique de l'AFM pour l'année 1989
- 19900528 : AFM 2ème versement pour 1990 le 28 mai 1990 de 1 M de F [Archives AFM/Généthon](#)
- 20080410 HISTRECMED BB.

1975 :

- 19750626 : « New method for mapping genes in human chromosomes ». *Nature*,1975,255,680-684

1976 :

- 19761000 : « Stepwise biosynthesis in vitro of globin genes from globin mRNA by DNA polymerase of avian myeloblastosis virus ». *Proc Natl Acad Sci USA*,1976,73,3418-3422

1980 :

- 19800000 : UMF: Recherche sur la myopathie en France [Archives AFM/Généthon](#)
- 19800500 : « Construction of a genetic linkage map in man using restriction fragment length polymorphisms ». *Am J Hum Genet*,1980,32,314-331
- 19801208 :
http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1980/dausset-lecture.pdf

1981 :

- 19810000 : Rapport d'activité UMF [Archives AFM/Généthon](#)
- 19810000-1 : Rôle du Conseil Scientifique (CS) [Archives AFM/Généthon](#)
- 19810605 : Fusion AFM.UMF
- 19811028 : Statuts du CS sur la Myopathie [Archives AFM/Généthon](#)
- 19811104 : Allocution de Michel Fardeau à la 1ère séance du CS de l'AFM le 4 novembre 1981 à l'Institut Pasteur [Archives AFM/Généthon](#)
- 19811104-1 : Affiche Appel d'offres après le 1^{er} CS [Archives AFM/Généthon](#)

1982 :

- 19820200 : « Scientific Communities or Transepistemic Arenas of Research" A Critique of Quasi-Economic Models of Science ». *Soc Stud Sci*,1982,12,101-130
- 19821000 : Compte rendu visite de scientifiques par René Cadoret [Archives AFM/Généthon](#)

1983 :

- 19830000 : Rapport pour l'Inserm de l'U 93 (Jean Dausset) avec l'histoire du HLA [Archives Inserm](#)
- 19831000 : « Genetic mapping of a human class II antigen beta-chain cDNA clone to the SB region of the HLA complex ». *Proc Natl Acad Sci USA*,1983,80,6036-6040
- 19831021 : « Capillary Zone Electrophoresis » . *Science*,1983,222,266-272

1984 :

- 19840600 : « Strategies for multilocus linkage analysis in humans ». *Proc Natl Acad Sci USA*,1984,81,3443-3446

1985 :

- 19850110 : « Construction of linkage maps with DNA markers for human chromosomes ». *Nature*, 1985, 313, 101-105
- 19850300 : « Is technology becoming science ? ». *Scientometrics*, 1985, 7, 369-381
- 19850712 : « Putting the human genome on the map ». *Science*, 1985, 229, 150-151
- 19850800 : « Exuberant restriction fragment length polymorphism associated with the DQ alpha-chain gene and the DX alpha-chain gene ». *Proc Natl Acad Sci USA*, 1985, 82, 5433-5436

1986 :

- 19860000 : Eléments pour une sociologie de la traduction. La domestication des coquilles Saint-Jacques et des marins-pêcheurs dans la baie de Saint-Brieuc. *L'Année Soc*, 1986, 36, 169-208
- 19860200 : « A deletion map of the human Y chromosome based on DNA hybridization ». *Am J Hum Genet*, 1986, 38, 109-124
- 19860612 : « Fluorescence detection in automated DNA sequence analysis ». *Nature*, 1986, 321, 674-679
- 19860703 : « Eureka gets down to business ». *Nature*, 1986, 222, 3
- 19860703-1 : « The proper study of mankind ». *Nature*, 1986, 222, 11
- 19860703-2 : « Duchenne muscular dystrophy : Collaboration and progress ». *Nature*, 1986, 322, 12
- 19860703-3 : « Analysis of deletions in patients with Becker and Duchenne muscular dystrophy ». *Nature*, 1986, 322, 73-78
- 19860814 : « Sequencing the human genome ». *Nature*, 1986, 322, 590
- 19860915 : « Quelques axes généraux pour la politique de recherche biologique et clinique dans la lutte contre les myopathies sous l'égide de l'AFM » par François Gros
[Archives AFM/Généthon](#)
- 19860927 : « Isolating the gene for muscular dystrophy ». *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1986, 293, 773-774
- 19861000 : « Toward a physical map of the genome of the nematode *Caenorhabditis elegans* ». *Proc Natl Acad Sci USA*, 1986, 83, 7821-7825
- 19861000-1 : « Random-clone strategy for genomic restriction mapping in yeast ». *Proc Natl Acad Sci USA*, 1986, 83, 7826-7830
- 19861010 : « Human Genetics : The Molecular Challenge ». *CSH Symposia*, 1986, 1-13

- 19861010-1 : « The Gene Map of *Homo sapiens* : Status and Prospectus ». *CSH Symposia*,1986,15-27
- 19861010-2 : « Construction of Human Genetic Linkage Maps : I. Progress and Perspectives ». *CSH Symposia*,1986,29-38
- 19861010-3 : « Construction of Human Genetic Linkage Maps : II. Methodological Issues ». *CSH Symposia*,1986,39-47
- 19861010-4 : « Approaches to Physical Mapping of the Human Genome ». *CSH Symposia*,1986,115-122
- 19861010-5 : « Summary: A Milestone in Human Genetics ». *CSH Symposia*,1986,1115-1119
- 19861016 : « Isolation of candidate cDNAs for portions of the Duchenne muscular dystrophy gene ». *Nature*,1986,323,646-650

1987 :

- 19870327 : « Variable Number of Tandem Repeat (VNTR) Markers for Human Gene Mapping ». *Science*,1987,235,1616-1622
- 198704000 : « Construction of multilocus genetic linkage maps in humans ». *Proc Natl Acad Sci USA*,1987,84,2363-2367
- 19870402 : « Human genome sequencing plan wins unanimous approval in US ». *Nature*,1987,326,429
- 19870500 : Contested Boundaries in Policy-Relevant Science. *Soc Stud Sci*,1987,17,195-230
- 19870515 : « Cloning of large segments of exogenous DNA into yeast by means of artificial chromosome vectors ». *Science*,1987,236,806-812
- 19870731 : « The Physical Map of the Whole *E. coli* Chromosome: Application of a New Strategy for Rapid Analysis and Sorting of a Large Genomic Library ». *Cell*,1987,50,495-508
- 19870918 : « Human Genome : Questions of Cost ». *Science*,1987,237,1411-1412
- 19871000 : « Toward a complete map of the human genome ». *Genomics*,1987,1,103-106
- 19871000-1 : « MAPMAKER: An Interactive Computer Package for Constructing Primary Genetic Linkage Maps of Experimental and Natural Populations ». *Genomics*,1987,1,174-181
- 19871015 : « Critics denounce first genome map as premature ».

Nature,1987,329,571

- 19871016 : « New Sequencers to Take on the Genome ». *Science*,1987,238,271-273

- 19871016-1 : « A System for Rapid DNA Sequencing with chain terminating Fluorescent Dideoxynucleotides ». *Science*,1987,238,336-341

- 19871023 : Statuts de l'AFM [Archives AFM/Généthon](#)

- 19871023-1 : « A Genetic Linkage Map of the Human Genome ». *Cell*,1987,51,319-337

- 19871200 : « The human genome project : what impact on basic research ». *FASEB J*,1987,1,502-505

- 19871208 « L'opération " Téléthon " sur Antenne 2. La France découvre la myopathie ». *Le Monde*, p 18

- 19871213 : « The genome project ». *New York Times*

1988 :

- 19880000 : « Mapping the human chromosome ». *Phil Trans R Soc Lond*,1998,322,125-131

- 19880100 : « Quand HGM fait le point sur le génome humain ». *Biofutur*,1988,janvier,62-63

- 19880112 : Compte rendu du CS de l'AFM du 12 janvier 1988 [Archives AFM Archives AFM/Généthon](#)

- 19880200 : « Pour une politique du séquençage du génome humain ». *Biofutur*,1988,février,19-21

- 19880200-1 : « A primary genetic map of markers of human chromosome 10 ». *Genomics*,1988,2,157-164

- 19880201 : « Mapping and sequencing the human genome ». National Academy Press, Washington, DC,1988

- 19880211 : « Why sequence the human genome ? ». *Nature*,1988,331,465

- 19880211-1 : « National Research Council endorses genome project ». *Nature*,1988,331,467

- 19880212: : « Academy backs genome project ». *Science*,1988,239,725-726

- 19880212-1 : « Scientists Urge Huge Project To Chart All Human Genes ». *New York Times*

- 19880300 : « Efficient Computations in Multilocus Linkage Analysis ». *Am J Hum Genet*,1988,42,498-505

- 19880324 : Visite au CEPH, Collège de France, 3 rue d'Ulm [Archives AFM/Généthon](#)
- 19880400 : « Genomic mapping by fingerprinting random clones: a mathematical analysis ». *Genomics*,1988,2,231-239
- 19880408 : « Multiplex DNA Sequencing ». *Science*,1988,240,185-188
- 19880507 : PV de la réunion du CA de l'AFM du 7 mai 1988 [Archives AFM/Généthon](#)
- 19880513 : « Watson May Head Genome Office ». *Science*,1988,240,878-879
- 19880524 : Note de N Givernaud à propos du projet ERGAM et de la réunion du CS à Longchamp
- 19880524-1 : Note de N Givernaud à propos de la réunion du CS à Longchamp
- 19880610 : PV de la réunion du CA de l'AFM du 10 juin 1988 [Archives AFM/Généthon](#)
- 19880611 : PV de l'AG de l'AFM du 11 juin 1988 [Archives AFM/Généthon](#)
- 19880624 : « Go-Ahead for Gene Sequencing Venture ». *Science*,1988,240,1728
- 19880628-3 : Subvention AFM à Jean Weissenbach pour la cartographie des maladies génétiques sur le bras court du chromosome X [Archives AFM/Généthon](#)
- 19880700 : « Proposed ASHG position on mapping/sequencing the human genome ». *Am J Hum Genet*,1988,43,101-102
- 19880721 : Compte rendu de la réunion du bureau de l'AFM du 21 juillet 1988 avec discussion du projet Bertin / Labimap [Archives AFM/Généthon](#)
- 19880900 : « Cartographie et séquence du génome humain. Chronique de Cold Spring Harbor Laboratory ». *Med Sci (Paris)*,1988,4,448-450
- 19880900-1 : « Eurêka pour les bio » LABIMAP 2001 (EU 260), *Biofutur*,1988,68,21
- 19880900-2 : « Labimap 2001, un projet européen pour la biologie moléculaire ». *Biofutur*,1988,68,63-64 [A rechercher](#)
- 19880900-3 : EUREKA 'Labimap 2001' Project To Sequence Human Genome
- 19880900-4 : « Finding a Policy for Mapping and Sequencing the Human Genome : Lessons from the History of Particle Physics ». *Minerva*,1988,26,299-314
- 19880923 : « NIH and DOE Draft Genome Pact ». *Science*,1988,241,1596
- 19880930 : « Watson Will Head Genome Office ». *Science*,1988,241,1752
- 19881100 : Eureka pour les bio. *Biofutur*,1988,71,18-21
- 19881105 : PV du CA de l'AFM du 5 novembre 1988 [Archives AFM/Généthon](#)

- 19881200 : « Rapid separation and purification of oligonucleotides by high performance capillary gel electrophoresis ». *Proc Natl Acad Sci USA*,1988,85,9660-9663
- 19881222 : « PV du CA de l'AFM du 22 décembre 1988 ». Financement Bertin [Archives AFM/Généthon](#)

1989 :

- 1989 : Rapport d'activité de l'AFM traitant en quelques mots de Généthon [Archives AFM/Généthon](#)
- 19890203 : « Genome project gets rough ride in Europe ». *Science*,1989,243,599
- 19890300 : Projet génome en France par Daniel Cohen
- 19890300-1 : « Abundant Class of Human DNA Polymorphisms Which Can Be Typed Using the Polymerase Chain Reaction ». *Am J Hum Genet*,1989,44,388-396
- 19890300-2 : « A Hypervariable Microsatellite Revealed by In Vitro Amplification of a Dinucleotide Repeat within the Cardiac Muscle Actin Gene ». *Am J Hum Genet*,1989,44,397-401
- 19890324 : Procès verbal de la réunion du bureau du CA de l'AFM du vendredi 24 mars 1989 comprenant dans l'ordre du jour l'acquisition de l'immeuble de l'AFM à Evry [Archives AFM/Généthon](#)
- 19890401 : PV du CA de l'AFM du 1er avril avec à l'ordre du jour projet d'acquisition des locaux dits Logabax et vote d'acceptation [Archives AFM/Généthon](#)
- 19890406 : « Mapping and sequencing the human genome ». *New Engl J Med*,1989,320,910-915
- 19890417 : (Dossier thématique : « CS : 1989 ») « Discours inauguration CEPH. Lundi 17 avril 1989 » Par Jean Dausset (Président CEPH) et François Mitterrand (Président de la République) [Archives AFM/Généthon](#)
- 19890419 : « Médecine : Un nouvel institut à Paris ». *Le Monde*, p 12
- 19890428 : CR du CS de l'AFM du 28 avril 89. (N Givernaud)
- 19890500 : « A method for generating hybrids containing nonselected fragments of human chromosomes ». *Genomics*,1989,4,509-517
- 19890509 : « New Methods Fuel Efforts To Decode Human Genes ». *New York Times*
- 19890519 : PV de la réunion du bureau du CA de l'AFM du 19 mai 1989
- 19890617 : Ordre du jour AG de l'AFM du 17 juin 1989 [Archives AFM/Généthon](#)

- 19890630 : « Genome Planners Fear Avalanche of Red Tape ». *Science*,1989,244,1543
- 19890700 : « Physical mapping of complex genomes by cosmid multiplex analysis ». *Proc Natl Acad Sci USA*,1989,86,5030-5034
- 19890705 : Courrier de Claude Amiel (MRT) à Philippe Lazar (Inserm) à propos du projet Génome par Daniel Cohen [Archives Inserm](#)
- 19890800 : « Cloning human telomeric DNA fragments into *Saccharomyces cerevisiae* using a yeast-artificial-chromosome vector ». *Proc Natl Acad Sci USA*,1989,86,6240-6244
- 19890929 : « A Common Language for physical mapping of the Human Genome ». *Science*,1989,245,1434-1435
- 19890929-1 : « New Game Plan for Genome Mapping ». *Science*,1989,245,1438-1440
- 19891011 : « Génétique : le congrès de la méthode ». *Le Monde*,1989, 11 octobre, p 19
- 19891013 : « Sequences and Consequences of the Human Genome ». *Science*,1989,246,189
- 19891013-1 : « Plan for Genome Centers Sparks a Controversy ». *Science*,1989,246,204-205
- 19891100 : « L'avis d'un utilisateur ». *Biofutur*,1989,68,37-38
- 19891115 : CR (Bernard Barataud à Daniel Cohen) présentation prototype appareil « multi *Southern* blotteur » au CEPH [Archives AFM/Généthon](#)
- 19891200 : « Génome humain, c'est parti ». *Biofutur*,1989,décembre,22-23
- 19891209 : « Political cartography ». *The Lancet*,1989,334,1367-1368
- 19891212 : « Le Téléthon obtient plus de 250 millions de francs pour la recherche Gènes télégéniques ». *Le Monde*,1989, p15

1990 :

- 1990 : Rapport d'activité de l'AFM traitant en quelques mots de Généthon p 165-175 [Archives AFM/Généthon](#)
- 19900000 : Les carnets de route du Téléthon
- 19900000-1 : A quoi vont servir les nouvelles machines par le service Recherches et développement technologique [Archives AFM/Généthon](#)
- 19900000-2 : The human genome : the nature of enterprise. Ciba Foundation

Symposium 149

- 19900000-3 : Carton année CS /CA AFM 1990 (N Givernaud) **A rechercher**
- 19900111 : CA de l'AFM (N Givernaud)
- 19900119 : « Whatever happened to the genetic map ? ». *Science*,1990,247,281-282
- 19900122 : CR de la réunion du CS de l'AFM du 22 janvier 1990 (N Givernaud)
- 19900200 : « United Kingdom Human Genome Mapping Project: Background, Development, Components, Coordination and Management, and International Links of the Project ». *Genomics*,1990,6,386-388
- 19900224 : The American Association for the Advancement of Science/ Genome scientists map out details of five-year plan. *New Scientist*
- 19900300 : « Le premier atelier (workshop) international du grand projet génome humain : le CEPH ». *Med Sci (Paris)*,1990,6,286-287
- 19900300-1 : « Centre d'Etude du Polymorphisme Humain (CEPH) : Collaborative genetic mapping of the human genome ». *Genomics*,1990,6,575-577
- 19900300-2 : « Opinion : The human genome project-some implications of extensive "reverse genetic" medicine ». *Am J Hum Genet*,1990,46,407-414
- 19900315 : CR de la réunion du directoire du CS de l'AFM du 15 mars (N Givernaud)
- 19900328 : CR de la réunion du directoire du CS de l'AFM du 28 mars (N Givernaud)
- 19900400 : « Automated DNA Sequencing of the Human HPRT ». *Genomics*,1990,6,593-608
- 19900400-1 : « La biologie moléculaire à l'ère des robots ». *Med Sci (Paris)*,1990,6,385-386
- 19900400-2 : « Development of an automated procedure for fluorescent DNA sequencing ». *Genomics*,1990,6,626-634
- 19900400-3 : « The Large DNA Insert Cloning Workshop ». *Genomics*,1990,7,654-660
- 19900400-4 : CR PV du CA de l'AFM du 5 et 7 avril (N Givernaud)
- 19900406 : CR Commission de génétique du 6 avril 1990. (N Givernaud)
- 19900406-1 : « Grâce à des travaux américains et français, le gène de l'amyotrophie spinale infantile a été localisé sur le chromosome 5. *Le Monde*,1990, p 16
- 19900406-2 : « Genetic and Physical Mapping of the Human Genome ». *Science*,1990,248,18

- 19900406-3 : « : Orchestrating the Human Genome Project ». *Science*,1990,248,49-51
- 19900407 : CA de l'AFM du 7 avril avec lancement de Généthon (N Givernaud)
- 19900500 : « La montée en puissance des YAC ». *Med Sci (Paris)*,1990,6,470-472
- 19900504 : Dépôt Généthon dans la base de données des Marques à l'Institut National de la Propriété Industrielle (INPI)
- 19900518 : « The Genetic Map Is Back on Track After Delays ». *Science*,1990,248,805
- 19900529 : CR Commission de génétique du 29 mai 1990. (N Givernaud)
- 19900600 : Le projet génome : Description, analyse et propositions générales par Daniel Cohen
- 19900600-1 : « Construction and characterization of a yeast artificial chromosome library containing seven haploid human genome equivalents ». *Proc Natl Acad Sci USA*,1990,87,4256–4260
- 19900600-2 : « Gene mapping and the human genome mapping project ». *Curr Opin Cell Biol*,1990,2,478-484
- 19900605 : « Great 15-Year Project To Decipher Genes Stirs Opposition ». *New York Times*
- 19900614 : Cartographie de maladies génétiques humaines : propositions d'organisation de la collecte des échantillons [Archives AFM/Généthon](#)
- 19900705 : Rapport de Philippe Kourilsky sur le génome humain
- 19900719 : « A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif ». *Nature*,1990,346,240-244
- 19900726 : « The honeymoon is over ». *Nature*,1990,346,309
- 19900726-1 : CR du PV du CA de l'AFM du 26 juillet 1990 (N Givernaud)
- 19900727 : « The Human Genome and Other Initiatives ». *Science*,1990,249,342-343
- 19900800 : « Physical mapping of human chromosomes by repetitive sequence fingerprinting ». *Proc Natl Acad Sci USA*,1990,87,6218-6222
- 19900800-1 : « The Large DNA Insert Cloning Workshop ». *Genomics*,1990,6,654–660
- 19900906 : PV CA de l'AFM à propos de Généthon et de Curie (N Givernaud)
- 19900915 : PV CA de l'AFM à propos de Généthon (N Givernaud)

- 19900925 : CR Commission de biologie du 25 septembre 1990. (N Givernaud)
- 19900928 : « Genome Center Grants Chosen ». ». *Science*,1990,249,1497
- 19901000 : Rapport de l'IGAS sur l'AFM, avec quelques pages (65 à 68) sur le projet Généthon
- 19901000-1 : « Un organisme français au cœur du projet génome : le CEPH ». *Biofutur*,1990,octobre,92-94
- 19901000-2 : « Programme Génome et la France ? ». *Med Sci (Paris)*,1990,6,807-809
- 19901000-3 : PV du bureau du CA du 4 octobre 90, du 18 octobre 90, du 31 octobre 90 (N Givernaud)
- 19901000-4 : CR directoire 2 octobre et 30 octobre (N Givernaud)
- 19901005 : « Can the Human Genome Project Be Saved from Its Critics ... and Itself ? ». *Cell*, 1990,63,1-3
- 19901012 : « Mapping Terra Incognita (Humani Corporis) ». *Science*,1990,250,210-212
- 19901012-1 : « Mapping the Human Genome: Current Status ». *Science*,1990,250,237-244
- 19901012-2 : « Radiation Hybrid Mapping : A Somatic Cell Genetic Method for Constructing High-Resolution Maps of Mammalian Chromosomes ». *Science*,1990,250,245-250
- 19901013 : « Genome Project Maps Paths of Diseases and Drugs ». *New York Times*
- 19901025 : « A different approach ». *Nature*,1990,347,701
- 19901109 : « A Meeting of the Minds on the Genome Project ? ». *Science*,1990,250,756-757
- 19901116 : « DOE to Map Expressed Genes ». *Science*,1990,250,913
- 19901129 : « Genetic evidence equating SRY and the testis-determining factor ». *Nature*,1990,348,448-450
- 19901200 : « 1989 Allen Award Address : The American Society of Human Genetics Annual Meeting, Baltimore ». *Am J Hum Genet*,1990,47,887-891
- 19901200-1 : « 1989 Allen Award Address : The American Society of Human Genetics Annual Meeting, Baltimore ». *Am J Hum Genet*,1990,47,892-895
- 19901207 : « Le marathon des gènes ». *L'Humanité*
- 19901210 : Inauguration de Généthon par Hubert Curien, ministre de la Recherche et de la Technologie le 10 décembre 1990 A rechercher

- 19901210-1 : « Grâce à une équipe de chercheurs français Un gène impliqué dans une forme rare de myopathie a été localisé ». *Le Monde*
- 19901222 : PV du CA de l'AFM du 22 décembre 1990. (N Givernaud)

1991 :

- 1991 : Rapport d'activité de l'AFM traitant en quelques mots de Généthon [Archives AFM/Généthon](#)
- 19910000-1 : Curriculum vitae de Daniel Cohen en 1991
- 19910000-2 : Curriculum vitae de Jean Weissenbach en 1991
- 19910000-3 : Curriculum vitae de Charles Auffray en 1991
- 19910000-3 : « Statistical methods for linkage analysis». In : Handbook of Statistics. Statistical Methods in Biological and Medical Sciences, 1991, 8, 81-123
- 19910000-4 : « A gene for limb-girdle muscular dystrophy maps to chromosome 15 by linkage ». *CR Acad Sci III*, 1991, 312, 141-148 [A rechercher](#)
- 19910000-5 : Notes de service de C Schmit : A quoi vont servir les nouvelles machines ?
- 19910000-6 : Report on genome Research. The European Science Foundation (ESF)
- 19910000-7 : Biomedical Politics. The Human Genome Project : The Formation of Federal Policies in the United States, 1986–1990, p 99-169, et commentaires p 169-175
- 19910000-1993 Les comptes Généthon
- 19910000-1993 Rapport Gestion Généthon
- 19910000-1998 Publications Généthon
- 19910101: HGP. Histoire. *FASEB J*
 - « Origins of the human genome project ». *FASEB J*, 1991, 5, 8-11
 - « Current trends in mapping human genes». *FASEB J*, 1991, 5, 12-20
 - « New techniques for physical mapping of the human genome ». *FASEB J*, 1991, 5, 21-27
 - « New techniques for physical mapping of the human genome ». *FASEB J*, 1991, 5, 28-34
 - « The Human Genome Project: a paradigm for information management in the life sciences ». *FASEB J*, 1991, 5, 35-39
 - « DNA sequencing : present limitations and prospects for the future ». *FASEB J*, 1991, 5, 40-45

- « Applications of the polymerase chain reaction to genome analysis ». *FASEB J*,1991,5,46-54
- « Ethical issues in human genome research ». *FASEB J*,1991,5,55-60
- « European approach to the human gene project ». *FASEB J*,1991,5,61-65
- « Human genome efforts in japan ». *FASEB J*,1991,5,66-69
- « First moves of the US SR Ruman Genome Project ». *FASEB J*,1991,5,70-72
- « HUGO : The Human Genome Organization ». *FASEB J*,1991,5,73-74
- « All our collective ingenuity will be needed ». *FASEB J*,1991,5,75
- « Some problems with a crash prograrn ». *FASEB J*,1991,5,76-77
- « The Genome Project and human health ». *FASEB J*,1991,5,77
- « There are two large questions ». *FASEB J*,1991,5,78
- 19910110 : « Towards a paradigm shift in biology ». *Nature*,1991,349,99
- 19910121 : Statuts de Généthon
- 19910208 : Genetics "Force de Frappe". *Science*,1991,251,623
- 19910211 : « A test case for physical mapping of human genome by repetitive sequence fingerprints : construction of a physical map of a 420 kb YAC subcloned into cosmids ». *Nucleic Acids Res*,1991,19,505-510
- 19910300 : « Detection and Characterization of Chimeric Yeast Artificial-Chromosome Clones ». *Genomics*,1991,11,658-669
- 19910416 : Echange de courriers entre l'AFM, Jean Weissenbach et Maxime Schwartz (Institut Pasteur) à propos du statut de Jean Weissenbach à Généthon (19910624, 19911205, 19920622)
- 19910425 : « Use of 3' untranslated sequences of human cDNAs for rapid chromosome assignment and conversion to STSs: implications for an expression map of the genome ». *Nucleic Acids Res*,1991,19,1837-1843
- 19910500 : « Theoretical analysis of a physical mapping strategy using random single-copy landmarks ». *Proc Natl Acad Sci USA*,1991,88,3917-3921
- 19910500-1 : « Des vecteurs de clonage à la pelle ! ». *Med Sci (Paris)*,1991,7,503-504
- 19910621 : « Gambling on a shortcut to genome sequencing ». *Science*,1991,252,1618-1619
- 19910621-1 : « Complementary DNA Sequencing: Expressed Sequence Tags and Human Genome Project ». *Science*,1991,252,1651-1656

- 19910700 : Projets S. Rapport d'activité de Jean Weissenbach de juin 1990 à juillet 1991 annoté
- 19910704 : « The case for the human genome ». *Nature*, 1991, 352, 11-14
- 19910704-1 : « Playing the number game ». *Nature*, 1991, 352, 11
- 19910704-2 : « Human genome analysis system ». *Nature*, 1991, 352, 89-90
- 19910711 : « Human genome databases at the crossroads ». *Nature*, 1991, 352, 94
- 19910900 : « ASHG human genome committee report. The human genome project : implications for human genetics ». *Am J Hum Genet*, 1991 49, 687-691
- 19910901 : « Parameters of the human genome ». *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991, 88, 7474-7476
- 19911000 : Projets S. Rapport d'activité de Jean Weissenbach de juin 1990 à octobre 1991 [Archives Genoscope](#)
- 19911000-1 : Le point sur le programme Genexpress en octobre 1991 [Archives Genoscope](#)
- 19911000-2 : Programme Genexpress, annexes 1 à 5 [Archives Genoscope](#)
- 19911000-3 : Inserm, implications dans le programme génome humain, note de B Jordan ([N Givernaud](#))
- 19911000-4 : « Large-Scale and Automated DNA Sequence Determination ». *Science*, 1991, 254, 59-67
- 19911000-5 : Rapport de recherche INRIA N° 1560 par Bruno Lacroix et Jean-Jacques Codani : « Technique informatique pour la cartographie physique du génome humain »
- 19911010 : « US patent application stirs up gene hunters ». *Nature*, 1991, 353, 485-486
- 19911114 : « Secrecy and the bottom line ». *Nature*, 1991, 354, 96
- 19911121 : « Free trade in human sequence data? ». *Nature*, 1991, 354, 171-172
- 19911123 : Procès-verbal de la réunion du directoire de Généthon du samedi 23 novembre 1991 (Doc Annette Bullo) [Archives AFM/Généthon](#)
- 19911121 : Free trade in human sequence data ? *Nature*, 1991, 354, 171-172
- 19911125 : « Theoretical analysis of library screening using a N-dimensional pooling strategy ». *Nucleic Acids Res*, 1991, 19, 6241-6247
- 19911200 : « Genomic mapping by anchoring random clones : a mathematical analysis ». *Genomics*, 1991, 11, 806-827
- 19911206-1 : Rapport d'activité scientifique de Généthon du 6 décembre 1991 Part 1

- 19911206-2 : Rapport d'activité scientifique de Généthon du 6 décembre 1991 Part 2
- 19911206-3 : Généthon activity report [Archives Genoscope](#)
- 19911206-4 : Présentation orale du CS du 6 décembre 1991 de Généthon
- 19911206-5 : Programme Genexpress avec celui soumis à l'AFM et au MRT le 25 avril 1990 par Charles Auffray
- 19911206-6 : Genexpress annexes techniques
- 19911206-7 : Présentation au CS transparent [Archives Genoscope](#)
- 19911224 : Délibérations du CS du 6 décembre 1991

1992 :

- 19920000 : The Généthon microsatellite map catalogue 1992 [Archives Genoscope](#)
- 19920000-1 : Budget prévisionnel du projet S pour 1992 [Archives Genoscope](#)
- 19920000-2 : « Au nom de nos enfants » par Bernard Barataud
- 19920000-3 : Inserm : Quelle politique en matière de génome humain ? **Manque p 22**
- 19920000-4 : Origine doc 19920000-3 Inserm Actualités : Extrait du rapport de mandature de P. Lazar
- 19920000-5 : Rapport d'activité de l'AFM traitant en quelques mots de Généthon [Archives AFM/Généthon](#)
- 19920100 : « La robotique en biologie moléculaire : l'arlésienne ? ». *Biofutur*,1992,107,22-25
- 19920115 : Conclusions of the first meeting of the scientific council of Généthon on 6 december 1991 [Archives AFM/Généthon](#)
- 19920117 : Proposition de contrat de collaboration entre l'AFM et le CNRS avec chiffrage du programme Genexpress [Archives AFM et CNRS](#)
- 19920123 : « DNA sequences ». *Nature*,1992,355,292
- 19920123-1 : Redépôt Généthon dans la base de données des Marques à l'Institut National de la Propriété Industrielle (INPI)
- 19920129 : (Dossier thématique : « CS 1992 ») « Un environnement pour le traitement des séquences, l'approche Généthon », séminaire IMAG « Informatique et Génomes », sur thème « Environnements de résolution de problèmes ». Par Lydie Bougueleret et Guy Vaysseix (Equipe informatique Généthon) **(OCR)** [Archives AFM/Généthon](#)
- 19920200 : « Toward a transcriptional map of the human genome ». *Trends in Genet*,1992, 8,41-44

- 19920213 : « Sequence identification of 2,375 human brain genes ». *Nature*,1992,355,632-634
- 19920300 : « Génome français : de grandes espérances ». *Med Sci (Paris)*,1992,8,264-267
- 19920300-1 : « Généthon au service de la communauté scientifique ». *Med Sci (Paris)*,1992,8,R11
- 19920400 : « La conquête du génome : un entretien avec Craig Venter ». *Biofutur*,1992,110,18-20
- 19920400-1 : « Les EST ». *Biofutur*,1992,110,20
- 19920400-2 : « Machines and the Human Genome Project »
- 19920414 : Fax de Charles Auffray à Claude Paoletti (CNRS) à propos de l'installation de l'UPR 420 [Archives CNRS](#)
- 19920415 : PV de la réunion du directoire de Généthon du jeudi 15 avril 1992 (Doc Annette Bullo groupé dans document registre) [Archives AFM/Généthon](#)
- 19920424 : « U.S. juggernaut overwhelms divided european elite ». *Science*,1992,256,460-464
- 19920424-1 : « Gene mapping the industrial way ». *Science*,1992,256,463
- 19920424-2 : « Genome research in Europe ». *Science*,1992,256,480-481
- 19920506 : « Genome mapping and sequencing » meeting à Cold Spring Harbor du 6 au 10 mai 1992, compte rendu de David Grausz, avec plusieurs abstracts de Daniel Cohen
- 19920507 : « Ever-longer sequences in prospect ». *Nature*,1992,357,13
- 19920507-1 : « The complete DNA sequence of yeast chromosome III ». *Nature*,1992,357,38-46
- 19920515 : PV de la réunion du directoire de Généthon du vendredi 15 mai 1992 (Doc Annette Bullo groupé) [Archives AFM/Généthon](#)
- 19920515-1 : « The Genome Project : Life After Watson ». *Science*,1992,256,956-958; « Britain Plans Large Scale Sequencing Center ». *Science*,1992,256,958.
- 19920523 : « French find short cut to map of human genome ». *New Scientist* du 23 mai 1992
- 19920600 : « The human genetic map ». *Curr Opin Genet Dev*,1992,2,850-856
- 19920600-1 : « CEPH maps ». *Curr Opin Genet Dev*,1992,2,393-399
- 19920600-2 : « Genome mapping : cDNA approaches ». *Curr Opin Genet Dev*,1992,2,412-416

- 19920601 : Actualisation du rapport d'activité scientifique de Généthon de 1991 au 1^{er} juin 1992 [Archives AFM/Généthon](#)
- 19920601-1 : « Isolation of chromosome 21-specific yeast artificial chromosomes from a total human genome library ». *Nat Genet*,1992,3,222-225
- 19920618 : « New French genome center aims to prove that bigger really is better ». *Nature*,1992,357,526-527
- 19920618-1 : « Will MIT be home to next big centre ? ». *Nature*,1992,357,526
- 19920618-2 : « Industrial in more than name ». *Nature*,1992,357,527
- 19920700 : « Invited Editorial : The Human Genome Project : Where Did It Come From, Where Is It Going ? ». *Am J Hum Genet*,1992,51,1-6
- 19920722 : « Biologie moléculaire: Bertin cherche des partenaires ». *Les Echos*,1992,16184,6
- 19920800 : « Evaluation of a cosmid contig physical map of human chromosome 16 ». *Genomics*,1992,13,1031-1039
- 19920813 : Lettre du GREG à Guy Vaysseix acceptant demande de financement appel d'offres 1992
- 19920900 : « Genome mapping and sequencing 1992 : a meeting report ». *Hum Mol Genet*,1992,1,359-362
- 19920900-1 : « Au cœur de l'ADN, Généthon ». *VLM*,1992,49
- 19920915 : PV de la réunion du directoire de Généthon du mardi 15 avril 1992 (Doc Annette Bullo groupé) [Archives AFM/Généthon](#)
- 19920915-1 : PV de l'AG ordinaire de Généthon du mardi 15 septembre 1992, avec bilan des comptes au 31/12/1991 (Doc Annette Bullo groupé) [Archives AFM/Généthon](#)
- 19920915-2 : Estimation du prix d'une amplification avec un couple d'oligos
- 19920917 : Price lists of Généthon services
- 19920918 : Two Strikes Against cDNA Patents. *Science*,1992,257,1620
- 19920918-1 : « Maladies génétiques : l'exploit français ». *France Soir* du vendredi 18 septembre 1992 [Archives CNRS](#)
- 19920918-2 : « Génétique : Un pas essentiel dans le décryptage de l'hérédité franchi par des chercheurs français ». *Le Figaro* du vendredi 18 septembre 1992 [Archives CNRS](#)
- 19920918-3 : « Médecine : un mystère se lève sur le génome ». *Le Quotidien du Médecin*, vendredi 18 septembre 1992 [Archives CNRS](#)

- 19920918-4 : « Mapping the Whole Human Genome by Fingerprinting Yeast Artificial Chromosomes ». *Cell*,1992,70,1059-1069
- 19920919-1 : « Découverte génétique : une spectaculaire avancée française dans le décryptage de l'identité humaine ». *Le Monde* du samedi 19 septembre 1992 [Archives CNRS](#)
- 19920919-2 : « La carte d'identité génétique se précise. ». *Le Parisien* du samedi 19 septembre 1992 [Archives CNRS](#)
- 19920924 : « En vedette : la victoire du Téléthon ». *La Vie*, N° 2456 du 24 septembre 1992 [Archives CNRS](#)
- 19920925 : « New french biomedical center breaks the mold ». *Science*,1992,257,1856-1857
- 19920928 : Contrat de collaboration entre l'AFM et le CNRS pour le programme Genexpress [Archives AFM/Généthon](#)
- 19921000 : Projets S. Rapport d'activité de Jean Weissenbach de juin 1991 à octobre 1992 [Archives Genoscope](#)
- 19921000-3 : « Un organisme français au cœur du projet génome : le CEPH ». *Biofutur*,1990,octobre,92-94
- 19921000-2 : « Premier lever d'une carte physique du génome humain ». *Med Sci (Paris)*,1992,8,881-882
- 19921000-1 : « La participation française au programme génome humain ». *Biofutur*,1990,octobre,91-92
- 19921001 : « Mapping the way ahead ». *Nature*,1992,359,367-368
- 19921001-1 : « Continuum of overlapping clones spanning the entire human chromosome 21q ». *Nature*,1992,359, 380-387
- 19921002 : « Genome Delight ». *Science*,1992,258,11
- 19921002-1 : « French Genome Project on track at last ». *Science*,1992,258,29
- 19921002-2 : « Hidden Messages in Genetic Maps ». *Science*,1992,258,49
- 19921002-3 : « The human Y chromosome : a 43-interval map based on naturally occurring deletions ». *Science*,1992,258,52-59
- 19921002-4: « The human Y chromosome : overlapping DNA clones spanning the euchromatic region ». *Science*,1992,258,60-66
- 19921002-5 : « A Comprehensive Genetic Linkage Map of the Human Genome. NIH / CEPH Collaborative Mapping Group ». *Science*,1992,258,67-86
- 19921002-6 : Appendix : « A Comprehensive Genetic Linkage Map of the Human

Genome ». *Science*,1992,258,148-162

- 19921003 : La recherche sur le génome humain : L'équipe du professeur Daniel Cohen publie la première carte physique du chromosome 21. *Le Monde* du 3 octobre---

- 19921003-1 : « Landmark on human gene map ». *New Scientist*

- 19921006 : « Blueprint For a Human ». *New York Times*

- 19921008 : Félicitations de François Mitterrand, Président de la République à Daniel Cohen [Archives AFM/Généthon](#)

- 19921013 : Courrier de Michel Dherbey à Gérard Peirano. Coût des programmes Généthon sur 3 ans [Archives AFM/Généthon](#)

- 19921014 : Human Genome 92. Meeting de Nice du 14 au 17 octobre 1992, abstracts. *Science*,1992,257,13-16

- 19921014-1 : Human Genome 92, meeting de Nice du 14 au 17 octobre 1992, abstracts [Archives AFM/Généthon](#)

- 19921018 : « Après les succès français dans le décryptage du génome humain, les Américains s'interrogent sur leur stratégie de recherche en génétique moléculaire ». *Le Monde*,1992,10,18

- 19921019 : Tarif d'un marqueur à Généthon [Archives Genoscope](#)

- 19921019-1

- 19921019-2

- 19921019-3

CS de Généthon 1992 du 19 octobre 1992 [Archives Genoscope](#)

- 19921019-4 : Quelques figures

- 19921019-5 : Présentations orales

- 19921019-6 : Présentations orales Transparent

Complément du CS de Généthon 1992 du 19 octobre 1992

- 19921019-7 : « A non radioactive multiplex procedure for genotyping of microsatellite markers »

- 19921021 : Entretien de Daniel Cohen avec Jean-Yves Nau

- 19921028-2 : Discours de Federico Mayor, Directeur général de l'Unesco à la séance solennelle de dépôt des transcrits de deux mille séquences génétiques [Archives AFM/Généthon](#)

- 19921028-3 : Discours à l'Unesco pour la cérémonie en l'honneur de Charles Auffray. Par François Gros (Secrétaire perpétuel Académie des Sciences) [Archives AFM/Généthon](#)

- 19921028-4 : « Pour une libre circulation de l'information sur le génome humain ». Communiqué de presse Unesco concernant dépôt 2000 séquences partielles de cDNA par Charles Auffray (Généthon), à l'Académie des Sciences et à l'Unesco [Archives AFM/Généthon](#)
- 19921029 : « A second-generation linkage map of the human genome ». *Nature*,1992,355,794-801
- 19921029-1 : « Variation is now the theme ». *Nature*,1992,359,777-778
- 19921029-2 : Objectif du projet S pour 1993 par Jean Weissenbach, avec quelques détails de coût [Archives AFM/Généthon](#)
- 19921029-3 : « Opposés à la prise de brevets sur le génome humain, les chercheurs français en génétique moléculaire offrent leurs découvertes à la communauté scientifique internationale ». *Le Monde* du 29 octobre 1992, p 14
- 19921031 : « Another milestone in the human genome race ». *The Lancet*,1992,340,1090
- 19921100 : Human Genome News, vol 4, n°4
- 19921100-1 : « Systematic detection of errors in genetic linkage data ». *Genomics*,1992,14,604-610
- 19921100-2 : « La carte à pas de géant ». *Med Sci (Paris)*,1992,8,966-971
- 19921100-3 : « Large scale cDNA sequencing for analysis of quantitative and qualitative aspects of gene expression ». *Nat Genet*,1992,2,173-179
- 19921100-4 : « Single pass sequencing and physical and genetic mapping of human brain cDNAs ». *Nat Genet*,1992,2,180-185
- 19921103 : Projet S. Objectif pour 1993 par Jean Weissenbach [Archives Genoscope](#)
- 19921106-2 : Lettre de Federico Mayor (Directeur général Unesco) à Charles Auffray (Généthon). Remerciements pour dépôt 2000 séquences partielles de cDNA par Charles Auffray, à l'Académie des Sciences et à l'Unesco [Archives AFM/Généthon](#)
- 19921130 : Courrier de Bernard Barataud à Claude Paoletti (CNRS) avec : a report of the scientific council visit to Généthon on the 19 october 1992 [Archives CNRS](#)
- 19921200 : « La cartographie génétique industrialisée ». *Biofutur*,1992,décembre,6-13
- 19921200-1 : BUDGET PROJET S 1992 : OBJECTIFS [A rechercher](#)
- 19921200-2 : « Biology and applications of human minisatellite loci ». *Curr Opin Genet Dev*,1992,2,850-856

- 19921200-3 : « La carte des microsatellites est arrivée ! ». *Hum Mol Genet*,1992,1,663-666
- 19921200-4 : « Des cartes en voie d'intégration ». *Med Sci (Paris)*,1992,8,1100-1101
- 19921200-5: « Généthon : la réussite d'un pari ». *Med Sci (Paris)*,1992,8,1102-1105
- 19921200-6 : « Un robot pour *Southern* ». *Biofutur*,1992,décembre,14-15
- 19921200-7 : « Genome projects revisited ». *TIBTECH*,1992,10,411-412
- 19921203 : « US genome project does it the french way, conceding that sizes matter after all ». *Nature*,1992,360,401
- 19921203-1 : « Le superlabo du Téléthon ». *L'Express* du 3 décembre 1992
- 19921204 : « NIH takes new tack on gene mapping ». *Science*,1992,258,1573
- 19921218 : PV de la réunion du directoire de Généthon du vendredi 18 décembre 1992 (Doc Annette Bulloz groupé) [Archives AFM/Généthon](#)

1993 :

- 1993 : Rapport d'activité de l'AFM traitant en quelques mots de Généthon [Archives AFM/Généthon](#)
- 19930000 : Généthon annual report 1993 avec appendix [Archives Genoscope](#)
- 19930000-1 : « Premières réactions à la cartographie physique du génome humain »
- 19930000-2 : « Programme Génome » par Daniel Cohen [Archives Genoscope](#)
- 19930000-3 : Développement d'un pôle de génétique en Essonne avec annotation de Jean Weissenbach
- 19930000-4 : Le génome humain par Jean Weissenbach [Archives Genoscope](#)
- 19930000-5 : Notes de lecture de Nicolas Givernaud du livre de D Cohen : « Les gènes de l'espoir ».
- 1990-1993 : Budget Généthon [Archives Genoscope](#)
- 1991-1993 : Plaquette « Les comptes de Généthon » [Archives AFM/Généthon](#)
- 1991-1993 : Plaquette « Rapport de gestion de Généthon » [Archives AFM/Généthon](#)
- 1993-1994 : « The evolving HGP » d'Eric P Hoffman et des lettres de félicitations adressées à Jean Weissenbach pour la carte génétique [Archives Genoscope](#)
- 19930100 : « Genome mapping by nonrandom anchoring : A discrete theoretical analysis ». *Proc Natl Acad Sci USA*,1993,90,600-604
- 19930100-1 : « La carte génétique de l'homme enfin sur orbite... de microsatellites ».

Med Sci (Paris), 1993,9,84-85

- 19930105 : Proposition de création d'un service pour la détection des mutations dans le cadre du laboratoire Généthon par Jacques Mallet

- 19930109 : Compte rendu de la séance plénière du CS de l'AFM du 9 et 10 janvier 1993 [Archives AFM/Généthon](#)

- 19930109-1 : Complément texte précédent

- 19930112 : Projets d'Axel Kahn d'un laboratoire national d'étude fonctionnelle des gènes et de création de modèles pour les études thérapeutiques [Archives AFM/Généthon](#)

- 19930114 : Groupe d'orientation scientifique et technique de l'UNESCO

- 19930115 : « Genome project goes commercial ». *Science*, 1993,259,300-302

- 19930122 : Vers l'élaboration d'une convention de l'UNESCO sur le patrimoine génétique de l'humanité

- 19930211 : « Multiple-sheathflow capillary array DNA analyser ». *Nature*, 1993,361,565-566

- 19930216 : Projet d'Institut Intégré de Génétique des Maladies Complexes

- 19930218 : Projets de Jean Weissenbach pour les années 1993 et 1994 [Archives Genoscope](#)

- 19930225 : « French move past Généthon to gene-therapy research ». *Nature*, 1993,361,671

- 19930300 : « An Assessment of Progress in Human Genome Programmes Worldwide : (a Support Study for the Evaluation of the EC Human Genome Analysis Programme) »

- 19930300-1 : « Microsatellites and the new genetic maps ». *Curr Biol*, 1993,3,149-151

- 19930301 : « Finding new genes faster than ever ». *Nat Genet*, 1993,3,189-191

- 19930311 : Courrier de JW à F Gros à propos du programme génomique européen FP4 [Archives Genoscope](#)

- 19930317 : « L'après-Généthon: pour que la France garde son avance, les budgets doivent changer d'échelle ». *Le Quotidien du Médecin*, 1993,5149,33

- 19930319 : « Contamination of cDNA Sequences in Databases ». *Science*, 1993,259,1677-1678

- 19930319-1 : « Genome shortcut leads to problems ». *Science*, 1993,259,1684-1687

- 19930319-2 : « Genome databases worry about yeast (and other) infections ». *Science*,1993,259,1685
- 19930325 : Courrier de Pierre Tambourin à Charles Auffray à propos du programme Genexpress, et proposition pour un discours le 5 avril [Archives CNRS](#)
- 19930404 : Echange de fax entre Charles Auffray et Pierre Tambourin (CNRS) avec présentation du programme Genexpress les 5 février et 5 avril 1993 [Archives CNRS](#)
- 19930405 : Courrier de Graham Cameron (EMBL) à Charles Auffray à propos de la contamination de la banque par une levure
- 19930407 : « Génome : chercheurs français et américains ripostent à l'attaque de *Science* ». *Le Quotidien du Médecin*,1993,04,07, et « Génome humain : la guerre franco-américaine n'aura pas lieu ». *Impact Médecin*,1993,04,08
- 19930407-1 : « En réponse aux critiques de scientifiques américains, les chercheurs français en génétique moléculaire confirment la qualité des travaux réalisés au Généthon ». *Le Monde*,1993,04,07
- 19930408 : « Genome project to be done by 1994 ». *Nature*,1993,362,488
- 19930408-1 : « The *Caenorhabditis elegans* genome sequencing project: first steps in automation ». *Nature*,1993,362,569-570
- 19930409 : Courrier de Denis Le Paslier à propos de la querelle de l'article d'Anderson dans *Science*, avec photocopies de lettres de soutien
- 19930409-1 : Lettre de Bernard Barataud à Pierre Tambourin (CNRS) à propos de la polémique suite à l'article de *Science* du 19 mars 1993 [Archives CNRS](#)
- 19930409-2 : « Genome Project Plans Described ». *Science*,1993,260,152-153
- 19930415 : « Venter's venture ». *Nature*,1993,362,575-576
- 19930415-1 : « NIH genome centre begins build-up ». *Nature*,1993,362,581
- 19930419 : Procès-verbal de la réunion du directoire de Généthon du lundi 19 avril 1993 (Doc Annette Bullo) [Archives AFM](#)
- 19930421 : Lettre de H Werner Mewes (Max Planck Institute) du 10 mai sur une éventuelle contamination de la banque de cDNA lymphocytaires étudiée à Genexpress par des séquences parasites, et réponse de Pierre Tambourin [Archives CNRS](#)
- 19930424 : « Genome on the production line ». *New Scientist*
- 19930429 : Réponse de Pierre Tambourin à propos du courrier de Bernard Barataud du 9 avril
- 19930430 : « Database contamination ». *Science*,1993,260,605-606

- 19930500 : « The human genome project ». *Proc Natl Acad Sci USA*,1993,90,4338-4344
- 19930512 : « Genome mapping and sequencing » meeting à Cold Spring Harbor, du 12 au 16 mai 1993 avec abstracts de Charles Auffray, Daniel Cohen, Jean Weissenbach, Bruno Lacroix [Archives Genoscope](#)
- 19930512-1 : « Genome mapping and sequencing » meeting à Cold Spring Harbor, du 12 au 16 mai 1993 : représentation en caricature de Jim Watson, Craig Venter, Sydney Brenner, Daniel Cohen et Jean Weissenbach [Archives Genoscope](#)
- 19930512-2 : « 1993: DNA & Chromosomes, Vol. LVIII. Organizer: Bruce Stillman, Bruce Alberts » [Archives Genoscope](#)
- 19930512-3 : « : Criterion for the Completeness of Large-scale Physical Maps of DNA ». *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*,1993,58,349-355 [Archives Genoscope](#)
- 19930512-4 : « Integrated mapping across the whole human genome ». *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*,1993,58,377-382 [Archives Genoscope](#)
- 19930514 : « "MegaYAC" Library ». *Science*,1993,260,877
- 19930515 : « The human genome project ». *Proc Natl Acad Sci USA*,1993,90,4338-4344
- 19930528 : Projet pour Généthon de Jacques Beckmann [Archives Genoscope](#)
- 19930528-1 : Commentaires de Jean Weissenbach au colloque de la Société Royale du Canada le 28 mai 1993 [Archives Genoscope](#)
- 19930600 : Plaquette Généthon
- 19930600-1 : Présentation de Généthon (Dossier thématique : « CS 1990 ») « Généthon » Par Direction générale Généthon ([OCR](#)) [Archives AFM](#)
- 19930600-2 : « Généthon succès et déboires ». *La Recherche*,1993,24,660-662
- 19930601 : A propos d'un article de *Science et Vie* de Juin 1993 sur « La nouvelle querelle du Généthon » [Archives CNRS](#)
- 19930618 : « PV de l'AG ordinaire de Généthon du vendredi 18 juin 1993 » (Doc Annette Bullo) [Archives AFM](#)
- 19930622 : Proposition pour un laboratoire national d'information et de stratégie génétique (LNISG) par Jean-Michel Claverie [Archives Genoscope](#)
- 19930702 : Fax de Bernard Barataud à Pierre Tambourin (CNRS) à propos du programme Genexpress [Archives CNRS](#)
- 19930706 : Comité de pilotage de Genexpress du 6 juillet 1993 par Gilles Thomas
- 19930726 : Echange de courriers entre Wellcome Trust et AFM / Généthon

- 19930800 : « Mapping the way ahead ». *Nat Genet*,1993,4,323-324
- 19930802 : Lettre de Jean Weissenbach à Pierre Tambourin (CNRS) à propos de la participation de membres de Généthon à l'URA 1445
- 19930805 : Lettre de Francis Galibert (CNRS) à Bertrand Jordan à propos de l'expertise du programme Genexpress [Archives CNRS](#)
- 19930805-1 : « The EST express gathers speed ». *Nature*,1993,364,554
- 19930811 : « A quality control algorithm for DNA sequencing projects ». *Nucleic Acids Res*,1993,21,3829-3838
- 19930817 : « Strategies in cDNA programs ». *Genomics*,1993,2,530-532
- 19930819 : « Génétique médicale » par Claudine Junien
- 19930910-1 : Réflexions des membres du CS de Genexpress [Archives CNRS](#)
- 19930910-2 : Réflexions des membres du CS de Genexpress [Archives CNRS](#)
- 19930910-3 : Réflexions des membres du CS de Genexpress [Archives CNRS](#)
- 19930927 : Courrier de Jean Weissenbach pour proposer une date du 3ème CS de Généthon
- 19931000 : « Radiation hybrids : irradiation and fusion gene transfer ». *Trends Genet*,1993,9,352-356
- 19931001 : GREG à Auffray (arch BJ)
- 19931001-6 : « Taking stock of the Genome Project ». *Science*,1993,262,20-22
- 19931001-7 : « A New Five-Year Plan for the U.S. Human Genome Project ». *Science*,1993,262,43-46
- 19931001-8 : « Managing All Those Bytes: The Human Genome Project ». *Science*,1993,262,47-49
- 19931001-9 : Lettre du GREG à Charles Auffray [Archives AFM/Généthon](#)
- 19931013 : « Grande carte à Généthon » par Jean Weissenbach [Archives Genoscope](#)
- 19931021 : Programme visite de Jacques Chirac à Généthon [Archives CNRS](#)
- 19931021-1 : « French gene laboratory gets a new lease of life ». *Nature*,1993,365,686
- 19931022 : Proposition pour un laboratoire national de clonage positionnel intensif par Jean Weissenbach [Archives Genoscope](#)
- 19931022-1 : « Managing the Genome Data Deluge ». *Science*,1993,262,502-503
- 19931027 : Courrier de Bernard Barataud (AFM) à Pierre Tambourin (CNRS) à propos de l'évolution de Généthon, et réponse de Pierre Tambourin [Archives CNRS](#)

- 19931105 : Echange de courrier entre l'AFM, le CNRS à propos de l'évolution de Généthon 2 vers le clonage positionnel
- 19931108 : Comité de direction de Généthon du 8 novembre
- 19931108-1 : Lettre de Pierre Louisot (Conseiller d'Edouard Balladur, 1er ministre) à Jean Weissenbach à propos des brevets sur la séquence d'ADN [Archives Genoscope](#)
- 19931113 : « 1992 William Allan Award Address. Alec J. Jeffreys » ; The American Society of Human Genetics Annual Meeting, Baltimore ». *Am J Hum Genet*,1993,53,1-5
- 19931118 : « Characterization of the pufferfish (Fugu) genome as a compact model vertebrate genome ». *Nature*,1993,366,265-268
- 19931119 : Bilan C Bouchier à C Auffray Genexpress
- 19931200 : « Gene mapping of the mammalian genome: The CEPH and Genethon initiative ». *Curr Opin Biotechnol*,1993,4,665-671
- 19931200-1 : « First generation of the physical map of the human genome ». *CR Acad Sci III*,1993,316,1484-1488
- 19931200-2 : Premières réactions de la communauté scientifique à la publication de la carte physique
- 19931210 : Lettre d'invitation de Jean Weissenbach à Pierre Tambourin (CNRS) au prochain conseil scientifique de Généthon les 19 et 20 janvier 1994
- 19931215 : Bilan du financement des cartes physiques et génétiques de Généthon de 1990 à fin 1993
- 19931215-1 : (Dossier thématique : « CS 1990 ») « Une carte physique de première génération du génome humain ». Communiqué de presse pour annonce par Académie des Sciences réalisation carte physique de première génération du génome humain par équipes du CEPH et de Généthon [Archives AFM](#)
- 19931215-2 : (Dossier thématique : « CS 1990 ») « A first-generation physical map of the human genome ». *Nature*, 16/12/1993, vol 366, N°6456, p. 698-701. Extrait dossier de presse conférence Académie des Sciences, 15/12/1993. Par Daniel Cohen, Ilya Chumakov, Jean Weissenbach. [Archives AFM](#)
- 19931215-3 : (Dossier thématique : « CS1990 ») « Une carte physique de première génération du génome humain » *CR Acad Sciences*, Série III Sciences de la Vie, Tome 316, N°12, 12/1993. Extrait dossier de presse conférence Académie des Sciences, 15/12/1993. Par Daniel Cohen, Ilya Chumakov, Jean Weissenbach [Archives AFM](#)

- 19931215-4 : « A second generation linkage map of the human genome based on highly informative microsatellite loci ». *Gene*,1993,135,275-278
- 19931216 : « A first-generation physical map of the human genome ». *Nature*,1993,366,698-701
- 19931216-1 : « Map of All Chromosomes To Guide Genetic Hunters ». *New York Times*
- 19931217 : « Une avancée majeure dans la recherche biologique : La carte physique du génome humain est publiée par le professeur Cohen et les docteurs Chumakov et Weissenbach ». *Le Monde*,1993,12,17
- 19931224 : Annonce par Jean Weissenbach du CS de Généthon pour les 19 et 20 janvier 1994
- 19931224-1 : « Draft genome map debuts on internet ». *Science*,1993,262,1967

1994 :

- 19940000 : Généthon annual report 1993 avec appendix : CS tenu le 19 et 20 janvier 1994
- 19940000-1 : Généthon, rapport d'activité 1993, Jean Weissenbach projets S et W
- 19940000-2 : Proposition de membres pour le CS de Généthon II
- 19940000-3 : Liste des personnes participant au CS de Généthon de 1994
- 19940000-4 : « A flexible approach to genome map assembly ». *Proc Int Conf Intell Syst Mol Biol*,1994,2,161-169
- 19940000-5 : GID CD-ROM : genome interactive data bases
- 19940000-6 : Evry Gènes Rapport d'activité de l'AFM Archives AFM/Généthon
- 19940000-7 : Extrait Rapport d'activité de l'AFM : Le laboratoire Généthon
- 19940000-8 : Index : « Organisation de la recherche et conformisme scientifique » sous la direction d'Alain Esterle et Laurence Schaffar, PUF,1994
- 19940000-9 : « Recherche, aménagement du territoire et pouvoir régional ou le Jacobinisme éclairé » par Pierre Papon. In : « Organisation de la recherche et conformisme scientifique » sous la direction d'Alain Esterle et Laurence Schaffar, PUF,1994, p 155-181
- 19940000-10 : « Associations, fondations et recherche publique » par Laurence Schaffar. In : « Organisation de la recherche et conformisme scientifique » sous la direction d'Alain Esterle et Laurence Schaffar, PUF,1994, p 183-209
- 19940000-11 : « La recherche vécue dans les laboratoires ». par d'Alain Esterle.

- In : « Organisation de la recherche et conformisme scientifique » sous la direction d'Alain Esterle et Laurence Schaffar, PUF,1994, p 287-319
- 19940000-12 : « A Flexible Approach to Genome Map Assembly ». *ISMB-94,Proc*,1994,161-169
 - 19940100-19940600 : Annexe 1 synthèse et clonage des cDNA, construction de banques, Nasri, G, Nahas, annexe 2 vecteurs de clonage, annexe 3 réactions de séquences avec le Biomek, annexe 4 séquences Applied, annexe 5 séquence Genesis Dupont de Nemours, plan de recherche Genexpress calendrier
 - 19940100 : « The Evolving Genome Project: current and future impact ». *Am J Hum Genet*,1994,54,129-136
 - 19940100-1 : « Le génome humain balisé par des microsatellites ». *La Recherche*,1994,261,84-85
 - 19940112 : Entretien entre Bernard Barataud (AFM) et Jean Weissenbach à propos de l'évolution de Généthon II
 - 19940118 : Courrier à Pierre Tambourin (CNRS) avec rapport scientifique de Généthon [Archives CNRS](#)
 - 19940119 : Minutes et CR du CS de Généthon par Susan Cure [Archives Genoscope](#)
 - 19940119-1 : Rapport de J-L Mandel sur le CS [Archives Genoscope](#)
 - 19940200 : « Le devenir du Généthon ». *Biofutur*,1994,142,46-47
 - 19940201 : Courrier BB à JW à propos des publications dans 'Science'
 - 19940201-1 : Courrier PT à BB à propos de la création d'une unité de recherche à Généthon [Archives CNRS](#)
 - 19940203 : Comité de direction de Généthon [Archives Genoscope](#)
 - 19940300 -4 : « The UK genome mapping project resource center ». *Dis Markers*,1994,12,85-98.pdf
 - 19940303 : Note de Jean Weissenbach à Bernard Barataud à propos de l'informatique G2 [Archives Genoscope](#)
 - 19940308 : Calendrier des réunions Généthon pour 1994 [Archives Genoscope](#)
 - 19940315 : Augmentation capacité séquençage « Projet Applied Biosystems ». Lettre de Charles Auffray et Jean Weissenbach à Bernard Barataud, Gérard Peirano et René Cadoret
 - 19940316 : Note de Bernard Barataud (AFM) à Jean Weissenbach à propos de Généthon II [Archives Genoscope](#)
 - 19940317 : Ordre du jour et compte rendu du comité de direction de Généthon du

17 mars 1994 [Archives Genoscope](#)

- 19940318 : « French gene mappers at crossroads ». *Science*,1994,263,1552-1553

- 19940318-1 : « Genethon: An industrial approach to isolating genes ».

Science,1994,263,1554

- 19940318-2 : « Dispute over company link roils CEPH ». *Science*,1994,263,1553

- 19940322 : Rapport intermédiaire au GREG sur les hybrides d'irradiation [Archives Genoscope](#)

- 19940323 : Lettre de Jean Weissenbach à Bernard Barataud (AFM) à propos de brevets et de Genset [Archives Genoscope](#)

- 19940323-1 : Lettre de Jean Weissenbach à Gérard Peirano à propos du transfert de certains programmes scientifiques de Généthon au CEPH [Archives Genoscope](#)

- 19940329 : Proposition de Jean-Louis Mandel de compte rendu du CS de Généthon du 19 et 20 janvier 1994 (en français et en anglais) [Archives Genoscope](#)

- 19940330 : Statuts d'Evry Gènes

- 19940400: « Computing the genetic map ». *Nat Genet*,1994,6,391-393

- 19940400-1 : « Integrated human genome-wide maps constructed using the CEPH reference panel ». *Nat Genet*,1994,6,391-393

- 19940401 : « Loose ends by Sydney Brenner ». *Curr Biol*,1994,4,384

- 19940401-1 : « Des robots chasseurs de gènes ». *BE France 2*

- 19940425 : Ordre du jour de l'AG extraordinaire (Retrait de l'Association CEPH.B à la suite de la dissolution du CEPH.B et adhésion de l'Association Evry Gènes comme nouveau membre; Modification corrélative des statuts), et du directoire du jeudi 28 avril 1994

- 19940426 : Ordre du jour et compte rendu du comité de direction de Généthon du mardi 26 avril 1994 [Archives Genoscope](#)

- 19940426-1 : Contrat de collaboration AFM CNRS à propos de Genexpress

- 19940427 : Courrier de Bernard Barataud (AFM) à Jean Weissenbach à propos des réunions européennes sur le génome

- 19940427-1 : Compte-rendu de la réunion de « Partage de l'environnement informatique entre Généthon et le CEPH » du 27 avril 1994 [Archives Genoscope](#)

- 19940428 : Ordre du jour du directoire de Généthon du 28 avril 1994 [Archives Genoscope](#)

- 19940428-1 : « Procès-verbal de l'AG extraordinaire de Généthon du Jeudi 28 avril 1994 » (Doc Annette Bullo groupé) [Archives AFM](#)

- 19940500 : « A method for constructing radiation hybrid maps of whole genomes ». *Nat Genet*,1994,7,22-28
- 19940500-1 : « Les automates à l'assaut du génome ». *Biofutur*,1994,145,16-26
- 19940511 : « Genome mapping and sequencing » meeting à Cold Spring Harbor du 11 au 15 mai 1994, avec un abstract de Jean Weissenbach [Archives Genoscope](#)
- 19940516 : Procès-verbal de la réunion du directoire de Généthon du lundi 16 mai 1994 (Doc Annette Bulloz groupé) [Archives AFM](#)
- 19940525 : Ordre du jour et compte rendu du comité de direction de Généthon du mercredi 25 mai 1994 [Archives Genoscope](#)
- 19940600 : « The 1993-1994 Généthon human genetic linkage map »
- 19940600-1 : « The evolution of genetic maps ». *Nat Genet*,1994,7,217-218
- 19940600-2 : « Predicting the future ». *Nat Genet*,1994,7,219
- 19940600-3 : [Genome Mapping the "Easy" Way.Nat Biotech,1994,12,581-584](#)
- 19940602 : Dernier appel d'offres AFM sur les maladies génétiques. A partir de 1995 acceptation seulement des projets thérapeutiques
- 19940603 : Lettre de Jean Weissenbach à Daniel Cohen (CEPH) à propos de l'arrêt de HuguMap [Archives Genoscope](#)
- 19940603-1 : « Closing in on Human and Mouse Maps ». *Science*,1994,264,1404
- 19940608 : Développement d'un pôle international de génétique : programme Généthon II, Généthon III, Généthon-Industries, Infrastructures
- 19940608-1 : Ordre du jour de la visite de Mr Douste-Blazy (ministre de la Santé) à Généthon
- 19940609 : Ordre du jour et compte rendu du comité de direction de Généthon du jeudi 9 juin 1994 [Archives AFM/Généthon](#)
- 19940610 : Recherche sur les maladies génétiques : bilan de l'AFM/Généthon [Archives AFM/Généthon](#)
- 19940610-1 : Lettre d'Emmanuel Barillot et Bruno Lacroix à propos de HuguMap
- 19940615 : Rapport sur la progression de la carte génétique au GREG [Archives Genoscope](#)
- 19940617 : Lettre de félicitations pour la carte génétique MRC [Archives AFM/Généthon](#)
- 19940627 : Réunion AFM / CNRS à propos de la création à Généthon d'une UMR
- 19940627-1 : Courrier de JW à BB à propos UMR CNRS [Archives Genoscope](#)

- 19940629 : Généthon-Industries : Conférence de presse de présentation du projet le mercredi 29 juin 1994 [Archives Inserm](#)
- 19940629-1 : Lancement par Genset et Généthon du laboratoire TGS [Archives AFM/Généthon](#)
- 19940630 : Demande de contrat d'association CNRS / Généthon avec programme de recherche [Archives CNRS](#)
- 19940630-1 : Ordre du jour et compte rendu du comité de direction de Généthon du jeudi 30 juin 1994 [Archives AFM/Généthon](#)
- 19940630-2 : Evaluation du projet Genset TGS par Jean Weissenbach [Archives Genoscope](#)
- 19940630-3 : « Proposition pour la création d'un laboratoire des maladies génétiques humaines » par Jean Weissenbach [Archives Genoscope](#)
- 19940630-4 : 1ère réunion du Comité de concertation MESR / AFM, 30 juin 1994
- 19940700 : Human Genome News, vol 6, n°2
- 19940700-1 : « YACs, BACs, PACs and MACs : artificial chromosomes as research tools ». *Trends Biotech*,1994,12,280-286
- 19940702 : « A l'initiative de l'Association contre les myopathies, Les recherches sur les maladies génétiques se concentrent dans l'Essonne ». *Le Monde*,1994,15
- 19940704 : Compte rendu par Francine Belaisch de la réunion MESR-AFM du 30 juin [Archives AFM/Généthon](#)
- 19940707 : « Généthon builds up genetic valley ». *Nature*,1994,370,4
- 19940707-1 : Rapport sur la protection intellectuelle des recherches sur le génome, des banques d'ADN et de cellules
- 19940708 : « Genethon to sequence promoters ». *Science*,1994,265,182
- 19940712 : Procès-verbal de la réunion du directoire de Généthon du mardi 12 juillet 1994 (Doc Annette Bullo) [Archives AFM](#)
- 19940714 : « Complex machinations ». *Nature*,1994,370,158
- 19940718 : A propos d'une interview d'un journaliste de la BBC (*Science now*) de Généthon, Inserm, et CNRS [Archives CNRS](#)
- 19940718-1 : Lettre de Bernard Barataud à Charles Auffray à propos du programme Genexpress [Archives AFM/Généthon](#)
- 19940721-1 : Conférence de Jean Weissenbach sur le génome au Vatican
- 19940729 : Développement d'un Pôle International de Génétique (2ème version) [Archives AFM/Généthon](#)

- 19940800 : « Carte physique du génome humain : l'état des lieux ». *Med Sci (Paris)*, 1994, 10, 898-902
- 19940824 : Note de Francis Galibert (CNRS) à Pierre Tambourin (CNRS) à propos du réunion au ministère présidée par Gérard Tobelem le 22 août 1994 sur Généthon II et III [Archives CNRS](#)
- 19940831 : Ordre du jour et compte rendu du comité de direction de Généthon du jeudi 31 août 1994
- 19940900 : Human Genome News, vol 6, n°3
- 19940900-1 : Rapport sur la demande d'URA de Jean Weissenbach. Session automne 1994. Rapporteur : Ségolène Aymé [Archives CNRS](#)
- 19940900-2 : Rapport sur la demande d'URA de Jean Weissenbach. Session automne 1994. Rapporteur : Christo Goridis [Archives CNRS](#)
- 19940900-3 : Rapport sur la demande d'URA de Jean Weissenbach. Session automne 1994. Rapporteur : Ségolène Aymé et Anne Cambon-Thomsen [Archives CNRS](#)
- 19940900-4 : Thèse AL Kaufman : Data and algorithms for genomic physical mapping, MIT
- 19940906 : Séminaire de réflexion interne sur l'évolution de Généthon II : proposition d'ordre du jour pour la réunion du 12 et 13 septembre 1994 [Archives Genoscope](#)
- 19940908 : Procès-verbal de la réunion du directoire de Généthon du jeudi 8 septembre 1994 (Doc Annette Bullo) [Archives AFM/Généthon](#)
- 19940908-1 : « From the simple to the complex ». *Nature*, 1994, 371, 104-106
- 19940914 : Note de Robert Manaranche (AFM) annotée par Jean Weissenbach sur l'avenir de Généthon, et texte définitif le 20 septembre 1994
- 19940915 : « Méthodes informatiques pour les projets de séquençage » par Jean Weissenbach, Le Vésinet, 15 et 16 septembre 1994
- 19940920 : Courrier de Pierre Tambourin (CNRS) à Bernard Barataud (AFM) à propos de l'évaluation du programme de Généthon [Archives CNRS](#)
- 19940921 : Proposition d'interlocuteurs pour une réunion discutant de l'évolution de Généthon
- 19940921-1 : Annonce conférence de Bruno Latour à Généthon
- 19940923 : Courrier de Jean Weissenbach à Bernard Barataud (AFM) à propos de l'évolution du laboratoire Généthon [Archives Genoscope](#)

- 19940927 : Procès-verbal de la réunion du directoire de Généthon du mardi 27 septembre 1994 (Doc Annette Bulloz groupé) [Archives AFM](#)
- 19940927-1 : Procès-verbal de l'Assemblée Générale ordinaire de Généthon du Jeudi 27 septembre 1994, avec bilan des comptes au 31/12/1993 (Doc Annette Bulloz groupé) [Archives AFM](#)
- 19940929 : Dossier formulaire de génotypage/séquençage à Généthon
- 19940929-1 : Dossier demande de génotypage à Généthon
- 19940929-2 : Dossier demande de séquençage à Généthon
- 19940929-3 : « Ownership and the human genome ». *Nature*,1994,371,363-364
- 19940929-4 : Compte rendu de la réunion entre Généthon et la Préfecture d'Ile de France du 29 septembre 1994
- 19940929-5 : « 'Gene map' plan highlights dispute over public vs private interests ». *Nature*,1994,371,365-366
- 19940929-6 : « Merck to back 'public' sequencing ». *Nature*,1994,371,365
- 19940930 : Situation budgétaire de Généthon au 30 septembre
- 19940930-1 : « Gene Discovery in dbEST ». *Science*,1994,265,1993
- 19940930-2 : « Assessing Mapping Progress in the Human Genome Project ». *Science*,1994,265,2031-2032
- 19940930-3 : « A Comprehensive Human Linkage Map with Centimorgan Density ». *Science*,1994,265,2049-2054
- 19940930-4 : « Human genetic map. Genome maps V ». *Science*,1994,265,2055-2070
- 19941000 : « Cloning the human major histocompatibility complex in YACs ». *Genomics*,1994,23,520-527
- 19941013 : Ordre du jour et compte rendu du comité de direction du jeudi 13 octobre 1994 [Archives Genoscope](#)
- 19941013-1 : « Consortium plans 'public' map of genome ». *Nature*,1994,370,158
- 19941014 : « Ahead of Schedule and on Budget ». *Science*,1994,266,199
- 19941021 : « Plans for Tunisian Institute Move Ahead ». *Science*,1994,266,359-360
- 19941031 : Courrier de félicitations de Pierre Tambourin (CNRS) à Bernard Barataud (AFM) [Archives CNRS](#)
- 19941100 : « Genetic Map Goal Met Ahead of Schedule Collaborative Efforts Yield Map with Centimorgan Density ». *Human Genome News*,1994,6,4

- 19941100-1 : « Predicting progress in directed mapping projects ».
Genomics,1994,24,41-52
- 19941103 : Comité de pilotage de Généthon du 3 novembre 1994 [Archives Genoscope](#)
- 19941110 : Courrier de Bernard Barataud à Pierre Tambourin annonçant la fin de Généthon 1 et de Genexpress
- 19941111 : Lettre de Jacqueline Godet (CNRS) à Jean Weissenbach. Evaluation de la section 23 du CNRS du projet proposé par Jean Weissenbach [Archives CNRS](#)
- 19941117 : Liste des labos ayant reçus des informations sur les marqueurs non publiés de la carte génétique
- 19941123 : Suite de courriers Bernard Barataud, Pierre Tambourin à Charles Auffray [Archives CNRS](#)
- 19941123-1 : Demande d'interview de Laurent Artiguenave (BIPE conseil) à Jean Weissenbach sur l'évaluation du potentiel attractif de Généthon-Industries
- 19941126 : (CA AFM 1987-1991) Récapitulatif résultats obtenus en génétique avec l'aide de l'AFM et/ou de Généthon) [Archives AFM](#)
- 19941128-1 : Ordre du jour et procès-verbal du comité de pilotage de Généthon du lundi 28 novembre 1994
- 19941131 : Suivi budgétaire de Généthon à fin novembre 1994 [Archives AFM/Généthon](#)
- 19941201 : Note de l'audit technologique de Philippe Geynet (BioBusiness Partners 1er décembre) sur le programme de Genexpress et échange de courriers entre Bernard Barataud, et Charles Auffray (18 juillet), et le CNRS (9 septembre, 30 septembre, 3 octobre) [Archives CNRS](#)
- 19941201-1 : «Qui a peur de la recherche en génétique ? *L'Express* va plus loin avec Bernard Barataud », par Harrois-Monin Françoise, publié le 01/12/1994
- 19941201-2 : « France plans national gene therapy strategy ». *Nature*,1994,372,397
- 19941207-1 : Demande de participation de Jean-Marc Claverie à un colloque du NCBI transmise par Jean Weissenbach [Archives AFM/Généthon](#)
- 19941209 : Liste du personnel de l'URA de Généthon [Archives AFM/Généthon](#)
- 19941209-1 : Courrier de Jean Weissenbach à Anne-Marie de Recondo (CNRS) de « Proposition pour la création d'un laboratoire des maladies génétiques humaines » [Archives CNRS](#)

- 19941212 : Proposition de statuts de Généthon II avec annotation [Archives AFM/Généthon](#)
- 19941213 : Courrier de Jean Weissenbach à Anne-Marie de Recondo (CNRS) de « Proposition pour la création d'un laboratoire des maladies génétiques humaines » [Archives AFM/Généthon](#)
- 19941215 : Ordre du jour et procès-verbal de la réunion du directoire de Généthon du jeudi 15 décembre 1994 [Archives AFM/Généthon](#)
- 19941215-1 : Lettre de Bernard Barataud à Pierre Tambourin (CNRS) de remerciements pour la création d'une URA à Généthon
- 19941215-2 : FP4-BIOMED 2 - Specific research, technological development and demonstration programme in the field of biomedicine and health, 1994-1998
- 19941216 : Statuts de Généthon II proposés au CA du 16 décembre 1994 [Archives AFM/Généthon](#)
- 19941219 : Lettre de Pierre Tambourin (CNRS) à Jean-Louis Mandel pour une demande d'expertise du programme Genexpress (Charles Auffray) [Archives CNRS](#)
- 19941221 : Echange de courriers entre Pierre Tambourin (CNRS) et Gérard Tobelem (MRT) à propos du programme de thérapie génique de Généthon, et de l'expertise du ministère [Archives CNRS](#)
- 19941223 : (CA AFM 1987-1991) Statuts de Généthon II, version modifiée suite au CA du 16/12/94 [Archives AFM](#)
- 19941228 : Lettre de Pierre Tambourin (CNRS) à Bernard Barataud à propos de la création d'une URA à Généthon [Archives CNRS](#)
- 19941231 : Rapport des commissaires aux comptes de Généthon pour l'année 1994 [Archives AFM/Généthon](#)

1995 :

- 19950000 : Généthon, rapport d'activité 1994 [Archives AFM/Généthon](#)
- 19950000-1 : « Integration of the 1993-94 Généthon Genetic Linkage Map for chromosome 18 with the Physical Map Using a Somatic Cell Hybrid Mapping Panel ». *Genomics*, 1995, 26, 329-330
- 19950000-2 : Le forum mégascience de l'OCDE « Le grand programme sur le génome humain »
- 19950000-3 : Rapport d'activité de l'AFM traitant en quelques mots de Généthon [Archives AFM](#)

- 19950101 : CEPH viewer: a client-server database to browse and manipulate CEPH physical mapping and linkage data. *Genomics*,1995,25,318-320
- 19950100 : Rapport de BIPE conseil : « Evaluation du potentiel attractif de Généthon-Industries » [Archives AFM/Généthon](#)
- 19950100-1 : Formation par la recherche : La formation doctorale selon le modèle INRIA, p 7
- 19950103 : Calendrier des réunions du comité de pilotage de Généthon pour 1995
- 19950103-1 : Courrier ce Bernard Dujon à Pierre Tambourin acceptant l'expertise à faire du programme Genexpress en réponse à sa demande du 19 décembre 1994
- 19950104 : Ordre du jour et compte rendu du comité de pilotage de Généthon du mercredi 4 janvier 1995 [Archives AFM/Généthon](#)
- 19950105 : « Jean Weissenbach ». *L'Express*,1995,janvier
- 19950118 : Courrier de Daniel Cohen, Ilya Chumakov et Jean Weissenbach à *Science* en réponse à la mise en cause de la couverture du génome par les YACs
- 19950118-1 : IMAGE: Intégration au niveau Moléculaire de l'Analyse du Génome humain et de son Expression. *CR Acad Sci (Paris)*, **réf à compléter** [Archives AFM](#)
- 19950119 : Compte rendu de la réunion du 19 janvier 1995 au ministère (M Griscelli) à propos d'un projet de centre de Très Grand Séquençage
- 19950119-1 : « Les ambitions mondiales de Généthon Industries ». *L'Usine Nouvelle*,1995,2486
- 19950119-2 : « Analysis of Path-Based Approaches to Genomic Physical Mapping ». *MIT Library*
- 19950122 : Projet de règlement intérieur de Généthon II [Archives AFM/Généthon](#)
- 19950123 : Projet de compte rendu de la réunion du 18 janvier 1995 (avec un double annoté par Jean Weissenbach) [Archives AFM/Généthon](#)
- 19950124 : Envoi de Charles Auffray à Pierre Tambourin (CNRS) d'un article à paraître dans les comptes rendus de l'Académie des Sciences bilan du programme Genexpress [Archives CNRS](#)
- 19950124-1 : Compte rendu définitif de la réunion du 18 janvier 1995 à propos de l'évolution de Généthon [Archives AFM/Généthon](#)
- 19950126 : Bureau du CA de l'AFM du 26 janvier 1995 à propos du choix stratégique du pôle international de génétique à Evry [Archives AFM/Généthon](#)
- 19950131: 2ème réunion du Comité de concertation MESR / AFM du mardi 31 janvier 1995 [Archives AFM/Généthon](#)

- 19950200 : « IMAGE : molecular integration of the analysis of the human genome and its expression ». *CR Acad Sci III*,1995,318,263-272 ([Doc à prendre](#))
- 19950200-1 : « La valse des étiquettes ». *Med Sci (Paris)*,1995,11,273-276
- 19950201 : Rapport sur le programme Genexpress avec visite du site pas Bernard Dujon, Axel Kahn et Jean-Louis Mandel [Archives CNRS](#)
- 19950201-2 : 2e réunion du Comité de concertation MESR / AFM, Mardi 31 janvier 1995
- 19950203 : AFM : « Développement d'un pôle national scientifique et industriel » par François Bienenfeld et SM ? [Archives AFM/Généthon](#)
- 19950208 : Ordre du jour de la réunion de mise en place de Généthon II : discussion sur infobiogen et les relations avec Généthon, sur la politique scientifique de Généthon II [Archives AFM/Généthon](#)
- 19950216 : Compte rendu de la réunion du 16 février 1995 sur la mise en place de Généthon II / URA 1922 SDV CNRS [Archives AFM/Généthon](#)
- 19950216-1 : « Merck releases first 'gene index' sequences ». *Nature*,1995,373,549
- 19950227 : 3ème réunion de concertation MESR / AFM [Archives AFM/Généthon A](#)
[rechercher](#)
- 19950300 : Human Genome News, vol 6, n°6
- 19950300-1 : « Genomic mapping by end-characterized random clones: a mathematical analysis ». *Genomics*,1995,26,84-100
- 19950300-2 : « Le génome humain entre médecine et science ». *Med Sci (Paris)*,1995,11,317-323
- 19950300-3 : « L'instrumentation automatique en biologie moléculaire ». *Med Sci (Paris)*,1995,11,455-464
- 19950300-4 : « CEPH Contribution to the Human Genome Mapping ». *Indian J Pediatr*,1995,62,137-138
- 19950300-5 : « Getting the message: identifying transcribed sequences ». *Trends Genet*,1995,11,77-79
- 19950300-6 : « Does Less Mean More for the Genome Projects? ». *Nat Biotech*,1995,13,231-233
- 19950301 : Ordre du jour et compte rendu du comité de pilotage de Généthon du mercredi 1er mars 1995 [Archives AFM/Généthon](#)
- 19950303 : Fax de Jean-Louis Mandel à Pierre Tambourin (CNRS) avec le rapport sur le programme Genexpress de Charles Auffray [Archives CNRS](#)

- 19950307 : Curriculum vitae de Denis Loiseau et échange de courriers avec Jean Weissenbach [Archives AFM/Généthon](#)
- 19950308 : Note de Robert Manaranche (AFM) à Bernard Barataud (AFM) à propos des publications du programme Genexpress [Archives AFM/Généthon](#)
- 19950315 : Ordre du jour et compte rendu du comité de pilotage de Généthon du mercredi 15 mars 1995 [Archives AFM/Généthon](#)
- 19950317 : Suite de courriers entre Charles Auffray, ses partenaires scientifiques, Généthon et le CNRS [Archives CNRS](#)
- 19950318 : Etude sur diverses structures managériales possibles pour Généthon II par Denis Loiseau [Archives AFM/Généthon](#)
- 19950318-1 : Rapport d'activité 1994 par Jean Weissenbach des projets S et W [Archives AFM/Généthon](#)
- 19950318-2 : Même texte que 19950318 avec annotations de Jean Weissenbach [Archives AFM/Généthon](#)
- 19950321 : Rapport de Charles Auffray à Pierre Tambourin (CNRS) sur le programme Genexpress [Archives CNRS](#)
- 19950322 : Compte rendu et relevé de conclusions réunion SERBCO (Service des Biens de Consommation, ministère de l'Economie, des Finances et de l'Industrie) / AFM Généthon du 22 mars 1995 [Archives AFM/Généthon](#)
- 19950322-1 : Points principaux du rapport du comité présidé par Jean-Louis Mandel sur Genexpress [Archives AFM/Généthon](#)
- 19950328 : Lettre de Pierre Tambourin (CNRS) à Bernard Barataud (AFM) à propos de l'expertise du programme Genexpress [Archives CNRS](#)
- 19950328-1 : Ordre du jour et compte rendu du comité de pilotage de Généthon du mardi 28 mars 1995 [Archives AFM/Généthon](#)
- 19950331 : Lettre de Charles Auffray à Jean Weissenbach à propos de l'expertise du programme Genexpress [Archives AFM/Généthon](#)
- 19950400 : « Irradiation and fusion gene transfer ». *Mol Biotechnol*,1995,3,117-128
- 19950407 : Ordre du jour du directoire du conseil scientifique de l'AFM du vendredi 7 avril 1995 avec thème 2 : les nouvelles orientations de Généthon [Archives AFM/Généthon](#)
- 19950412 : Documents annotés par Jean Weissenbach pour le bilan de Généthon en 1994

- 19950413 : Modification du calendrier des réunions du comité de pilotage et du conseil d'administration de Généthon pour 1995 [Archives AFM/Généthon](#)
- 19950413-1 : Ordre du jour et compte rendu du comité de pilotage de Généthon du jeudi 13 avril 1995 [Archives AFM/Généthon](#)
- 19950413-2 : Courrier de Bernard Barataud à Charles Auffray mettant un terme au programme Genexpress à la suite du CA de l'AFM du 7 avril
- 19950414 : Fax de René Cadoret à Pierre Tambourin annonçant la fin du programme Genexpress [Archives AFM/Généthon](#)
- 19950426 : Ordre du jour et compte rendu du comité de pilotage de Généthon du mercredi 26 avril 1995
- 19950500 : Human Genome News, vol 7, n°1
- 19950500-1 : « Capitalizing on the genome ». *Nat Genet*,1995,13,1-5
- 19950504 : Lettre de Jacques Chirac, candidat de la France pour tous à Bernard Barataud à propos de la recherche en génétique
- 19950515 : Ordre du jour et compte rendu du comité de pilotage de Généthon du lundi 15 mai 1995 [Archives AFM/Généthon](#)
- 19950517 : Lettre de Jean Weissenbach à Daniel Cohen (CEPH) à propos d'une publication à Cold Spring Harbor [Archives Genoscope](#)
- 19950518 : « Germany to launch new gene programme... as France risks being left behind ». *Nature*,1995,375,175
- 19950518-1 : « France rides high on the crest of genetics research wave ». *Nature*,1995,375,261
- 19950526 : « Genome Mappers Have a Hot Time at Cold Spring Harbor ». *Science*,1995,268,1134-1135
- 19950530 : Ordre du jour et compte rendu du comité de pilotage de Généthon du lundi 30 mai 1995 [Archives Genoscope](#)
- 19950600 : « L'homme cartographié ». *Biofutur*,1995,146,26-28
- 19950600-1 : « Quand le génome s'exprime ». *Biofutur*,1995,146,30-32
- 19950600-2 : « A l'ère de l'automatisation ». *Biofutur*,1995,146,34-38
- 19950600-3 : « Publicité pour le MB24 (Bertin) pour *Southern* et *Northern* ». *Biofutur*,1995,146,77
- 19950606 : Compte rendu de la réunion à Lisses sur les nouvelles orientations scientifiques de l'AFM [Archives AFM/Généthon](#)

- 19950606-1 : Conférence de Jean Weissenbach à l'IMB de Jena : « Present trends in human genome mapping » [Archives Genoscope](#)
- 19950609 : « L'Association Française contre les Myopathies : trajectoire d'une association d'usagers et construction associative d'une maladie ». *Sci Soc Santé*,1994,12,79-111
- 19950612 : Ordre du jour et compte rendu du comité de pilotage de Généthon du lundi 12 juin 1995 [Archives AFM/Généthon](#)
- 19950620 : Courrier de Charles Auffray à Bernard Barataud à propos de la seconde phase du programme Genexpress [Archives AFM/Généthon](#)
- 19950621 : Compte rendu du comité de pilotage de Généthon du 21 juin 1995 [Archives AFM/Généthon](#) [A rechercher](#)
- 19950622 : Note de Francis Galibert (CNRS) à Pierre Tambourin (CNRS) à propos de l'expertise du programme Genexpress de Charles Auffray avec les courriers adjacents [Archives CNRS](#)
- 19950622-1 : Note de Francis Galibert (CNRS) à Pierre Tambourin (CNRS) à propos de l'expertise du programme Genexpress de Charles Auffray et échange des courriers antérieurs Dujon, Barataud, Auffray, Cadoret, MAndel pour expertise et arrêt programme Genexpress [Archives CNRS](#)
- 19950626 : Conseil scientifique de Généthon 1994 tenu les 26 et 27 juin 1995 [Archives AFM/Généthon](#)
- 19950626-1 : Juin 1995. Dépenses de Généthon de 1991 à 1994 [Archives AFM/Généthon](#)
- 19950626-2 : Enregistrement des conclusions du CS (1994) de Généthon du 26 et 27 juin 1995 (en anglais et en français). Annual report [Archives AFM/Généthon](#)
- 19950626-3 : Abstract de Jean Weissenbach : « L'analyse du génome des mammifères » pour le cours de Génétique somatique et moléculaire à l'Institut Pasteur du 22 septembre 1995 [Archives Genoscope](#)
- 19950629 : Réunion de concertation MESR / AFM du 29 juin 1995 : regroupés : ordre du jour, compte rendu, courrier Françoise Moisand, Inserm transfert [Archives AFM/Généthon](#)
- 19950701 : Conférence de Pierre Birambeau : Généthon-industries, la "genetic valley" française BE France

- 19950706 : Ordre du jour annoté par Jean Weissenbach du directoire, conseil d'administration, assemblées générales ordinaire et extraordinaire du jeudi 6 juillet 1995 [Archives AFM/Généthon](#)
- 19950706 : Procès-verbal de la réunion du directoire de Généthon du jeudi 6 juillet 1995 (Doc Annette Bulloz groupé) [Archives AFM](#)
- 19950706-1 : Résolutions de l'Assemblée Générale ordinaire de Généthon du 6 juillet 1995 [Archives AFM/Généthon](#)
- 19950706-2 : Conseil d'administration de Généthon II du 6 juillet 1995 [Archives AFM/Généthon](#)
- 19950706-3 : Traité de fusion de Généthon II par absorption de Généthon du 6 juillet 1995 [Archives AFM/Généthon](#)
- 19950706-4 : Ordre du jour du directoire de Généthon du jeudi 6 juillet 1995
- 19950706-5 : Résolutions du directoire de Généthon du 6 juillet 1995 [Archives AFM/Généthon](#)
- 19950710 : Lettre de Charles Auffray à Bernard Barataud (AFM) et Pierre Tambourin (CNRS) à propos du programme Genexpress et des hybrides d'irradiation [Archives CNRS](#)
- 19950712 : Réponse de Jean Weissenbach à Charles Auffray à propos du programme des hybrides d'irradiation [Archives CNRS](#)
- 19950712-1 : Redépôt Généthon Industries dans la base de données des Marques à l'Institut National de la Propriété Industrielle (INPI)
- 19950800 : « The turning point in genome research ». *Trends Biochem Sci*,1995,20,295-296
- 19950810 : « Directory to the human genome ». *Nature*,1995,376,459-460
- 19950825 : Compte rendu de la visite de Gérard Tobelem (MRT) à Généthon le 25 août 1995 [Archives AFM/Généthon](#)
- 19950900 : « Toward a cDNA Map of the Human Genome ». *Genomics*,1995,29,364-370
- 19950908 : Lettre de démission de John Sulston du CS de Généthon pour symboliquement protester contre la reprise des essais atomiques dans le pacifique. Echange de courriers entre lui, Jean Weissenbach, et Bernard Barataud [Archives AFM/Généthon](#)
- 19950913 : Note de Robert Manaranche (AFM) sur les relations entre l'AFM et Généthon II [Archives AFM/Généthon](#)

- 19950913-1 : Ordre du jour et compte rendu du comité de direction de Généthon du mercredi 13 septembre 1995 [Archives AFM/Généthon](#)
- 19950915-2 : Objectifs de Généthon II : préparation de la réunion du vendredi 22 septembre 1995
- 19950915-3 : Echange de courriers (15, 25, et 26, 28 septembre 1995) entre Jean Weissenbach et le Max-Delbrück Centrum de Berlin. Jean Weissenbach : « CEPH and Généthon - French genome research », et annoté par Jean Weissenbach : « Many roads lead to human genome » conférence du 28 septembre 1995 [Archives Genoscope](#)
- 19950918 : Réflexions sur l'avenir de Généthon II. Courrier de Jacques Beckmann à Bernard Barataud (AFM) proposant comme programme de recherche à Généthon l'hybridation *in situ* à grande échelle [Archives AFM/Généthon](#)
- 19950920 : 1ère réunion de coordination Généthon / Institut de Myologie [Archives AFM/Généthon](#)
- 19950927 : Ordre du jour et compte rendu du comité de direction de Généthon du mercredi 27 septembre 1995 [Archives AFM/Généthon](#)
- 19950928 : « The genome directory » *Nature*,1995,377
 - Intro : « On first looking into the human genome ». *Nature*,1995,377,S1
 - Venter : « Initial assessment of human gene diversity and expression patterns based upon 83 million nucleotides of cDNA sequence ». *Nature*,1995,377,S3-174
 - Carte YAC : « A YAC contig map of the human genome ». *Nature*,1995,377,S175-29
 - Chr 3 : « A second-generation YAC conlig map of human chromosome 3 ». *Nature*,1995,377,S299-320
 - Chr 12 : « A second-generation YAC contig map of human chromosome 12 ». *Nature*,1995,377,S321-334
 - Chr 16: « A second-generation YAC conlig map of human chromosome 16 ». *Nature*,1995,377,S335-366
 - Chr 22 : « A second-generation YAC conlig map of human chromosome 22 ». *Nature*,1995,377,S367-379
 - Pub Genset *Nature*,1995,377,S298
- 19950928-1 : « A big book of the human genome ». *Nature*,1995,377, 285
- 19950928-2 : « Navigational progress ». *Nature*,1995,377, 286-287
- 19950928-3 : « Alors que le Comité international de bioéthique est réuni à Paris. De

- nouvelles cartes pour explorer les secrets du génome humain ». *Libération*
- 19950928-4 : « Rapid Gains Are Reported On Genome ». *New York Times*
 - 19950930 : « Genome directory causes controversy ». *The Lancet*, 1995, 346, 893
 - 19951000 : « Survey of trinucleotide repeats in the human genome : assessment of their utility as genetic markers ». *Hum Mol Genet*, 1995, 4, 1829-1836
 - 19951000-1 : A collection of tri- and tetranucleotide repeat markers used to generate high quality, high resolution human genome-wide linkage maps. *Hum Mol Genet*, 1995, 4, 1837-1844
 - 19951002 : CR par Dominique Duguet des échanges de courriers entre John Sulston, démissionnaire du CS de Généthon et Bernard Barataud **A rechercher**
 - 19951003-1 : PV du CA de l'AFM du 3 octobre
 - 19951005 : « The Genexpress Index : a resource for gene discovery and the genic map of the human genome ». *Genome Res*, 1995, 3, 272-304
 - 19951011 : Ordre du jour et compte rendu du comité de direction de Généthon du mercredi 11 octobre 1995
 - 19951020 : « In Transition ». *Science*, 1995, 270, 359
 - 19951020-1 : « Entering the Postgenome Era ». *Science*, 1995, 270, 368-369
 - 19951020-2 : « A Time to Sequence ». *Science*, 1995, 270, 394-396
 - 19951025 : Ordre du jour et compte rendu du comité de direction de Généthon du 25 octobre 1995
 - 19951026 : Préparation du budget de Généthon II pour 1996
 - 19951026-1 : Compte rendu de la commission collecte de Généthon du 9 octobre 1995 : **manque la page 2**
 - 19951100 : « How is the Human Genome Project doing, and what have we learned so far? ». *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, 92, 10841-10848
 - 19951100-1 : « Mapping the mouse genome: Current status and future prospects ». *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, 92, 10849-10853
 - 19951100 -2 : « Genome Project Finishes Fifth Year Ahead of Schedule. Project History, Progress, Challenges, and Impact Highlighted in This Issue ». *Human Genome News*, 1995, 7, 3-4
 - 19951102 : Courrier de Bernard Barataud mentionnant une visite de Jean Weissenbach à l'Elysée
 - 19951105 : « Contamination of cDNA-libraries and expressed-sequence-tags databases ». *Am J Hum Genet*, 1995, 57, 1254-1255

- 19951108 : Ordre du jour et compte rendu du comité de direction de Généthon du 8 novembre 1995
 - 19951117 : Stratégie, orientations et structures opérationnelles de Généthon par Yves Le Ray
 - 19951121 : « Ahead of schedule and under budget: The Genome Project passes its fifth birthday ». *Proc Natl Acad Sci USA*,1995,92,10821-10823
 - 19951122 : Ordre du jour et compte rendu du comité de direction de Généthon du mercredi 22 novembre 1995
 - 19951128 : Lettre de Jean Weissenbach à Alain Devaquet (Conseiller pour la Recherche Scientifique et les Technologies à l'Élysée) : « Le projet génome et ses retombées industrielles » [Archives Genoscope](#)
 - 19951128-1 : « L'explorateur du génome humain. En réalisant la carte génétique de l'Homme, Jean Weissenbach, a révolutionné la recherche de gènes de maladies. Mais le directeur scientifique du Généthon s'interroge sur l'avenir ». *Libération*,1995
 - 19951128-2 : « La cartographie, à quoi ça sert ? ». *Libération*,1995
 - 19951128 -3 : « Les réalisations de la première phase » par Jean Weissenbach [Archives Genoscope](#)
 - 19951206 : Ordre du jour et compte rendu du comité de direction de Généthon du mercredi 6 décembre 1995 [Archives Genoscope](#)
 - 19951208 : « L'option actuelle : clonage positionnel de gènes de maladies monogéniques ; Options envisagées ». Préparation réunion du 22/12/1995 sur orientations scientifiques de Généthon par Jean Weissenbach [Archives Genoscope](#)
 - 19951211 : Rapport d'évaluation du GIP GREG et propositions de la MST pour la mise en oeuvre du Programme génome français 1996-2000 par Gérard Tobelem et Pascale Briand (MST, MENESRIP), avec 4 annexes respectivement : 1) Les activités de services assurées jusqu'à présent par le CEPH et le Généthon; 2) Note sur le CEPH et la Fondation Jean Dausset-CEPH; 3) Note sur le Généthon; 4) Note sur la société Genset
 - 19951218 : Organigramme de Généthon
 - 19951220 : Règlement intérieur de Généthon
 - 19951221 : Expertise du cabinet Francis Lefebvre sur la réorganisation de Généthon
- II

- 19951222-1 : « A new guide to the human genome. The construction of a detailed physical map of the human genome, with 15,000 sequence-based landmarks, opens the door to genome-wide sequencing ». *Science*,1995,270,1919-1920
- 19951222-2 : « An STS-based map of the human genome». *Science*,1995,270,1945-1954
- 19951222-3 : « Detailed Human Physical Map Published by Whitehead-MIT »
- Personnel de Généthon II
- Statuts de Généthon II
- 19951222-4 : « Halfway Point Reached in Map of Human Genes ». *New York Times*
- 19951222-5 : Réunion d'un comité d'expert le 22 décembre 1995 : Réflexion sur les orientations de Généthon : Liste des participants, 1er projet de compte rendu de la réunion, 2ème projet de compte rendu de la réunion, 3ème projet de compte rendu de la réunion, et compte rendu définitif de la réunion du comité d'experts du 22 décembre 1995
- 19951222-6 : Idem

1996 :

- 19960000 : Généthon, rapport d'activité 1996
- 19960000-1 : Rapport d'activité de l'AFM traitant en quelques mots de Généthon [Archives AFM](#)
- 19960000-2 : « Good maps are straight ». *ISMB-96 Proceedings*,88-97
- 19960000-3 : JW, Human linkage maps
- 19960100 : « Merck Gene Index Project. Detailed Human Physical Map Published by Whitehead-MIT STS-Based Map Represents Halfway Point to 100-kb Human Genome Project Goal ». *Human Genome News*,1996,7,5
- 19960101 : Transcript map of the human genome by radiation hybrid mapping of expressed sequence tags (ESTs) Biomed 2
- 19960102 : « Une nouvelle carte du génome humain. Avec 15 000 repères, voilà la carte la plus détaillée du continent génétique ». *Libération*
- 19960103 : Structure juridique de Généthon II [A rechercher](#)
- 19960108 : « Genome tools for disease genes discovery ». Abstract conférence Jean Weissenbach à Santiago du Chili le 8 janvier 1996
- 19960108-1 : Redépôt Généthon Industries dans la base de données des Marques à l'Institut National de la Propriété Industrielle (INPI)

- 19960110 : Ordre du jour et compte rendu du comité de direction de Généthon du mercredi 10 janvier 1996
- 19960112 : CR réunion du comité des experts sur les orientations de Généthon du 22 décembre 1995
- 19960124-1 : Ordre du jour et compte rendu du comité de direction de Généthon du mercredi 24 janvier 1996
- 19960124-2 : Proposition de note de synthèse de Bertrand Devevey (AFM) pour le cabinet du président de la République [A rechercher](#)
- 19960130 : « Incorporation of 35 Novel Gene Transcripts into the Physical and Genetic Map of Human Chromosome 13 ». *Genomics*,1996,33,159-166
- 19960200 : « The shifting center of human genome mapping ». *Nat Biotech*,1996,14,136-137
- 19960207 : Compte rendu du comité de direction de Généthon du mercredi 7 février 1996
- 19960214 : Relevé de décisions du bureau du CA de l'AFM du 14 février 1996, dont dossiers soumis à l'approbation du CSA après examen par la Commission Clinique du 5 janvier 1996
- 19960214-1 : Extrait Procès-verbaux des Conseil d'Administration de Généthon, Programme Thérapie Génique. En date du Mercredi 14 Février 1996 : Projet d'Olivier Danos, mardi 4 mars 1997 (dont dégageement progressif en 3 ans des programmes maladies déjà engagés au sein de Généthon II), mardi 29 avril, mardi 27 mai, mardi 8 juillet, vendredi 10 octobre, mardi 16 décembre, vendredi 27 février 1998, mardi 21 avril, vendredi 17 juillet, 16 octobre, 14 janvier 1999 [Archives AFM](#)
- 19960216 : Deux premières pages (le reste non photocopié) de l'analyse par le cabinet Alain Bensoussan de la convention relative à la polyarthrite rhumatoïde
- 19960220-2 : Note de Françoise Olier (CNRS) à Pierre Tambourin (CNRS) à propos de la convention CNRS / Généthon II / AFM (URA 1922) [Archives CNRS](#)
- 19960221 : Compte rendu du comité de direction de Généthon du mercredi 21 février 1996
- 19960300 : Cour des Comptes. Contrôle des organismes faisant appel à la générosité publique : AFM. Pages sur Généthon
- 19960300-1 : « A radiation hybrid map of the human genome ». *Hum Mol Genet*,1996,5,339-346

- 19960306 : Ordre du jour et compte rendu du comité de direction de Généthon du mercredi 6 mars 1996
- 19960306-1 : Statuts de Généthon II
- 19960306-2 : « Appel aux familles touchées par le psoriasis ». *Libération*
- 19960306-3 : « Psoriasis ». *L'Humanité*
- 19960308 : « Gene hunters close in on elusive prey ». *Science*,1996,271,1352-1354
- 19960308-1 : Note de Françoise Belaisch à Philippe Lazar à propos de la réunion de concertation MESR / AFM du 8 mars 1996 [Archives Inserm](#)
- 19960313 : Courrier de Nigel Spurr à Jean Weissenbach à propos de la publication en cours de la carte d'EUROGEM
- 19960314 : « A march of genetic maps ». *Nature*,1996,380,111-112
- 19960314-1 : « A comprehensive genetic map of the mouse genome ». *Nature*,1996,380,149-152
- 19960314-2 : « A comprehensive genetic map of the human genome based on 5,264 microsatellites». *Nature*,1996,380,152-154
- 19960314-3 : The Généthon human genetic linkage map (version broché)
- 19960314-4 : The Généthon human genetic linkage map (version papier)
- 19960314-5 : <http://www.live2times.com/1996-les-chercheurs-du-genethon-publient-la-premiere-carte-du-genome-humain-e--11724/>
- 19960314-6 : Une carte pour chasseurs de gènes. Elle va accélérer la recherche sur les causes génétiques des maladies
- 19960318 : « Généthon 2 : des outils mis à la disposition de tous les chercheurs ». *Le Quotidien du Médecin* du 18 mars 1996
- 19960319 : « Scientists Finish First Phase In Mapping of Human Genes ». *New York Times*
- 19960320 : Compte rendu du comité de direction de Généthon du mercredi 20 mars 1996
- 19960320-1 : Convention d'association de l'unité laboratoire des maladies génétiques humaines URA 1922 entre Généthon II et le CNRS [Archives CNRS](#)
- 19960321 : « L'homme a sa carte génétique ». *L'Express* du 21 mars 1996
- 19960331 : Programme national de recherche en génétique (Secrétariat d'Etat à la Recherche) annoté par Jean Weissenbach [Archives Genoscope](#)
- 19960400 : Human Genome News, vol 7, n°6

- 19960400-1 : « From community to 'collaboratory'? The Human Genome Mapping Project and the changing culture of science ». *Sci Pub Pol*,1996,23,109-116
- 19960401 : Démission de Jean Weissenbach du CCSD de Pasteur [Archives Genoscope](#)
- 19960401-1 : « The I.M.A.G.E. Consortium: An Integrated Molecular Analysis of Genomes and Their Expression ». *Genomics*,1996,33,151–152
- 19960403 : Ordre du jour et compte rendu du comité de direction de Généthon du mercredi 3 avril 1996
- 19960405 : Lettre de Bernard Barataud (AFM) à propos du TGS et de Genset
- 19960411 : Lettre de félicitations de Jacques Chirac (Président de la République) à Bernard Barataud (AFM) pour la dernière publication de la carte génétique
- 19960413 : Extrait du PV du CA de l'AFM du 13 avril 1996 à propos du lieu d'implantation du CNS et du devenir de Généthon [Archives AFM](#)
- 19960417 : Ordre du jour et compte rendu du comité de direction de Généthon du mercredi 17 avril 1996
- 19960418 : « Les cartes du génome humain ». Abstract conférence Jean Weissenbach à Strasbourg le 24 avril 1996 [Archives Genoscope](#)
- 19960418-1 : Lettre de Jean Weissenbach à propos de la carte génétique chez le chien [Archives Genoscope](#)
- 19960422 : « Quelques réflexions sur les services de génotypage et de séquençage de Généthon » par Robert Manaranche (AFM)
- 19960500 : « La thérapie génique par voix associative. La carte génétique arrive à son terme ». *Biofutur*,1996,156,9
- 19960513 : « Capitalizing on the genome ». *Nat Genet*,1996,1,1-5
- 19960529 : Ordre du jour et compte rendu du comité de direction de Généthon du mercredi 29 mai 1996
- 19960600 : « Connaissez-vous le Généthon ? »
- 19960600-1 « Novel gene transcripts preferentially expressed in human muscles revealed by quantitative hybridization of a high density cDNA array ». *Genome Res*, 1996,6,492-503
- 19960606 : Annonce visite JD Watson à Généthon le 13 juin
- 19960610 : « Les enjeux du génotypage » en France par Jean Weissenbach [Archives Genoscope](#)
- 19960614 : « Integrating maps requires integrated data ». *Nat Biotech*,1996,14,678

- 19960620 : Lettre de Jean Weissenbach (Directeur URA CNRS 1922, Laboratoire des maladies génétiques humaines, Directeur scientifique Généthon) à Bernard Barataud et Robert Manaranche à propos du « Centre de Séquençage / Généthon » et du devenir des programmes propres à Généthon [Archives AFM](#)
- 19960704 : Extrait du PV du bureau du CA de l'AFM du 4 juillet 1996 [Archives AFM](#)
- 19960708 : Note à Pierre Tambourin (CNRS) de Bernard Soumireu-Mourat à propos de l'évolution de Généthon et des projets de Jacques Mallet [Archives CNRS](#)
- 19960711 : Extrait PV CA AFM du 11 juillet [Archives AFM](#)
- 19960724 : Ordre du jour et compte rendu du comité de direction de Généthon du mercredi 24 juillet 1996
- 19960800 : « Managing Mapping in the Human Genome Project ». *Soc Stud Sci*,1996,26,3,531-573
- 19960819 : Dossier d'autorisation d'activité d'importation / exportation de produits sanguins et dérivés
- 19960820 : Calendrier des conseils d'administration de Généthon II pour les années 1996-1997 [Archives Genoscope](#)
- 19960900 : « Programme de cartographie et de séquençage du génome humain » par Jean Weissenbach [Archives Genoscope](#)
- 19960906 : « Toward the development of a gene index to the human genome : an assessment of the nature of high-throughput EST sequence data ». *Genome Res*,1996,6,829-845
- 19960910 : Compte-rendu réunion du 10 septembre 1996 entre Secrétariat d'Etat à la Recherche, AFM, Généthon, CNRS, Inserm, CEPH, Rhône Poulenc Rorer, Genset, sur avenir génotypage [Archives AFM](#)
- 19960912 : (Dossier thématique : « CS 1996-1999 ») « Extrait de l'exposé de Bernard Barataud (AFM) sur le devenir du génotypage en réunion du bureau du CA le 12 septembre 1996 » [Archives AFM](#)
- 19960913 : Création du Centre National de Séquençage et conséquences pour Généthon. Message électronique de Jean Weissenbach (Directeur URA CNRS 1922, Laboratoire des maladies génétiques humaines, Directeur scientifique Généthon) aux personnels de Généthon [Archives AFM](#)
- 19960919 : Comité de direction de Généthon du mercredi 19 septembre 1996

- 19960919-1 : Ordre du jour et compte rendu du comité de direction de Généthon du jeudi 19 septembre 1996 [A rechercher](#)
- 199610000 : « Moving beyond the genome Projects ». *Nat Biotech*, 1996, 14, 1234-1237
- 19961003 : Extrait PV CA AFM du 3 octobre à propo de la mise en place du CNS
- 19961003-1 : CA de l'AFM du 3 octobre 1996, question 2 : Réflexion sur le devenir du génotypage de Généthon, mise en place du programme national de séquençage : Rapport Gutmann [Archives AFM](#)
- 19961012 : Extrait du PV réunion du bureau du CA de l'AFM, concernant embauche de Manuel Vega au laboratoire de vectorologie d'Olivier Danos (Généthon) [Archives AFM](#) [A rechercher](#)
- 19961019-6 : Généthon Scientific council [A rechercher](#)
- 19961023 : Estimation budgétaire de Généthon II pour 1997
- 19961023-1 : Courrier de Jean Weissenbach et Francis Quétier à Bernard Bigot (MST) à propos de l'enseignement à l'université d'Evry des Sciences De la Vie [Archives Genoscope](#)
- 19961025 : « Landing on the genome ». *Science*, 1996, 274, 479
- 19961025-1 : « The New Genomics : Global Views of Biology ». *Science*, 1996, 274, 536-539
- 19961025-2 : « A Gene Map of the Human Genome ». *Science*, 1996, 274, 540-546
- 19961025-3 : « Life with 6000 Genes ». *Science*, 1996, 274, 546-567
- 19961100 : « European Gene Mapping Project (EUROGEM): Breakpoint panels for human chromosomes based on the CEPH reference families ». *Ann Hum Genet*, 1996, 60, 447-486
- 19961200 : Bilan de l'activité scientifique de Généthon de juillet 1995 à décembre 1996 [Archives Genoscope](#)
- 19961200-1 : « Whole genome radiation hybrid mapping ». *Trends Genet*, 1996, 12, 491-493
- 19961200-2 : « A metric map of humans: 23,500 loci in 850 bands ». *Proc Natl Acad Sci*, 1996, 93, 14771-14775
- 19961200-3 : « La carte des gènes du génome humain ». *La Lettre du GREG*, 1996, 8, 3-4
- 19961204 : Suivi budgétaire détaillé de Généthon II 1996 à fin novembre
- 19961205 : Composition du CS de Généthon

- 19961206 : Compte rendu d'une réunion (6 décembre 1996) de réflexion des besoins en informatique à Généthon
 - 19961206-1 : Fax de Robert Manaranche (AFM) détaillant le programme du 16 au 20 décembre 1996) d'auditions du personnel de Généthon pour le CS de l'AFM
 - 19961209 : Suivi budgétaire regroupé de Généthon II 1996 à fin novembre
 - 19961216 : CS de l'AFM du 16 décembre 1996. Evaluation des résultats scientifiques obtenus par Généthon II (Période de juillet 1995 à décembre 1996)
- [Archives Genoscope](#)
- Témoignages sur les cartes génétiques de Généthon

1997 :

- 19970000 : Rapport d'activité de l'AFM traitant en quelques mots de Généthon
- [Archives AFM](#)
- 19970000-1 : CV Robert Manaranche
 - 19970000-2 : « Big Science and Big Politics in the United States : Reflections on the Death of the SSC and the Life of the Human Genome Project ». *Hist Stud Phys Biol Sci*,1997,27,269-297
 - 19970000-3 : « L'invention d'une nouvelle forme mobilisation de la recherche : cas de l'Association française contre les myopathies ». Rapport pour l'AFM
 - 19970113 : Relevé de décisions des réunions du CA de Généthon II pour les années 1995, 1996, et début janvier 1997
 - 19970129 : Comité de direction du mercredi 29 janvier 1997
 - 19970131 : Compte-rendu du Comité de direction du 29 janvier 1997
 - 19970203 : Proposition d'embauche d'Otto Merten et de budget de Généthon pour 1997
 - 19970204-1 : Proposition de budget de Généthon pour 1997
 - 19970207 : « Key player : Daniel Cohen : and a recent recruit ». *Science*,1997,275,773
 - 19970214 : Colloque du RPR (Rassemblement Pour la République) du 4 mars 1997 : « La recherche française : atouts et perspectives pour le XXI ème siècle » : « Les facteurs de réussite du programme génome humain de Généthon » par Jean Weissenbach
 - 19970300 : Courrier de Jean Weissenbach à Bernard Barataud (AFM) à propos de l'implantation du CNS à Evry, **avec quelques remarques acerbes**

- 19970301 : Procès verbal du CA de l'AFM du 1er mars 1997
- 19970301-1 : (CA AFM 1994-2003) « Question n°3 : Programme O Danos ». Documents remis en séance [Archives AFM](#)
- 19970301-2 : (CA AFM 1994-2003) « Question n°5 : Evolution de Généthon : évaluation des résultats scientifiques; synthèse réunion du 14/01/97; propositions quant à l'évolution des programmes de Généthon; synthèse des entretiens GII ». Documents remis en séance CA AFM [Archives AFM](#)
- 19970303 : Budget de Généthon II pour 1997
- 19970304 : « Les facteurs de réussite du programme génome humain de Généthon » aux journées de la Recherche du 4 mars 1997 par Jean Weissenbach
- 19970306 : Conseil de gestion année 1997
- 19970313 : Rapport sur l'activité scientifique de Généthon II de juillet 1995 à décembre 1996, plus mise à jour arrêtée au 13 mars 1997
- 19970313-1 : Lettre de démission de Jean Weissenbach des fonctions de directeur scientifique de Généthon II
- 19970317 : Ordre du jour et compte rendu du conseil de gestion du 17 mars 1997
- 19970317-1 : Ordre du jour conseil de gestion de G 2 du 17 mars 1997
- 19970319-2 : Convocation AG G2 pour le 19 mars 1997
- 19970402 : Calendrier des CA de Généthon II pour les années 1996-1997
- 19970409 : Ordre du jour et compte rendu du conseil de gestion du 9 avril 1997
- 19970500 : Plaquette : Rapport d'activité de Généthon 1991-1995
- 19970515 : Histoire scientifique (AFM, URA CNRS) de Jean Weissenbach par lui-même
- 19970521 : Ordre du jour et compte rendu du conseil de gestion du 21 mai 1997
- 19970529 : Généthon, rapport d'activité 1996 : administration p 1-32, programmes dirigés par Jean Weissenbach p 33-88, programmes dirigés par Olivier Danos p 89-119
- 19970618 : Ordre du jour et compte rendu du conseil de gestion du 18 juin 1997
- 19970708 : Ordre du jour, compte rendu du conseil d'administration et de l'Assemblée Générale ordinaire de Généthon du 8 juillet 1997, avec bilan des comptes au 31/12/1996
- 19970708-2 : Relevé de décisions de l'AG de Généthon 2 du 8 juillet 1997
- 19970805 : Projet de création d'un Institut de génétique humaine à Evry

- 19970811 : Nomination par interim de Jacques Beckmann à la tête de l'U 1922

Archives CNRS

- 19970718 : Contrat de cession du savoir-faire de Généthon en géotypage fluorescent à Rhône-Poulenc-Rorer

- 19970805 : Projet de création d'un Institut de recherche sur la Genopole d'Evry

- 19970819 : Demande de renseignements complémentaires pour le rapport d'activité 1997 de G 2

- 19970827 : Complément financier pour la convention de transfert entre G2 et le CNS

- 19970901-1 : Protocole d'accord de transfert entre Généthon 2 et le CNS

- 19970916 : A propos de la carte des gènes

- 19971000 : A la découverte de Généthon **Archives AFM**

- 19971027 : Lettre démission JW du CS de l'AFM

- 19971100 : « De la carte génétique au séquençage ». *La Recherche*, 1997, 303, novembre

- 19971100-1 : « A Tool for Analyzing and Annotating Genomic Sequences ». *Genomics*, 1997, 46, 37-45

- 19971212 : Mail de B Bigot à l'AFM annonçant la création du CNG

1998 :

- 19980000 : Human Genome Analysis. M Hallen (Ed), 1998,

- EUROGEM - The European Human Gene Mapping Project (including Resource Centre 2), NK Spurr, p 2-16

- Resource Centre 1 for the European Human Gene Mapping Project (EUROGEM), D Cohen, p 17-18

- EUROGEM. Summary of Activities of AU 23 Network Laboratories, p 19-21

- EUROGEM. Individual Reports of AU 23 Network Laboratories, p 22-65

- EUROGEM : Screening and Distribution of YAC Libraries, D Cohen, p 211-214

- EUROGEM : A New Method for the Construction of a High Resolution Map of the Whole Human Genome, P Goodfellow, p 408-411

- 19980000-1 : Naissance d'une génopole

- 19980100 : « Advances in the human genome project ». *Mol Biol Rep*, 1998, 25, 27-43

- 19980101 : « HuGeMap: a distributed and integrated Human Genome Map database ». *Nucleic Acids Res*, 1998, 26, 106-107
- 19980223 : (CA AFM) « Conseil Scientifique de Généthon II. Journée du Lundi 23 février 1998 « Génomique » » : avis sur différents projets de génomique présentés le 23/02/98. Rapport de Jean-Louis Mandel [Archives AFM](#)
- 19980224-1 : (CA AFM) « Journée du Mardi 24 Février 1998 « Thérapie génique » ». Conseil scientifique Généthon II, avis sur différents projets de génomique présentés le 24/02/1998. Notes prises par Pascale Briand [Archives AFM](#)
- 19980224-2 : (CA AFM) « Journée du Mardi 24 Février 1998 « Thérapie génique ». CS Généthon II [Archives AFM](#)
- 19980228-3 : (AFM Présidence. CA 1998, CA 1997, BCA 1997). Réunion CA AFM : question n°2, présentation « Programme Thérapie génique » Généthon III. Par Olivier Danos (Directeur scientifique Généthon) [Archives AFM](#)
- 19980300 : « Alternative Gene Form Discovery and Candidate Gene Selection from Gene Indexing Projects ». *Genome Res*, 1998, 8, 276-290
- 19980326 : Conférences à l'occasion de la passation de pouvoir entre l'ancien et le nouveau CS de l'AFM
- 19980400 : « Impact des financements de l'AFM sur la stratégie du département Sciences De la Vie ». B Kahane & BioIntelligence Service
- 19980400-1 : Cours utilitaires Génotypage
- 19980403 : (CA ?) « Généthon II. Bilans comparés », « Généthon II. Plan de trésorerie 1998 ». Budget Généthon II 1998 [Archives AFM](#)
- 19980410 : « Essays on science and society : From the world of Science to the world of Research ? ». *Science*, 1998, 280, 208-209
- 19980421 : Compte rendu d'un entretien avec François Gros de mars 1998
- 19980423 : Courrier de Jean Weissenbach à Gérard Peirano sur le devenir de la carte génétique et de la carte des gènes de Généthon
- 19980507 : Conférence de presse de l'AFM à l'Institut de Myologie : L'AFM à l'heure des perspectives thérapeutiques. Passation de pouvoir entre l'ancien et le nouveau CS de l'AFM. [Résumé des résultats scientifiques](#)
- 19980622 : « Daniel Cohen « La carte d'identité génétique ». Université de tous les savoirs
- 19980622-2 : (AFM Présidence. CA 1998, CA 1997, BCA 1997) « Initiative Harvard-Généthon pour un programme de thérapie des maladies neuromusculaires :

propositions concernant les activités de collaboration ». Présentation collaboration Université Harvard et Généthon [Archives AFM](#)

- 19980626 : Bilan de l'URA 1922 du CNRS

- 19980800 : « Building the French Muscular Dystrophy Association : the role of doctor/patient interactions ». *Soc Hist Med*,1998,11,233–253

- 19980900 : « Les associations de malades : entre le marché, la science et la médecine ». *Sci Soc Santé*,1998,16,5-15

- 19980900-1 : « L'implication des malades dans les activités de recherche soutenues par l'Association Française contre les Myopathies ». *Sci Soc Santé*,1998,16,41-65

- 19981000 : Plaquette de présentation de Généthon

- 19991000-1 : La saga du génome en France. *Nat Geo*

- 19981001 : « Zomit: biological data visualization and browsing ». *Bioinformatics*,1998,14,807-814

- 19981008 : Mission de réorganisation : note adressée au personnel et réponses apportées [Archives AFM](#)

- 19981010-3 : Transcription cassette CA AFM du 10 octobre 1998 : « Bernard Barataud : relation AFM / Industrie » [Archives AFM](#)

- 19981012 : Fiches mobilité personnels Généthon sous direction d'Olivier Danos (Directeur scientifique Généthon) [Archives AFM](#)

- 19981023 : Naissance d'une génopole par Daniel Cohen

- 19981026 : Commentaires du groupe d'experts sur l'audit de l'impact des financements de l'AFM sur la stratégie du département SdV du CNRS [Archives AFM](#)

- 19981029 : « A map for cyberspace ». *Nature*,1998,395,842-843

- 19981100 : « Electronic PCR : bridging the gap between genome mapping and genome sequencing ». *Trends Biotechnol*,1998,11,456-459

- 19981200 : « L'AFM, un acteur du troisième type ». *La Recherche*,1998,315,69

- 19981204 : Bernard Barataud... *Libération*

- 1991-1998 : Publications scientifiques de Généthon

- 1995-1998 : Rapport d'activité de Généthon

1999 :

- 19990000 : « Les carnets de route du Téléthon »

- 19990000-1 : Callon M, Rabeharisoa V, Entretien pour Le pouvoir des malades, l'AFM et la recherche, Presse de l'Ecole des Mines
- 19990000-2 : Callon M, Rabehrisoa V, Le pouvoir des malades, l'AFM et la recherche, pr. ENM, notes de lecture
- 19990100 : « L'effet Téléthon par Bernard Barataud ». Collection « Les essentiels Milan »
- 19990101 : « The HuGeMap Database: interconnection and visualization of human genome maps ». *Nucleic Acids Res*,1999,27,119-122
- 19990114-1 : Statuts Généthon III approuvés par le CA de Généthon [Archives AFM](#)
- 19990114-2 : Lettre de mission Directeur scientifique Généthon III approuvée par le CA de Généthon [Archives AFM](#)
- 19990125 : Courrier de François Leterrier (directeur département scientifique de l'AFM) à Madame Lise Sibilli (CNRS, direction générale), avec 2 commentaires sur le rapport « Audit de l'impact des financements de l'AFM sur la stratégie du département des sciences de la vie du CNRS » par le cabinet "Kahane et BioIntelligence service"
- 19990200 : « The Genexpress IMAGE knowledge base of the human brain transcriptome: a prototype integrated resource for functional and computational genomics ». *Genome Res*,1999,9,195-209
- 19990223 : CR réunion du Comité de coordination Inserm-AFM du 23 février 1999
- 19990303 : « The Merck Gene Index project ». *Drug Discov Today*,1999,4,115–122
- 19990400 : Extrait Rapport Anne Branciard sur l'AFM-Généthon
- 19990408 : Réunion « Collecte de prélèvement d'ADN » du 8 avril 1999
- 19990409 : « Généthon II Laboratoires de production de vecteurs ». Construction « 4e aile », laboratoire Généthon. Etude technique par Cabinet AIA (Architectes Ingénieurs Associés) [Archives AFM](#)
- 19990409-1 : Liste des projets expertisés par Olivier Danos [Archives AFM](#)
- 19990415 : Tableau récapitulatif par Dominique Duguet subventions reçues par Olivier Danos et rapports écrits par Olivier Danos ou collaborateurs sous sa responsabilité pour expertise dossiers d'appel d'offres [Archives AFM](#)
- 19990416 : Rapport d'Otto Merten sur la situation du département Développement et production de Généthon [Archives AFM](#)
 - 19990416-1 : (Dossier alphabétique : « Généthon – Manuel Vega) Rapport sur situation département Développement et Production (Généthon II) et relations entre Département Développement et Production et Département Recherche (Généthon II).

Par Otto-Wilhelm Merten (Généthon II) pour Bernard Barataud (Président AFM)

[Archives AFM](#)

- 19990419 : Rapport sur évolution activités groupe Thérapie Génique (Généthon II).

Par Jean-Christophe Pagès (Généthon II) pour Bernard Barataud (Président AFM)

[Archives AFM](#)

-19990423 : Conseil scientifique du programme de thérapie génique de Généthon du 23 avril 1999

- 19990427 : Rapport de Solving International « Créer l'organisation optimale qui permette à Généthon de concevoir, développer, produire et distribuer des outils de thérapie génique »

- 19990531: Université AFM du 31 mai 1999. Interview de Bernard Barataud

- 19990630 : Liste brevets déposés par Association Française contre les Myopathies et Généthon [Archives AFM](#)

- 19990908 Gaz Lab D Cohen

- 19990921: La saga du génome par National Geographic, *Liberation*

- 19990930 : (Dossier thématique : « AFM Présidence. BCA ordre du jour 1-2-

3/1998 ») « Tableau de bord : Traitement et analyse des demandes de production de vecteurs de transfert de gène ». Présentation donnée concernant activité Unité de Services Généthon III dans cadre du réseau Gene Vector Production Network (GVPN)

[Archives AFM](#)

- 19991006 : (Dossier thématique : « AFM Présidence. BCA ordre du jour 1-2-3/1998 ») « Compte-rendu de la réunion du 6 Octobre 1999 avec J.L.Escary ».

Compte-rendu réunion entre Généthon et Centre National de Génotypage pour dépôt demande de brevet « Procédé de détection par DHPLC (chromatographie liquide haute performance en condition dénaturante) d'une différence de génotype et/ou de séquence entre ADN naturels ou artificiels hétérozygotes ou homozygotes pour un fragment génomique d'intérêt et son application » [Archives AFM](#)

- 19991000 : La saga du génome en France. *Nat Geo*

- 19991007 : Arrivée du nouveau DG de Généthon, Michel Canavaggio à la fin du mois d'octobre 1999

- 19991015 : Enquête et questionnaire du Centre de Sociologie de l'Innovation de l'Ecole des Mines de Paris auprès des experts et chercheurs de l'AFM

- 19991019 : (Dossier thématique : « AFM Présidence. BCA ordre du jour 1-2-3/1998 ») « Parcs séquenceurs ». Répartition parc séquenceurs propriété Généthon pour 1999 et 2000 [Archives AFM](#)
- 19991021-1 : (CA Généthon 2000/2004) « Relevé de décisions du CA de Généthon III du 21 octobre 1999 ».
- 19991021-2 : (Dossier thématique : « AFM Présidence. BCA ordre du jour 1-2-3/1998 ») « Ordre du jour du CA. Jeudi 21 octobre 1999- de 9h30 à 12h ». Ordre du jour CA Généthon [Archives AFM](#)
- 19991027 : Rapport d'activité Généthon 2 de 1995 à 1998 à partir d'un travail de Clara Delpe de l'AFM, complété par Robert Manaranche
- 19991105 : « A genetic code Napoléon ? ». *Science*,1999,286,1095-1096
- 19991118 : « Les carnets de route du Téléthon : Comprendre la maladie » p 38-51
- 19991123 : « Daniel Cohen, généticien. Un spécialiste de la "big science" ». Entretien avec Catherine Vincent. *Le Monde*,1999, 23 novembre, p 16
- 19991200 : « The Genexpress IMAGE knowledge base of the human muscle transcriptome: a resource of structural, functional and positional candidate genes for muscle physiology and pathologies ». *Genome Res*,1999,9,1313-1320
- 19991210 : Fax de Monique Meugnier à Camille Jaunet (AFM) pour préciser que les cartes de Jean Weissenbach totalisent plus de 4 200 citations au mois d'octobre 1999
- 1999-2003 : Publications scientifiques de Généthon
- 1999-2005 : Publications scientifiques de Généthon

2000 :

- 20000000 : Cour des Comptes. Rapport au président de la République. Rôle du ministère de la Recherche et des organismes de recherche dans le domaine biomédical p 296-354
- 20000100 : « Relations entre secteurs public et privé dans la recherche sur le génome ». *Med Sci (Paris)*,2000,16,26-30
- 20000100-1 : « Charity business » et politiques de recherche sur la santé : comment l'AFM mobilise la recherche publique ». *Soc Trav*,2000,42,113–131
- 20000100-2 : « The TIGR gene indices: reconstruction and representation of expressed gene sequences ». *Nucleic Acids Res*,2000,28,141-145
- 20000103 : « Charity business » et politiques de recherche sur la santé : comment l'AFM mobilise la recherche publique. *Soc Trav*,2000,42,113-131

- 20000106-1 : (CA Généthon 2000/2004). Relevé de décisions CA du 6 Janvier 2000 »
- 20000106-2 : (CA Généthon 2000/2004). PV du CA de Généthon III du Jeudi 6 janvier 2000
- 20000300 : Plaquette de présentation de Généthon
- 20000323-1 : (CA Généthon 2000/2004). Ordre du jour du CA du Jeudi 23 Mars 2000 »
- 20000323-2 : (CA Généthon 2000/2004). Procès-verbal du CA de Généthon III du Jeudi 23 Mars 2000 »
- 20000411 : « Génome: trop humain pour être breveté ? ». *Libération*
- 20000428 : « Bernard Barataud, président de l'Association française contre les myopathies : 'Je ne pensais pas voir ça de mon vivant' ». *Libération*
- 20000429 : « Les dons du Téléthon ont financé le laboratoire Généthon ». *Le Monde* du 29 avril 2000
- 20000500 : Plaquette : Rapport d'activité de Généthon 1995-1998
- 20000508 : Annonce du consortium du génome humain
- 20000509 : « 105,000 Genes Identified in Public Data ». *NY Times*
- 20000524 : Litige avec Jacques Beckmann
- 20000531 : « Une histoire intense, presque violente ». *La Recherche*,2000,332,27-34
- 20000614 : Courrier de Mauro Mezzina à Bernard Barataud sur la participation de la France aux premiers colloques aux USA sur le HGP
- 20000615 : « Relations thaw between genome rivals as finish line draws near ». *Nature*,2000,405,721
- 20000616 : « Les enjeux du décryptage du génome humain et ses conséquences thérapeutiques ». Doc AFM.
- 20000622-1 : « Procès-verbal de l'AG ordinaire de Généthon III du Jeudi 22 Juin 2000 »
- 20000622-2 : (CA Généthon 2000/2004). Procès-verbal du CA de Généthon III du 22 juin 2000 ».
- 20000627 : « De la cellule au chromosome. Notre patrimoine génétique décrypté ». *Le Monde* du 27 juin 2000
- 20000629 : (CA Généthon 2000/2004). Procès-verbal du CA extraordinaire de Généthon III du Jeudi 29 juin 2000

- 20000800 : « Les associations de malades et la recherche : I. Des self-help groups aux associations de malades, *Med Sci (Paris)*,2000,16,945-949
- 20000801 : « Automation for genomics, Part One : Preparation for Sequencing ». *Genome Res*,2000,10,1081–1092
- 20001003 : Ordre du jour du CS de Généthon III
- 20001011 : Echange de courriers entre Jean Weissenbach (Genoscope-CNS) et Michel Canavaggio (Généthon) à propos du devenir des données et des objets de la carte génétique et des gènes faites à Généthon.
- 20001026-1 : (CA Généthon 2000/2004). CA : Ordre du jour, Jeudi 26 Octobre 2000
- 20001026-2 : (CA Généthon 2000/2004). Point 5, Budget 2000 : Notification de la subvention.Point 5, budget 2000, CA Généthon III, par Renée Monot (Responsable comptabilité Généthon)
- 20001026-3 : (CA Généthon 2000/2004). Point 6, Budget 2001 : Point financier. CA Généthon III, par Renée Monot (Responsable comptabilité Généthon)
- 20001026-4 : (CA Généthon 2000/2004). Point 7, bilan production, CA Généthon III, par Patricia Nogueiez (Responsable Unité Service Généthon)
- 20001026-5 : (CA Généthon 2000/2004). Point 8, Présentation GVPN : Bilan de l'activité (Gene Vector Production Network), CA Généthon III, par Mauro Mezzina (Coordinateur EGDR et GVPN Généthon)
- 20001026-6 : (CA Généthon 2000/2004). Procès-verbal du CA de Généthon III du Jeudi 26 octobre 2000.
- 20001100 : « Les associations de malades et la recherche : II. Les formes d'engagement des associations de malades dans la recherche en France ». *Med Sci (Paris)*,2000,16,1225-1231
- 20001200 : « L'homme en banque ». *Biofutur*,2000,197,16-24
- 20011200-1 : Eléments pour une histoire de l'AFM. Mise en perspective d'une série d'entretiens avec Claire Hamon
- 20001201 : « Les Associations s'investissent de plus en plus dans la recherche ». *L'Usine Nouvelle*,2000,0005
- 20001203 : Courrier de Bernard Barataud à François Gros faisant un bilan rapide de l'action de l'AFM
- 20001208 : « Une attention nouvelle aux maladies rares ». *Libération*

2001 :

- 20010000 : « Le métier de chercheur, regard d'un anthropologue » par Bruno Latour
- 20010000-1 : « Bioinformatics: A Practical Guide to the Analysis of Genes and Proteins, Second Edition » : Genome mapping and mapping databases. Chapitre 6
- 20010000-2 : « Bioinformatics: A Practical Guide to the Analysis of Genes and Proteins, Second Edition » : Genome mapping and mapping databases. STS contents maps and resources
- 20010100 : « La médecine de demain, le gène apprivoisé » par Olivier Revelant. Collection « Les essentiels Milan »
- 20010100-1 : « The TIGR Gene Indices : analysis of gene transcript sequences in highly sampled eukaryotic species ». *Nucleic Acids Res*,2001,29,159-164
- 20010123-1 : (CA Généthon 2000/2004). CA : Ordre du jour du Mardi 23 Janvier
- 20010123-2 : (CA Généthon 2000/2004). PV du CA de Généthon III du 23 janvier
- 20010200 : « XML, bioinformatics and data integration ». *Bioinformatics*,2001,17,115-125
- 20010215 : « What a long, strange trip it's been... ». *Nature*,2001,409,756-757
- 20010215-1 : « Initial sequencing and analysis of the human genome ». *Nature*,2001,409,860-921
- 20010215-2 : « A physical map of the human genome ». *Nature*,2001,409,934-940
- 20010215-3 : « Comparison of human genetic and sequence-based physical maps ». *Nature*,2001,409,951-953
- 20010216 : « Controversial From the Start ». *Science*,2001,291,1182-1188
- 20010216-a : « Objection #1: Big Biology Is Bad Biology ». *Science*,2001,291,1182
- 20010216-1 : « A History of the Human Genome Project ». *Science*,2001,291,1195-1199
- 20010216-2 : « The Sequence of the Human Genome ». *Science*,2001,291,1304-1351
- 20010223 : « After the genome : DNA and human disease ». *Cell*,2001,104,465-467
- 20010300 : « Génome : les méandres de la technologie ». *Med Sci (Paris)*,2001,17,290-293
- 20010322-1 : (CA Généthon 2000/2004) « Ordre du jour du CA Généthon III du jeudi 22 Mars 2001
- 20010322-2 : (CA Généthon 2000/2004). Relevé de décisions du CA de Généthon III du 22 mars 2001
- 20010322-3 : Certifié conforme document précédent

- 20010510 : Arguing the Genome: A Topology of the Argumentation Behind the construction of the Human Genome Project
- 20010620-2 : Courrier à Jean Weissenbach d'un chasseur de têtes pour le poste de DG de Généthon

- 20010622 : Projet de procès-verbal de l'AG ordinaire de Généthon III du vendredi 22 Juin 2001
- 20010622-1 : Procès-verbal de l'AG ordinaire de Généthon III du vendredi 22 Juin 2001
- 20010622-2 : (CA Généthon 2000/2004). Relevé de décisions du CA de Généthon III du 22 juin 2001
- 20010709 : (CA Généthon 2000/2004). Relevé de décisions du CA extraordinaire de Généthon III du 9 juillet 2001
- 20010900 : « Physicians' response to a letter to cünfirm diagnosis in a genetic study of psoriasis ». *Eur J Dermalol*,2001,12,66-69
- 20010900-1 : « Le rôle de l'AFM dans la production de nouvelles formes de solidarité sociale » par Michel Callon et Vololona Rabeharisoa, avec la collaboration de Bernard Demonty et Andrei Mogoutov, p 1-110
- 20010900-2 : idem p 111-179
- 20010900-3 : idem « Chapitre 3 : Généthon et la reconfiguration des espaces scientifiques », p 60-110
- 20011011 : Courrier de Jean Weissenbach à Michel Canavaggio (Généthon) pour récupérer la base génétique « Contrib »
- 20011025 : Conseil scientifique du 25 octobre 2001
- 20011025-1 : Minutes of the scientific advisory committe meeting du 25 octobre 2001 par Maria Grazia Roncarolo (Présidente Comité)
- 20011030 : (CA Généthon 2000/2004). Ordre du jour du CA Généthon III du Mardi 30 octobre 2001
- 20011214 : « A quoi sert la banque aujourd'hui » par J-H Di Donato
- Carte physique de Généthon <http://www.genethon.fr>
- Carte génétique de Généthon <http://www.genethon.fr>
- Inventaire des transcripts des cellules nerveuses et musculaires <http://www.genethon.fr>
- Campagnes de prélèvements et de collecte d'ADN soutenues par l'AFM

2002 :

- 20020100-1 : « L'engagement des associations de malades dans la recherche ». *Rev Internat Sci Soc*,2002,171,65-73
- 20020110-2 : (CA Généthon 2000/2004). PV du CA de Généthon III du 10 Janvier
- 20020121: Entretien avec D Cohen HISTRECMED
- 20020300 : **Managing “Big Science”: A Case Study of the Human Genome Project. The PricewaterhouseCoopers Endowment for The Business of Government**
- 20020314 : (CA Généthon 2000/2004). PV du CA de Généthon III du 14 Mars **(vérifier si pas de pages manquantes)**
- 20020621-1 : (CA Généthon 2000/2004). PV du CA de Généthon III du 21 Juin
- 20020621-2 : Procès-verbal de l'AG ordinaire de Généthon III du vendredi 21 Juin
- 20020900 : « Paul Rabinow, Le déchiffrement du génome, l'aventure française ». *Sci Soc Santé*,2002,20,125-130
- 20020923 : Bilan du réseau GVPN de 1997 à 2002 par Mauro Mezzina
- 20020923-1 : Complément du document précédent : « GVPN : le semeur de graines dans le champ de la thérapie génique »
- 20021010 : (CA Généthon 2000/2004). PV du CA de Généthon III du 10 Octobre
- 20021128-1 : Minutes of the scientific advisory board 2002 du 28 novembre : general comments
- 20021128-2 : Minutes of the scientific advisory board 2002 du 28 novembre : telethon intramural research
- 20021128-3 : Minutes of the scientific advisory board 2002 du 28 novembre : review of research and development projects
- 20021212 : Redépôt Généthon dans la base de données des Marques à l'Institut National de la Propriété Industrielle (INPI)
- 20021216 : (CA Généthon 2000/2004). PV de l'AG extraordinaire de Généthon III du lundi 16 décembre 2002
- 20021216-1 : AG extraordinaire de Généthon III du lundi 16 décembre 2002 : Projet de nouveaux statuts
- 20021216-2 : AG extraordinaire de Généthon III du lundi 16 décembre 2002. Point 2, Prolongation des Statuts de Généthon : Statuts actuels
- 20021231 : Procès-verbaux des CA de Généthon III pour l'année 2002

2003 :

- 20030000 : Human Genome Project Budget. *Genomics.energy.gov*
- 20030115 : « What's a Genome map ? ». *Genome News Network*
- 20030127: (CA Généthon 2000/2004). PV du CA de Généthon III du 27 Janvier 2003
- 20030227 : Axel Kahn Inserm
- 20030327: PV de l'AG extraordinaire de Généthon III du 27 mars 2003
- 20030401 : Le programme génomique : interface entre les secteurs académique et privé. *Biofutur*,2000
- 20030420 : Bibliographie montrant la contribution de l'AFM / Généthon au séquençage du génome humain par Robert Manaranche
- 20030607 : Beyond the human genome project
- 20030611-1 : PV de l'AG extraordinaire de Généthon III du 11 juin 2003
- 20030611-2 : (CA Généthon 2000/2004). PV du CA de Généthon du 11 Juin 2003
- 20030626-1 : PV de l'AG ordinaire de Généthon III du jeudi 26 juin 2003
- 20030626-2 : (CA Généthon 2000/2004). PV du CA de Généthon du 26 Juin 2003
- 20030900 : « Web resources: Internet resources featured in this guide ». *Nat Genet*,2003,supp,77-79
- 20031000 : Overview of Généthon's current and planned activities (October 2003)
- 20031000 : Axel Kahn : Les années génome
- 20031001 : Organigrammes présidence, directions et départements de Généthon
- 20031013 : (CA Généthon 2000/2004). PV du CA de Généthon du 10 Octobre 2003

2004 :

- 20040000 : Généthon Plan stratégique. Remise à jour 2004
- 20040000-1 : Généthon faits marquants
- 20040000-2 : « Les génomes et ses enjeux ». Rapport de conjoncture 2004 par Alain Bucheton
- 20040602 : « Integrative annotation of 21,037 human genes validated by full-length cDNA clones ». *PLoS Biol*,2004,6,e162. Erratum in : *PLoS Biol*,2004,e256.
- 20040625-1 : (CA Généthon 2000/2004). Ordre du jour du CA de Généthon du vendredi 25 juin 2004
- 20040625-2 : (CA Généthon 2000/2004). PV du CA de Généthon du 25 Juin 2004
- 20040700 : Cour des Comptes : Rapport : l'Association Généthon p 9-11 et 99-124

- 20041007 : In : From Molecular Genetics to Genomics : The Mapping Cultures of Twentieth Century Genetics par Jean-Paul Gaudilliere et Hans-Jorg Rheinberger. « Mapping the human genome at Généthon laboratory. The French Muscular Dystrophy Association and the politics of the gene », Alain Kaufmann, pp 129-157
- 20040831 : Thomson : in-cites : Ranked by total citations January 1994 – 31 August 2004
- 20041020 : Evaluation scientifique de Généthon le 20 octobre 2004
- 20041105-1 : (CA Généthon 2000/2004). Ordre du jour CA de Généthon du vendredi 5 novembre 2004
- 20041105-2 : (CA Généthon 2000/2004). CA de Généthon 5 novembre 2004. Note de synthèse sur les dysferlinopathies et travaux de recherche menés sur la dysferline en France, en Europe et dans le monde. Note travaux internationaux sur dysferlinopathies
- 20041105-3 : (CA Généthon 2000/2004) Rapport d'étape Mission Banque d'ADN, CA de Généthon. Par Laurence Tiennot-Herment (Présidente Généthon)
- 20041105-4 : (CA Généthon 2000/2004). Synthèse Contrat Collaboration Harvard – AFM – Généthon par Frédéric Delalonde (Généthon)
- 20041105-5 : (CA Généthon 2000/2004). Projets Statuts Centre d'étude des cellules souches. Programme de recherche et association, dédiés aux cellules souches, CA de Généthon, par Frédéric Delalonde (Généthon) et Gérard Peirano (AFM)

2005 :

- 20050000 : « Téléthon, le meilleur de nous-mêmes ». *J Ecole Paris Manag*,2005,53,30-37
- 20050100 : « The TIGR Gene Indices: clustering and assembling EST and known genes and integration with eukaryotic genomes ». *Nucleic Acids Research*,2005,33,D71–D74
- 20050113 : Japan must learn from its mistakes in the human genome project. *Nature*,2005,433,107-108
- 20051031 : Thomson : in-cites : Ranked by total citations January 1995 – 31 October 2005

2006 :

- 20060900 : « Evidence and Anecdotes : An Analysis of Human Gene Patenting Controversies ». *Nat Biotechnol*,2006,24,1091–1094

- 20061200 : « What Difference Did Computers Make ? ». *Soc Stud Sci*,2006,869-907
- 20061208 : « L'AFM, un acteur majeur de la recherche ». *Libération*

2007 :

- 20071018 : « A life worth writing about ». *Nature*,2007,449,785-786

2008 :

- 20080000 : Film : « Les raisons de la colère » (AFM Productions, 2008)
- 20080000-1 : A life is decoded : my genome : my life. J Craig Venter. Penguin Books, 2008, p 144-147, 212-215, 376-377, 380-381
- 20080000-2 : Le pionnier du génome
- 20080000-3 : The Politics of the Human Genome Project. Do Institutions Matter ? *Quaderno di Ricerca*,2008,13
- 20080416 : Intervention de Bernard Barataud (AFM) au Collège de France
- 20080600 : « From linkage maps to quantitative trait loci: the history and science of the Utah genetic reference project ». *Ann Rev Genomics Hum Genet*,2008,9,347-358
- 20080709 : Jean Weissenbach, Médaille d'or 2008 du CNRS
- 20080900 : L'épopée du Généthon. *Forum* N°106
- 20081200 : Jean Weissenbach, le pionnier du génome

2009 :

- 20090300 : « Une histoire de familles ». *Les Tribunes de la Santé*,2009,24,59-65
- 20090706 : « Ensemble pour vaincre le diabète et l'obésité ». *J Corbeil*
- 20091000 : « Duchenne de Boulogne : sa vie et son œuvre ». *Cah Myol*,2009,1,6-11
- 20091005 : « L'ère du gros ». *Rev hist CNRS*,2009,24

2010 :

- 20100000 : « Entrepreneurial experiments in science policy : Analyzing the Human Genome Project ». *Res Pol*,2010,39,567-582
- 20100315 : « Exuberant innovation : The Human Genome Project ».
- 20100408 : Entretien avec Bernard Barataud à Evry
- 20100600 : Human Genetics 1990-2009. *Portofolio Review*, Wellcome Trust
- 20101100 : « Généthon : 20 ans de défi ». *VLM : Vaincre les Myopathies*.

Novembre–Décembre 2010, N° 149

- ESTBA

2011 :

- 20110000 : Une course pour la vie. Généthon. Denis Guthleben et Odile Le Faou, Armand Collin, 2011, p 113-150
- 20111011 : 1er jet séminaire Histoire de séquençage du 20 octobre 2011 à l'ENS par Jean Weissenbach
- 200111013 : Echange de mails entre D Cohen et J-F Picard
- 20111020 : 1er séminaire Histoire de séquençage du 20 octobre 2011 à l'ENS par Jean Weissenbach
- 20111020-1 : Diapos texte précédent
- 20111018 : Echange de mails entre B Barataud et J-F Picard
- 20111200 : « Innovation as a social bubble: The example of the Human Genome Project ». *Res Pol*,2001,40,1412-1425

2012 :

- 20121000 : « On the road from classical to modern molecular biology ». *Nat Med*,2012,10,1499-1502
- 20121122 : « Can Private Interests Buy Public Science ? ».

2013 :

- 20130900 : « Understanding life together: A brief history of collaboration in biology ». *Endeavour*,2013,37,162-171
- 20130900-1 : « The Human Genome Project: big science transforms biology and medicine ». *Genome Med*,2013,5,79
- 20130900-2 : « Genome: twisting stories with DNA ». *Endeavour*,2013,37,213-219
- 20131000 : « Rare-disease genetics in the era of next-generation sequencing : discovery to translation ». *Nat Rev Genet*,2103,14,681-691
- 20131200 : « Whatever happened to the Genomatron ? Documenting a 21st century science ». *Stud Hist Philos Biol Biomed Sci*,2012,44,676-682
- Saint Pierre du Perray | IEM Le Petit Tremblay

2014 :

20140000 : « En 2012, les cartes de Généthon ont eu vingt ans ». *Hist Rec Contemp*,2014,3,1-13

- 20140328 : « The ‘race’ to clone BRCA1 ». *Science*,2014,343,1462-1465

- 20140800 : « Finding and Mapping New Genes Faster than Ever : Revisited ». *Genetics*,2014,197,1063–1067

2015 :

- 20151001 : « Twenty-five years of big biology ». *Nature*,2015,526,29-31

- 20150800 : Note à propos de Généthon

2017 :

- 20170300 : « Notes from a revolution. Lessons from the HGP ». *Issues Spring*,2017,57-62

- 20171218 : « A bibliometric analysis of global research on genome sequencing from 1991 to 2010 ». *Afr J Biot*,2017,12,7043-7053

Sans date :

- LES OUTILS INFORMATIQUES DE LA CARTOGRAPHIE DU GENOME HUMAIN par Jean Weissenbach

- Acteurs cartographie génome humain.pdf

- http://fr.wikipedia.org/wiki/Téléthon_en_France

- <http://www.cancerresearchuk.org/home/>

- https://fr.wikipedia.org/wiki/Bête_à_sept_têtes

- <http://www.lepetittremblay.fr/etre-accueilli-au-petit-tremblay/le-petit-tremblay/le-futur-site-de-saint-pierre-du-perray/> Historique de l’IEM – APF Le Petit Tremblay et reconstruction

- www.apf.asso.fr/association-APF

- <http://infodoc.inserm.fr/histoire/Histoire.nsf/>

- <http://www.cshl.edu/>

- http://en.wikipedia.org/wiki/Yeast_artificial_chromosome

- http://www.estba.org/est_int.html

- <http://www.ebi.ac.uk/Tools/sss/fast/>

- [http://fr.wikipedia.org/wiki/FASTA_\(programme_informatique\)](http://fr.wikipedia.org/wiki/FASTA_(programme_informatique))
- <http://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>
- <http://fr.wikipedia.org/wiki/BLAST>
- http://fr.wikipedia.org/wiki/Règlements_de_comptes_à_OK_Corral
- http://fr.wikipedia.org/wiki/Digital_Equipment_Corporation
- http://en.wikipedia.org/wiki/Infineon_Technologies
- http://www.telecom-sudparis.eu/fr_accueil.html
- <http://www.igs.cnrs-mrs.fr/spip.php?article39>
- <http://www.genethon.fr/qui-sommes-nous/notre-histoire/>
- http://fr.wikipedia.org/wiki/Université_d'Évry-Val_d'Essonne
- http://en.wikipedia.org/wiki/Millennium_Pharmaceuticals
- http://fr.wikipedia.org/wiki/The_Institute_for_Genomic_Research
- QUICKMAP
- http://en.wikipedia.org/wiki/DNA_sequencing_theory
- Extracteur ADN Applied 340 et 341
- IHWG International Histocompatibility Working Group
- Stratégie : définition Centre National de Ressources Textuelles et Lexicales
- Tactique : définition Centre National de Ressources Textuelles et Lexicales
- Carte_genetique
- Carte_physique
- Carte_transcrits
- Cartes Généthon
- Parties de cartes CNRS
- EUREKA 260 LABIMAP 2001 (IMP) Project
- Fondation Jean Dausset
- <http://france-inflation.com/index.php>
- http://en.wikipedia.org/wiki/Human_Genome_Sciences
- Informatique et génome par Jean Weissenbach
- Registre PV directoire de Généthon
- Six degrés de séparation
- Bandeau AFM
- HuGeMap home page
- Lettres de soutien : cf doc Denis Le Paslier
- Les défis de Généthon

- Physical mapping ED Green Power Point
 - PCR et cartes par Jean Weissenbach
 - Genome News Network
 - 'Ome Sweet 'Omics-- A Genealogical Treasury of Words
 - Note de travail de Nicolas Givernaud
- HGMS 1991
HGMS 1993

Ouvrages

- Mapping and sequencing the human genome de Committee on Mapping and Sequencing the Human Genome. Board on Basic Biology, Commission on Life Sciences, National Research Council, National Academies Press,1988
- « Au nom de nos enfants », par Bernard Barataud, Edition°1,1992
- « Les gènes de l'espoir », par Daniel Cohen et Bella Arman, Robert Laffont,1993
- « Téléthon, le meilleur de nous-mêmes », par Pierre Birambeau, Balland (editions),2003
- « Le pouvoir des malades. L'Association Française contre les Myopathies et la recherche », par Vololona Rabeharisoa et Michel Callon. Presse de l'Ecole des Mines, Paris,1999
- « Une course pour la vie », par Denis Guthleben et Odile Le Faou, Armand Collin, 2011
- « Drawing the map of life », par McElheny Victor K, Basic Books,2010
- « A life is decoded : my genome : my life », par J Craig Venter,Penguin Books, 2008
- Handbook of Statistics. Statistical Methods in Biological and Medical Sciences,1991
- « French DNA. Trouble in Purgatory », par Paul Rabinow, The University of Chicago Press,1999; « Le déchiffrement du génome (L'aventure française) », par Paul Rabinow, Odile Jacob,2000
- « Human Genome Analysis », par Manuel Hallen (Ed),1998
- « Making maps and making social order Governing American genome centers, 1988-93 » par Stephen Hilgartner. In : « From molecular genetics to genomics. The mapping cultures of twentieth-century genetics », par Jean-Paul Gaudillière et Hans-Jörg Rheinberger, Routledge, 2004, p 114-128
- « Mapping the human genome at Généthon laboratory. The French Muscular

- Dystrophy Association and the politics of the gene », par Alain Kaufmann. In : « From molecular genetics to genomics. The mapping cultures of twentieth-century genetics », par Jean-Paul Gaudillière et Hans-Jörg Rheinberger, Routledge, 2004, p 129-143
- « Le Génome humain », par Charles Auffray, Flammarion, 2002
 - « L'Analyse des génomes : cartographie, séquençage, identification des gènes », par Alain Bernot, 2e éd. 2000
 - « Voyage au pays des gènes », par Bertrand Jordan, John Libbey Eurotext, 1993
 - « Génétique et génome : La fin de l'innocence », par Bertrand Jordan, Flammarion, 1996
 - « Gene wars », par Robert Cook-Deegan. WW Norton, 1994

Vidéo

- 19770919 : Une heure en cellule : les cellules, 1ère partie. INA : <http://www.ina.fr/video/CPB87003731/une-heure-en-cellule-les-cellules-1ere-partie-video.html>
- 19891018 : Jean Dausset. INA : <http://www.ina.fr/video/CPB89010510/jean-dausset-video.html>
- 19901207 : Le Généthron. INA : <http://www.ina.fr/video/I11293759/le-genethon-video.html>
- 19921204 : Explication de la carte du génome humain. INA : <http://www.ina.fr/video/I11298806/explication-de-la-carte-du-genome-humain-video.html>
- 19931203 : Daniel Cohen : la carte du génome. INA : <http://www.ina.fr/video/I11298794>
- 19961207 : Conclusion de Bernard Barataud pour les 10 ans du Téléthon <http://www.ina.fr/video/CPB87003731/une-heure-en-cellule-les-cellules-1ere-partie-video.html>
- 20080609 : Décoder les génomes / entre biologie et informatique - Hugues Roest-Crollius - Université de tous les savoirs - Vidéo - Canal-U

Publications :

1991 :

Bellanné-Chantelot C, Barillot E, Lacroix B, Le Paslier D, Cohen D. A test case for physical mapping of human genome by repetitive sequence fingerprints: construction of a physical map of a 420 kb YAC subcloned into cosmids. *Nucleic Acids Res*,1991,19,505-510

Barillot E, Dausset J, Cohen D. Theoretical analysis of a physical mapping strategy using random single-copy landmarks. *Proc Natl Acad Sci USA*,1991,88,3917-3921

Beckmann JS, Richard I, Hillaire D, Broux O, Antignac C, Bois E, Cann H, Cottingham RW Jr, Feingold N, Feingold J, et al. A gene for limb-girdle muscular dystrophy maps to chromosome 15 by linkage. *CR Acad Sci III*,1991,312,41-48

Barillot E, Lacroix B, Cohen D. Theoretical analysis of library screening using a N-dimensional pooling strategy. *Nucleic Acids Res*,1991,19,6241-6247

Legouis R, Hardelin JP, Levilliers J, Claverie JM, Compain S, Wunderle V, Millasseau P, Le Paslier D, Cohen D, Caterina D, et al. The candidate gene for the X-linked Kallman syndrome encodes a protein related to adhesion molecules. *Cell*,1991,67,423-435

1992 :

Chumakov IM, Le Gall I, Billault A, Ougen P, Soularue P, Guillou S, Rigault P, Bui H, De Tand MF, Barillot E, et al. Isolation of chromosome 21- specific yeast artificial chromosomes from a total human genome library. *Nat Genet*,1992,1,222-225

Fougerousse F, Richard I, Broux O, Cohen D, Beckmann JS. Mapping of two chromosome 15 microsatellites. *Genomics*,1992,3,903-904

Froguel P, Vaxillaire M, Sun F, Velho G, Zouali H, Butel MO, Lesage S, Vionnet N, Clément K, Fougerousse F, et al. Close linkage of glucokinase locus on chromosome 7p to early-onset non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature*,1992,356,162-166

Hazan J, Dubay C, Pankowiak MP, Becuwe N, Weissenbach J. A genetic linkage map of human chromosome 20 composed entirely of microsatellite markers. *Genomics*,1992,12,183-189

Stoffel M, Froguel P, Takeda J, Zouali H, Vionnet N, Nishi S, Weber IT, Harrison RW, Pilkis SJ, Lesage S, et al. Human glucokinase gene : isolation, characterization and identification of two missense mutations linked to early-onset non-insulin-dependent (type 2) diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci USA*,1992,89,7698-7702

Vionnet N, Stoffel M, Takeda J, Yasuda K, Bell GI, Zouali H, Lesage S, Velho G, Iris F, Passa P, et al. Nonsense mutation in the glucokinase gene causes early onset non-insulin-

dependent diabetes mellitus. *Nature*,1992,356,721-722

Weissenbach J, Gyapay G, Dib C, Vignal A, Morissette J, Millasseau P, Vaysseix G, Lathrop M. A second-generation linkage map of the human genome. *Nature*,1992,359,794-801

Weissenbach J et al. Cartographie génétique à l'échelle industrielle. *Rev Eur Tech Biomed*,1992,14,146-150

Bellanné-Chantelot C, Lacroix B, Ougen P, Billault A, Beaufrès S, Bertrand S, Georges I, Glibert F, Gros I, Lucotte G, et al. Mapping the whole human genome by fingerprinting yeast artificial chromosomes. *Cell*,2,70,1059-1068

Chumakov I, Rigault P, Guillou S, Ougen P, Billault A, Guasconi G, Gervy P, Le Gall I, Soularue P, Grinas L, et al.. A continuum of overlapping clones spanning the entire human chromosome 21q. *Nature*,1992,359,380-387

Vignal A et al. A non-radioactive multiplex procedure for genotyping of microsatellite markers. *Methods in Molecular Genetics*,1992,Vol 1 (Ed. Kenneth W. Adolph)

1993

Abadie V, Jaruzalska J, Lyonnet S, Millasseau P, Berthelot M, Rey F, Munnich A and Rey J. Illegitimate transcription of the phenylalanine hydroxylase gene in lymphocytes for identification of mutations in phenylketonuria. *Hum Mol Genet*,1993,2,31-34

Antignac C, Arduy CH, Beckmann JS, Benessy F, Gros F, Medhioub M, Hildebrandt F, Dufier JL, Kleinknecht C, Broyer M, et al. A gene for familial juvenile nephronophthisis (recessive medullary cystic kidney disease) maps to chromosome 2p. *Nat Genet*,1993,4,342-345

Azibi K, Bachner L, Beckmann JS, Matsumura K, Hamouda E, Chaouch M, Chaouch A, Ait-Ouarab R, Vignal A, Weissenbach J, et al. Severe childhood autosomal recessive muscular dystrophy with the deficiency of the 50 kDa dystrophin-associated glycoprotein maps to chromosome 13q12. *Hum Mol Genet*,1993,9,1423-1428

Ben Hamida C, Doerflinger N, Belal S, Linder C, Reutenauer L, Dib C, Gyapay G, Vignal A, Le Paslier D, Cohen D, Pandolfo M, Mokini V, Novelli G, Hentati F, Ben Hamida M, Mandel J.L, Koenig M. Localization of Friedreich ataxia phenotype with selective vitamin E deficiency to chromosome 8q by homozygosity mapping. *Nat Genet*,1993,5,195-200

Carrier L, Hengstenberg C, Beckmann JS, Guicheney P, Dufour C, Bercovici J, Dausse E, Berebri-Bertrand I, Wisnewsky C, Pulvenis D, et al. Mapping of a novel gene for familial hypertrophic cardiomyopathy to chromosome 11. *Nat Genet*,1993,3,311-313

Cohen D, Chumakov I, Weissenbach J. A first chromosome physical map of the human

genome. *Nature*,1993,366,698-701

Dausse E, Komajda M, Fetler L, Dubourg O, Dufour C, Carrier L, Wisnewsky C, Bercovici J, Hengstenberg C, al-Mahdawi S, et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy. Microsatellite haplotyping and identification of a hot spot for mutations in the beta-myosin heavy chain gene. *J Clin Invest*,1993,92,2807-2813

Dawson E, Shaikh S, Weber JL, Wang ZY, Weissenbach J, Powell JF and Gill M. Short communication - A continuous linkage map of 22 short tandem repeat polymorphisms on human chromosome 12. *Genomics*,1993,17, 245-248

Dufour C, Carrier L, Hengstenberg C, Bercovici J, Dausse E, Weissenbach J, Dubourg O, Komajda M, Schwartz K and Beckmann JS. Exclusion of genes coding for proteins of the cytoskeleton and the extracellular matrix in familial hypertrophic cardiomyopathy using a candidate gene approach. *CR Acad Sci Paris*,1993,316,474-481

Gecz J, Villard L, Lossi AM, Millasseau P, Djabali M, Fontes M. Physical and transcriptional mapping of DXS56-PGK1 1 Mb region: identification of three new transcripts. *Hum Mol Genet*,1993,9,1389-1396

Grausz D and Auffray C. Strategies in cDNA Programs. *Genomics*,1993,17,530-532

Hazan J, Lamy C, Melki J, Munnich A, de Recondo J, Weissenbach J. Autosomal dominant familial spastic paraplegia is genetically heterogeneous and one locus maps to chromosome 14q. *Nat Genet*,1993,2,163-167

Jodice C, Frontali M, Persichetti F, Novelletto A, Pandolfo M, Spadaro M, Giunti P, Schinaia G, Lulli P, Malaspina P, et al. The gene for spinal cerebellar ataxia 1 (SCA1) is flanked by two closely linked highly polymorphic microsatellite loci. *Hum Mol Genet*,1993,9,1383-1387

Joutel A, Bousser MG, Biousse V, Labauge P, Chabriat H, Nibbio A, Maciazek J, Meyer B, Bach MA, Weissenbach J, et al. A gene for familial hemiplegic migraine maps to chromosome 19. *Nat Genet*,1993,1,40-45

Leach FS, Nicolaides NC, Papadopoulos N, Liu B, Jen J, Parsons R, Peltomäki P, Sistonen P, Aaltonen LA, Nyström-Lahti M, et al. Mutations of a mutS homolog in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cell*,1993,75,1215-1225

Litt M, Kramer P, Hauge XY, Weber JL, Wang Z, Wilkie PJ, Holt MS, Mishra S, Donis-Keller H, Warnich L, et al. A microsatellite-based index map of human chromosome 11. *Hum Mol Genet*,1993,7,909-913

Lyonnet S, Bolino A, Pelet A, Abel L, Nihoul-Fékété C, Briard ML, Mok-Siu V, Kaariainen H, Martucciello G, Lerone M, Puliti A, Luo Y, Weissenbach J, Devoto M, Munnich A, Romeo G. A gene for Hirschsprung disease maps to the proximal long arm of chromosome

10. *Nat Genet*,1993,4,346-350

Melki J, Burlet P, Clermont O, Pascal F, Paul B, Abdelhak S, Sherrington R, Gurling H, Nakamura Y, Weissenbach J, Lathrop M and Munnich A. Refined linkage map of chromosome 5 in the region of the spinal muscular atrophy gene. *Genomics*,1993,15,521-524

Passos-Bueno MR, Richard I, Vainzof M, Fougerousse F, Weissenbach J, Broux O, Cohen D, Akiyama J, Marie SKN, Carvalho AA, Guilherme L, Kalil J, Tsanaclis AM, Zatz M and Beckmann JS. Evidence of genetic heterogeneity in the autosomal recessive adult forms of Limb-Girdle muscular dystrophy following linkage analysis with 15q probes in brazilian families. *J Med Genet*,1993,30,385-387

Richard I, Devaud C, Cherif D, Cohen D, Beckmann JS. The gene for creatine kinase, mitochondrial 2 (sarcomeric; CKMT2), maps to chromosome 5q13.3. *Genomics*,1993,1,134-136

Seboun E, Houghton L, Hatem CJ Jr, Lincoln R, Hauser SL. Unusual organization of the human T-cell receptor beta-chain gene complex is linked to recombination hotspots. *Proc Natl Acad Sci USA*,1993,90,5026-5029

Sikela J and Auffray C. Finding new genes faster than ever. *Nat Genet*,1993,3,189-191

Tournier-Lasserre E, Joutel A, Melki J, Weissenbach J, Lathrop GM, Chabriat H, Mas JL, Cabanis EA, Baudrimont M, Maciazek J, et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy maps to chromosome 19q12. *Nat Genet*,1993,3,256-259

Vignal A, Gyapay G, Hazan J, Nguyen S, Dupraz C, Cheron N, Becuwe N, Tranchant M and Weissenbach J. A non-radioactive multiplex procedure for genotyping of microsatellite markers. In: Adolph, K.W. (Eds), *Methods in Molecular Genetics: Gene and Chromosome Analysis*, Vol. 1. Academic Press, San-Diego, 1993, pp. 211-221

Weissenbach J. La carte génétique de l'homme enfin sur orbite de microsatellites. *Med / Sci (Paris)*,1993,9,84-85

Weissenbach J. Microsatellite polymorphisms and the genetic linkage map of the human genome. *Curr opin Genet Develop*,1993,3,414-417

White A, Tomfohrde J, Stewart E, Barnes R, Le Paslier D, Weissenbach J, Cavalli-Sforza L, Farrer L, Bowcock A. A 4.5-megabase yeast artificial chromosome contig from human chromosome 13q14.3 ordering 9 polymorphic microsatellites (22 sequence-tagged sites) tightly linked to the Wilson disease locus. *Proc Natl Acad Sci USA*,1993,90,10105-10109

1994

1. Abbadi N, Philippe C, Chery M, Gilgenkrantz H, Tomé F, Collin H, Theau D, Recan D, Broux O, Fardeau M, Kaplan J-C and Gilgenkrantz S. Additional case of female monozygotic twins discordant for the clinical manifestations of duchenne muscular dystrophy due to opposite x-chromosome inactivation. *Am J Med Genet*,1994,52,198-206
2. Allamand V, de Souza A.P, Richard I, Brenguier L and Beckmann J.S. Dinucleotide repeat polymorphism at D15S221. *Hum Mol Genet*,1994,3,382.
3. Allamand V, Leturcq F, Piccolo F, Jeanpierre M, Azibi K, Roberds S.L, Lim, L, Campbell K.P, Beckmann J.S and Kaplan J-C. Adhalin gene polymorphism. *Hum Mol Genet*,1994,3,2269
4. Biancalana V, Trivier E, Weber C, Weissenbach J, Rowe P.S.N, Oriordan J.L.H, Partington M.W, Heyberger S, Oudet C and Hanauer A. Construction of a high-resolution linkage map for xp22.1- p22.2 and refinement of the genetic localization of the Coffin-Lowry syndrome gene. *Genomics*,1994,22,617-625
5. Bonnet D, Pelet A, Legeai-Mallet L, Sidi D, Mathieu M, Parent P, Plauchu H, Serville F, Schinzel A, Weissenbach J, Kachaner J, Munnich A and Lyonnet S. A gene for Holt-Gram syndrome maps to the distal long arm of chromosome 12. *Nat Genet*,1994,6,405-408
6. Bookstein R, Levy A, Macgrogan D, Lewis T.B, Weissenbach J, O'Connell P and Leach R.J. Yeast artificial chromosome and radiation hybrid map of loci in chromosome band 8p22, a common region of allelic loss in multiple human cancers. *Genomics*,1994,24,317-323
7. Bowcock A.M, Tomfohrde J, Weissenbach J, Bonnetamir B, Stgeorgehyslop P, Giagheddu M, Cavalli-Sforza L.L and Farrer L.A. Refining the position of Wilson disease by linkage disequilibrium with polymorphic microsatellites. *Am J Hum Genet*,1994,54,79-87
8. Cacheux V, Martasek P, Fougèrouse F, Delfau M.H, Druart L, Tachdjian G and Grandchamp, B. Localization of the human coproporphyrinogen oxidase gene to chromosome band 3q12. *Hum Genet*,1994,94,557-559
9. Carter S.A, Bryce S.D, Munro C.S, Healy E, Bashir R, Weissenbach J, Leblancstraceski J, Kucherlapati R, Stephenson A, Rees J.L and Strachan T. Linkage analyses in british pedigrees suggest a single locus for Darier disease and narrow the location to the interval between D12S105 and D12S129. *Genomics*,1994,24,378-382
10. Clermont O, Burlet P, Burglen L, Lefebvre S, Pascal F, McPherson J, Wasmuth J.J, Cohen D, Le Paslier D, , Weissenbach J, Lathrop M, Munnich A and Melki J. Use of genetic and physical mapping to locate the spinal muscular atrophy locus between two new highly polymorphic DNA markers. *Am J Hum Genet*,1994 54,687-694
11. Collod G, Babron M.C, Jondeau G, Coulon M, Weissenbach J, Dubourg O, Bourdarias

- J.P, Bonaitipellie C, Junien C and Boileau C. A second locus for Marfan syndrome maps to chromosome 3p24.2-p25. *Nat Genet*,1994,8,264-268
- 12.** Couillin P, LeGuern E, Vignal A, Fizames C, Ravise N., Delportes D, Reguigne I, Rosier M.F, Junien C, Vanheyningen V and Weissenbach J. Assignment of 112 microsatellite markers to 23 chromosome 11 subregions delineated by somatic hybrids: comparison with the genetic map. *Genomics*,1994,21,379-387
- 13.** De Souza A.P, Allamand V, Richard I, Brenguier L and Beckmann JS. Three dinucleotide markers on chromosome 21. *Hum Mol Genet*,1994,3,381
- 14.** De Souza A.P, Allamand V, Richard I, Brenguier L and Beckmann JS. Two dinucleotide repeats tightly linked to D12S91. *Hum Mol Genet*,1994,3,382
- 15.** De Souza A.P, Allamand V, Richard I, Brenguier L, Chumakov I, Cohen D and Beckmann J.S. Targeted development of microsatellite markers from inter-Alu amplification of YAC clones. *Genomics*,1994,19,391-393
- 16.** Econs M.J, Rowe P.S.N, Francis F, Barker D.F, Speer M.C, Norman M, Pain P.R, Weissenbach J, Read A, Davis K.E, Becker P.A, Lehrach H, O'Riordan J and Drezner M.K. Fine structure mapping of the human x-linked hypophosphatemic rickets gene locus. *J Clin Endocrinol Metab*,1994,79,1351-1354
- 17.** Edery P, Manach Y, Lemerrer M, Till M, Vignal A, Lyonnet S and Munnich, A. Apparent genetic homogeneity of the treacher Collins- Franceschetti syndrome. *Am J Med Genet*,1994,2,174-177
- 18.** Farndon P.A, Morris D.J, Hardy C, McConville C.M, Weissenbach J, Kilpatrick M.W and Reis A. Analysis of 133 meioses places the genes for nevoid basal cell carcinoma (Gorlin) syndrome and fanconi anemia group c in a 2.6-cM interval and contributes to the fine map of 9q22.3. *Genomics*,1994,23,486-489
- 19.** Fontaine B, Valé-Santos J, Jurkat-Rott K, Reboul J, Plassart E, Rime C.S, Elbaz A, Heine R, Guimarães J, Weissenbach, J, Baumann N, Fardeau M and Lehmann-Horn F. Mapping of the hypokalaemic periodic paralysis (HYPOPP) locus to chromosome 1Q31-32 in three european families. *Nat Genet*,1994,6,267-272
- 20.** Foster J.W, Dominguezsteglich M.A, Guioli S, Kwok C, Weller P.A, Stevanovic M, Weissenbach J, Mansour S, Young I.D, Goodfellow P, Brook J.D and Schafer A.J. Campomelic dysplasia and autosomal sex reversal caused by mutations in an SRY-related gene. *Nature*,1994,372,525-530
- 21.** Fougrouse F, Broux O, Richard I, Allamand V, de Souza A.P, Bourg N, Brenguier L, Devaud C, Pasturaud P, Roudaut C and al, Mapping of a chromosome 15 region involved in

limb girdle muscular dystrophy. *Hum Mol Genet*,1994,3,285-293

22. Gecz J, Pollard H, Consalez G, Villard L, Stayton C, Millasseau P, Khrestchatisky M and Fontes M. Cloning and expression of the murine homologue of a putative human X-Linked nuclear protein gene closely linked to pgk1 in xq13.3. *Hum Mol Genet*,1994,3,39-44

23. Gerken S, Whisenant E, Varkony T, Todd S, Gemmill R, Jones C, Weissenbach J, Matsunami N, Moore M, Lawrence E, White R and Drabkin H.A. Physical and genetic mapping of human chromosome 3 loci containing microsatellite repeats. *Chromosome Res*,1994,2,423-427

24. Gouider R, LeGuern E, Emile J, Tardieu S, Cabon F, Samid M, Weissenbach J, Agid Y, Bouche P and Brice A. Hereditary neuralgic amyotrophy and hereditary neuropathy with liability to pressure palsies: two distinct clinical, electrophysiologic, and genetic entities. *Neurology*,1994,44,2250-2252

25. Graff C, Forsman K, Larsson C, Nordstrom S, Lind L, Johansson K, Sandgren O, Weissenbach J, Holmgren G, Gustavson K.H and Wadelius C. Fine mapping of Best's macular dystrophy localizes the gene in close proximity to but distinct from the D11S480/ROM1 loci. *Genomics*,1994,24,425-434

26. Green E.D, Idol J.R, Mohrtidwell R.M, Braden V.V, Peluso D.C, Fulton R.S, Massa H.F, Magness C.L, Wilson A.M, Kimura J, Weissenbach J and Trask B.J. Integration of physical, genetic and cytogenetic maps of human chromosome 7 - isolation and analysis of yeast artificial chromosome clones for 117 mapped genetic markers. *Hum Mol Genet*,1994,3,489-501

27. Green R.C, Narod S.A, Morasse J, Young T, Cox J, Fitzgerald G.W.N, Tonin P, Ginsburg O, Miller, S, Jothy S, Poitras P, Laframboise R, Routhier G, Plante M, Morissette J, Weissenbach J, Khandjian E.W and Rousseau F. Hereditary nonpolyposis colon cancer: analysis of linkage to 2p15-16 places the COCA1 locus telomeric to D2S123 and reveals genetic heterogeneity in seven canadian families. *Am J Hum Genet*,1994,54,1067-1077

28. Gregory C.Y, Evans K, Whittaker J.L, Fryer A, Weissenbac, J and Bhattacharya S.S. Refinement of the cone-rod retinal dystrophy locus on chromosome 19q. *Am J Hum Genet*,1994, 55,1061-1063

29. Guilford P, Ayadi H, Blanchard S, Chaïb H, Le Paslier D, Weissenbach J, Drira M and Petit C. A human gene responsible for neurosensory, nonsyndromic recessive deafness is a candidate homologue of the mouse sh-1 gene. *Hum Mol Genet*,1994,3,989-993

30. Guilford P, Benarab S, Blanchard S, Levilliers J, Weissenbach J, Belkahia A and Petit C. A non-Syndromic form of neurosensory, recessive deafness maps to the pericentromeric

region of chromosome-13q. *Nat Genet*,1994,6,24-28

31. Gyapay G, Morissette J, Vignal A, Dib C, Fizames C, Millasseau P, Marc S, Bernardi G, Lathrop, M. and Weissenbach J. The 1993-94 Genethon human genetic linkage map. *Nat Genet*,1994,7,246-339

32. Haataja L, Schleutker J, Laine A.P, Renlund M, Savontaus M.L, Dib C, Weissenbach J, Peltonen L and Aula P. The genetic locus for free sialic acid storage disease maps to the long arm of chromosome 6. *Am J Hum Genet*,1994,54,1042-1049

33. Hashimoto L, Habita C, Beressi J.P, Delepine M, Besse C, Cambon-Thomsen A, Deschamps I, Rotter J.I, Djoulah S, James M.R, Froguel P, Weissenbach J, Lathrop G.M and Julier C. Genetic mapping of a susceptibility locus for insulin- dependent diabetes mellitus on chromosome 11q. *Nature*,1994,371,161-164

34. Hazan J, Fontaine B, Bruyn R.P.M, Lamy, Vandeutekom JCT, Rime CS, Dürr A, Melki J, Lyon-Caen O, Agid Y, Munnich A, Padberg GW, de Recondo J, Frants RR, Brice A and Weissenbach J. Linkage of a new locus for autosomal dominant familial spastic paraplegia to chromosome 2p. *Hum Mol Genet*,1994,3,1569-1573

35. Heutink P, Zguricas J, Vanoosterhout L, Breedveld GJ, Testers L, Sandkuijl LA, Snijders, P, Weissenbach J, Lindhout D, Hovius SER and Oostra BA. The gene for triphalangeal thumb maps to the subtelomeric region of chromosome 7q. *Nat Genet*,1994 6,287-292

36. Hillaire D, Leclerc A, Fauré S, Topaloglu H, Chiannikulchai N, Guicheney P, Grinas L, Legos P, Philpot J, Evangelista T, Routon M.C, Mayer M, Pellissier J.F, Estournet B, Barois A, Hentati, F, Feingold N, Beckmann JS, Dubowitz V, Tomé FMS and Fardeau M. Localization of merosin negative congenital muscular dystrophy to chromosome 6q2 by homozygosity mapping. *Hum Mol Genet*,1994,3,1657-1661

37. Hu L.J, Blumenfeldheyberger S, Hanauer A, Weissenbach J and Mandel JL. Nonspecific X-Linked Mental-Retardation - Linkage analysis in Mrx2 and Mrx4 families revisited. *Am J Med Genet*,1994,51,569-574

38. James M.R, Richard C.W, Schott J.J, Yousry C, Clark K, Bell J, Terwilliger J.D, Hazan J, Dubay C, Vignal A, Agrapart M, Imai T, Nakamura Y, Polymeropoulos M, Weissenbach J, Cox DR and Lathrop, GM. A radiation hybrid map of 506 STS markers spanning human chromosome 11. *Nat Genet*,1994,8,70-76

39. Joutel A, Bousser M.G, Biousse V, Labauge P, Chabriat H, Nibbio A, Maciasek J, Meyer B, Bach M.A, Weissenbach J, Lathrop GM and Tournier-Lasserre E. Familial hemiplegic migraine - localization of a responsible gene on chromosome-19. *Rev Neurol*,1994,150,340-345

40. Joutel A, Ducros A, Vahedi K, Labauge P, Delrieu O, Pinsard N, Mancini J, Ponsot G, Goutières F, Gastaut J.L, Maziaceck J, Weissenbach J, Bousser M.G and Tournier-Lasserre E. Genetic heterogeneity of familial hemiplegic migraine. *Am J Hum Genet*,1994,55,1166-1172
41. Joyce C, Fanning L, Malcolm S, Richard I, Broux O, Beckmann JS, Flint T, Kruse TA, Vergnaud G, Cox SA and al. The EUROGEN map of human chromosome 15. *Eur J Hum Genet*,1994,2,232-233
42. Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F, Elbaz A, Heine R, Gregg R.G, Hogan K, Powers PA, Lapie P, Valé-Santos J, Weissenbach J and Fontaine B. A calcium channel mutation causing hypokalemic periodic paralysis. *Hum Mol Genet*,1994,3,1415-1419
43. Kestilä M, Mannikko M, Holmberg C, Gyapay G, Weissenbach J, Savolainen E.R, Peltonen L and Tryggvason K. Congenital nephrotic syndrome of the finnish type maps to the long arm of chromosome 19. *Am J Hum Genet*,1994,54,757-764
44. Larget-Piet D, Gerber S, Bonneau D, Rozet J.M, Marc S, Ghazi I, Dufier J.L, David A, Bitoun P, Weissenbach J, Munnich A and Kaplan J. Genetic heterogeneity of usher syndrome type 1 in french families. *Genomics*,1994,21,138-143
45. Le Guern E, Ravise N, Gugenheim M, Vignal A, Penet C, Bouche P, Weissenbach J, Agid Y and Brice A. Linkage analyses between dominant x-linked Charcot-Marie- Tooth disease, and 15 Xq11-Xq21 microsatellites in a new large family: three new markers are closely linked to the gene. *Neuromuscul Disord*,1994,4,463-469
46. Le Merrer M, Rousseau F, Legeai-Mallet L, Landais J.C, Pelet A, Bonaventure J, Sanak M, Weissenbach J, Stoll C, Munnich A and Maroteaux P. A gene for achondroplasia-hypochondroplasia maps to chromosome 4p. *Nat Genet*,1994,6,318-321
47. Lewanda AF, Green E.D, Weissenbach J, Jerald H, Taylor E, Summar M.L, Phillips JA, Cohen M, Feingold M and Mouradian W. Evidence that the Saethre-Chotzen syndrome locus lies between D7S664 and D7S507, by genetic analysis and detection of a microdeletion in a patient. *Am J Hum Genet*,1994,55,1195-1201
48. Li X, Lewanda AF, Eluma F, Jerald H, Choi H, Alozie I, Proukakis C, Talbot CCJ, Vander Kolk C, Bird LM, Jones MC, Cunningham M, Clarren SK, Pyeritz RE, Weissenbach J, Jackson CE and Jabs EW. Two craniosynostotic syndrome loci, Crouzon and Jackson-Weiss, map to chromosome 10q23-q26. *Genomics*,1994,22,418-424
49. Lukuo JM, Le Paslier D, Weissenbach J, Chumakov I, Cohen D and War DC. Construction of a YAC contig and a STS map spanning at least 7 megabasepairs in chromosome-5q34-35. *Hum Mol Genet*,1994,3,99-106

- 50.** Medhioub M, Cherif D, Benessy F, Silbermann F, Gubler M.C, Le Paslier D, Cohen D, Weissenbach J, Beckmann J and Antignac C. Refined mapping of a gene (NPH1) causing familial juvenile nephronophthisis and evidence for genetic heterogeneity. *Genomics*, 1994, 22, 296-301
- 51.** Melki J, Lefebvre S, Burglen L, Burlet P, Clermont O, Millasseau P, Reboullet S, Benichou B, Zeviani M, Le Paslier D, Cohen D, Weissenbach J and Munnich A. Inherited and de novo deletion of the 5q13 region in spinal muscular atrophies. *Med Sci (Paris)*, 1994, 10, 889-891
- 52.** Melki J, Lefebvre S, Burglen L, Burlet P, Clermont O, Millasseau P, Reboullet S, Benichou B, Zeviani M, Le Paslier D, Cohen D, Weissenbach J and Munnich A. De novo and inherited deletions of the 5q13 region in spinal muscular atrophies. *Science*, 1994, 264, 1474-1477
- 53.** Murray JC, Buetow KH, Weber JL, Ludwigsen S, Scherpbierhedema T, Manion F, Quillen J, Sheffield VC, Sunden S, Duyk GM, Weissenbach J, Gyapay G, Dib C, Morrissette J, Lathrop GM, Vignal A, White R, Matsunami N, Gerken S, Melis R, Albertsen H, Plaetke, Odelberg S, Ward D, Dausset J, Cohen D and Cann H. A comprehensive human linkage map with centimorgan density. Cooperative Human Linkage Center (CHLC). *Science*, 1994, 265, 2049-2054
- 54.** Nemani M, Cherif D, Chesne H, Pelandakis M, Ougen P, Berger R, Weissenbach J, Le Paslier D, Cohen D and Cann H.M. A YAC contig in 6p23 based on sequence tagged sites. *Genomics*, 1994, 22, 388-396
- 55.** Nyström-Lahti M, Sistonen P, Mecklin JP, Pylkkanen L, Aaltonen LA, Jarvinen H, Weissenbach J, de la Chapelle A and Peltomaki P. Close linkage to chromosome 3p and conservation of ancestral founding haplotype in hereditary nonpolyposis colorectal cancer families. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91, 6054-6058
- 56.** Parfitt E, Burge S, Craddock N, Roberts E, McLean WHI, Weissenbach J, McGuffin P and Owen M. The gene for Darier's disease maps between D12S78 and D12S79. *Hum Mol Genet*, 1994, 3, 35-38
- 57.** Pigg M, Jagell S, Sillen A, Weissenbach J, Gustavson K.H and Wadelius C. The Sjogren-Larsson syndrome gene is close to D17S805 as determined by linkage analysis and allelic association. *Nat Genet*, 1994, 8, 361-364
- 58.** Plassart E, Elbaz A, Santos J.V, Reboul J, Lapie P, Chauveau D, Jurkat-Rott K, Guimaraes J, Saudubray J.M, Weissenbach J, Lehmann-Horn F and Fontaine B. Genetic heterogeneity in hypokalemic periodic paralysis (hypoPP). *Hum Genet*, 1994, 94, 551-556

59. Puffenberger E.G, Kauffman ER, Bolk S, Matise TC, Washington SS, Angrist M, Weissenbach J, Garver KL, Mascari M, Ladda R, Slaugenhaupt SA and Chakravarti A. Identity-by-descent and association mapping of a recessive gene for Hirschsprung disease on human chromosome 13q22. *Hum Mol Genet*,1994,3,1217-1225
60. Reed PW, Davies JL, Copeman JB, Bennett ST, Palmer SM, Pritchard LE, Gough SCL, Kawaguchi Y, Cordell HJ, Balfour KM, Jenkins SC, Powell EE, Vignal A and Todd JA. Chromosome-specific microsatellite sets for fluorescence- based, semiautomated genome mapping. *Nat Genet*,1994,7,390-395
61. Richard I, Broux O, Chiannilkulchai N, Fougèrouse F, Allamand V, Bourg N, Brenguier, L, Devaud C, Pasturaud P, Roudaut C and al. Regional localization of human chromosome 15 loci. *Genomics*,1994,23,619-627
62. Roberds SL, Leturcq F, Allamand V, Piccolo F, Jeanpierre M, Anderson RD, Lim LE, Lee JC, Tomé FMS, Romero NB, Fardeau M, Beckmann JS, Kaplan JC and Campbell KP. Missense mutations in the adhalin gene linked to autosomal recessive muscular dystrophy. *Cell*,1994,78,625-633
63. Rodius F, Duclos F, Wrogemann K, Le Paslier D, Ougen P, Billault A, Belal S, Musenger C, Brice A, Dürr A, Mignard C, Sirugo G, Weissenbach J, Cohen D, Hentati F, Ben Hamida M, Mandel J.L and Koenig M. Recombinations in individuals homozygous by descent localize the friedreich ataxia locus in a cloned 450-kb interval. *Am J Hum Genet*,1994,54,1050-1059
64. Roy N, Kahlem P, Dausse E, Bennaceur M, Fauré S, Weissenbach J, Komajda M, Denjoy I, Coumel P, Schwartz K and Guicheney P. Exclusion of HRAS from long QT locus. *Nat Genet*,1994,8,113-114
65. Scherer S.W, Poorkaj P, Massa H, Soder S, Allen T, Nunes M, Geshuri D, Wong E, Belloni E, Little S, Zhou L.M, Becker D, Kere J, Ignatius J, Niikawa N, Fukushima Y, Hasegawa T, Weissenbach J, Boncinelli E, Trask B, Tsui L.C and Evans J.P. Physical mapping of the split hand split foot locus on chromosome 7 and implication in syndromic ectrodactyly. *Hum Mol Genet*,1994,3,1345-1354
66. Seboun E. Towards the localization of susceptibility genes to multiple sclerosis. *Pathol Biol*,1994,42,821-825
67. Spurr N.K, Bryant S.P, Attwood J, Nyberg K, Cox S.A, Mills A, Bains R, Warne D, Cullin L, Povey S, Sebaoun J.M, Weissenbach J, Cann H.M, Lathrop M, Dausset J, Marcadet-Troton A and Cohen D. European Gene Mapping Project (EUROGEM): genetic maps based on the CEPH reference families. *Eur J Hum Genet*,1994,2,193-203.

68. Stevanin G, Le Guern E, Ravise N, Chneiweiss H, Dürr A, Cancel G, Vignal A, Boch A.L, Ruberg M, Penet C, Pothin Y, Lagroua I, Haguenu M, Rancurel G, Weissenbach J, Agid Y and Brice A. A 3rd locus for autosomal dominant cerebellar ataxia Type-I maps to chromosome 14q24.3-qter - evidence for the existence of a 4th locus. *Am J Hum Genet*,1994,54,11-20
69. St George-Hyslop P, Rogaeva E, Huterer J, Tsuda T, Santos J, Haines J.L, Schlumpf K, Rogaev E.I, Liang Y, McLachlan D.R.C, Kennedy J, Weissenbach J, Billingsley G.D, Cox D.W, Lang A.E and Wherrett J.R. Machado-Joseph disease in pedigrees of azorean descent is linked to chromosome 14. *Am J Hum Genet*,1994,55,120-125
70. Tahvanainen E, Norio R, Karila E, Ranta S, Weissenbach J, Sistonen P and de la Chapelle A. Cohen syndrome gene assigned to the long arm of chromosome 8 by linkage analysis. *Nat Genet*,1994,7,201-204
71. Tahvanainen E, Ranta S, Hirvasniemi A, Karila E, Leisti J, Sistonen P, Weissenbach J, Lehesjoki A.E and de la Chapelle A. The gene for a recessively inherited human childhood progressive epilepsy with mental-retardation maps to the distal short arm of chromosome 8. *Proc Natl Acad Sci USA*,1994,91,7267-7270
72. Valdenaire O, Vernier P, Maus M, Edwards J and Mallet J. Transcription of the Rat Dopamine-D2-Receptor Gene From 2 Promoters. *Eur J Biochem*,1994,220,577-584
73. Vanagaite L, Savitsky K, Rotman G, Ziv Y, Gerken S.C, White R, Weissenbach J, Gillett G, Benham F.J, Richard C.W, James M.R, Collins F.S and Shiloh Y. Physical localization of microsatellite markers at the ataxia-telangiectasia locus at 11q22-q23. *Genomics*,1994,22,231-233
74. Vanherwerden L, Rose C.S.P, Reardon W, Brueton LA, Weissenbach J, Malcolm S and Winter R.M. Evidence For Locus Heterogeneity In Acrocephalosyndactyly - A refined localization for the Saethre-Chotzen syndrome locus on distal chromosome 7p - and exclusion of Jackson-Weiss syndrome from craniosynostosis loci on 7p and 5q. *Am J Hum Genet*,1994,54,669-674
75. Villamar M, Gomendio B, Perera E, Telleria D, Fizames C, San Millan J.L, Weissenbach J, Schott J.J, Dixon M, Hollyoake M and Moreno F. The EUROGEM map of human chromosome 5. *Eur J Hum Genet*,1994,2 212-213
76. Vincent C, Kalatzis V, Compain S, Levilliers J, Slim R, Graia F, Pereira M.D, Nivelon A, Croquette M.F, Lacombe D, Vigneron J, Helias J, Broyer M, Callen D.F, Haan E.A, Weissenbach, J, Lacroix B, Bellanné-Chantelot C, Le Paslier D, Cohen D and Petit C. A proposed new contiguous gene syndrome on 8q consists of branchio-oto-renal (BOR)

- syndrome, duane syndrome, a dominant form of hydrocephalus and trapeze aplasia; implications for the mapping of the BOR gene. *Hum Mol Genet*,1994,3,1859-1866
77. Walter M.A, Spillett D.J, Thomas P, Weissenbach J and Goodfellow P.N. A method for constructing radiation hybrid maps of whole genomes. *Nat Genet*,1994,7,22-28
78. Weissenbach J and De Chenay A. Le génome humain balisé par des microsatellites. *La Recherche*,1994,25,84-85
79. Wunderle V, Dib C, Fizames C, Morisette J, Hazan J, Hansmann I, Whitehouse D, Vergnaud G and Weissenbach J. The EUROGEN map of human chromosome 20. *Eur J Hum Genet*,1994,2,242-243

1995 (113 RÉFÉRENCES)

1. Allamand V, Broux O, Bourg N, Richard I, Tischfield J.A, Hodes M.E, Conneall P.M, Fardeau M, Jackson C and Beckmann J.S. Genetic heterogeneity of autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophy in a genetic isolate (Amish) and evidence for a new locus. *Hum Mol Genet*,1995,4,459-63
2. Allamand V, Broux O, Richard I, Fougerousse F, Chiannikulchai N, Bourg N, Brenguier L, Devaud C, Pasturaud P, Pereira de Souza A and al. Preferential localization of the limb-girdle muscular dystrophy type 2A gene in the proximal part of a 1-cM 15q15.1-q15.3 interval. *Am J Hum Genet*,1995,56,1417-1430
3. Allotey R, Twells R, Cemal C, Norte B.S, Weissenbach J, Pook M, Williamson R and Chamberlain S. The spinocerebellar ataxia 2 locus is located within a 3- cM interval on chromosome 12q23-24.1. *Am J Hum Genet*,1995,57,185-189
4. Aminoff M, Tahvanainen E, Grasbeck R, Weissenbach J, Broch H and de la Chapelle A. Selective intestinal malabsorption of vitamin b12 displays recessive mendelian inheritance: assignment of a locus to chromosome 10 by linkage. *Am J Hum Genet*,1995,57,824-831
5. Auffray C. When the genome expresses itself. *Biofutur*,1995,30-32
6. Auffray C, Behar G, Bois F, Bouchier C, Dasilva C, Devignes M.D, Duprat S, Houlgatte R, Jumeau M.N, Lamy B, Lorenzo F, Mitchell H, Mariage-Samson R, Pietu G, Pouliot Y, Sebastiani-Kabatchis C. and Tessier A. IMAGE: integrated molecular analysis of the human genome and its expression. *C R Acad Sci [III]*,1995,318,263-272
7. Austruy E, Candon S, Henry I, Gyapay G, Tournade M.F, Mannens M, Callen D, Junien C and Jeanpierre C. Characterization of regions of chromosomes 12 and 16 involved in nephroblastoma tumorigenesis. *Genes Chromosome Cancer*,1995,14,285-294

8. Behar G, Coleclough C, Houlgatte R, Auffray C and Lefkovits I. Human Lymphocyte Cdna Ordered Library Analyzed By 2d Gel-Electrophoresis.3. Analysis of Individual Clones. *App Theo Electrophor*,1995,5,99-105
9. Bejaoui K, Hirabayashi K, Hentati F, Haines J.L, Ben Hamida C, Belal S, Miller R.G, McKennayasek D, Weissenbach J, Rowland L.P, Griggs R.C, Munsat T.L, Ben Hamida M, Arahata, K and Brown, R.H. Linkage of Miyoshi myopathy (distal autosomal recessive muscular dystrophy) locus to chromosome 2p12-14. *Neurology*,1995,45,768-772
10. Benomar A, Krols L, Stevanin G, Cancel G, LeGuern E, David G, Ouhabi H, Martin J.J, Dürr A, Zaim A, Ravise N, Busque C, Penet C, Van Regemorter N, Weissenbach J, Yahyaoui M, Chkili T, Agid Y, Van Broeckhoven C and Brice A. The gene for autosomal dominant cerebellar ataxia with pigmentary macular dystrophy maps to chromosome 3p12-p21.1. *Nat Genet*,1995,10,84-88
11. Bonn G, Carrier L, Bercovici J, Cruaud C, Richard P, Hainque B, Gautel M, Labeit S, James M, Beckmann J, Weissenbach J, Vosberg H.P, Fiszman M, Komajda M and Schwartz K. Cardiac myosin binding protein-C gene splice acceptor site mutation is associated with familial hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet*,1995,11,438-440
12. Bonneau D, Souied E, Gerber S, Rozet JM, D'Haens E, Journal H, Plessis G, Weissenbach J, Munnich A and Kaplan J. No evidence of genetic heterogeneity in dominant optic atrophy. *J Med Genet*,1995,32,951-953
13. Bonnet D, Terret J, Pequignot-Viegas E, Weissenbach J, Munnich A, Lyonet S and Kachaner J. Gene localisation to 12q2 in the atrio-digital Holt-Oram syndrome. *Arch Mal Cœur*,1995,88,661-666
14. Brais B Xie YG, Sanson M, Morgan K, Weissenbach J, Korczyn AD, Blumen SC, Fardeau M, Tome FMS, Bouchard JP and Rouleau GA. The oculopharyngeal muscular-dystrophy locus maps to the region of the cardiac alpha-myosin and beta-myosin heavy-chain genes on chromosome 14q11.2-q13. *Hum Mol Genet*,1995,4,429-434
15. Bürglen L, Lefebvre S, Reboullet S, Clermont O, Burlet P, Viollet L, Benichou B, Cruaud C, Millasseau P, Zeviani M, Le Paslier D, Frezal J, Cohen D, Weissenbach J, Munnich A and Melki J. Identification et caractérisation d'un gène déterminant dans les amyotrophies spinales. *Med Sci (Paris)*,1995,11,149-150
16. Bushby KMD and Beckmann JS. The Limb-Girdle Muscular-Dystrophies - Proposal For A New Nomenclature - 30th And 31st Enmc International Workshops, Naarden, The Netherlands, Held 6-8-January-1995. *Neuromuscular Dis* 1995,5,337-343
17. Bussaglia E, Clermont O, Tizzano E, Lefebvre S, Burglen L, Cruaud C, Urtizbera JA,

- Colomer J, Munnich A, Baiget M and Melki J. A Frame-Shift Deletion In The Survival Motor-Neuron Gene In Spanish Spinal Muscular-Atrophy Patients. *Nat Genet*,1995 11,335-337
18. Callen DF, Lane SA, Kozman H, Kremmidiotis G, Whitmore SA, Lowenstein M, Doggett NA, Kenmochi N, Page DC, Maglott DR, Nierman WC, Murakawa K, Berry R, Sikela JM, Houlgatte R, Auffray C and Sutherland GR. Integration of transcript and genetic maps of chromosome 16 at near-1-Mb resolution: demonstration of a "Hot spot" for recombination at 16p12. *Genomics*,1995 29,503-511
19. Champion D, Flaman JM, Brice A, Hannequin D, Dubois B, Martin C, Moreau V, Charbonnier F, Didierjean O, Tardieu S, Penet C, Puel M, Pasquier F, Led Doze F, Bellis G, Calenda A, Heilig R, Martinez M, Mallet J, Bellis M, Clerget-Darpoux F, Agid Y and Frebourg T. Mutations of the presenilin I gene in families with early- onset Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet*,1995,4,2373-2377
20. Champion D, Martin C, Heilig R, Charbonnier F, Moreau V, Flaman JM, Petit J-L, Hannequin D, Brice A and Frebourg T. The NACP/synuclein gene: chromosomal assignment and screening for alterations in Alzheimer disease. *Genomics*,1995,26,254-257
21. Camuzat A, Dollfus H, Rozet JM, Gerber S, Bonneau D, Bonnemaïson M, Briard ML, Dufier J-L, Ghazi I, Leowski C, Weissenbach J, Frezal J, Munnich A and Kaplan J.,A gene for Leber's congenital amaurosis maps to chromosome 17p". *Hum Mol Genet*,1995,4 1447-1452
22. Cavé H, Gerard B, Martin E, Guidal C, Devaux I, Weissenbach J, Elion J, Vilmer E and Grandchamp B. Loss of heterozygosity in the chromosomal region 12p12-13 is very common in childhood acute lymphoblastic leukemia and permits the precise localization of a tumor-suppressor gene distinct from p7(KIP1). *Blood*,1995,86,3869-3875
23. Chiannikulchai N, Pasturaud P, Richard I, Auffray C and Beckmann JS. A primary expression map of the chromosome 15q15 region containing the recessive form of limb-girdle muscular dystrophy (LGMD2A) gene. *Hum Mol Genet*,1995,4,717-725
24. Chumakov IM, Rigault P, Le Gall I, Bellanné-Chantelot C, Billault A, Guillou S, Soularue P, Guasconi G, Poullier E, Gros I, Belova M, Sambucy JL, Susini L, Gervy P, Glibert F, Beaufils S, Bui H, Massart C, Detand MF, Dukasz F, Lecoulant S, Ougen P, Perrot V, Saumler M, Soravito C, Bahouayila R, Cohenakenine A, Barillot E, Bertrand S, Codani J-J, Caterina D, Georges I, Lacroix B, Lucotte G, Sahbatou M, Schmit C, Sangouard M, Tubacher E, Dib C, Fauré S, Fizames C, Gyapay G, Millasseau P, Nguyen S, Muselet D, Vignal A, Morissette J, Menninger J, Lieman J, Menninger H, Desai T, Banks A, Bray-Ward

- ., Ward D, Hudson T, Gerety S, Foote S, Stein L, Page DC, Weissenbach J, Le Paslier D and Cohen D. A YAC contig map of the human genome". *Nature* 377 (1995) 175-297.
- 25.** Cletonj-Jansen, A.M., Collins, N., Lakhani, S.R., Weissenbach, J., Devilee, P., Cornelisse, C.J. and Stratton MR. Loss of heterozygosity in sporadic breast tumours at the BRCA2 locus on chromosome 13q12-q13. *Brit J Cancer*, 1995,72,1241-1244
- 26.** Collins JE, Cole CG, Smink LJ, Garrett CL, Leversha MA, Soderlund CA, Maslen GL, Everett LA Rice KM, Coffey AJ, Gregory SG, Gwilliam R, Dunham A, Davies AF, Hassock S, Todd CM, Lehrach H, Hulsebos JM, Weissenbach J, Morrow B, Kucherlapati RS, Wadey R, Scambler PJ, Kim UJ, Simon M.I, Peyrard M, Xie YG, Carter NP, Durbin R, Dumanski JP, Bentley DR and Dunham I. A high-density YAC contig map of human chromosome 22. *Nature*, 1995,377,367-379
- 27.** Cox S, Bryant S.P, Collins A, Weissenbach J, Donis-Keller H, Koeleman B.P.C, Steinkasserer A and Spurr N.K. Integrated genetic map of human chromosome 2. *Ann Hum Genet*, 1995,59,413-434
- 28.** Cruts M, Backhovens H., Theuns J, Clark R.F, Le Paslier D, Weissenbach J, Goate A.M, Martin J.J and Van Broeckhoven C. Genetic and physical characterization of the early-onset alzheimer's disease AD3 locus on chromosome 14q24.3. *Hum Mol Genet*, 1995,4,1355-1364
- 29.** Cruts M, Backhovens H, Wang S.Y, Van Gassen G, Theuns J, De Jonghe C, Wehnert A, De Voecht J, De Winter G, Cras P, Bruyland M, Datson N, Weissenbach J, den Dunnen J.T, Martin J.J, Hendriks L and Van Broeckhoven C. Molecular genetic analysis of familial early-onset alzheimer's disease linked to chromosome 14q24.3. *Hum Mol Genet*, 1995,4,2363-2371
- 30.** Cudrey C, Chevillard C, Le Paslier D, Vignal A, Passage E and Fontes M. Assignment of microsatellite sequences to the region duplicated in CMT1A (17p12): a useful tool for diagnosis. *J Med Genet*, 1995,32,231-233
- 31.** Dausse E, Denjoy I, Kahlem P, Bennaceur M, Fauré S, Weissenbach J, Coumel P, Schwartz K and Guicheney P. Readjusting the localization of long QT syndrome gene on chromosome 11p15. *C R Acad Sci [III]*, 1995,318,879-885
- 32.** Davies R.L, Yoon S.J, Weissenbach J, Ward D, Krauter K and Kucherlapati R. Physical mapping of the human ELA1 gene between D12S361 and D12S347 on chromosome 12q13. *Genomics*, 1995,29,766-768
- 33.** Dawson E, Parfitt E, Roberts Q, Daniels J, Lim L, Sham P, Nothen M, Propping P, Lanczik M, Maier W, Reuner U, Weissenbach J, Gill M, Powell J, McGuffin P, Owen M and Craddock N. Linkage studies of bipolar disorder in the region of the Darier's disease gene on chromosome 12q23-24.1. *Am J Med Genet*, 1995,60,94-102

34. de Meeus A, Stephan E, Debrus S, Jean M.K, Loiselet J, Weissenbach J, Demaille J and Bouvagnet, P. An isolated cardiac conduction disease maps to chromosome 19q. *Circ Res*,1995,77,735-740
35. Demczuk S, Delattre O, Vignal A, Weissenbach J, Thomas G and Aurias A. Physical mapping of 30 CA repeats on human chromosome 22. *Genomics*,1995,27,345-347
36. Doerflinger N, Linder C, Ouahchi K, Gyapay G, Weissenbach J, Le Paslier D, Rigault P, Belal S, Ben Hamida C, Hentati F, Ben Hamida M, Pandolfo M, Didonato S, Sokol R, Kayden H, Landrieu P, Dürr, A, Brice A, Goutières F, Kohlschütter A, Sabouraud P, Benomar A, Yahyaoui M, Mandel J.L and Koenig M. Ataxia with vitamin e deficiency: refinement of genetic localization and analysis of linkage disequilibrium by using new markers in 14 families. *Am J Hum Genet*,1995,56,1116-1124
37. Doney M.K, Gerken S.C, Lynch R, Bhugra B, Hug K, White R, Weissenbach J and Menon A.G. Precise mapping of t(12;14) leiomyoma breakpoint on chromosome 14 between D14S298 and D14S540. *Cancer Lett*,1995,96,245-252
38. Duclos F, Broux O, Lim L.E, Bourg N, Sunada Y, Allamand V, Meyer J, Richard I, Moomaw C, Slaughther C, Tome F.M, Fardeau M, Jackson C.E, Campbell K.P and Beckmann J. Betasarcoglycane: une protéine du complexe dystrophine-glycoprotéines est responsable d'une forme récessive de dystrophie musculaire. *Med Sci (Paris)*,1995,11,1732-1738
39. Fantes J.A, Oghene K, Boyle S, Danes S, Fletcher J.M, Bruford E.A, Williamson K, Seawright A, Schedl A, Hanson I, Zehetner G, Bhogal R, Lehrach H, Gregory S, Williams J, Little P.F.R, Sellar G.C, Hoovers J, Mannens M, Weissenbach J, Junien C, Vanheyningen V and Bickmore W.A. A high-resolution integrated physical, cytogenetic, and genetic map of human chromosome 11: distal p13 to proximal p15.1. *Genomics*,1995,25,447- 461
40. Ferrero G.B, Franco B, Roth E.J, Firulli B.A, Borsani G, Delmas-Mata J, Weissenbach J, Halley G, Schlessinger D, Chinault A.C, Zoghbi H.Y, Nelson D.L and Ballabio A. An integrated physical and genetic map of a 35 Mb region on chromosome Xp22.3-Xp21.3. *Hum Mol Genet*,1995,4,1821-1827
41. Froggatt N.J, Koch J, Davies R, Evans D.G.R, Clamp A, Quarrell O.W.J, Weissenbach J, Hodgson S.V, Ponder B.A.J, Barton D.E and Maher E.R. Genetic linkage analysis in hereditary non-polyposis colon cancer syndrome. *J Med Genet*,1995,32,352-357
42. Fuchshuber A, Jean G, Gribouval O, Gubler M.C, Broyer M, Beckmann J.S, Niaudet P and Antignac C. Mapping a gene (SRN1) to chromosome 1q25-q31 in idiopathic nephrotic syndrome confirms a distinct entity of autosomal recessive nephrosis. *Hum Mol*

Genet,1995,4,2155-2158

- 43.** Gemmill R.M, Chumakov I, Scott P, Waggoner B, Rigault P, Cypser J, Chen Q, Weissenbach J, Gardiner K, Wang H, Pekarsky Y, Le Gall I, Le Paslier D, Guillou S, Li E, Robinson L, Hahner L, Tod, S, Cohen D and Drabkin H.A. A second-generation YAC contig map of human chromosome 3. *Nature*,1995,377,299-319
- 44.** Gerber S, Rozet J.M, Bonneau D, Souied E, Camuzat A, Dufier J.L, Amalric P, Weissenbach J, Munnich A and Kaplan J. A gene for late-onset fundus flavimaculatus with macular dystrophy maps to chromosome 1p13. *Am J Hum Genet*,1995,56,396-399
- 45.** Gerber S, Rozet J.M, Bonneau D, Souied E, Weissenbach J, Frezal J, Munnich A and Kaplan J. Exclusion of the cone-specific alpha-subunit of the transducin gene in stargardt's disease. *Hum Genet*,1995,95,382-384
- 46.** Gilbert-Dussardier B, Bonneau D, Gigarel N, Lemerrer M, Bonnet D, Philip N, Serville F, Verloes A, Rossi A, Ayme S, Weissenbach J, Mattei M.G, Lyonnet S and Munnich A. A novel microsatellite DNA marker at locus D7S1870 detects hemizyosity in 75% of patients with Williams syndrome. *Am J Hum Genet*,1995,56,542-544
- 47.** Ginot F. Automatic equipment in molecular biology. *Med Sci (Paris)*,1995,11,455-464
- 48.** Goliath R, Shugart Y, Janssens P, Weissenbach J, Beighton P, Ramasar R and Greenberg J. Fine localization of the locus for autosomal dominant retinitis pigmentosa on chromosome 17p. *Am J Hum Genet*,1995,57,962-965
- 49.** Gray I.C, Phillips S.M.A, Lee S.J, Neoptolemos J.P, Weissenbach J and Spurr N.K. Loss of the chromosomal region 10q23-25 in prostate cancer. *Cancer Res*,1995,55,4800-4803
- 50.** Green E.D, Braden V.V, Fulton R.S, Lim R, Ueltzen M.S, Peluso D.C, Mohrtidwell R.M, Idol J.R, Smith L.M, Chumakov I, Le Paslier D, Cohen D, Featherstone T and Green P. A human-chromosome-7 Yeast Artificial Chromosome (Yac) resource - Construction, characterization, and screening. *Genomics*,1995,25,170-183
- 51.** Green E.D, Maffei M, Braden V.V, Proenca R, Desilva U, Zhang Y.Y, Chua S.C, Leibel R.L, Weissenbach J and Friedman J.M. The Human Obese (Ob) Gene - Rna Expression pattern and Mapping On The Physical, Cytogenetic, And Genetic Maps Of Chromosome-7. *Genome Res*,1995,5,5-12
- 52.** Guilford P, Dode C, Crozet F, Blanchard S, Chaïb H, Levilliers J, Levi-Acobas F, Weil D, Weissenbach J, Cohen D, Le Paslier D, Kaplan J.C and Petit C. A YAC contig and an EST map in the pericentromeric region of chromosome 13 surrounding the loci for neurosensory nonsyndromic deafness (DFNB1 and DFNA3) and limb-girdle muscular dystrophy type 2C (LGMD2C). *Genomics*,1995,29,163-169

- 53.** Helbling-Leclerc A, Topaloglu H, Tomé F.M.S, Sewry C, Gyapay G, Noam I, Muntoni F, Dubowitz V, Barois A, Estournet B, Urtizberea J.A, Weissenbach J, Schwartz K, Fardeau M and Guicheney P. Readjusting the localization of merosin (laminin alpha 2- chain) deficient congenital muscular dystrophy locus on chromosome 6q2. *C R Acad Sci [III]*,1995,318,1245-1252
- 54.** Helbling-Leclerc A, Zhang X, Topaloglu H, Cruaud C, Tesson F, Weissenbach J, Tomé F.M.S, Schwartz K, Fardeau M, Tryggvason K and Guicheney P. Mutations in the laminin alpha 2-chain gene (LAMA2) cause merosin-deficient congenital muscular dystrophy. *Nat Genet*,1995,11,216-218
- 55.** Hoggard N, Brintnell B, Hey Y, Jones D, Weissenbach J, Mitchell E and Varley J. Establishment of the marker order pter-NRAS-NGFB-D1S189- D1S252-D1S440-D1S453-D1S514- CEN-D1S442-D1S498-qter in relation to the centromere on human chromosome 1. *Chromosome Res*,1995,3,137-138
- 56.** Hoggard N, Brintnell B, Howell A, Weissenbach J and Varley J. Allelic imbalance on chromosome I in human breast cancer.2. microsatellite repeat analysis. *Genes Chromosome Cancer*,1995,12,24-31
- 57.** Hoggard N, Hey Y, Brintnell B, James L, Jones D, Mitchell E, Weissenbach J and Varley J.M. Identification and cloning in yeast artificial chromosomes of a region of elevated loss of heterozygosity on chromosome 1p31.1 in human breast cancer. *Genomics*,1995,30,233-243
- 58.** Houlgatte R, Mariage-Samson R, Duprat S, Tessier A, Bentolila S, Lamy B and Auffray C.: The Genexpress Index: a resource for gene discovery and the genic map of the human genome. *Genome Res*,1995,5,272-304
- 59.** Hudson T.J, Stein L.D, Gerety S.S, Ma J.L, Castle A.B, Silva J, Slonim D.K, Baptista R, Kruglyak L, Xu S.H, Hu X.T, Colbert A.M.E, Rosenberg C, Reeve-Daly M.P, Rozen S, Hui L, Wu X.Y, Vestergaard C, Wilson K.M, Bae J.S, Maitra S, Ganiatsas S, Evans C.A, DeAngelis M.M, Ingalls K.A, Nahf R.W, Horton L.T, Anderson M.O, Collymore A.J, Ye W.J, Kouyoumjian V, Zemsteva I.S, Tam J, Devine R, Courtney D.F, Renaud M.T, Nguyen H, O'Connor T.J, Fizames C, Fauré S, Gyapay G, Dib C, Morissette J, Orlin J.B, Birren B.W, Goodman N, Weissenbach J, Hawkins T.L, Foote S, Page D.C and Lander E.S. An STS-based map of the human genome. *Science*,1995,270,1945-1954
- 60.** Johnson E.W, Iyer L.M, Rich S.S, Orr H.T, Gil-Nagel A, Kurth J.H, Zabramski J.M, Marchuk D.A, Weissenbach J, Clericuzio C.L, Davis L.E, Hart B.L, Gusella J.F, Kosofsky B.E, Louis D.N, Morrison L.A, Green E.D and Weber J.L. Refined localization of the cerebral cavernous malformation gene (CCM1) to a 4-cM interval of chromosome 7q contained in a

well-defined YAC contig. *Genome Res*,1995,5,368-380

- 61.** Keen T.J, Inglehearn C.F, Green E.D, Cunningham A.F, Patel R.J, Peacock R.E, Gerken S, White R, Wessenbach J and Bhattacharya S.S. A YAC contig spanning the dominant retinitis pigmentosa locus (RP9) on chromosome 7p. *Genomics*,1995,28,383-388
- 62.** Konrad, M, Saunier S, Silbermann F, Benessy F, Le Paslier D, Weissenbach J. Broyer M, Gubler M.C and Antignac C. A 11 Mb YAC-based contig spanning the familial juvenile nephronophthisisregion (NPH1) located on chromosome 2q. *Genomics*,1995,30,514-520
- 63.** Kottler M.L, Lorenzo F, Bergametti F, Commerçon P, Souchier C and Counis R. Subregionalmapping of the human gonadotropin-releasing hormone receptor (GnRH-R) gene to 4q between the markers D4S392 and D4S409. *Hum Genet*,1995,96,477-480
- 64.** Krauter K, Montgomery K, Yoon S.J, Leblanc-Straceski J, Renault B, Marondel I, Herdman V, Cupelli L, Banks A, Lieman J, Menninger J, Bray-Ward P, Nadkarni P, Weissenbach J, Le Paslier D, Rigault P, Chumakov I, Cohen D, Miller P, Ward D and Kucherlapati R. A second-generation YAC contig map of human chromosome 12. *Nature*,1995,377,321-333
- 65.** Lefebvre S, Burglen L, Reboullet S, Clermont O, Burlet P, Viollet L, Benichou B, Cruaud C, Millasseau P, Zeviani M, Le Paslier D, Frezal J, Cohen D, Weissenbach J, Munnich A and Melki J. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell*,1995,80,155-165
- 66.** Lefkovits I, Frey J.R, Kuhn L, Kettman J.R, Behar G, Auffray C, Hoffmann J.P and Coleclough C. Human lymphocyte cDNA ordered library analyzed by 2d gel electrophoresis.1. Pooling strategy and matching of gel patterns. *Appl Theor Electrophor*,1995,5,35-42
- 67.** Lim L.E, Duclos F, Broux O, Bourg N, Sunada Y, Allamand V, Meyer J, Richard I, Moomaw C, Slaughter C and al. Beta-sarcoglycan: characterization and role in limb-girdle muscular dystrophy linked to 4q12. *Nat Genet*,1995,11,257-265
- 68.** Lunkes A, Hartung U, Magarino C, Rodriguez M, Palmero A, Rodriguez L, Heredero L, Weissenbach J. Weber J and Auburger G. Refinement of the OPA1 gene locus on chromosome 3q28-q29 to a region of 2-8 cM, in one cuban pedigree with autosomal dominant optic atrophy type Kjer. *Am J Hum Genet*,1995,57,968-970
- 69.** Ma H.W, Lajeunie E, Le Merrer M, de Parseval N, Serville F, Weissenbach J, Munnich A and Renier D. No evidence of genetic heterogeneity in Crouzon craniofacial dysostosis. *Hum Genet*,1995,96,731-735
- 70.** Matthews D, Fry L, Powles A, Weissenbach J and Williamson R. Confirmation of genetic

heterogeneity in familial psoriasis. *J Med Genet*,1995,32,546-548

- 71.** McDowell G.A, Gahl W.A, Stephenson L.A, Schneider J.A, Weissenbach J, Polymeropoulos M.H, Town M.M, Vanthoff W, Farrall M and Mathew C.G. Linkage of the gene for cystinosis to markers on the short arm of chromosome 17. *Nat Genet*,1995,10,246-248.
- 72.** Miller A.P, Gustashaw K, Wolff D.J, Rider S.H, Monaco A.P, Eble B, Schlessinger D, Gorski J.L, Vanommen G.J, Weissenbach J and Willard H.F. Three genes that escape X chromosome inactivation are clustered with a 6 Mb YAC contig and STS map in Xp11.21-p11.22. *Hum Mol Genet*,1995,4,731-739
- 73.** Moises H.W, Yang L, Kristbjarnarson H, Wiese C, Byerley W, Macciardi F, Arolt V, Blackwood D, Liu X, Sjogren S, Aschauer H.N, Hwu H.G, Jang K, Livesley W.J, Kennedy J.L, Zoega T, Ivarsson O, Bui M.T, Yu M.H, Havsteen B, Commenges D, Weissenbach J, Schwinger E, Gottesman II, Pakstis A.J, Wetterberg L, Kidd K.K and Helgason T. An international two-stage genome-wide search for schizophrenia susceptibility genes. *Nat Genet*,1995,11,321-324
- 74.** Montermini L, Rodius F, Pianese L, Molto M.D, Cossée M, Campuzano V, Cavalcanti F, Monticelli A, Palau F, Gyapay G, Wenhert M, Zara F, Patel P.I, Cocozza S, Koenig M and Pandolfo M. The Friedreich ataxia critical region spans a 150-kb interval on chromosome 9q13. *Am J Hum Genet*,1995,57,1061-1067
- 75.** Morissette J, Cote G, Anctil J.L, Plante M, Amyot M, Héon E, Trope GE, Weissenbach J and Raymond, V. A common gene for juvenile and adult-onset primary open-angle glaucomas confined on chromosome 1q. *Am J Hum Genet*,1995,56,1431-1442
- 76.** Nadal N, Rolland M.O, Tranchant C, Reutenauer L, Gyapay G, Warter JM, Mandel J.L and Koenig M. Localization of Refsum disease with increased pipecolic acidemia to chromosome 10p by homozygosity mapping and carrier testing in a single nuclear family. *Hum Mol Genet*,1995,4,1963-1966
- 77.** Nicole S, Benhamida C, Beighton P, Bakouri S, Belal S, Romero N, Viljoen D, Ponsot G, Sasmoud A, Weissenbach J, Fardeau M, Hamida M.B, Fontaine B and Hentati F. Localization of the Schwartz-Jampel syndrome (Sjs) locus to chromosome 1p34-P36.1 by homozygosity mapping. *Hum Mol Genet*,1995,4,1633-1636
- 78.** Nikali K, Suomalainen A, Terwilliger J, Koskinen T, Weissenbach J and Peltonen L. Random search for shared chromosomal regions in four affected individuals: the assignment of a new hereditary ataxia locus. *Am J Hum Genet*,1995,56,1088-1095
- 79.** Paavola P, Salonen R, Weissenbach E and Peltonen L. The locus for Meckel syndrome

with multiple congenital anomalies maps to chromosome 17q21-q24. *Nat Genet*,1995,11,213-215

80. Paldi A, Gyapay G and Jami J. Imprinted chromosomal regions of the human genome display sex-specific meiotic recombination frequencies. *Curr Biol*,1995,5,1030-1035

81. Parmentier L, Blanchet-Bardon C, Nguyen S, Prud'homme J-F, Dubertret L and Weissenbach J. Autosomal recessive lamellar ichthyosis: identification of a new mutation in transglutaminase 1 and evidence for genetic heterogeneity. *Hum Mol Genet*,1995,4,1391-1395

82. Passos-Bueno M.R, Bashir R, Moreira E.S, Vainzof M, Marie S.K, Vasquez L, Iughetti P, Bakker E, Keers S, Stephenson A, Strachan T, Mahneh I, Weissenbach J, Bushby K and Zatz M. Confirmation of the 2p locus for the mild autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophy gene (LGMD2B) in three families allows refinement of the candidate region. *Genomics*,1995,27,192-195

83. Paunio T, Sunada Y, Kiuru S, Makishita H, Ikeda S, Weissenbach J, Palo J and Peltonen L. Haplotype analysis in gelsolin-related amyloidosis reveals independent origin of identical mutation (G654A) of gelsolin in Finland and Japan. *Hum Mutat*,1995,6,60-65

84. Piccolo F, Roberds S.L, Jeanpierre M, Leturcq F, Azibi K, Beldjord C, Carrie A, Recan D, Chaouch M, Reghis A, Elkerch F, Sefiani A, Voit T, Merlini L, Collin H, Eymard B, Beckmann J.S, Romero N.B, Tomé F.M.S, Fardeau M, Campbell K.P and Kaplan J.C. Primary adhalinopathy: a common cause of autosomal recessive muscular dystrophy of variable severity. *Nat Genet*,1995,10,243-245

85. Reguigne-Arnould I, Couillin P, Mollicone R, Fauré S, Fletcher A, Kelly R.J, Lowe J.B and Oriol,R. Relative positions of two clusters of human alpha-L- fucosyltransferases in 19q (FUT1-FUT2) and 19p (FUT6-FUT3- FUT5) within the microsatellite genetic map of chromosome 19. *Cytogenet Cell Genet*,1995,71,158-162

86. ReguigneArnould I, Couillin P, Mollicone R, Faure S, Fletcher A, Kelly R.J, Lowe J.B and Oriol R. Relative positions of 2 clusters of human alpha-L-fucosyl-transferases in 19q (Fut1-Fut2) and 19p (Fut6-Fut3-Fut5) within the microsatellite genetic-map of chromosome-19. *Cytogenet Cell Genet*,1995,71,158-162

87. Richard I and Beckmann J.S. How neutral are synonymous codon mutations ? *Nat Genet*,1995,10,259

88. Richard I, Broux O, Allamand V, Fougères F, Chiannikulchai N, Bourg N, Brenguier L, Devaud C, Pasturaud P, Roudaut C, Hillaire D, Passos-Bueno M.R, Zatz M, Tischfield J., Fardeau M, Jackson C.E, Cohen D and Beckmann J.S. Mutations in the proteolytic enzyme calpain 3 cause limb-girdle muscular dystrophy type 2A. *Cell*,1995, 81,27-40

- 89.** Richard I, Broux O, Allamand V, Fougerousse F, Chiannikulchai N, Bourg N, Brenguier L, Devaud C, Pasturaud P, Roudaut C, Hillaire D, Passos-Bueno M.R, Zatz M, Tischfield J.A, Fardeau M, Jackson C.E, Cohen D and Beckmann J.S. A gene for limb-girdle muscular dystrophy codes for a protease, calpain 3. *Med Sci (Paris)*,1995,11,637-640
- 90.** Richard I, Broux O., Allamand V, Fougerousse F, Chiannikulchai N, Bourg N, Brenguier L, Devaud C, Pasturaud P, Roudaut C, Hillaire D, Passos-Bueno M.R, Zatz, M, Tishfield J.A, Fardeau M, Cohen D, Jackson C.E and Beckmann J.S. Une protéase, la calpaine 3, est responsable d'une forme récessive de dystrophie des ceintures LGMD2A. *Med Sci (Paris)*,1995,11,637-640
- 91.** Richard I, Roudaut C, Fougerousse F, Chiannikulchai N and Beckmann J.S. An STS map of the limb girdle muscular dystrophy type 2A region. *Mamm Genome*,1995,6,754-756
- 92.** Rojas K, Silverman G.A, Hudson J.R and Overhauser, J. Integration of the 1993-94 Généthon genetic linkage map for chromosome 18 with the physical map using a somatic cell hybrid mapping panel. *Genomics*,1995,25,329-330
- 93.** Rosier M.F, Reguigneard I, Couillin P, Devignes M.D and Auffray C. Regional Assignment of 68 New Human Gene Transcripts On Chromosome-11. *Genome Res*,1995,5,60-70
- 94.** San Millan J.L, Viribay M, Peral B, Martinez I, Weissenbach J and Moreno F. Refining the localization of the PKD2 locus on chromosome 4q by linkage analysis in spanish families with autosomal dominant polycystic kidney disease type 2. *Am J Hum Genet*,1995,56,248-253
- 95.** Schafer A.J, Dominguez-Steglich M.A, Guioli S, Kwok C, Weller P.A, Stevanovic M, Weissenbach J, Mansour S, Young I.D, Goodfellow P.N, Brook J.D and Foster J.W. The role of SOX9 in autosomal sex reversal and campomelic dysplasia. *Phil Trans R Soc Lond Ser B*,1995,350,271-277
- 96.** Schleutker J, Laine A.P, Haataja L, Renlund M, Weissenbach J, Aula P and Peltonen L. Linkage disequilibrium utilized to establish a refined genetic position of the salla disease locus on6q14-q15. *Genomics*,1995,27,286-292
- 97.** Schleutker J, Leppänen P, Mansson J.E, Erikson A, Weissenbach J, Peltonen L and Aula P. Lysosomal free sialic acid storage disorders with different phenotypic presentations - infantile-form sialic acid storage disease and salla disease - represent allelic disorders on 6q14-15. *Am J Hum Genet*,1995,57,893-901
- 98.** Shaw S.H, Farr J.E.W, Thiel B.A, Matisse T.C, Weissenbach J, Chakaravarti A and Richard C.W. A radiation hybrid map of 95 STSs spanning human chromosome 13q. *Genomics*,1995,27,502-510

- 99.** Stevanin G, Cancel G, Dürr A, Chneiweiss H, Dubourg O, Weissenbach J, Cann H.M, Agid Y and Brice A. The gene for spinal cerebellar ataxia 3 (SCA3) is located in a region of similar to 3 cM on chromosome 14q24.3-q32.2. *Am J Hum Genet*,1995,56,193-201
- 100.** Sudbrak R, Procaccio V, Klausnitzer M, Curran J.L, Monsieurs K, Van Broeckhoven C, Ellis R, Heyetens L, Hartung E.J, Kozak-Ribbens G, Heilinger D, Weissenbach J, Lehmann-Horn F, Mueller C.R, Deufel T, Stewart A.D and Lunardi J. Mapping of a further malignant hyperthermia susceptibility locus to chromosome 3q13.1. *Am J Hum Genet*,1995,56,684-691
- 101.** Suomalainen A, Kaukonen J, Amati P, Timonen R, Haltia M, Weissenbach J, Zeviani M, Somer H and Peltonen L. An autosomal locus predisposing to deletions of mitochondrial DNA. *Nat Genet*,1995,9,146-151
- 102.** Tahvanainen E, Forsius H, Damsten M, Karila E, Kolehmainen J, Weissenbach J, Sistonen P and de la Chapelle A. Linkage disequilibrium mapping of the cornea plana congenita gene CNA2. *Genomics*,1995,30,409-414
- 103.** Tahvanainen E, Forsius H, Karila E, Ranta S, Eerola M, Weissenbach J, Sistonen P and de la Chapelle A. Cornea plana congenita gene assigned to the long arm of chromosome 12 by linkage analysis. *Genomics*,1995,26,290-293
- 104.** Takiyama Y, Igarashi S, Rogaeva E.A, Endo K, Rogaev E.I, Tanaka H, Sherrington R, Sanpei K, Liang Y, Saito M, Tsuda T, Takano H, Ikeda M, Lin C. Chi H, Kennedy J.L, Lang A.E, Wherrett J.R, Segawa M, Nomura Y, Yuasa T, Weissenbach J, Yoshida M, Nishizawa M, Kidd K.K, Tsuji S and St George-Hyslop P.H. Evidence for inter-generational instability in the CAG repeat in the MJD1 gene and for conserved haplotypes at flanking markers amongst japanese and caucasian subjects with Machado-Joseph disease. *Hum Mol Genet*,1995,4,1137-1146
- 105.** Vanagaite L, James M.R, Rotman G, Savitsky K, Barshira A, Gilad S, Ziv Y, Uchenik V, Sartiel A, Collins F.S, Sheffield V.C, Richard C.W, Weissenbach J and Shiloh Y. A high-density microsatellite map of the ataxia- telangiectasia locus. *Hum Genet*,1995,95,451-454
- 106.** Vaxillaire M, Boccio V, Philippi A, Vigouroux C, Terwilliger J, Passa P, Beckmann J.S, Velho G, Lathrop G.M. and Froguel P. A gene for maturity onset diabetes of the young (MODY) maps to chromosome 12q. *Nat Genet*,1995,9,418-423
- 107.** Vincent P, Plauchu H, Hazan J, Fauré S, Weissenbach J and Godet J. A third locus for hereditary haemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 12q. *Hum Mol Genet*,1995,4,945-949
- 108.** Vincent P, Plauchu H, Hazan J, Fauré S, Weissenbach J and Godet J. A third locus for hereditary haemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 12q. *Hum Mol*

Genet,1995,4,1243-1243.

109. Wallgrenpettersson C, Avela K, Marchand S, Kolehmainen J, Tahvanainen E, Hansen, F.J, Muntoni F, Dubowitz V, Devisser M, Vanlangen I.M, Laing N.G, Faure, S and de la Chapelle A. A gene for autosomal recessive nemaline myopathy assigned to chromosome 2q by linkage analysis. *Neuromuscul Disord*,1995, 5,441-443

110. Wang I, Franco B, Ferrero G.B, Chinault A.C, Weissenbach J, Chumakov I, Le Paslier D, Levilliers J, Klink A, Rappold G.A, Ballabio A and Petit C. High-density physical mapping of a 3-Mb region in xp22.3 and refined localization of the gene for x-linked recessive chondrodysplasia punctata (CDPX1). *Genomics*,1995,26,229-238

111. Weissenbach J. The human genome between medicine and science. *Med Sci*,1995,11,317-323

112. Weissenbach J. Human linkage maps. VCH Publishers, Inc, New York (1995) 432-438

113. Wuyts W, Ramlakhan S, Vanhul W, Hecht J.T, van den Ouweland AMW, Raskind WH, Hofstede FC, Reyniers E, Wells D.E, de Vries B, Conrad E.U, Hill A, Zalatayev D, Weissenbach J, Wagner M, Bakker E, Halley D.J.J and Willems PJ. Refinement of the multiple exostoses locus (EXT2) to a 3- cM interval on chromosome 11. *Am J Hum Genet*,1995,57,382-387

1996

1. Zucchi L, Mumm S, Pilia G, Macmillan S, Reinbold R, Susani I, Weissenbach J and Schlessinger D. YAC/STS map across 12 mb of Xq27 at 25-kb resolution, merging Xq26-qter. *Genomics*,1996,34, 42-54

2. Gyapay G, Schmitt K, Fizames C, Jones H, Vega-Czarny N, Spillett D, Muselet D, Prudhomme J-F, Dib C, Auffray C, Morissette J, Weissenbach J and Goodfellow PN. A radiation hybrid map of the human genome. *Hum Mol Genet*,1996,5,339-346

3. Schuler GD, Boguski MS, Stewart EA, Stein LD, Gyapay G, Rice K, White RE, Rodriguez-Tome P, Aggarwal A, Bajorek E, Bentolila S, Birren BB, Butler A, Caslle A B, Chiannikulchai N, Chu A, Clee C, Cowles S, Day PJR, Dibling T, Drouot N, Dunham I, Duprat S, East C, Edwards C, Fan JB, Fang N, Fizames C, Garrett C, Green L, Hadley D, Harris M, Harrison P, Brady S, Hicks A, Holloway E, Hui L, Hussain S, Louis-Dit-Sully C, Ma J, MacGilvery A, Mader C, Maratukulam A, Matise TC, McKusick KB, Morissette J, Mungall A, Muselet D, Nusbaum HC, Page DC, Peck A, Perkins S, Piercy M, Qin F, Quackenbush J, Ranby S, Reif T, Rozen S., Sanders C, She X, Silva J, Sionim DK, Soderlund C, Sun WL, Tabar P, Thangarajah T, Vega-Czarny N, Vollrath D, Voyticky S, Wilmer T, Wu

- X, Adams MD, Auffray C, Berry R, Brandon R, Dehejia A, Goodfellow PN, Houlgatte R, Hudson JR, Ide SE, Iorio KR, Lee WY, Seki N, Nagase T, Ishikawa K, Nomura N, Phillips C, Polymeropoulos MH, Sandusky M, Schmitt K, Sikela JM, Swanson K, Torres R, Venter JC, Walter NAR,
- Beckmann JS, Weissenbach J, Myers RM, Cox DR and James MR. A gene map of the human genome. *Science*,1996,274,540-546
4. Beckmann JS, Bushby KMD. Advances in the molecular genetics of the limb-girdle type of autosomal recessive progressive muscular dystrophy. *Curr Opin Neurol*,1996,9,389-93
 5. Beckmann, JS. Genetic studies and molecular structures: the dystrophin associated complex. *Hum Mol Genet*,1996,5,865-867
 6. Beckmann JS, Richard I, Broux O, Fougerousse F, Allamand V, Chiannikulchai N, Lim LE, Duclos F, Bourg N, Brenguier L, Pasturaud P, Quétier F, Roudaut C, Sunada Y, Meyer J, Dinçer P, Lefranc G, Merlini L, Topaloglu H, Tomé FM, Cohen D, Jackson CE, Campbell KP, Fardeau M. Identification of muscle-specific calpain and b-sarcoglycan genes in progressive autosomal recessive muscular dystrophies. *Neuromusc Disord*,1996,6,455-462
 7. Beckmann JS, Richard I, Broux O, Fougerousse F, Allamand V, Chiannikulchai N, Lim LE, Duclos F, Bourg N, Brenguier L, Pasturaud P, Quétier F, Roudaut C, Sunada Y, Meyer J, Dinçer P, Lefranc G, Merlini L, Topaloglu H, Tomé FM, Cohen D, Jackson CE, Campbell KP, Fardeau M. Identification of muscle specific calpain and b-sarcoglycan genes in progressive muscular dystrophies. *Cell, Pharm*,1996,sous presse
 7. Beckmann JS. The Réunion paradox and the digenic model. *Am J Hum Genet*, 1996,59,1400-1402
 8. Beckmann JS, Richard I, Broux O, Fougerousse F, Allamand V, Chiannikulchai N, Lim LE, Duclos F, Bourg N, Brenguier L, Pasturaud P, Quétier F, Roudaut C, Sunada Y, Meyer J, Dinçer P, Lefranc G, Merlini L, Topaloglu H, Tomé FM, Cohen D, Jackson CE, Campbell KP, Fardeau M. Identification of muscle-specific calpain and beta-sarcoglycan genes in progressive autosomal recessive muscular dystrophies. *Neuromuscul Disord* 1996,6,455-462
 9. Fardeau M, Eymard B, Mignard C, Tomé FM, Richard I, Beckmann JS. Chromosome 15-linked limb girdle muscular dystrophy: clinical phenotype. *Neuromusc Disord*,1996,6,447-45
 - Fardeau M, Hillaire D, Mignard C, Feingold N, Feingold J, Mignard D, de Ubeda B, Collin H, Tome FM, Richard I, Beckmann J. Juvenile limb-girdle muscular dystrophy: clinical, histopathological, and genetics data on small community living in the Reunion Island. *Brain*,1996,119,295-308
 10. Restagno G, Romero N, Richard I, Beckmann JS, Pagliano M, Ferrone M, Carbonara A,

- Merlini L. Prenatal diagnosis of Limb-girdle muscular dystrophy type 2A. *Neuromusc Disord*,1996, 6,173-176
11. Richard I, Beckmann JS. Molecular cloning of mouse canp3, the gene associated with limb-girdle muscular dystrophy 2A in human. *Mamm Genome*,1996,7,377-379
 12. Sorimachi H, Forsberg NE, Lee HJ, Joeng SY, Richard I, Beckmann JS, Ishiura S, Suzuki K. Highly conserved structure in the promoter region of the gene for muscle-specific calpain, p94. *Biol Chem*,1996,377,859-864
 13. The French FMF Consortium: Localization of the familial mediterranean fever gene (FMF) in a 250-kb interval in non-Ashkenazi Jewish founder haplotypes. *Am J Hum Genet*,1996,59,603-612
 14. Dürr A, Davoine CS, Paternotte C, von Fellenberg J, Cogilincean S, Coutinho P, Lamy C, Bourgeois S, Prud'homme JF, Penet C, Mas JL, Burgunder JM, Hazan J, Weissenbach J, Brice A, Fontaine B. Phenotype of autosomal dominant spastic paraplegia linked to chromosome 2. *Brain*,1996,119,1487-1496
 15. De Jonghe P, Krols L, Michalik A, Hazan J, Smeyers G, Löfgren A, Weissenbach J, Martin JJ, Van Broeckhoven C. Pure familial spastic paraplegia clinical and genetic analysis of nine belgian pedigrees. *Eur J Hum Genet*,1996, 4,260-266
 16. Parmentier L, Lakhdar H, Blanchet-Bardon C, Marchand S, Dubertret L, Weissenbach J. Mapping of a second locus for lamellar ichthyosis to chromosome 2q33-35. *Hum Mol Genet*,1996,5,555-559
 17. Dib C, Fauré S, Fizames C, Samson D, Drouot N, Vignal A, Millasseau P, Marc S, Hazan J, Seboun E, Lathrop M, Gyapay G, Morissette J, Weissenbach J. A comprehensive genetic map of the human genome based on 5,264 microsatellites. *Nature*,1996,380,152-154.
 18. Oksenberg JR, Seboun JE and Hauser SL. Genetics of demyelinating diseases. In : Brain Pathology : Pathogenesis of Demyelinating Diseases co-éditeurs: ML Cuzner et H Werkele,1996
 19. Haines JL, Ter-Minassian M, Bazyk A, Gusella JF, Kim DJ, Terwedow H, Pericak-Vance MA, Rimmler JB, Haynes CS, Roses AD, Lee A, Shaner B, Menold M, Seboun E, Fitoussi RP, Gartioux C, Reyes C, Ribierre F, Gyapay G, Weissenbach J, Hauser SL, Goodkin DE, Lincoln R, Usuku K, Oksenberg JR, et al. A complete genomic screen for multiple sclerosis underscores a role for the major histocompatibility complex. *Nat Genet*,1996,4,469-471
 20. Seboun, JE. Etude des facteurs génétiques d'une maladie à hérédité complexe la sclérose en plaques. *Ann Instit Pasteur*,,1996,1,37-41
 21. Seboun JE, Oksenberg J, and Hauser SL. The genetics of multiple sclerosis. In: *The*

Molecular and Genetic Basis of Neurological Disease, 1996. Co-éditeurs:

RN Rosenberg, SB Prusiner, S DiMauro RL, Barchi L, Kunkel M.

22. Seboun JE. Analysis of TeR genes at the genomic level. IN : The Human Antigen T Cell Receptor. Selected protocols and Applications

23. Clépet C, Dauwerse HJ, Desmaze C, van Ommen GJ, Weissenbach J, Morissette J. A 10-cM YACcontig spanning GLC1A, the primary open-angle glaucoma locus at 1 q23-q25. *Eur J Hum Genet*, 1996 4,250-259

24. Ginot, F, Bordelais I, Nguyen S, and Gyapay G. Correction of some genotyping errors in automated fluorescent microsatellite analysis by enzymatic removal of one base overhangs. *Nucleic Acids Res*, 1996,24,540-541

25. Mongelard F, Poras I, Usson Y, Batteux B, Robert-Nicoud M, Avner P, Vourc'h C. A mouse chromosome specific YAC probe collection for *in situ* hybridization. *Genomics*, 1996,38,432-434

Bérout C, Fournet JC, Jeanpierre C, Droz D, Bouvier R, Froger D, Chrétien Y, Maréchal JM, Weissenbach J, Junien C. Correlations of allelic imbalance of chromosome 14 with adverse prognostic parameters in 148 renal cell carcinomas. *Genes Chromosomes Cancer*, 1996,17,215-224

David G, Giunti P, Abbas N, Coullin P, Stevanin G, Horta W, Gemmill R, Weissenbach J, Wood N, Cunha S, Drabkin H, Harding AE, Agid Y, Brice A. The gene for autosomal dominant cerebellar ataxia type II is located in a 5-cM region in 3p12-p13: genetic and physical mapping of the SCA7 locus. *Am J Hum Genet*, 1996,59,1328-1336

Moisio AL, Sistonen P, Weissenbach J, de la Chapelle A, Peltomäki P. Age and origin of two common MLH1 mutations predisposing to hereditary colon cancer. *Am J Hum Genet*, 1996,59,1243-1251

Cox SA, Attwood J, Bryant SP, Bains R, Povey S, Rebello M, Kapsetaki M, Moschonas NK, Grzeschik KH, Otto M, Dixon M, Sudworth HE, Kooy RF, Wright A, Teague P, Terrenato L, Vergnaud G, Monfouilloux S, Weissenbach J, Alibert O, Dib C, Fauré S, Bakker E, Pearson NM, Spurr NK, et al. European Gene Mapping Project (EUROGEM): breakpoint panels for human chromosomes based on the CEPH reference families. Centre d'Etude du Polymorphisme Humain. *Ann Hum Genet*, 1996,60,447-486

Simmler MC, Cunningham DB, Clerc P, Vermat T, Caudron B, Cruaud C, Pawlak A, Szpirer C, Weissenbach J, Claverie JM, Avner P. A 94 kb genomic sequence 3' to the murine Xist gene reveals an AT rich region containing a new testis specific gene Tsx. *Hum Mol Genet*, 1996,11,1713-1726

- Weissenbach J. Landing on the genome. *Science*,1996,274,479
- Joutel A, Corpechot C, Ducros A, Vahedi K, Chabriat H, Mouton P, Alamowitch S, Domenga V, Cécillion M, Marechal E, Maciazek J, Vayssiere C, Cruaud C, Cabanis EA, Ruchoux MM, Weissenbach J, Bach JF, Bousser MG, Tournier-Lasserre E. Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature*,1996,383,707-710
- Marquet S, Abel L, Hillaire D, Dessein H, Kalil J, Feingold J, Weissenbach J, Dessein AJ. Genetic localization of a locus controlling the intensity of infection by *Schistosoma mansoni* on chromosome 5q31-q33. *Nat Genet*,1996,2,181-184
- Vicart P, Dupret JM, Hazan J, Li Z, Gyapay G, Krishnamoorthy R, Weissenbach J, Fardeau M, Paulin D. Human desmin gene : cDNA sequence, regional localization and exclusion of the locus in a familial desmin-related myopathy. *Hum Genet*,1996,98,422-429
- Endo K, Sasaki H, Wakisaka A, Tanaka H, Saito M, Igarashi S, Takiyama Y, Sanpei K, Iwabuchi K, Suzuki Y, Onari K, Suzuki T, Weissenbach J, Weber JL, Nomura Y, Segawa M, Nishizawa M, Tsuji S. Strong linkage disequilibrium and haplotype analysis in Japanese pedigrees with Machado-Joseph disease. *Am J Med Genet*.1996,67,437-444
- Rousseau F, Bonaventure J, Legeai-Mallet L, Schmidt H, Weissenbach J, Maroteaux P, Munnich A, Le Merrer M. Clinical and genetic heterogeneity of hypochondroplasia. *J Med Genet*,1996,33,749-752
- Labuda M, Labuda D, Korab-Laskowska M, Cole DE, Zietkiewicz E, Weissenbach J, Popowska E, Pronicka E, Root AW, Glorieux FH. Linkage disequilibrium analysis in young populations: pseudo-vitamin D-deficiency rickets and the founder effect in French Canadians. *Am J Hum Genet* 1996,59,633-643
- Barrat FJ, Auloge L, Pastural E, Lagelouse RD, Vilmer E, Cant AJ, Weissenbach J, Le Paslier D, Fischer A, de Saint Basile G. Genetic and physical mapping of the Chediak-Higashi syndrome on chromosome 1q42-43. *Am J Hum Genet*.1996 59,625-632
- Fontaine B, Nicole S, Topaloglu H, Ben Hamida C, Beighton P, Spaans F, Cantu JM, Bakouri S, Romero N, Ricker K, Barros-Nunez P, Ponsot G, Ben Hamida M, Weissenbach J, Hentati F, Lehmann-Horn F. Recessive Schwartz-Jampel syndrome (SJS): confirmation of linkage to chromosome 1p, evidence of genetic homogeneity and reduction of the SJS locus to a 3-cM interval. *Hum Genet*,1996,98,380-385
- Bray-Ward P, Bowlus C, Choi J, Paslier DL, Weissenbach J, Gruen JR. FISH-Mapped CEPH YACs spanning 0 to 46 cM on human chromosome 6. *Genomics*,1996,36,104-111
- McDowell G, Isogai T, Tanigami A, Hazelwood S, Ledbetter D, Polymeropoulos MH, Lichter-Konecki U, Konecki D, Town MM, Van't Hoff WV, Weissenbach J, Gahl WA. Fine

mapping of the cystinosis gene using an integrated genetic and physical map of a region within human chromosome band 17p13. *Biochem Mol Med*,1996,58,135-141

Gschwend M, Levrán O, Kruglyak L, Ranade K, Verlander PC, Shen S, Faure S, Weissenbach J, Altay C, Lander ES, Auerbach AD, Botstein D. A locus for Fanconi anemia on 16q determined by homozygosity mapping. *Am J Hum Genet*, 1996,59,377-384

Gelb BD, Spencer E, Obad S, Edelson GJ, Faure S, Weissenbach J, Desnick RJ. Pycnodysostosis: refined linkage and radiation hybrid analyses reduce the critical region to 2 cM at 1q21 and map two candidate genes. *Hum Genet*,1996,98,141-144

Chaib H, Place C, Salem N, Dodé C, Chardenoux S, Weissenbach J, el Zir E, Loiselet J, Petit C. Mapping of DFNB12, a gene for a non-syndromal autosomal recessive deafness, to chromosome 10q21-22. *Hum Mol Genet*,1996,5,1061-1064

Néri C, Albanèse V, Lebre AS, Holbert S, Saada C, Bougueleret L, Meier-Ewert S, Le Gall I, Millasseau P, Bui H, Giudicelli C, Massart C, Guillou S, Gervy P, Poullier E, Rigault P, Weissenbach J, Lennon G, Chumakov I, Dausset J, Lehrach H, Cohen D, Cann HM. Survey of CAG/CTG repeats in human cDNAs representing new genes: candidates for inherited neurological disorders. *Hum Mol Genet*,1996,5,1001-1009

Igarashi S, Takiyama Y, Cancel G, Rogaeva EA, Sasaki H, Wakisaka A, Zhou YX, Takano H, Endo K, Sanpei K, Oyake M, Tanaka H, Stevanin G, Abbas N, Dürr A, Rogaev EI, Sherrington R, Tsuda T, Ikeda M, Cassa E, Nishizawa M, Benomar A, Julien J, Weissenbach J, Wang GX, Agid Y, St George-Hyslop PH, Brice A, Tsuji S. The gene for the Ellis-van Creveld syndrome is located on chromosome 4p16. *Genomics*,1996,35,1-5

Weissenbach J, Bentolila S. Integrating maps requires integrated data. *Nat Biotechnol*,1996,14,678

1997

Dinçer P, Leturcq F, Richard I, Piccolo F, Yalnizoglu D, de Toma C, Akçören Z, Broux O, Deburgrave N, Brenguier L, Roudaut C, Urtizbera JA, Jung D, Tan E, Jeanpierre M, Campbell KP, Kaplan JC, Beckmann JS, Topaloglu H. A biochemical, genetic, and clinical survey of autosomal recessive limb girdle muscular dystrophies in Turkey. *Ann Neurol*,1997 42,222-229

Topaloğlu H, Dinçer P, Richard I, Akçören Z, Alehan D, Ozme S, Çağlar M, Karaduman A, Urtizbera JA, Beckmann JS. Calpain-3 deficiency causes a mild muscular dystrophy in childhood. *Neuropediatrics*,1997,28,212-216

Richard I, Brenguier L, Dinçer P, Roudaut C, Bady B, Burgunder JM, Chemaly R, Garcia

CA, Halaby G, Jackson CE, Kurnit DM, Lefranc G, Legum C, Loiselet J, Merlini L, Nivelon-Chevallier A, Ollagnon-Roman E, Restagno G, Topaloglu H, Beckmann JS. Multiple independent molecular etiology for limb-girdle muscular dystrophy type 2A patients from various geographical origins. *Am J Hum Genet*,1997,60,1128-1138

Sabile A, Poras I, Cherif D, Goodfellow P, Avner P. Isolation of monochromosomal hybrids for mouse chromosomes 3, 6, 10, 12, 14 and 18. *Mamm Genome*,1997,8,81-85.

et 1998 A compléter

1999

1. Anderson LVB, Davison K, Moss JA, Young C, Cullen MJ, Walsh J, Johnson MA, Bashir R, Britton S, Keers S, Argov Z, Mahjneh I, Fougerousse F, Beckmann JS, Bushby KMD. Dysferlin is a plasma membrane protein and is expressed early in human development.

Hum Mol Genet,1999,8,855-861

2. Baghdiguian S, Martin M, Richard I, Pons F, Astier C, Bourg N, Hay RT, Chemaly R, Halaby G, Loiselet J, Anderson LV, Lopez de Munain A, Fardeau M, Mangeat P, Beckmann JS, Lefranc G. Calpain 3 deficiency is associated with myonuclear apoptosis and profound perturbation of the IkappaB alpha/NF-kappaB pathway in limb-girdle muscular dystrophy type 2A. *Nat Med*,1999,5,503-511

3. Barbieri AM, Lupo G, Bulfone A, Andreazzoli M, Mariani M, Fougerousse F, Consalez GG, Borsani G, Beckmann JS, Barsacchi G, Ballabio A, Banfi S. A homeobox gene, *vax2*, controls the patterning of the eye dorsoventral axis. *Proc Natl Acad Sci USA*,1999,96,10729-10734

4. Baulac S, Gourfinkel-An I, Picard F, Rosenberg-Bourgin M, Prud'homme JF, Baulac M, Brice A, LeGuern E. A second locus for familial generalized epilepsy with febrile seizures plus maps to chromosome 2q21-q33. *Am J Hum Genet*,1999, 65,1078-1085

5. Coutinho P, Barros J, Zemmouri R, Guimaraes J, Alves C, Choro R, Lourenço E, Ribeiro P, Loureiro JL, Santos N, Hamri A, Patemotte C, Hazan J, Silva MC, Prud'homme J-F, Grid D. Clinical heterogeneity of autosomal recessive spastic paraplegias. *Arch Neurol*,1999,56,943-949

6. Danos O. Vectorologie : orientations et progrès récents. *Med Sci (Paris)*, 1999,15,663-667
7. Davis JL, Gross PR, Danos O. Translational control of gene expression using retroviral vectors with iron response elements. *Method Enzymol*, 1999, 306,225-241
8. Donahue BA, McArthur JG, Spratt KS, Boh! D, Lagarde C, Sanchez L, Kaspar BK, Sloan BA, Lee YL, Danos O, Snyder RO. Selective uptake and sustained expression of AAV vectors following subcutaneous delivery. *J Gene Med*, 1999,1,31-42
9. Federici C, Eshdat Y, Richard I, Bertin B, Guillaume JL, Hattab M, Beckmann JS, Strosberg AD, Camoin L. Purification and identification of two putative autolytic sites in human calpain 3 expressed in heterologous systems. *Appl Biochem Biotechnol*, 1999,363,237-245
10. Fougerousse F, Vekemans M. Expressive genomics. Human gene expression mapping (HUGO ESF), Paris, France, 21-22 December 1998. *Trends Genet*, 1999,15,137
11. Garcia L, Peltékian E, Pastoret C, Israeli D, Annande N, Parrish E. Computerised dystrophie muscle simulator: Prospecting potential therapeutic strategies for muscle dystrophies using a virtual experimental model. *J Gene Med*, 1999,1,43-55
12. Hazan J, Davoine CS, Mavel D, Fonknechten N, Paternotte C, Fizames C, Cruaud C, Samson D, Muselet D, Vega-Czarny N, Brice A, Gyapay G, Heilig R, Fontaine B, Weissenbach J. A fine integrated map of the SPG4 locus excludes an expanded CAG repeat in chromosome 2p-linked autosomal dominant spastic paraplegia. *Genomics*, 1999,60,1-11
13. Hazan J, Fonknechten N, Mavel D, Paternotte C, Samson D, Artiguenave F, Davoine CS, Cruaud C, Dürr A, Wincker P, Brottier P, Cattolico L, Barbe V, Burgunder JM, Prud'homme J-F, Brice A, Fontaine B, Heilig R, Weissenbach J. Spastin, a new AAA protein, is altered in the most frequent form of autosomal dominant spastic paraplegia. *Nat Genet*, 1999,23,296-303
14. Herasse M, Baghdiguan S, Fougerousse F, Martin M, Stockholm D, Beckmann JS, Lefranc G, Richard I. Vers une meilleure compréhension de la fonction de la calpaine 3 et de son implication dans la dystrophie musculaire des ceintures type 2A. *Med Sci (Paris)*, 1999,15,1428-1434
15. Herasse M, Ono Y, Fougerousse F, Kimura El, Stockholm D, Beley C, Montarras D, Pinset C, Sorimachi H, Suzuki K, Beckmann JS, Richard L Expression and functional characteristics of calpain 3 isoforms generated through tissue-specific transcriptional and post-transcriptional events. *Mol Cell Biol*, 1999,19,4047-4055
16. Jabre P, Mezzina M, Megarbane A. Cockayne syndrome in Lebanon. [Description of 3 cases and review of the literature]. *J Med Liban*, 1999,47,144-147
17. Kichler A, Behr JP, Erbacher P. Polyethylenimines: a family of potent polymers for

- nucleic acid delivery. In: Huang LH, M.C.; Wagner, E, ed. Non-viral vectors for gene therapy. San Diego: Academic Press, 191-206, (1999).
18. Kichler A, Freulon I, Boutin V, Mayer R, Monsigny M, Midoux P. GlycofectionTM in the presence of anionic fusogenic peptides: a study of the parameters affecting the peptidemediated enhancement of the transfection efficiency. *J Gene Med*, 1999, 1, 134-143
 19. Le Bec C, Allo V, Danos O. In vitro selection of RNA for drug-dependent regulation of gene expression. *Nucleic Acids Sympos Series*, 1999, 41, 215-216
 20. Lescaudron L, Peltékian E, Fontaine-Pérus J, Paulin D, Zampieri M, Garcia L, Parrish E. B100d borne macrophages are essential for the triggering of muscle regeneration following muscle transplant. *Neuromuscul Disord*, 1999, 9, 72-80
 21. Merten OW. Cell detachment. In: Spier RE, ed. The Encyclopedia of cell technology. New-York: John Wiley & Sons, 351-365, (1999).
 22. Merten OW. Safety issues of animal products used in serum-free media. *Dev Biol Stand*, 1999, 99, 167-180
 23. Merten OW, Kallel H, Manuguerra JC, Tardy-Panit M, Crainic R, Delpeyroux F, Van der Werf S, Perrin P. The new medium MDSS2N, free of any animal protein supports cell growth and production of various viruses. *Cytotech*, 1999, 30, 191-201
 24. Merten OW, Manuguerra JC, Hannoun C, Van der Werf S. Production of influenza virus in serum-free mammalian cell cultures. *Dev Biol Stand*, 1999, 98, 23-37
 25. Parmentier L, Clepet C, Boughdene-Starnbouli O, Lakhdar H, Blanchet-Bardon C, Dubertret L, Wunderle E, Pulcini F, Fizames C, Weissenbach J. Lamellar ichthyosis: further narrowing, physical and expression mapping of the chromosome 2 candidate locus. *Eur J Hum Genet*, 1999, 7, 77-87
 26. Parrish E, Peltékian E, Dickson G, Epstein AL, Garcia L. Cell engineering for muscle gene therapy: Extemporaneous production of retroviral vector packaging macrophages using defective herpes simplex virus type 1 vectors harbouring gag, pol, env genes. *Cytotech*, 1999, 30, 173-180
 27. Poza JJ, Saenz A, Martinez-Gil A, Cheron N, Cobo AM, Urtasun M, Marti-Masso JF, Grid D, Beckmann JS, Prud'homme J-F, Lopez de Munain A Autosomal dominant lateral temporal epilepsy: Clinical and genetic study of a large basque pedigree linked to chromosome 10q. *Ann Neurol*, 1999, 45, 182-188
 28. Richard I, Beckmann JS, Fardeau M. Calpain 3 (p94) in limb-girdle muscular dystrophy type 2A. In: Wang KKW, Yuen PW, eds. Calpain: Pharmacology and toxicology of calcium-dependent protease. Philadelphia: Taylor & Francis Inc., 369-390, (1999).

29. Richard J, Bourg N, Marchand S, Alibert O, Eymard B, Van der Kooi A, Jackson CE, Garcia C, Burgunder JM, Legum C, De Visser M, Fardeau M, Beckmann JS. A diagnostic fluorescent marker kit for six limb-girdle muscular dystrophies. *Neuromuscul Disord*, 1999,9,555-563
30. Richard J, Roudaut C, Saenz A, Pogue R, Grimbergen JEMA, Beley C, Cobo AM, De Diego C, Eymard B, Gallano P, Ginjaar RB, Lasa A, Pollitt C, Topaloglu H, De Visser M, Van der Kooi A, Bushby K, Bakker E, Lopez de Munain A, Fardeau M, Beckmann JS. Calpainopathy: A survey of mutations and polymorphisms. *Am J Hum Genet*, 1999,64,1524-1540
31. Saenz A, Galan J, Caloustian C, Lorenzo F, Marquez C, Rodriguez N, Jimenez MD, Poza JJ, Cobo AM, Grid D, Prud'homme J-F, Lopez de Munain A. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy in a spanish family with a Ser252Phe mutation in the CHRNA4 gene. *Arch Neurol*, 1999,56,1004-1009
32. Schmeider H, Adebakin S, Themis M, Cook T, Douar AM, Pavirani A, Coutelle C. Therapeutic plasma concentrations of human factor IX in mice after gene delivery into the amniotic cavity: a model for the prenatal treatment of haemophilia B. *J Gene Med*, 1999,1,424-432
33. Stockholm D, Barbaud C, Marchand S, Ammarguella F, Barritault D, Richard I, Beckmann JS, Martelly J. Studies on calpain expression during differentiation of rat satellite cells in primary cultures in the presence of heparin or a mimic compound. *Exp Cell Res*, 1999,252,392-400
34. Towers GJ, Stockholm D, Labrousse-Najburg V, Carlier F, Danos O, Pagès JC. One step screening of retroviral producer clones by real time quantitative PCR. *J Gene Med*, 1999,1,352-359
35. Vincent-Lacaze N. Thérapie génique des dystrophies musculaires. *Ann Inst Pasteur*, 1999,10,327-338
36. Vincent-Lacaze N, Snyder RO, Gluzman R, Boh! D, Lagarde C, Danos O. Structure of adeno-associated virus vector DNA following transduction of the skeletal muscle. *J Virol*, 1999,73,1949-1955

2000

37. Argov Z, Sadeh M, Mazor K, Soffer D, Kahana E, Eisenberg J, Mitrani-Rosenbaum S, Richard J, Beckmann JS, Keers S, Bashir R, Bushby K, Rosenmann H. Muscular dystrophy due to dysferline deficiency in Libyan Jews: Clinical and genetic features. *Brain*, 2000,123,

1229-1237

38. Barrera P, Balsa A, Alves H, Westhovens R, Maenaut K, Coméris F, Fritz P, Bardin T, De Almeida G, Lopes-Vaz A, Pascual Salcedo D, De La Concha EG, Radstake TRDJ, Van Den Putte LBA, Migliorini P, Prud'homme JF, Charron D, Spyropoulou M, Mendes A, Spaepen M, Martinez M, Lepage V, Stravopoulos C. Noninherited maternal antigens do not play a role in rheumatoid arthritis susceptibility in Europe. *Arthritis Rheum*,2000,43,758-764
39. Bouadjar B, Benmazouzia S, Prud'homme J-F, Cure S, Fischer J. Mal de Melada: Clinical and genetic studies of three large consanguineous Algerian families. *Arch Dermatol*,2000,136,1247-1252
40. Centner T, Fougerousse F, Freiburg A, Witt C, Beckmann JS, Granzier H, Trombitas K, Gregorio CC, Labeit S. Molecular tools for the study of titin's differential expression. *Adv Exp Med Biol*,2000 481,35-52
41. Cottard V, Mulleman D, Bouille P, Mezzina M, Boissier MC, Bessis N. Adeno-associated virus-mediated delivery of IL-4 prevents collagen-induced arthritis. *Gene Ther*,2000,7,1930-1939
42. Danos O. [Gene transfer]. *Bull Acad Natl Med*,2000,184,1169-1177; discussion 1177-1179
43. Danos O. Les thérapies géniques: espoirs et réalités. In: Michaud Y, ed. Qu'est-ce que l'humain? Vol. 2. Paris: Editions Odile Jacob, 454-461, (2000).
44. Dincer P, Akcoren Z, Demir E, Richard I, Sancak O, Kale G, Ozme S, Karaduman A, Tan E, Urtizbera JA, Beckmann JS, Topaloglu H. A cross section of autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophies in 38 families. *J Med Genet*,2000,37,361-367
45. Douar AM. Adeno-associated virus: A promising tool for gene delivery. In: Al-Rubeai M, ed. Cell engineering. Vol. 2. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 155-181, (2000).
46. Drittanti L, Rivet C, Manceau P, Danos O, Vega M. High throughput production, screening and analysis of adeno-associated viral vectors. *Gene Ther*,2000,7,924-929
47. Eymard B, Laforet P, Tomé FMS, Collin H, Leroy JP, Hauw n, Richard I, Beckmann JS, Fardeau M. Myopathie distale de type Miyoshi: sémiologie particulière et fréquence. *Rev Neurol (Paris)*,2000,156,161-168
48. Firat H, Favier R, Adam M, Leyenger G, Landman P, Cayre Y, Douay L. Myeloid-antigen expression On childhood acute leukemia cells. Discrepancies using different monoclonal antibody clones. *Leukemia & Lymphoma*,2000,27,362-370
49. Fischer J, Faure A, Bouadjar B, Blanchet-Bardon C, Karaduman A, Thomas I, Emre S, Cure S, Ozgüc M, Weissenbach J, Prud'homme J-F. Two new loci for autosomal recessive

- ichthyosis on Chromosomes 3p21 and 19p12-q12 and evidence for further genetic heterogeneity. *Am J Hum Genet*,2000,66,904-913
50. Fonknechten N, Maye! D, Byrne P, Davoine CS, Cruaud C, Boentsch D, Samson D, Coutinho P, Hutchinson M, McMonagle P, Burgunder JM, Tartaglione A, Heinzlef O, Feki I, Deufel T, Parfrey N, Brice A, Fontaine B, Prud'homme JF, Weissenbach J, Dürr A, Hazan J. Spectrum of SPG4 mutations in autosomal dominant spastic paraplegia. *Hum Mol Genet*,2000, 9,637-644
51. Fougrousse F, Anderson LVB, Delezoide AL, Suel L, Durand M, Beckmann JS. Calpain3 expression during human cardiogenesis. *Neur Disord*,2000,10,251-256
52. Fougrousse F, Bullen P, Herasse M, Lindsay S, Richard I, Wilson D, Sue! L, Durand M, Robson S, Abitbol M, Beckmann JS, Strachan T. Human-mouse differences in the embryonic expression patterns of developmental control genes and disease genes. *Hum Mol Genet*,2000,9,165-173
53. Freiburg A, Trombitas K, Hell W, Cazorla O, Fougrousse F, Centner T, Kolmerer B, Witt C, Beckmann JS, Gregorio CC, Granzier H, Labeit S. Series of exon-skipping events in the elastic spring region of titin as the structural basis for myofibrillar elastic diversity. *Circulation Res*,2000,86,1114-1121
54. Heard JM, Danos O, Peschanski M. Réflexions sur l'avenir de la thérapie génique. *Med Sci (Paris)*,2000,15,1305-1309
55. Kichler A, Frisch B, Lima-de-Sonza D, Schuber F. Receptor-mediated gene delivery with non-viral DNA carriers. *J Liposome Res*,2000,10,443-460
56. Kichler A, Pagès JC, Leborgne C, Druillennec S, Lenoir C, Coulaud D, Delain E, Le Cam E, Roques B, Danos O. Efficient DNA transfection mediated by the C-terminal domain of human immunodeficiency virus type 1 viral protein R. *J Virol*,2000,74,5424-5431
57. Kremer EJ, Boutin S, Chillon M, Danos O. Canine adenovirus vectors: an alternative for adenovirus-mediated gene transfer. *J Virol*, 74 (1): 505-12., (2000).
58. Ma H, Shih M, Fukiage C, Azuma M, Duncan MK, Reed NA, Richard I, Beckmann JS, Shearer TR. Influence of specific regions in Lp82 calpain on protein stability, activity, and localization within lens. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 41 (13): 4232-9., (2000).
59. Masciovecchio V, Gabbarini J, Vega M, Drittanti L. The interactivity between the CFTR gene and cystic fibrosis would be limited to the initial phase of the disease. *Genetics in Medicine*, 2: 124-130, (2000).
60. Merten OW. Constructive improvement of the ultrasonic separation device ADI 1015. *Cytotech*,2000,34,175-179

61. Merten OW. Safety for vaccine(e)s. *Cytotech*,2000,34,181-183
62. Minev B, Hipp J, Firat H, Schmidt ID, Langlade-Demoyen P, Zanetti M. Cytotoxic T cell immunity against telomerase reverse transcriptase in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000,97,4796-4801
63. Perdiz D, Grof P, Mezzina M, Nikaido O, Moustacchi E, Sage E. Distribution and repair of bipyrimidine photoproducts in solar UV -irradiated mammalian cells. *J Biol Chem*,2000,275,26732-26742
64. Richard I, Beckmann JS. Molecular diagnosis of calpainopathies: methods used for detection of mutations in the CAPN3 gene implicated in limb-girdle muscular dystrophy type 2A. In: Anderson LVB, Bushby KMD, eds. *Muscular dystrophy: Methods and protocols*. Vol. 43. Totowa, USA: Humana Press, 273-288, (2000).
65. Richard I, Roudaut C, Marchand S, Baghdiguian S, Herasse M, Stockhohu D, Ono Y, Suel L, Bourg N, Sorimachi H, Lefranc G, Fardeau M, Sebille A, Beckmann JS. Loss of calpain 3 proteolytic activity leads to muscular dystrophy and to apoptosis-associated Ikappa Balpha/nuclear factor kappaB pathway perturbation in mice. *J Cell Biol*,2000,151,1583-1590
66. Sander T, Schulz H, Saar K, Gennaro E, Riggio MC, Bianchi A, Zara F, Luna D, Bulteau C, Kaminska A, Ville D, Cieuta C, Picard F, Prud'homme JF, Bate L, Sundquist A, Gardiner RM, Janssen GAMAJ, De Haan GJ, Kasteleijn-Nolst-Trenité DGA, Bader A, Lindhout D, Riess O, Wienker TF, Janz D, Reis A. Genome search for susceptibility loci of common idiopathic generalised epilepsies. *Hum Mol Genet*,2000,9,1465-1472
67. Schuber F, Kichler A, De Souza DL, Frisch B. Ligand-mediated gene delivery. In: Gregoriadis G, McCormack B, eds. *Targeting of Drugs*. Vol. 323. Amsterdam: IOS Press, 210-225, (2000).
68. Soudais C, Boutin S, Hong SS, Chillon M, Danos O, Bergelson JM, Boulanger P, Kremer El Canine adenovirus type 2 attachment and internalization: CAR, alternative receptors and an RGD-independent pathway. *J Virol*, 74: 10639-10649, (2000).
69. Towers G, Bock M, Martin S, Takeuchi Y, Stoye JP, Danos O. A conserved mechanism of retroviruses restriction in mammals. *Proc Natl Acad Sci USA*,2000,97,12295-12299
70. Yao M, Fouillard L, Lemoine FM, Bouchet S, Firat H, Andreu G, Gorin NC, Douay L, Lopez M. Ex vivo expansion of CD34-positive peripheral blood progenitor cells from patients with non-Hodgkin's lymphoma: no evidence of concomitant expansion of contaminating BcU/JH-positive lymphoma cells. *Bone Marrow Transplant*,2000,26,497-503

2001

71. Aoki M, Liu J, Richard I, Bashir R, Britton S, Keers SM, Oeltjen J, Brown HE, Marchand S, Bourg N, Beley C, McKenna-Yasek D, Arahata K, Bohlega S, Cupler E, Illa I, Majneh I, Barohu RJ, Urtizbera JA, Fardeau M, Amato A, Angelini C, Bushby K, Beckmann JS, Brown RH, Jr. Genomic organization of the dysferlin gene and novel mutations in Miyoshi myopathy. *Neurology*,2001,57,271-278
72. Baghdiguan S, Richard J, Martin M, Coopman P, Beckmann JS, Mangeat P, Lefranc G. Pathophysiology of limb girdle muscular dystrophy type 2A: hypothesis and new insights into the IkappaBalpha/NF-kappaB survival pathway in skeletal muscle. *J Mol Med*,2001,79,254-261
73. Balsa A, Barrera P, Westhovens R, Alves H, Maenaut K, Pascual-Salcedo D, Cornelis F, Bardin T, Riente L, Radstake TRDJ, De Almeida G, Lepage V, Stravopoulos C, Spaepen M, Lopes-Vaz A, Charron D, Martinez M, Prud'homme JF, Migliorini P, Fritz P. Clinical and immunogenetic characteristics of European multicase rheumatoid arthritis families. *Ann Rheum Dis*,2001,60,573-576
74. Barrera P, Balsa A, Alves H, Westhovens R, Maenaut K, Cornelis F, Fritz P, Bardin T, CeuMaia M, Lopes-Vaz A, Pascual Salcedo D, de la Concha E, Radstake T, van de Putte LB, Migliorini P, Prud'homme JF, Charron D, Spyropoulou M, Mendes A, Spaepen M, Martinez M, Stavropoulos C. Noninherited maternal antigens do not increase the susceptibility for familial rheumatoid arthritis. European Consortium on Rheumatoid Arthritis Families (ECRAF). *J Rheumatol*,2001,28,968-974
75. Barrera P, Faure S, Prud'homme JF, Balsa A, Migliorini P, Chimenti D, Radstake TR, van de Putte LB, Pascual-Salcedo D, Westhovens R, Maenaut K, Alves H, Lopes-Vaz A, Stravopoulos C, Spyropoulou M, Fritz P, Bardin T, Charron D, Lepage V, Alibert, Martinez M, Cornelis F. European genetic study on rheumatoid arthritis: is there a linkage of the interleukin-1 (IL-1), IL-10 or IL-4 genes to RA? *Clin Exp Rheumatol*,2001,19,709-714
76. Baulac S, Huberfeld G, Gourfinkel-An J, Mitropoulou G, Beranger A, Prud'homme JF, Baulac M, Brice A, Bruzzone R, LeGuern E. First genetic evidence of GABA_A receptor dysfunction in epilepsy: A mutation in the gamma2-subunit gene. *Nat Genet*,2001,28,46-48
77. Baulac S, Pieard F, Herman A, Feingold J, Genin E, Hirsch E, Prud'homme JF, Baulac M, Brice A, LeGuern E. Evidence for a digenic inheritance in a family with both febrile convulsions and temporal lobe epilepsy implicating chromosomes 18qter and 1q25-q31. *Ann Neurol*,2001,49,786-792
78. Ben-Arieh SV, Zimmerman B, Smorodinsky NI, Yaacubovicz M, Schechter C, Bacik J,

- Gibbs J, Bennink JR, Yewdell JW, Coligan JE, Firat H, Lemonnier F, Ehrlich R. Human cytomegalovirus protein US2 interferes with the expression of human HFE, a nonclassical class 1 major histocompatibility complex molecule that regulates iron homeostasis. *J Virol*,2001,75,10557-10562
79. Brockington M, Yuva Y, Prandini P, Brown SC, Torelli S, Benson MA, Herrmann R, L.V.A, Bashir R, Burgunder JM, Fallet S, Romero N, Fardeau M, Straub V, Storey G, Pollitt C, Richard J, Sewry CA, Bushby K, Voit T, Blake DJ, Muntoni F. Mutations in the fukutin related protein gene (FKRP) identify limb girdle muscular dystrophy 21 as a milder allelic variant of congenital muscular dystrophy MDC1C. *Hum Mol Genet*,2001,25,2851-2859
80. Chillon M, Kremer EJ. Trafficking and propagation of canine adenovirus vectors lacking a known integrin-interacting motif. *Hum Gene Ther*,2001,12,1815-1823
81. Coutelle C, Thernis M, Schneider H, Kieserud T, Cook T, Douar AM, Hanson M, Pavirani A, Rodeck C. Fetal somatic gene therapy - A preventive approach to the treatment of genetic disease. Stem cells from cord blood, in utero stem cell development, and transplantation-inclusive genetherapy. Vol. 33. Berlin: Springer, 99-114, (2001).
82. Douar AM, Danos O. Transfert de gène au moyen de vecteurs adéno-associés. In: Cohen-Haguénauer O, ed. *Thérapie Génique*. Paris: Editions Tech & Doc, Editions Médicales Internationales, 145-154, (2001).
83. Douar AM, Poulard K, Stockholm D, Danos O. Intracellular trafficking of adenoassociated virus vectors: Routing to the late endosomal compartment and proteasome degradation. *J Virol*,2001,75,1824-1833
84. Drittanti L, Jenny C, Poulard K, Samba A, Manceau P, Soria N, Vincent N, Danos O, Vega M. Optimised helper virus-free production of high-quality adeno-associated virus vectors. *J Gene Med*,2001,3,59-71
85. Duyckaerts C, Joly B, Sazdovitch V, Hauw JJ, Di Donato JH. Associations of patients and tissue banks. *Bull Acad Natl Med*,2001,85,857-866
86. Firat H, Favier R, Adam M, Leverger G, Landman-Parker J, Cayre Y, Douay L. Determination of myeloid antigen expression on childhood acute lymphoblastic leukaemia cells: discrepancies using different monoclonal antibody clones. *Leuk Lymphome*,2001,42,675-682
87. Firat H, Tourdot S, Ureta-Vidal A, Scardino A, Suhrbier A., Buseyne F, Riviere Y, Danos O, Michel ML, Kosmatopoulos K, Lemonnier FA. Design of a polyepitope construct for the induction ofHLA-A0201-restricted HIV 1-specific CTL responses using HLA-A*0201 transgenic, *H-2* class 1 KO mice. *Eur J Immunol*,2001,31,3064-3074

88. Fischer J, Bouadjar B, Heilig R, Huber M, Lefevre C, Jobard F, Macari F, Bakija-Konsuo A, Ait-Belkacem F, Weissenbach J, Lathrop M, Hohl D, Prud'homme JF. Mutations in the gene encoding SLURP-1 in Mal de Meleda. *Hum Mol Genet*,2001,10,875-880
89. Fougerousse F, Edom-Vovard F, Merku10va T, Ott MO, Durand M, Butler-Browne G, Keller A. The muscle-specific enolase is an early marker of human myogenesis. *J Muscle Res Cell Motil*,2001,22,535-544
90. Gücüyener K, Özgül K, Patemotte C, Erdern H, Prud'homme JF, Özgüc M, Topaloglu H. Autosomal recessive spastic ataxia of Charlevoix-Saguenay in two unrelated Turkish families. *Neuropediatrics*,2001,32,142-146
91. Haravuori H, Vihola A, Straub V, Auranen M, Richard I, Marchand S, Voit T, Labeit S, Somer H, Peltonen L, Beckmann JS, Udd B. Secondary calpain 3 deficiency in 2q-linked muscular dystrophy: Titin is the candidate gene. *Neurology*,2001,56,869-877
92. Jooss K, Gjata B, Danos O, Von Boehmer H, Sarukhan A. Regulatory function of in vivo anergized CD4+ T cells. *Proc Natl Acad Sei USA*,2001,98,8738-8743
93. Kichler A, Leborgne C, Coeytaux E, Danos O. Polyethylenimine-mediated gene delivery: a mechanistic study. *J Gene Med*, 3: 135-144, (2001).
94. Lefèvre C, Blanchet-Bardon C, Jobard F, Bouadjar B, Stalder JF, Cure S, Hoffmann A, Prud'homme JF, Fischer J. Novel point mutations, deletions, and polymorphisms in the cathepsin C gene in nine families from Europe and North Africa with Papillon-Lefèvre syndrome. *J Invest Dermatol*,2001,117,1657-1661
95. Lefèvre C, Jobard F, Caux F, Bouadjar B, Karadurnan A, Heilig R, Lakhdar H, Wollenberg A, Verret JL, Weissenbach J, Özgüc M, Lathrop M, Prud'homme JF, Fischer J. Mutations in CGI-58, the gene encoding a new protein of the EsteraseLipase/Thioesterase subfamily, in Chanarin-Dorfman syndrome. *Am J Hum Genet*,2001,69,1002-1012
96. Martinez-Arca S, Coco S, Mainguy G, Schenk U, Alberts P, Bouille P, Mezzina M, Prochiantz A, Matteoli M, Louvard D, Galli T. A common exocytotic mechanism mediates axonal and dendritic outgrowth. *J Neurosci*,2001,21,3830-38381
97. Merten OW, Cruz PE, Rochette C, Geny-Fiamma C, Bouquet C, Gonçalves D, Danos O, Carrondo MIT. Comparison of different bioreactor systems for the production of high titer retroviral vectors. *Biotechnol Prog*,2001,17,326-335
98. Merten OW, Landric L, Danos O. Influence of the metabolic status of packaging cells on retroviral vector production. In: Merten OWM D, Lang C, Larsson G, Neubauer P, Porro D, Postma P, Teixeira de Mattos J, Cole J.A eds. Recombinant protein production with prokaryotic and eukaryotic cells : a comparative view on host physiology: Kluwer

Academic Publishers, 303-318, (2001).

99. Mologni L, Salmikangas P, Fougerousse F, Beckmann JS, Carpén O. Developmental expression of myotilin, a gene mutated in limb-girdle muscular dystrophy type 1A. *Mech Dev*,2001,103,121-125
100. Moore T, Hecquet S, McLeIlann A, Ville D, Grid D, Picard F, Moulard B, Asherson P, Makoff AJ, McCormick D, Nashef L, Froguel P, Arzimanoglou A, LeGuem E, Bailleul B. Polymorphism analysis of *JRKJH8*, the human homologue of mouse jerky, and description of a rare mutation in a case of CAE evolving to JME. *Epilepsy Res*,2001,46,157-167
101. Nabbout R. A risk-benefit assessment of treatments for infantile spasms. *Drug Saf*,2001,24,813-828
102. Pizzato M, Merten OW, Blair ED, Takeuchi Y. Development of a suspension packaging cell line for production of high titre, serum-resistant murine leukemia virus vectors. *Gene Ther*,2001,8,737-745
103. Samakoglu S, Fattori E, Lamartina S, Touiatti C, Stockhohn D, Heard JM, Bohl D. BetaMinor-globin messenger RNA accumulation in reticulocytes governs improved erythropoiesis in beta-thalassemic mice after erythropoietin complementary DNA electrotransfer in muscles. *Blood*,2001,97: 2213-2220
104. Sarukhan A, Camugli S, Gjata B, Von Boehmer H, Danos O, Jooss K. Successful interference with cellular immune responses to immunogenic proteins encoded by recombinant viral vectors. *J Virol*,2001,75,269-277
105. Sarukhan A, Soudais C, Danos O, Jooss K. Factors influencing cross-presentation of nonself antigens expressed from recombinant adeno-associated virus vectors. *J Gene Med*,2001,3,260-270
106. Scardino A, Alves P, Gross DA, Tourdot S, Graff-Dubois S, Angevin E, Firat H, Chouaib S, Lemonnier F, Nadler LM, Cardoso AA, Kosmatopoulos K. Identification of HER-2/neu immunogenic epitopes presented by renal cell carcinoma and other human epithelial tumors. *Eur J Immunol*,2001,31,3261-3270
107. Soudais C, Boutin S, Kremer EJ. Characterization of cis-acting sequences involved in canine adenovirus packaging. *Mol Ther*, 3: 631-640, (2001).
108. Soudais C, Laplace-Builhe C, Kissa K, Kremer EJ. Preferential transduction of neurons by canine adenovirus vectors and their efficient retrograde transport in vivo. *Faseb J*,2001,15,2283-2285
109. Spirito F, Meneguzzi G, Danos O, Mezzina M. Cutaneous gene transfer and therapy: the

present and the future. *J Gene Med*,2001,3,21-31

110. Stockholm D, Herasse M, Marchand S, Praud C, Roudaut C, Richard I, Sebille A, Beckmann JS. Calpain 3 mRNA expression in mice after denervation and during muscle regeneration. *Am J Physiol Cell Physiol*,2001,280,1561-1569

111. Talim B, Ognibene A, Mattioli E, Richard I, Anderson LV, Merliui L. Normal calpain expression in genetically confirmed limb-girdle muscular dystrophy type 2A. *Neurology*,2001,56,692-693

112. Tiger CF, Fougerousse F, Grundstrom G, Velling T, Gullberg D. Alphallbetal integrin is a receptor for interstitial colla gens involved in cell migration and collagen reorganization on mesenchymal nonmuscle cells. *Dev Biol*,2001,237;116-129

113. Tores F, Barillot E. The art of pedigree drawing: algorithmic aspects. *Bioinformatics*,2001,17,174-179,

2002

114. Bessis N, Doucet C, Cottard V, Douar AM, Firat H, Jorgensen C, Mezzina M, Boissier MC. Gene therapy for rheumatoid arthritis. *J Gene Med*,2002,4,581-591

115. Chantret I, Dupre T, DeIenda C, Bucher S, Dancourt J, Barnier A, Charollais A, Heron D, Bader-Meunier B, Danos O, Seta N, Durand G, Oriol R, Codogno P, Moore SE. Congenital disorders of glycosylation type Ig is defined by a deficiency in dolichyl-Pmannose: Man7GlcNAc2-PP-dolichyl mannosyltransferase. *J Biol Chem*,2002,277,25815-25822

116. De Sandre-Giovannoli A, Chaouch M, Kozlov S, Vallat JM, Tazir M, Kassouri N, Szepetowski P, Hannnaàouche T, Vanàenberghe A, Stewart CL, Grid D, Levy N. Homozygous defects in LMNA, encoding lamin A/C nuclear-envelope proteins, cause autosomal recessive axonal neuropathy in human (Charcot-Marie-Tooth disorder type 2) and mouse. *Am J Hum Genet*,2002,70,726-736

117. Delenda C, Audit M, Danos O. Biosafety issues in lentivector production. *Curr Top Microbiol Immunol*,2002,261,123-141

118. Durand M, Suel L, Barbet JP, Beckmann JS, Fougerousse F. Sequential expression of genes involved in muscular dystrophies during human development. *Morphologie*,2002,86,9-12

119. Feasson L, Stockholm D, Freyssenet D, Richard I, Duguez S, Beckmann JS, Denis C. Molecular adaptations of neuromuscular disease-associated proteins in response to eccentric exercise in human skeletal muscle. *J Physiol*,2002,543,297-306

120. Firat H, Cochet M, Rohrlich PS, Garcia-Pons F, Darche S, Danos O, Lemonnier FA,

- Langlade-Demoyen P. Comparative analysis of the CD8(+) T cell repertoires of H-2 class 1 wild-type HLA-A.1 and H-2 class 1 knockout HLA-A1.1 transgenic mice. *Int Immunol*,2002,14,925-934
121. Firat H, Zennou V, Garcia-Pons F, Ginhoux F, Cochet M, Danos O, Lemonnier AF, Langlade-Demoyen P, Chameau P. Use of a lentiviral flap vector for induction of CTL immunity against melanoma. Perspectives for immunotherapy. *J Gene Med*,2002,4,38-45
122. Fougerousse F, Durand M, Lopez S, Sue! L, Demignon J, Thomton C, Ozaki H, Kawakami K, Barbet P, Beckmann JS, Maire P. Six and Eya expression during human somitogenesis and MyoD gene family activation. *J Muscle Res Cell Motil*,2002,23,255-264,
123. Hackman P, Vihola A, Haravuori H, Marchand S, Sarparanta J, De Seze J, Labeit S, Witt C, Peltonen L, Richard I, Udd B. Tibial muscular dystrophy is a titinopathy caused by mutations in TTN, the gene encoding the giant skeletal-muscle protein titin. *Am J Hum Genet*,2002,71,492-500
124. Hamel Y, Blake N, Gabriëlsson S, Haigh T, Jooss K, Martinache C, Caillat-Zucman S, Rickinson AB, Hacein-Bey S, Fischer A, Cavazzana-Calvo M. Adenovirally transduced dendritic cells induce bispecific cytotoxic T lymphocyte responses against adenovirus and cytomegalovirus pp65 or against adenovirus and Epstein-Barr virus EBNA3C protein: a novel approach for immunotherapy. *Hum Gene Ther*,2002,13,855-866
125. Hernandez J, Garcia-Pons F, Lone YC, Firat H, Schmidt ID, Langlade-Demoyen P, Zanetti M. Identification of a human telomerase reverse transcriptase peptide of low affinity for HLA *A1.1* that induces cytotoxic T lymphocytes and mediates lysis of tumor cells. *Proc Natl Acad Sci USA*,2002,99,12275-12280
126. Jobard F, Lefèvre C, Karaduman A, Blanchet-Bardon C, Emre S, Weissenbach J, Ozgüc M, Lathrop M, Prud'homme J-F, Fischer J. Lipoygenase-3 (ALOXE3) and 12(R)-lipoygenase (ALOXI2B) are mutated in non-bullous congenital ichthyosiform erythroderma (NCIE) linked to chromosome 17p13.1. *Hum Mol Genet*,2002,11,107-113,
127. Kichler A, Chillon M, Leborgne C, Danos O, Frisch B. Intranasal gene delivery with a polyethylenimine-PEG conjugate. *J Control Release*,2002,81,379-388
128. Kissa K, Mordelet E, Soudais C, Kremer E, Demeneix B, Brulet P, Coen L. In vivo neuronal tracing with GFP-TTC gene delivery. *Mol Cell Neurosci*,2002,20,627-637
129. Laderach D, Movassagh M, Johnson A, Mittler RS, Galy A. 4-1BB co-stimulation enhances human CD8(+) T cell priming by augmenting the proliferation and survival of effector CD8(+) T cells. *Int Immunol*,2002,14,1155-1167
130. Lambolez F, Jooss K, Vasseur F, Sarukhan A. Tolerance induction to self antigens by

peripheral dendritic cells. *Eur J Immunol*,2002,32,2588-2597

131. Li Duan M, Bordet T, Mezzina M, Kahn A, Ulfendahl M. Adenoviral and adenoassociated viral vector mediated gene transfer in the guinea pig cochlea. *Neuroreport*, 2002,13,1295-1299

132. Mahe E, Lahfa M, Mansouri S, Mosharraf-Olmolk H, Le Rebours J, Prud'homme JF, Fischer J. Physicians' response to a letter to confirm diagnosis in a genetic study of psoriasis. *Eur J Dermatol*,2002,12,66-69

133. Martin-Touaux E, Puech JP, Chateau D, Emiliani C, Kremer EJ, Raben N, Tancini B, Orlacchio A, Kahn A, Poenaru L. Muscle as a putative producer of acid alphasglucosidase for glycogenesis type II gene therapy. *Hum Mol Genet*,2002,11,1637-1645

134. Mathews LC, Gray JT, Gallagher MR, Snyder RO. Recombinant adeno-associated viral vector production using stable packaging and producer cell lines. *Methods Enzymol*, 346: 393-413, (2002).

135. Merten OW. Development of serum-free media for cell growth and production of viruses / viral vaccines - safety issues of animal products used in serum-free media. *Dev Biol*,2001,11,235-259

136. Mezzina M. A European E-bank for gene therapy. *CORDIS Focus*, 33: 6-7, (2002).

137. Mezzina M. First meeting of the Gene Vector Production network, 4-5 October 2001, Evry, France. *J Gene Med*,2002,4,105-108

138. Mezzina M, Danos O. Five years of vector service for gene therapy. *Trends Genet*, 18: 118-119, (2002).

139. Morante-Redolat JM, Gorostidi-Pagola A, Piquer-Sirerol S, Saenz A, Poza n, Galan J, Gesk S, Sarafidou T, Mautoer VF, Binelli S, Staub E, Hinzmann B, French L, Prud'homme J-F, Passarelli D, Scannapieco P, Tassinari CA, Avanzini G, Marti-Masso JF, Kluwe L, Deloukas P, Moschonas NK, Michelucci R, Siebert R, Nobile C, Perez-Tur J, Lopez de Munain A. Mutations in the LGII/Epitempin gene on 10q24 cause autosomal dominant lateral temporal epilepsy. *Hum Mol Genet*,2002,11,1119-1128

140. Moulard B, Genton P, Grid D, Jeanpierre M, Ouazzani R, Mrabet A, Morris M, LeGuem E, Dravet C, Mauguere F, Utennann B, Baldy-Moulinier M, Belaidi H, Bertran F, Biraben A, Ali Cherif A, Chkili T, Crespel A, Darcel F, Dulac O, Geny C, Humbert-Claude V, Kassiotis P, Buresi C, Malafosse A. Haplotype study of West European and North African Unverricht-Lundborg chromosomes: evidence for a few founder mutations. *Hum Genet*,2002,111 255-262

141. Nabbout R, Prud'homme J-F, Hennan A, Feingold J, Brice A, Dulac O, LeGuem E. A

- locus for simple pure febrile seizures maps to chromosome 6q22-q24. *Brain*,2002,125,2668-2280
142. Peltékian E, Garcia L, Danos O. Neurotropism and retrograde axonal transport of a canine adenoviral vector: A tool for targeting key structures undergoing neurodegenerative processes. *Mol Ther*,2002,5,25-32
143. Perez N, Pleneé P, Millet V, Greuet D, Miuot C, Noel D, Danos O, Jorgensen C, Apparailly F. Tetracycline transcriptional silencer tightly controls transgene expression after in vivo intramuscular electrotransfer: application to interleukin 10 therapy in experimental arthritis. *Hum Gene Ther*,2002,13,2161-2172
144. Schneider H, Muhle C, Douar AM, Waddington S, Jiang QJ, Von der Mark K, Coutelle C, Rascher W. Sustained delivery of therapeutic concentrations of human clotting factor IX - a comparison of adenoviral and AA V vectors administered in utero. *J Gene Med*,2002,4,46-53
145. Spencer MJ, Guyon JR, Sorimachi H, Potts A, Richard I, Herasse M, Chamberlain J, Dalkilic I, Kunkel LM, Beckmann JS. Stable expression of calpain 3 from a muscle transgene in vivo: immature muscle in transgenic mice suggests a role for calpain 3 in muscle maturation. *Proc Natl Acad Sci USA*,2002,99,8874-8879
146. Taveau M, Stockholm D, Spencer M, Richard I. Quantification of splice variants using molecular beacon or scorpion primers. *Anal Biochem*,2002,305,227-235
147. Viollet L, Barois A, Rebeiz JG, Rifai Z, Burle P, Zarhrate M, Vial E, Dessainte M, Estoumet B, Kleinkoecht B, Peam J, Adams RD, Urtizberea JA, Cros DP, Bushby K, Munnich A, Lefebvre S. Mapping of autosomal recessive chronic distal spinal muscular atrophy to chromosome 11q13. *Ann Neurol*,2002,51,585-592
148. Wesa A, Galy A. Increased production of pro-inflammatory cytokines and enhanced T cell responses after activation of human dendritic cells with IL-1 and CD40 ligand. *BMC Immunol*,2002,3,14
149. Windemuth C, Schulz H, Saar K, Gennaro E, Bianchi A, Zara F, Bulteau C, Kaminska A, Ville D, Cieuta C, Nabbout-Tarantino R, Prud'homme JF, Dulac O, Bate L, Gardiner R, Lindhout D, Wienker T, Janz D, Sander T. No evidence for a susceptibility locus for idiopathic generalized epilepsy on chromosome 5 in families with typical absence seizures. *Epilepsy Res*,2002,51,23-29
150. Yates F, Malassis-Seris M, Stockohn D, Bouneaud C, Larousserie F, Noguez-Hellin P, Danos O, Kohn DB, Fischer A, De Villartay JP, Cavazzana-Calvo M. Gene therapy of *RAG-2-I-mice*: sustained correction of the immunodeficiency. *Blood*,2002,100,3942-3949

151. Merten OW. Virus contaminations of cell cultures - a biotechnological view. *Cytotechnology*,2002,39,91-116

2003

151. Baldeschl C, Gache Y, Rattenholl A, Bouille P, Danos O, Ortonne JP, Bruckner-Tudennan L, Meneguzzi G. Genetic correction of canine dystrophic epidermolysis bullosa mediated by retroviral vectors. *Hum Mol Genet*,2003,12,1897-1905

152. Brissault B, Kichler A, Guis C, Leborgne C, Danos O, Cheradame H. Synthesis of linear polyethylenimine derivatives for DNA transfection. *Bioconjug Chem*,2003,14,581-587

153. Chalouni C, Banchereau J, Vogt AB, Pascual V, Davoust J. Human germinal center B cells differ from naive and memory B cells by their aggregated MHC class II-rich compartments lacking HLA-DO. *Int Immunol*,2003,15,457-466

154. Chantret I, Dancourt J, Dupre T, Delenda C, Bucher S, Vuillaumier-Barrot S, Ogier de Baulny H, Peletan C, Danos O, Seta N, Durand G, Oriol R, Codogno P, Moore SE. A deficiency in dolichyl-P-glucose:Glc1Man9GlcNAc2-PP-dolichyl alpha3-glucosyltransferase defines a new subtype of congenital disorders of glycosylation. *J Biol Chem*,2003,278,9962-9971

155. Coeytaux E, Coulaud D, Le Cam E, Danos O, Kichler A. The cationic amphipathic alpha-helix of mv -1 Viral protein R (Vpr) binds to nucleic acids, permeabilizes membranes, and efficiently transfects cells. *J Biol Chem*,2003,278,18110-18116

156. Combaret L, Bechet D, Claustre A, Taillandier D, Richard I, Attaix D. Down-regulation of genes in the lysosomal and ubiquitin-proteasome proteolytic pathways in calpain-3-deficient muscle. *Int J Biochem Cell Biol*,2003,35,676-684

157. Domr AM, Ponlarcl K, Danos O. Deleterious effect of peptide insertions in a permissive site of the AA V2 capsid. *Virology*,2003 309,203-208

158. Fougereuse F, Gonin P, Durand M, Richard I, Raymackers JM. Force impairment in calpain 3-deficient mice is not correlated with mechanical disruption. *Muscle Nerve*,2003,27,616-623

159. Fruci D, Lauvau G, Saveanu L, Amicosante M, Butler RH, Polack A, Ginhoux F, Lemonnier F, Firat H, van Endert PM. Quantifying recruitment of cytosolic peptides for HLA class I presentation: impact of TAP transport. *J Immunol*,2003,170,2977-2284

160. Ginhoux F, Doucet C, Leboeuf M, Lemonnier FA, Danos O, Davoust J, Firat H. Identification of an HLA-A *0201-restricted epitopic peptide from human dystrophin:

- application in duchenne muscular dystrophy gene therapy. *Mol Ther*,2003,8,274-83
161. Gross DA, Leboeuf M, Gjata B, Danos O, Davoust J. CD4+CD25+ regulatory T cells inhibit immune mediated transgene rejection. *Blood*,2003,102,4326-4328
162. Guennonprez P, Saveanu L, Kleijmeer M, Davoust J, Van Endert P, Amigorena S. ERphagosome fusion defines an MHC class I cross-presentation compartment in dendritic cells. *Nature*,2003,425,397-402
163. Jobard F, Bouadjar B, Caux F, Hadj-Rabia S, Has C, Matsuda F, Weissenbach J, Lathrop M, Prud'homme J-F, Fischer J. Identification of mutations in a new gene encoding a FERM family protein with a pleckstrin homology domain in Kindler syndrome. *Hum Mol Genet*,2003,12,925-935
164. Kichler A, Leborgne C, Mfuz J, Danos O, Bechinger B. Histidine-rich amphipathic peptide antibiotics promote efficient delivery of DNA into mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci USA*,2003,100,1564-1568
165. Laderach D, Compagno D, Danos O, Vainchenker W, Galy A. RNA Interference Shows Critical Requirement for NF-kappaB p50 in the Production of IL-12 by Human Dendritic CeUs. *J Immunol*,2003,171,1750-1757
166. Lefèvre C, Audebert S, Jobard F, Bouadjar B, Lakhdar H, Boughdene-Stambouli O, Blanchet-Bardon C, Heilig R, Foglio M, Weissenbach J, Lathrop M, Prud'homme JF, Fischer J. Mutations in the transporter ABCA12 are associated with lamellar ichthyosis type 2. *Hum Mol Genet*,2003,18,2369-2378
167. Marchand S, Hajdari P, Hackman P, Udd B, Richard I. Touch-down method for high performance sequencing of polymerase chain reaction products. *Anal Biochem*,2003,315 270-272
168. Marrakchi S, Audebert S, Bouadjar B, Has C, Lefevre C, Munro C, Cure S, Jobard F, Morlot S, Hohl D, Prud'homme JF, Zahaf A, Turki H, Fischer J. Novel mutations in the gene encoding secreted lymphocyte antigen-6/urokinase-type plasminogen activator receptor-related protein-1 (SLURP-1) and description of five ancestral haplotypes in patients with Mal de Meleda. *J Invest Dermatol*,2003,120,351-355
169. Merten OW. Métabolisme cellulaire et besoin nutritif. In: Barlovatz-Meinon G, Adolphe M, eds. Cultures de cellules animales : méthodologies, applications. Paris: Les Editions Inserm, 99-160, (2003).
170. Pagès Je, Danos O. Retrovectors go forward. In: Rolland A, Sullivan SM, eds. Pharmaceutical Gene Delivery Systems. Vol. 131. Basel: Marcel Dekker, Inc, 215-244, (2003).

171. Rohrlich PS, Cardinaud S, Firat H, Lamari M, Briand P, Escriou N, Lemonnier FA. HLAB* 0702 transgenic, H-2K(b)D(b) double-knockout mice: phenotypical and functional characterization in response to influenza virus. *Int Immunol*,2003,15,765-772
172. Sander T, Windemuth C, Schulz H, Saar K, Gennaro E, Riggio C, Bianchi A, Zara F, Rudolf G, Picard F, Bulteau C, Kaminska A, Cieuta C, Prud'homme JF, Dulac O, Bate L, Robinson R, Gardiner RM, Covanis A, De Haan GJ, Janssen GA, Van Erp MG, Boezeman EH, Lindhout D, Heils A, Nurnberg P, Janz D. Exploration of a putative susceptibility locus for idiopathic generalized epilepsy on chromosome 8p12. *Epilepsia*,2003,44,32-39
173. Scardino A, Correale P, Firat H, Pellegrini M, Kosmatopoulos K, Opolon P, Alves P, Zurbriggen R, Gluck R, Lemonnier FA, Francini G, Cusi MG. In vivo study of the GC90/IRIV vaccine for immune response and autoimmunity into a novel humanized transgenic mouse. *Br J Cancer*,2003,89,199-205
174. Van Den Bergh PY, Bouquiaux O, Verellen C, Marchand S, Richard I, Hackman P, Udd B. Tibial muscular dystrophy in a Belgian family. *Ann Neurol*,2003,54,248-251
175. Firat H, Labopin M, Claude-Gorin N, Douay D. Standardization of flow cytometric CD34+ cell count in apheresis products: comparison of a double and a triple staining technique. *Leukemia & Lymphoma: In Press*, (2003).
176. Kichler A, Bechinger B, Danos O. Antimicrobial peptides as efficient DNA vectors. *Med Sci (Paris)*,2003,11,1046-1047
177. Kichler A, Sabourault N, Decor R, Leborgne C, Schmutz M, Valleix A, Danos O, Wagner A, Mioskowski C. Preparation and evaluation of a new class of gene transfer reagents: poly(-alkylaminosiloxanes). *J Control Release*,2003,93,403-414
178. Richard I. Limb-girdle muscular dystrophies. In: Encyclopedic Reference of Genomics and Proteomics: Eds. Springer-Verlag, *In Press* (2003).
179. Taveau M, Bourg N, Sillon G, Roudaut C, Bartoli M, Richard I. Calpain-3 is activated through autolysis within the active site and proteolyzes sarcomeric and sarcolemmal components. *Mol Cell Biol*,2003,24,9127-9135
180. Cruz PE, Gonçalves D, Merten OW, Wirth M, Geny-Fiamma C, Beer C, Coroadinha AS, Teixeira M, Danos O, Carrondo MIT. Evaluation of retroviral vectors properties using Electron Paramagnetic Resonance (EPR): A focus on temperature stability. *Submitted*, (2003).