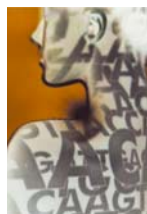


# Chroniques génomiques

## Course à la lune en biologie

Bertrand Jordan



UMR 7268 ADÉS, Aix-Marseille  
Université/EFS/CNRS,  
Espace éthique méditerranéen,  
Hôpital d'adultes La Timone,  
264, rue Saint-Pierre,  
13385 Marseille Cedex 05,  
France ;  
CoReBio PACA, case 901,  
parc scientifique de Luminy,  
13288 Marseille Cedex 09,  
France.  
[bertrand.jordan@univ-amu.fr](mailto:bertrand.jordan@univ-amu.fr)  
[brjordan@orange.fr](mailto:brjordan@orange.fr)

À la fin des années 1980, lors du lancement du « Programme Génome », on a comparé ce projet d'une dimension inusitée pour la biologie au programme Apollo (1961-1972) qui avait permis la « conquête » de la lune. Comparaison un peu déséquilibrée : Apollo a coûté 25 milliards de dollars de l'époque (150 milliards en valeur actualisée), contre trois milliards environ pour la première séquence de notre ADN. Quoiqu'il en soit, le projet Génome (en fait une juxtaposition plus ou moins coordonnée de plusieurs projets nationaux) a atteint son but en un temps record, en dépit des sévères critiques dont il fut l'objet à ses débuts [1]. Ses résultats, et le bond technologique qu'il a provoqué, ont réellement changé la donne en recherche biologique, en biologie médicale et même, dans une certaine mesure, dans la pratique clinique [2].

Ces derniers mois, de nouveaux grands projets ont été présentés et qualifiés par leurs initiateurs de *Moons-hot plans*, afin de souligner leur dimension et leur parenté avec le projet Apollo – certains commentateurs se référant même au Projet Manhattan qui aboutit aux premières bombes atomiques. Leur but commun est d'intégrer les masses de données que l'on est aujourd'hui capable d'obtenir (génomique, transcriptomique, métabolomique – tous les *omics* en fait) avec les informations cliniques correspondantes, à l'échelle de dizaines de milliers de personnes, afin de faire faire un bond à nos connaissances sur les déterminants de la santé, du bien-être (*wellness*) et de la longévité. Leurs promoteurs espèrent ainsi passer d'une médecine à visée curative, qui intervient une fois la maladie déclenchée, à une médecine préventive et « proactive » permettant d'éviter l'apparition de l'affection.

Cette ambition, qui s'appuie sur l'évolution fulgurante des techniques d'analyse, la décroissance exponentielle de leur coût, et aussi les possibilités croissantes de manipulation de *Big Data*, est actuellement incarnée par au moins trois projets dont je vais tenter de définir les contours – pour autant qu'ils soient actuellement connus.

### Calico, l'enfant mystérieux de Google et Apple

La création de l'entreprise Calico (*Californian Life Company*) a été annoncée fin septembre 2013 par le PDG (CEO, *chief executive officer*) de Google, Larry Page [3]. Son objectif est aussi séduisant que vague : « permettre de rester plus longtemps juvénile et en bonne santé »<sup>1</sup>, mais deux éléments incitent à le prendre au sérieux : la puissance financière de Google (300 milliards de dollars en valorisation boursière, plus de 50 milliards de dollars de liquidités disponibles), et le calibre de son responsable : le CEO de Calico est en effet Art Levinson, une star de la biotechnologie. Entré à Genentech en 1980 après un stage post-doctoral avec Michael Bishop et Harold Varmus<sup>2</sup>, il en a pris la tête en 1995 et en a fait un des grands succès de la *biotech* jusqu'à son rachat par Roche en 2009<sup>3</sup>. Depuis la création de Calico, Levinson a réussi à attirer

<sup>1</sup> *Staying youthful, healthy and disease-free for a longer time* (Art Levinson, Google+, 19 novembre 2013).

<sup>2</sup> Coréceptaires du Prix Nobel de médecine en 1989 pour leur découverte des oncogènes cellulaires rétroviraux.

<sup>3</sup> Pour 47 milliards de dollars.

d'autres personnalités, notamment Hal Barrone (un autre transfuge de Genentech) comme responsable de la R&D, et David Botstein en tant que *Chief Scientific Officer* (CSO). Mais on n'est guère plus avancé aujourd'hui sur ce que va faire Calico, qui actuellement n'a même pas de site Web... On sait que la cible sera le vieillissement, et on peut s'attendre à beaucoup de génomique et de « omique » en général, à l'accentuation des analyses de *Big Data* chères à Google, et aussi à des approches originales fondées sur la participation du public. Soulignons que Levinson reste président (*chairman*) d'Apple, et que Google est aussi le principal soutien de l'entreprise 23andMe dont nous avons récemment rapporté les démêlés avec la FDA (*food and drug administration*) à propos de son orientation DTC (*direct to consumer*) [4]. Mais on attend avec impatience des informations plus précises et l'apparition d'un site Web Calico.

### Le 100K project de Lee Hood

Plus modeste (tout est relatif) mais surtout bien mieux défini, le programme lancé par Lee Hood a déjà débuté dans le cadre de son *Institute for Systems Biology* (Seattle), structure sans but lucratif dont le démarrage avait été soutenu par Bill Gates. Il s'agit en fait d'une étude longitudinale visant à suivre 100 000 personnes durant vingt à trente ans en enregistrant une foule de paramètres : séquence de l'ADN bien sûr, concentrations de 2 400 entités chimiques dans le sang mesurées tous les trimestres, analyse du microbiome intestinal à la même fréquence, enregistrement continu par les participants du rythme cardiaque, respiratoire, de la qualité du sommeil, du poids, de la tension, des événements divers liés à la santé... Comme l'indique Hood [5], on va produire ainsi des milliards de valeurs (*billions of data points*) pour chaque personne et, à l'aide d'outils informatiques (à créer pour l'essentiel), en tirer des ensembles de données utilisables (*minable data sets*) permettant de mettre au point et de tester de nouveaux concepts en médecine prédictive.

Le projet de Lee Hood mêle – comme d'habitude chez lui – biologie et recherche technologique (instrumentation et informatique), et est fondé sur l'espoir que l'intégration de grands ensembles de données permette un saut qualitatif dans la découverte des corrélats de la bonne santé et facilite ainsi le passage à une médecine réellement préventive : *optimize wellness and minimize disease*. Il espère que cette étude favorisera la création d'une *Wellness industry*, une « industrie du bien-être » se situant à l'opposé de l'industrie médicale actuelle centrée sur la maladie. Son modèle économique suppose la privatisation de la base de données très évoluée qui va être construite et la vente de son accès aux industriels intéressés – même si le travail est engagé dans le cadre d'un institut sans but lucratif. Le programme rejoint bien sûr le concept de « Médecine P4 » (*predictive, preventive, personalized and participatory medicine*) déjà exposé [6]. Ce dernier en espère une réduction des coûts de santé – sur ce point, on peut être sceptique, surtout dans le contexte Nord-Américain – mais cette étude longitudinale large et détaillée est néanmoins bien séduisante et ses résultats, si elle est menée à bien, seront certainement très utiles.

### Human Longevity, Inc., le nouveau bébé de Craig Venter

Enfin, la plus récente de ces initiatives est celle de Craig Venter, qui a annoncé début mars 2014 le lancement d'une entreprise appelée *Human Longevity, Inc* (HLI), dotée dès sa création d'un capital de 70 millions de dollars fourni par quelques individus très fortunés (*very high net-worth individuals*). Il s'agit encore une fois d'une tentative d'intégration (génomique, protéomique, microbiome, métabolome, données cliniques) dans laquelle la séquence d'ADN joue un rôle central : Venter annonce avoir déjà reçu deux des nouveaux systèmes Illumina HiSeqXten (soit 20 machines, pour autant de millions de dollars), prévoit l'achat de trois systèmes supplémentaires<sup>4</sup> et compte séquencer 40 000 puis bientôt 100 000 génomes humains chaque année : HLI deviendrait ainsi, selon lui, le centre de séquençage le plus productif au niveau mondial. Toutes les données seront intégrées dans une base de données centrée sur les maladies du vieillissement ; parallèlement, des travaux seront menés sur les thérapies cellulaires visant ces affections et dirigés par Robert Hariri, un spécialiste de ce domaine. L'entreprise vendra aux firmes pharmaceutiques, aux sociétés de biotechnologie et aux laboratoires académiques l'accès à sa base de données, tout en mettant au point des diagnostics et des thérapies (cellulaires), seule ou en partenariat. Elle a déjà un site Web assez détaillé [7] et prévoit d'embaucher plus de cent personnes dès cette année – dont, sûrement, beaucoup de bio-informaticiens. HLI est donc clairement une entreprise commerciale, visant à constituer puis à vendre un ensemble de données inédit par sa dimension, tout en exploitant également ces informations pour son propre compte. C'est un *business model* un peu similaire à celui de Celera<sup>5</sup>, qui n'a pas vraiment réussi à valoriser ses données de séquence sur l'ADN humain en raison notamment de la concurrence du programme Génome public et des informations ainsi librement accessibles. La base de données intégrée que compte constituer Venter se prête sans doute mieux à une commercialisation, si elle s'avère réellement performante du point de vue des industriels du *drug development*. Pour cela, il faudra que les *high net-worth individuals* remettent la main à la poche, ou que d'autres investisseurs interviennent,

<sup>4</sup> À ce rythme, les 70 millions de dollars dont dispose l'entreprise seront vite épuisés.

<sup>5</sup> Une entreprise fondée en mai 1998 par PE Corporation (maintenant Applera Corporation) et Craig Venter.



Figure 1. Dessin de Sidney Harris (Copyright 2006, ScienceCartoonsPlus.com).

car, à ce rythme, les 70 millions de dollars de départ seront vite épuisés...<sup>6</sup>

### Génotype et phénotype, la nouvelle frontière ?

L'excellente caricature de Sydney Harris exprime bien la distance qui existe entre les informations de nature génomique et leur traduction en clinique : elle date déjà de quelques années, mais son message est encore d'actualité. Les trois projets que nous venons de passer en revue manifestent clairement que les informations de séquence ne deviennent vraiment opérationnelles que lorsqu'elles sont intégrées avec une multitude de données relatives à tous les niveaux de fonctionnement de l'organisme, et que ceci doit être examiné à l'échelle d'effectifs très importants (des milliers d'individus) et traité par des moyens informatiques appropriés. La reconnaissance de la valeur commerciale des bases de données ainsi construites est plus récente, qu'il s'agisse d'en vendre l'accès aux entreprises pharmaceutiques, de les commercialiser directement auprès des individus, ou encore de les utiliser en interne pour la mise au point de nouveaux médicaments ou de systèmes de diagnostic précoce. Mais, aujourd'hui, cette valeur commerciale apparaît suffisamment évidente pour déclencher des investissements importants de la part d'acteurs riches en liquidités. Parmi les trois projets, Calico et HLI ont des objectifs assez similaires : le marché du « bien vieillir », évalué par Hariri (HLI)

<sup>6</sup> Cent mille séquences humaines à 1 000 dollars pièce (évaluation optimiste), cela fait déjà cent millions de dollars.

à plus de 7 000 milliards de dollars<sup>7</sup>. Le projet de HLI est séduisant mais son financement semble un peu léger pour un programme aussi global et grandiose ; Calico devrait en revanche pouvoir compter sur de très importantes ressources, vu ses *sponsors*, mais on en sait trop peu sur ses contours pour porter un jugement. Quant au *100K project* de Lee Hood, c'est sans doute le mieux défini et le plus réaliste, c'est d'ailleurs le seul qui ait été décrit dans une revue scientifique [5] – mais il s'agit tout de même d'un grand programme à long terme (au moins vingt ans, et Lee Hood a 75 ans) qui va devoir être impulsé et financé sur une longue période, alors que ses retombées commerciales n'apparaîtront sans doute qu'au bout de quelques années.

On aurait bien sûr aimé (rêvons un peu...) que les pouvoirs publics, les institutions médicales et le secteur académique se lancent dans une telle entreprise, en faisant bénéficier tous les acteurs (industriels y compris) d'un accès libre à toutes ces informations – comme, finalement, cela a été le cas pour la séquence de notre génome. Mais les temps sont

durs pour la recherche publique, même aux États-Unis, et les institutions académiques n'ont sans doute pas la souplesse nécessaire pour bâtir rapidement de tels projets dont les multiples facettes compliquent l'architecture (par rapport à un objectif finalement assez simple comme celui du Programme Génome). On peut aussi noter qu'il s'agit d'une médecine de riches, destinée à maintenir en meilleure forme les *baby boomers* vieillissants des nations (encore) aisées, alors que des besoins de base comme l'accès à une eau saine restent insatisfaits pour plus d'un milliard de personnes dans le monde. Lee Hood – le seul à évoquer cet aspect – fait le parallèle, dans son article avec le téléphone portable (gadget de riches au départ) qui a connu une extension considérable en Afrique et, en l'absence de réseau téléphonique classique et de moyens de transport performants, a révolutionné bien des pans de l'économie rurale [8]. Il fait le pari que la *wellness industry* pourra aussi avoir d'importantes retombées dans les pays pauvres – rien de moins sûr à mon avis...

Souhaitons néanmoins bonne chance à ces programmes, qui vont à coup sûr nous éclairer sur de multiples aspects de la relation entre génotype et phénotype, et espérons que leurs résultats restent accessibles – et que leurs applications ne se limiteront pas à adoucir la vieillesse de quelques *high net worth individuals*... ♦

### SUMMARY

#### Monshot projects in biology

Three recent and very large projects aim to integrate several “omics” approaches in order to promote pro-active medicine and to create a “Wellness industry”. ♦

#### LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

<sup>7</sup> Ce chiffre correspond en fait à l'ensemble des dépenses de santé pour les seniors (plus de 65 ans).

## RÉFÉRENCES

1. Jordan BR. Feu sur le quartier général : le génome en balance ? *Med Sci (Paris)* 1990 ; 6 : 906-8.
2. Jordan B. Les retombées cliniques du séquençage de nouvelle génération. *Med Sci (Paris)* 2014 ; 30 : 589-93.
3. Miller L. Google announces Calico, a new company focused on health and well-being. <http://googlepress.blogspot.fr/2013/09/calico-announcement.html>  
Consulté le 16 avril 2014.
4. Jordan B. Grandes manœuvres autour des profils génétiques en libre accès. *Med Sci (Paris)* 2014 ; 30 : 227-8.
5. Hood L, Price ND. Demystifying disease, democratizing health care. *Sci Transl Med* 2014 ; 6 : 225ed5.
6. Hood L, Friend SH. Predictive, personalized, preventive, participatory (P4) cancer medicine. *Nat Rev Clin Oncol* 2011 ; 8 : 184-7.
7. Site Web de Human Longevity, Inc. : <http://www.humanlongevity.com/>  
Consulté le 16 avril 2014.
8. Fox K. Africa's mobile economic revolution. *The Observer*, Sunday 24 July 2011  
<http://www.theguardian.com/technology/2011/jul/24/mobile-phones-africa-microfinance-farming>  
Consulté le 16 avril 2014.

**TIRÉS À PART**  
B. Jordan

### De la jaunisse à l'hépatite C

5 000 ans d'histoire



2<sup>e</sup> édition mise à jour  
Jean-Louis Payen



ISBN : 978-2-8425-4136-1 128 pages

La jaunisse est un symptôme facilement identifiable ; il paraissait bien naturel que l'homme, confronté à une modification de la couleur de ses yeux et de sa peau ait de tous temps recherché les causes de cette transformation.

Il n'est donc pas surprenant que le premier traité de médecine, écrit 3 000 ans avant J.C. par un médecin sumérien, décrive déjà la jaunisse. À chaque époque de l'histoire de la médecine, les praticiens, influencés par les concepts médicaux de leur temps, attribuèrent une ou plusieurs explications particulières à ce symptôme. Ainsi, du démon *Ahhâzu* des Sumériens à la sophistication des biotechnologies qui permirent la découverte du virus de l'hépatite C, le lecteur cheminera sur une période de 5 000 ans au travers des différents continents.

Ici encore, l'histoire se révèle une formidable source de réflexion : le foie souvent impliqué dans l'apparition des jaunisses est-il le siège de l'âme ?

Les expérimentations humaines chez des volontaires ou chez des enfants handicapés mentaux étaient-elles justifiées pour permettre la découverte des virus des hépatites ?

Le formidable développement de la transfusion sanguine, des vaccinations, mais aussi de la toxicomanie explique-t-il les épidémies d'hépatites du XX<sup>e</sup> siècle ?

Autant de questions qui sont abordées dans ce livre passionnant et accessible à tous.



**BON DE COMMANDE**

À retourner à EDK, 25, rue Daviel - 75013 Paris - Tél. : 01 58 10 19 05 - Fax : 01 43 29 32 62 - E-mail : [edk@edk.fr](mailto:edk@edk.fr)

NOM : ..... Prénom : .....

Adresse : .....

Code postal : ..... Ville : .....

Pays : .....

Fonction : .....

Je souhaite recevoir l'ouvrage **De la jaunisse à l'hépatite C, 5 000 ans d'histoire** : 12 € + 3 € de port = 15 € TTC

en ..... exemplaire, soit un total de ..... €

Par chèque, à l'ordre de EDK

Par carte bancaire :  Visa  Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Signature :

Date d'expiration : | | | | | | | |

N° de contrôle au dos de la carte : | | | | |



Tarifs d'abonnement m/s - 2014

**Abonnez-vous**  
**à médecine/sciences**

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

Bulletin d'abonnement  
page 636 dans ce numéro de m/s

