



## INNOVER

Du masque qui stimule le « rêve lucide » aux premiers taxis-robots. **TOUR DU MONDE P. 14-15**



## RÉGIONALES 2015

La « Grande Aquitaine » face au défi de préserver la proximité. **P. 20-21**

## QUEL AVENIR POUR AIR FRANCE?

S'il était acquis, un accord sur la productivité ne réglerait pourtant pas tous les problèmes d'Air France. Doit-elle aussi s'allier à une compagnie du Golfe ? Le décryptage de Fabrice Gliszczynski. **P. 10-11**



## UN INVESTISSEMENT RECORD DE 4,6 MDS € POUR AÉROPORTS DE PARIS

C'est ce qu'annonce son PDG, Augustin de Romanet, qui veut faire du groupe un leader mondial. Confiant, il affirme aussi « jouer gagnant sur l'avenir d'Air France », son premier client. **P. 12-13**



# LA TRIBUNE

DU VENDREDI 16 AU JEUDI 22 OCTOBRE 2015 - N° 146 - 3 €

## ENTREPRISES

### LE CEA, 70 ANS AU CŒUR DE L'ATOME



Le Commissariat à l'énergie atomique (CEA), né en 1945 et toujours prêt à relever les défis d'avenir de l'énergie, de la santé et de la défense. **P. 16**

## RÉGIONS

### LE PLAN DE VALÉRIE PÉCRESSE POUR DYNAMISER L'ÎLE-DE-FRANCE

Chef de file de la liste d'union de la droite dans la région-capitale, elle revendique son penchant « pro-business ». **P. 22**

## VISION

### « SUSPENDRE LA LOI DE 1905 »

Pour Alain Minc, la loi de séparation de l'Église et de l'État doit être provisoirement suspendue pour construire des mosquées. **P. 26-27**

## PORTRAIT

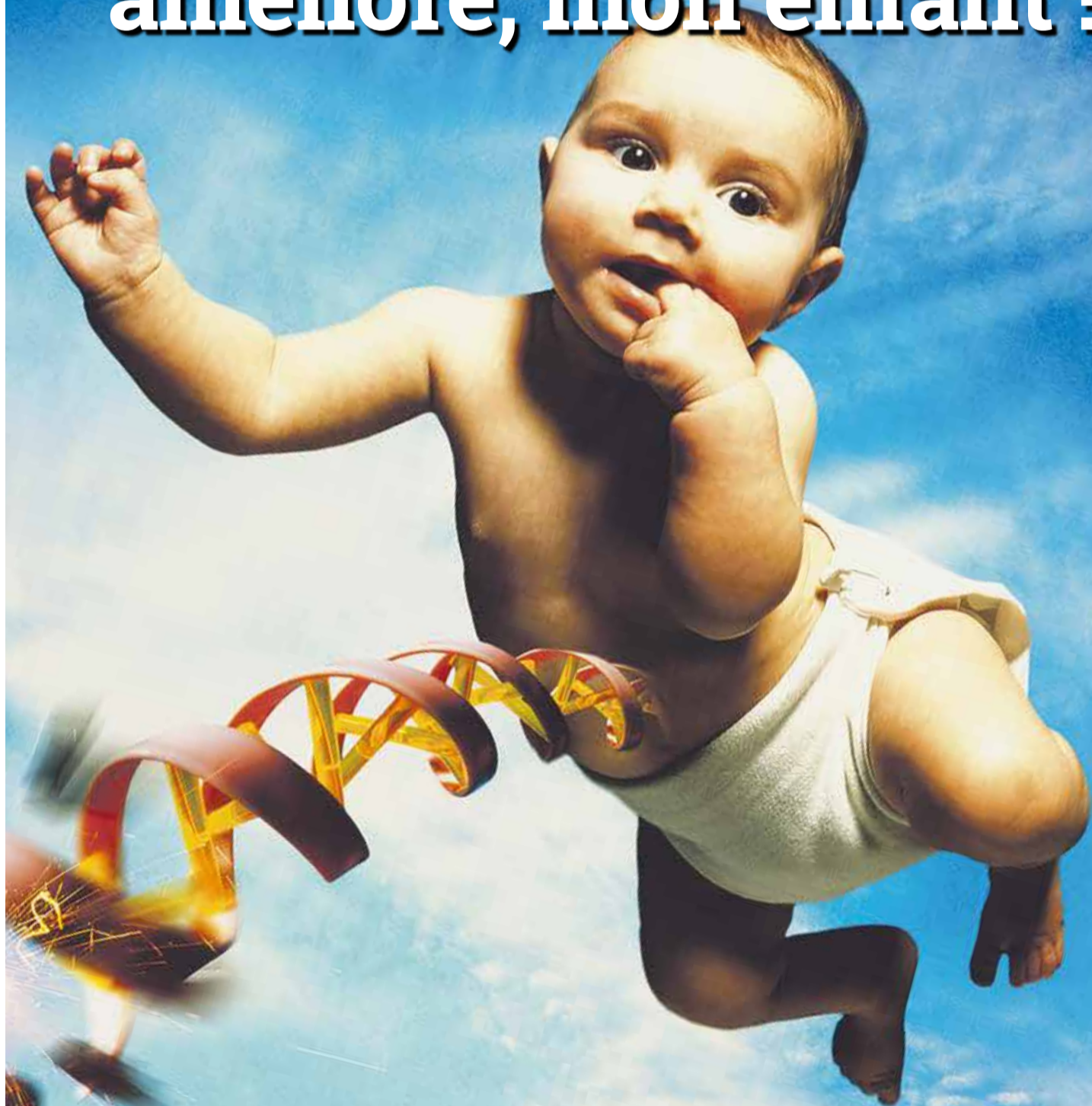
### BENOÎT LEBEAU



Après la virologie, il se lance dans les objets connectés de santé. **P. 30**

## LE BUSINESS DU GÉNOME HUMAIN EN PLEIN BOOM

# Tu seras génétiquement amélioré, mon enfant !



Manipulations génétiques en Chine, thérapies géniques en Europe et aux États-Unis... Malgré le risque de dérives éthiques, la recherche fait des pas de géant dans l'amélioration du génome humain. La France est bien placée dans cette révolution des gentech, mais le prix à payer pour cette médecine du futur n'est pas encore bien assumé.

**NOTRE DOSSIER, PAGES 4 à 8**

# L'ÉVÉNEMENT

UN MARCHÉ EN PLEINE EXPLOSION

## Manipulation du génome, vers une humanité 2.0

**LES FAITS.** Les technologies génétiques, qui posent de nombreuses questions éthiques, sont en train de révolutionner les pratiques médicales. Elles ont besoin de traitements informatiques adaptés et d'investissements pour passer des recherches au marché, avec des moyens industriels de production.

**LES ENJEUX.** Pour prendre part à cette révolution « gentech », la France doit structurer la filière et déterminer comment l'Assurance maladie pourra prendre en charge des traitements innovants, très coûteux.

DOSSIER  
RÉALISÉ PAR  
FLORENCE  
PINAUD

 @FlorencePinaud

« **D**is-moi quels sont tes gènes et je te dirais qui tu es. » Et même ce que je peux faire de toi. Au prin-

temps dernier, le calendrier du monde de la génétique a été bousculé par la médiatisation d'un essai inédit, réalisé à Canton, en Chine : la correction d'ADN sur des embryons humains. Interdit par la convention d'Oviedo, ratifiée par 29 pays et le Conseil de l'Europe, l'intervention génétique sur embryon modifie le génome de manière reproductible. Contrairement à la thérapie génique qui n'intervient qu'à un endroit du corps, elle pourra changer l'ADN de toutes les cellules d'un individu et sera transmise à sa descendance.

# 2,7

milliards de dollars, c'est le coût total de l'analyse du génome humain, bouclé en 2013.

Ce type de manipulation pose un gros problème éthique car il touche à un sujet très sensible : le patrimoine génétique de l'humanité. Un mois

avant cette publication, un groupe de scientifiques avaient d'ailleurs publié un appel à moratoire sur les manipulations génétiques de futurs embryons humains.

Il faut dire qu'avec les progrès technologiques de l'édition génétique (lire l'article page 7), la manipulation du génome est devenue bien plus facile et abordable. Et si les scalpels biologiques Crispr Cas-9 utilisés par les chercheurs chinois ne sont pas encore très précis, ils sont faciles à produire et ne coûtent pas cher. Avec ces recherches, le gouvernement chinois ne cache pas vraiment son ambition d'améliorer, un jour, les performances de ses citoyens... Pour l'heure, on ne sait pas encore trafiquer à la demande le génome des bébés pour créer

des humains génétiquement modifiés (HGM), en meilleure santé, plus intelligents, plus forts, plus beaux... Mais une des premières inquiétudes réside dans le choix des enfants à naître par sélection génétique. Surtout quand on entend que l'Inde et la Chine sélectionnent déjà les bébés à naître en fonction du sexe. Au-delà, pour le Conseil de l'ordre des médecins, l'avancée technologique qui permet de séquencer l'embryon humain quelques jours après sa conception pose des questions importantes : « Est-il légitime, par exemple, de rechercher les anomalies génétiques sur un embryon lorsque l'on n'a pas de réponse thérapeutique à la maladie? », se demande le Dr Jean-Marie Faroudja, président de la section éthique et déontologie.

### POUR LES CHINOIS, PAS DE « RISQUE D'EUGÉNISME »

Comme toute révolution technologique, l'édition génétique peut conduire au meilleur comme au pire et évoque parfois la société très calibrée du film d'Andrew Niccol *Bienvenue à Gattaca* (1997). Pour Laurent Alexandre, président de DNA Vision et actionnaire de *La Tribune*, cet essai chinois n'est qu'un premier pas : « Le risque d'eugénisme n'est pas un problème pour les Chinois qui ne sont pas, comme nous, imprégnés d'une idéologie judéo-chrétienne. Il faut encadrer ce type de pratiques, car on risquerait de voir des initiatives sur le génome faire de grosses erreurs assez rapidement. Mais même avec un encadrement, on peut imaginer que les Chinois vont continuer à essayer de manière ponctuelle ce que les scientifiques occidentaux s'interdisent. »

Car c'est désormais un fait : le train de la génétique est lancé, il prend chaque jour de la vitesse et il est bien difficile de le freiner. D'autant que l'économie est partout. Des exemples? Après la vague des tests psychologiques des années 1990, c'est aujourd'hui notre ADN qui expliquerait tous nos petits secrets. Depuis cet été, la startup suisse Karmagènes propose des analyses de personnalité à partir d'un test génétique, tandis que les chercheurs de l'université de Singapour affirment avoir trouvé un lien entre un gène et... l'opinion politique de la personne. Aux États-Unis, la société californienne 23andMe commercialise des diagnostics génétiques pour seulement 100 dollars et Google vient de transformer sa filiale Google X en une unité spécialisée dans les recherches relatives aux sciences de la vie. En Europe, de plus en plus de patients interrogent leurs médecins sur ce que peut leur apprendre leur ADN. Certes, la génétique a fait d'énormes progrès et elle va en faire d'autres, majeurs.

Mais pour le moment, il est encore trop tôt pour espérer un apport sérieux sur notre santé – et nos risques de maladies – à partir de la simple lecture de nos gènes. Car, même si tout s'accélère, les chercheurs ont encore besoin de temps pour comprendre comment fonctionnent et interagissent les 21 000 gènes de notre alphabet du vivant. Ce qui n'empêche pas les uns et les autres de prendre leurs marques, notamment dans les deux activités principales que la science de l'ADN a fait naître.

La première, lancée en 1998, la plus médiatisée, concerne le séquençage de tous les gènes que l'on pourrait trouver chez l'homme. Cette mission, qui a mobilisé des milliers de chercheurs dans le monde entier, s'est déroulée sur quinze ans. Bouclée en 2013, l'analyse du génome humain a révélé 3 milliards de bases ADN existant dans l'humanité et coûté 2,7 milliards de dollars. Depuis, le séquençage ADN est devenu une activité industrielle à haut débit : séquencer l'ADN d'un individu ne prend que quelques jours et coûte moins de 1 500 dollars. Des analyses sommaires appelées « génotypages » se pratiquent aussi à partir d'un échantillon de salive. Elles identifient les principales variations d'un ADN par rapport à une cartographie de référence et coûtent moins de 100 dollars.

La seconde activité, c'est la thérapie génique. Dans les années 1990, les laboratoires spécialisés se sont mis en tête de corriger les mutations des gènes de l'ADN pour soigner les maladies entraînées par ces « bugs » de la nature, comme des erreurs de copie lors de la procréation. Après les premiers essais sur les déficiences immunitaires de « bébés bulle », des traitements réussis ont prouvé que la correction des gènes pouvait soigner des maladies. Encore

fallait-il améliorer la technique puisque certains traitements ont déclenché des leucémies. Dans le sillage de ces connaissances et des nouveaux outils génétiques, d'autres approches médicales se sont développées : médecine personnalisée, immunothérapie, métagénomique (lire l'article page 8), etc.

### UN ALPHABET DU GÉNOME PARFOIS CAPRICIEUX

Partout dans le monde, on fonde donc aujourd'hui beaucoup d'espoirs sur ces nouvelles technologies génétiques. Même le Nobel de chimie a sacré cette année trois chercheurs spécialisés dans la réparation de l'ADN. Mais il faudra être patient avant que la médecine « en mode gène » s'affirme vraiment. L'ADN s'est révélé en effet bien plus complexe que les chercheurs ne l'avaient imaginé. Un exemple? Il va falloir des années d'analyses pour comprendre quelles mutations génétiques entraînent exactement quels problèmes de santé. Et même lorsqu'on l'aura correctement décrypté, l'alphabet du génome restera parfois... capricieux : à la différence de l'informatique, un « bug génétique » ne donne pas toujours le même « plantage ». C'est ce que souligne Olivier Ezratty, conseil en stratégie d'innovation, qui craint que les progrès n'arrivent pas aussi vite qu'on ne l'espère : « Avant de maîtriser ce langage, les chercheurs devront découvrir comment l'environnement physique et biologique des gènes favorise leur expression dans les cellules du corps. »

Dans cette quête des concordances anomalies génétiques/risques de santé, les chercheurs vont donc devoir prendre aussi en compte l'influence des paramètres qui conditionnent l'expression des gènes dans

Au printemps dernier, le monde de la génétique a été bousculé par la médiatisation d'un essai inédit, réalisé en Chine : la correction d'ADN sur des embryons humains. Ce type d'intervention modifie le génome de manière reproductible. Elle peut changer l'ADN de toutes les cellules d'un individu et être transmise à sa descendance.

© ALPHASPIRIT / ISTOCK



## GLOSSAIRE

**ADN :** ADN signifie acide désoxyribonucléique et constitue la molécule support de l'information génétique héréditaire.

**ARN :** l'ARN est une molécule qui transporte l'information génétique vers les cellules qui vont la traduire en protéines.

**Gène :** séquence

de l'acide ADN qui représente une unité d'informations génétiques lisible par une cellule.

**Génome :** ensemble du matériel génétique d'une personne codé par l'acide ADN.

**Génomique :** la science qui étudie les génomes et leur influence sur les organismes. ■



## UN PREMIER CENTRE DE PRODUCTION DE THÉRAPIE GÉNÉTIQUE

**L**a plus grande plateforme industrielle de thérapie génique et cellulaire en Europe devrait entrer en service en 2019. Pour la financer, l'AFM-Téléthon a reçu le soutien de Bpifrance dans le cadre du programme gouvernemental d'investissements d'avenir. L'association y investira 36 millions d'euros, aux côtés de Bpifrance, qui y consacrera 84 millions. Pour Bpifrance, cette mobilisation du fonds SPI (Sociétés de projets industriels) permet d'accompagner l'industrialisation d'une technologie innovante pour le développement d'une filière de pointe. Pour l'AFM-Téléthon, il s'agit clairement de passer à la vitesse supérieure, alors que son laboratoire Généthon-BioProd est arrivé à saturation au moment même où de nombreux candidats médicaments s'apprentent à arriver sur le marché. La structure de 13 000 m<sup>2</sup> sera détenue majoritairement par l'AFM-Téléthon, à hauteur de 54 % du capital. Son potentiel de création est évalué à 300 emplois directs. ■ F. P.

La science de l'ADN a fait naître deux activités principales. D'une part, le séquençage du génome humain. D'autre part, la thérapie génique, qui se propose d'utiliser les résultats du séquençage. Ici, un chercheur du Généthon, le laboratoire de développement pharmaceutique de l'AFM-Téléthon.

© AFM-TÉLÉTHON

le corps. Du coup, leurs études devront suivre les patients sur plus de dix ans, ce qui risque de nécessiter une évolution des législations sur l'anonymat systématique des données de santé. En France, le secteur gencech est dans une situation un peu paradoxale. D'un côté, il est illégal de faire analyser son ADN en dehors d'une prescription médicale, d'une recherche scientifique ou d'un test de paternité (loi bioéthique 2004). Cette restriction ne favorise évidemment pas le développement des activités génomiques, comme le constate le PDG d'IntegraGen, spécialiste du développement de tests de diagnostic pour l'oncologie (37 salariés et 6 millions d'euros de chiffre d'affaires en 2014) : « Dans le domaine médical, la réglementation n'autorise que le séquençage de gènes spécifiques de la pathologie recherchée à des fins de diagnostic, précise Bernard Courtieu. Mais d'autres entreprises de séquençage peuvent intervenir depuis l'étranger. » Sur son site Internet, le géant américain Foundation Medicine présente un onglet « international ». Peut-être certains médecins français y font-ils déjà appel, en dehors du circuit réglementaire.

### ENTRE RÉGLEMENTATION ET RECHERCHE DE POINTE

De l'autre côté, et c'est là tout le paradoxe, la France possède un vrai savoir-faire en thérapie génique. L'explication ? Les recherches dans ce domaine ont notamment été développées grâce aux financements du Téléthon. Un pôle de compétitivité de biotech, le Genopole, s'est ainsi développé à Évry (Essonne) autour de l'AFM-Téléthon (lire l'article page 6). Dans la même veine, Philippe Lebouloch, qui a autrefois dirigé l'Insti-

tut des thérapies innovantes du CEA, a fondé dès 1992 la biotech Bluebird Bio, à Boston. Elle est aujourd'hui considérée comme une véritable pépite mondiale de la thérapie génique.

Pendant longtemps, le gouvernement français a évité de s'impliquer dans ce domaine, craignant les débats houleux autour des questions éthiques. Désormais, il semble en avoir compris les enjeux économiques. L'été dernier, le Premier ministre a demandé au président de l'Inserm (Institut national de la santé et de la recherche médicale), Yves Lévy, de monter un collectif d'experts pour réfléchir à la manière dont la France pourrait se positionner dans ce secteur. Le directeur du Genopole, Pierre Tambourin, préside un de ces groupes de travail et pense rendre ses recommandations en fin d'année : « Nous tenons à développer nos activités

et nos compétences avant que ne s'imposent à nous des "Gafa" dotés de gros moyens. Des géants qui proposeront des séquençages à très bas coût, tout en se servant de nos données génétiques pour maîtriser ce langage ADN à des fins commerciales. »

Malgré ce pôle de compétitivité spécialisé dans les gencech, les activités « ADN » de l'Hexagone restent toutefois encore un peu éparpillées pour bénéficier d'une vraie synergie. « De nombreux labos mènent des essais avancés dans le cadre de recherches fondamentales, mais cette prolifération d'unités de recherche gagnerait à être mieux structurée autour d'une vraie filière biotechnologique », estime Patrick Biecheler, associé chargé du pôle industrie pharmaceutique & santé du cabinet Roland Berger.

Or il y a péril en la demeure dans la mesure où, on le voit, le mouvement est lancé par-

tout dans le monde. D'autant que, ici et là, la science des gènes a déjà commencé à révolutionner la pratique médicale. Un premier traitement de thérapie génique a été autorisé sur le marché européen, le Glybera, mis au point par le néerlandais UniQure et destiné à soigner une maladie rare du métabolisme. Les prochaines thérapies géniques autorisées seront sans doute destinées à des maladies de l'œil car cette région de l'organisme présente moins de risque de rejet des vecteurs qui transportent les gènes « médicaments ». La société française Gensight Biologics a déjà lancé des essais cliniques pour son traitement de la neuropathie optique de Leber et la startup Horama réunit des fonds pour passer également en phase clinique (lire l'encadré page 6). « On voit aussi se développer des thérapies pour la maladie de Parkinson avec des gènes injectés »

## PRÉCIEUSES DONNÉES GÉNÉTIQUES

**F**aire analyser son ADN pour 99 dollars, d'accord. Mais quand le prestataire revend les données à un organisme privé, ça peut agacer. Au printemps 2015, c'est une opération de ce type qui a surpris les clients de 23andMe. En cédant 3 000 profils ADN, parmi ceux qu'elle avait collectés - pour un total de 60 millions de dollars à l'entreprise Genentech, soit 20 000 dollars le profil -, l'entreprise d'Anne Wojcicki a déclenché un mouvement de protestation. Le biologiste français Patrick Merel a bien saisi ce ras-le-bol. En créant

son entreprise de gestion des données génétiques, Portable Genomics, à San Diego, il a choisi un modèle économique participatif : « Les données de nos utilisateurs sont stockées non chez nous, mais sur leur portable et sous une forme facile à partager. Si nous avons l'occasion de vendre des données de santé à un partenaire privé, nous en avertirons nos utilisateurs qui auront le choix de nous les transmettre, tout en étant associés aux bénéfices de la transaction. » Pour être utilisables par les patients comme par les médecins, les

données ADN ont besoin d'outils de stockage et de présentation intuitifs et sécurisés. C'est sur ce créneau que la startup de Patrick Merel a conçu son tableau de bord « Digital Health » adapté aux portables de ses utilisateurs. Cette interface réunit et organise les données génétiques, mais aussi physiologiques, d'environnement et d'activité pour prendre en compte tous les facteurs qui influent sur la santé. Sa version beta est actuellement testée à San Diego. Depuis sa création en 2013, la startup a levé 1 million de dollars. ■ F. P.