

«OMICS» ET «BIG DATA», AVANCÉES MAJEURES VERS UNE MÉDECINE PERSONNALISÉE DU FUTUR ?

A.J. SCHEEN (1)

RÉSUMÉ : L'intérêt grandissant pour la médecine personnalisée a évolué conjointement avec deux types de progrès technologiques remarquables. Tout d'abord, la technique de séquençage d'ADN de nouvelle génération, rapide et peu coûteuse, couplée aux progrès de la biologie moléculaire ouvrant la voie à l'ère post-génomique (transcriptomique, protéomique, métabolomique). Ensuite, le perfectionnement des outils informatiques, ce qui permet l'analyse, quasi instantanée, de grandes quantités de données (notamment celles, nombreuses, rendues accessibles par les approches «omiques») et crée un véritable nouvel univers en recherche médicale, celui des «big data» analysé par modélisation bioinformatique. Cet article de vulgarisation décrit brièvement les avancées dans ces deux domaines. Ces progrès technologiques s'associent à ceux enregistrés dans les techniques de communication et d'interconnexion, aboutissant à la création d'une véritable intelligence artificielle. Ces avancées constituent sans doute les fondements de la médecine personnalisée du futur.

MOTS-CLÉS : *Big data - Bioinformatique - Génomique - Transcriptomique - Protéomique - Métabolomique - Médecine personnalisée*

OMICS AND BIG DATA, MAJOR ADVANCES TOWARDS
PERSONALIZED MEDICINE OF THE FUTURE ?

SUMMARY : The increasing interest for personalized medicine evolves together with two major technological advances. First, the new-generation, rapid and less expensive, DNA sequencing method, combined with remarkable progresses in molecular biology leading to the post-genomic era (transcriptomics, proteomics, metabolomics). Second, the refinement of computing tools (IT), which allows the immediate analysis of a huge amount of data (especially, those resulting from the omics approaches) and, thus, creates a new universe for medical research, that of «big data» analyzed by computerized modeling. This article for scientific communication and popularization briefly describes the main advances in these two fields of interest. These technological progresses are combined with those occurring in communication, which makes possible the development of artificial intelligence. These major advances will most probably represent the grounds of the future personalized medicine.

KEYWORDS : *Big data - Bioinformatics - Genomics - Transcriptomics - Proteomics - Metabolomics - Personalized medicine*

INTRODUCTION

La médecine personnalisée est basée sur la recherche de biomarqueurs qui sont sensés caractériser un individu de façon à prédire l'apparition éventuelle de pathologies ou encore la réponse (positive ou négative) à un traitement pharmacologique spécifique. Les biomarqueurs ont été envisagés, d'une manière générale, dans un autre article de ce numéro, en se focalisant plus particulièrement sur les marqueurs classiques issus de la biologie clinique ou chimie médicale (1). En outre, et comme également discuté par ailleurs (2), les avancées de la génomique médicale offrent de nouvelles perspectives en médecine personnalisée, via la mise en évidence de facteurs génétiques influençant la réponse aux médicaments et/ou le risque de manifestations indésirables (pharmacogénomique). Le but du présent article est de décrire l'apport des biotechnologies regroupées sous la terminologie «omique» («omics») pour les auteurs anglo-saxons) et du traitement infor-

matique de ces méga-données («big data») à la médecine personnalisée moderne. Cette évolution futuriste, impliquant l'intelligence artificielle, est sans doute inéluctable. Elle est rendue possible grâce au développement de nouvelles biotechnologies de plus en plus performantes, au support de la bioinformatique dont les possibilités sont devenues incommensurables et aux techniques de communication moderne rendant l'information immédiatement accessible à tous et partout.

L'AVENTURE DES «OMICS»

La science des «omiques» (génomique, protéomique, métabolomique) s'est développée depuis une bonne dizaine d'années. Elle résulte de la conjonction de trois avancées majeures: 1) la connaissance du génome humain dans son intégralité, avec son séquençage complet depuis 2002; 2) des progrès technologiques considérables qui ont permis les analyses, de façon plus rapide et à un coût de plus en plus abordable, des séquences de l'ADN (acide désoxyribonucléique), de l'ARN (acide ribonucléique), des protéines, des métabolites; et 3) la capacité à analyser ces données produites à très haut débit par le développement connexe de la

(1) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, CHU Liège.

bioinformatique, aboutissant à une science nouvelle appelée «biologie systémique». Les formidables progrès récemment enregistrés dans ces trois domaines sont susceptibles d'aboutir, dans un avenir plus ou moins proche, à une nouvelle médecine basée sur les «omics» qui devrait contribuer à mieux personnaliser l'approche médicale (3). En 2010, déjà, un colloque, organisé sous l'égide de la Communauté européenne, se tenait à Bruxelles avec comme thème «-Omics in personalized medicine» (4). L'importance de cette mouvance scientifique est de plus en plus évidente, même si elle paraît sans doute encore bien lointaine par rapport aux préoccupations quotidiennes du médecin praticien. A titre d'exemple, OMICS Group, une société d'édition en libre accès, publie maintenant une série de revues consacrées aux technologies «omiques» dont l'application vise à mieux comprendre les concepts fondamentaux des différents systèmes biologiques. Ces revues sont consacrées aux thèmes importants qui se rapportent à la génomique, la protéomique, la transcriptomique, la métabolomique, et envisagent leurs applications, notamment dans le domaine des sciences médicales, grâce au concours de la bioinformatique. Les techniques de séquençage de l'ADN, de l'ARN, des protéines et des métabolites ont permis d'accéder à un très grand nombre de résultats et ont donné naissance à ce qui est appelé la science des «omiques».

1) L'ÈRE DE LA GÉNOMIQUE

Les informations nécessaires à la construction d'un être vivant sont écrites dans la structure d'une molécule géante, l'ADN, qui résulte de l'enchaînement linéaire de 4 molécules élémentaires plus petites, les nucléotides. L'agencement ordonné de ces nucléotides au sein de l'ADN est appelé «séquence»; il constitue la mémoire qui stocke et transmet les informations génétiques, de génération en génération.

Le premier séquençage du génome humain complet, réalisé en 2002, a coûté 3 milliards de dollars et a duré 10 ans. Aujourd'hui, un séquençage coûte moins de 1.000 dollars et peut être fait en une seule journée. Il est évident que ces progrès technologiques de séquençage rapide, et à un prix accessible, vont rendre les études de génomique de plus en plus importantes, mais aussi de plus en plus sophistiquées.

La médecine basée sur les «omiques» a débuté avec la science génomique qui se fonde sur des différences individuelles innées du

génomique, comme décrit dans un autre article de ce numéro (2). Elle a ouvert la voie aux études de polymorphismes génétiques associés à certaines maladies. Elle a également contribué à faciliter une prescription mieux individualisée des médicaments compte tenu de différences, d'origine pharmacogénétique/pharmacogénomique, dans la réponse aux médicaments. Ainsi, la génomique a, incontestablement, ouvert la voie vers une médecine personnalisée de plus en plus pointue, qui verra son univers encore s'enrichir par l'apport des avancées de l'ère post-génomique (5).

Il a été observé, notamment grâce au développement des sciences «omiques», que certains traits du vivant n'étaient pas reliés à l'ADN selon les lois mendéliennes classiques. Ainsi est née ce qu'il est convenu d'appeler l'épigénétique. Celle-ci regroupe les modifications de l'expression des gènes, liées à des altérations de l'ADN faisant suite, soit à des ajouts de résidus méthylés sur les bases nucléotidiques, soit à des modifications des histones (protéines autour desquelles l'ADN peut s'enrouler) (6). La conséquence de ces altérations est la modification de la transcription de certains gènes, notamment sous l'influence de divers facteurs environnementaux, ainsi que nous l'avons discuté dans un article antérieur (6).

2) L'ÈRE DE LA POST-GÉNOMIQUE

Après l'ère de la génomique, le monde scientifique a vu émerger celle de la post-génomique, plus diversifiée, plus riche et plus complexe (Fig. 1).

a) Transcriptomique

L'ADN est transcrit en ARN messager (ARNm). Celui-ci va pénétrer au sein d'un complexe lipoprotéique, le ribosome, qui va traduire chaque triplet de bases nucléotidiques en un acide aminé pour, finalement, donner naissance à la protéine dont la séquence nucléotidique était inscrite dans l'ADN (gène). Le transcriptome est l'ensemble des ARN (messagers, ribosomiques, de transfert et autres espèces d'ARN) issus de la transcription du génome.

La transcriptomique est l'étude de l'ensemble des ARNm produits lors du processus de transcription d'un génome. Elle repose sur la quantification systématique de ces ARNm, ce qui permet d'avoir une indication relative du taux de transcription de différents gènes dans

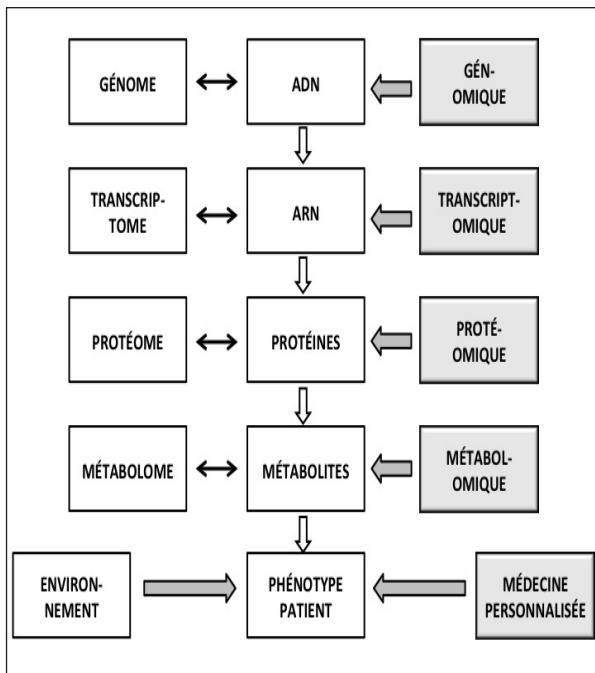


Fig. 1. Illustration du développement des approches «omiques» en sciences biomédicales et de leur apport en faveur d'une médecine personnalisée.

des conditions données. Plusieurs techniques permettent d'avoir accès à cette information, en particulier celle des puces à ADN, celle de la réaction en chaîne par polymérase (PCR correspondant à l'expression anglaise «Polymerase Chain Reaction») quantitative, celle du séquençage systématique d'ADN complémentaires ou encore le séquençage d'ARN à haut débit. La caractérisation et la quantification du transcriptome dans un tissu donné et dans des conditions données permettent d'identifier les gènes actifs, de déterminer les mécanismes de régulation de leur expression et de définir les réseaux d'expression de ces gènes.

b) Protéomique

Alors que le gène, de par sa structure primaire, donne l'information vitale, la protéine, du fait de sa structure tridimensionnelle, est le véritable artisan moléculaire de la cellule. Le protéome est l'ensemble des protéines exprimées dans une cellule, une partie de cellule (membrane, organite) ou un groupe de cellules (organe, organisme) dans des conditions données et à un moment donné. La taille et la complexité du protéome sont plus importantes que celles du génome car un gène peut coder plusieurs protéines. Ceci est dû à des modifications de la maturation des ARNm, mais aussi

à des modifications post-traductionnelles des protéines comme les phosphorylations et les glycosylations.

Le protéome est un reflet du système de régulation entre les différentes cellules et les différents organes. A la différence du génome qui est plus ou moins stable dans les cellules d'un organisme, le protéome est de nature dynamique. Il varie temporellement et spatialement, selon les réponses de l'organisme à des stimuli internes (hormonaux, par exemple), ou en réponse à certains stimuli externes (toxiques ou polluants, par exemple). Le protéome sérique peut être analysé par la technique de spectrométrie de masse qui permet de connaître toutes les protéines présentes à un instant donné dans un échantillon; il peut être considéré comme le point de rencontre des influences génétiques et des influences environnementales sur l'organisme humain.

La protéomique désigne la science qui étudie les protéomes. On distingue la protéomique structurelle et la protéomique fonctionnelle. La première étape de la protéomique consiste à identifier des protéines dont l'expression varie en relation avec des modifications de l'environnement cellulaire ou au cours de processus physiopathologiques. Cette protéomique descriptive permet de dresser un répertoire qualitatif et quantitatif des protéines impliquées (protéomique cartographique) et d'en définir la structure primaire, secondaire et tertiaire. La seconde étape (protéomique fonctionnelle) consiste à mieux comprendre la dynamique des relations fonctionnelles entre les structures biologiques et des adaptations survenant face à une situation particulière, qu'il s'agisse d'une exposition à un facteur environnemental, d'un processus pathologique ou d'un traitement pharmacologique.

L'analyse du protéome répond à la théorie générale des systèmes. Il s'agit d'un système structuré, génétiquement programmé, mais dont chaque élément est une variable aléatoire. Il peut être modélisé grâce à l'analyse bioinformatique des mouvements des protéines, ouvrant un accès possible, direct et novateur, à la protéomique fonctionnelle, qui est complémentaire et la finalité même de la protéomique structurelle. Ainsi, le protéome nous révèle la vie inframoléculaire avec le principe fondamental de la précession de phénomènes biologiques sériques sur les phénomènes cliniques. Ce profil d'expression en réponse à une perturbation peut se révéler un outil prédictif, voire

préventif. Il n'est sans doute pas exclu de penser qu'un jour, l'analyse protéomique du sérum d'un individu s'imposera comme une nécessité systématique de première intention, au même titre qu'actuellement l'examen clinique.

c) Métabolomique

Le métabolome correspond à l'ensemble des métabolites retrouvés, en concentrations variables, dans un échantillon biologique. Le métabolome renferme un grand nombre de molécules très différentes : des intermédiaires du métabolisme (nucléotides), des hormones, des vitamines, des substrats énergétiques (glucides, lipides), etc. Un certain nombre de ces métabolites peuvent être dosés, de façon précise, dans les laboratoires d'analyses médicales et peuvent, à ce titre, servir de biomarqueurs (1). Ces petites molécules sont cependant en quantité innombrable puisqu'elles permettent l'ensemble des transformations moléculaires et énergétiques qui se déroulent de manière ininterrompue dans les cellules de tout organisme vivant. Pour pouvoir les identifier, il faut souvent recourir à des techniques de dosage plus sophistiquées, comme la spectrométrie de masse et la résonance magnétique nucléaire.

À l'égal du protéome (dont il est issu), le métabolome est dynamique et change donc sans cesse au cours du temps.

La métabolomique est la science qui étudie l'ensemble des métabolites présents dans une cellule, un organe, un organisme. C'est l'équivalent de la génomique pour l'ADN et de la protéomique pour les protéines. À côté de la métabolomique, en général, se sont progressivement développées des partimes plus spécifiques, comme la glycomique, la lipidomique, l'immunomique, etc.

L'ÉMERGENCE DES «BIG DATA» ET DE LA BIOINFORMATIQUE

Les «big data» (méga-données, parfois appelées aussi données massives) désignent des ensembles de données qui deviennent tellement volumineux qu'ils en sont difficiles à travailler avec des outils classiques de gestion de base de données ou de gestion de l'information. La notion de «big data» a d'abord été développée en dehors de la médecine, mais peut également s'appliquer aux sciences biomédicales (7). *De facto*, en effet, la science des «omiques», que nous venons de rappeler, a la possibilité de générer des informations à très

haut débit représentant l'ensemble des données d'un domaine, sans choix *a priori* des informations à traiter (8). Mais ces masses de données non structurées n'apportent une valeur ajoutée que si elles sont traitées et analysées. Certes, l'information apportée par l'ensemble des données est bien supérieure au bruit des nombreuses mesures effectuées, mais elle nécessite souvent des méthodes statistiques sophistiquées, adaptées à cet exercice complexe, pour les exploiter pleinement. La grande dimension des données implique un important temps de calcul et une systématisation de la vérification des données et des conditions d'application des méthodes utilisées. Ici, par essence, l'approche multidisciplinaire est fondamentale et obligatoire. Il s'agit d'un travail quotidien de collaborateurs issus d'horizons très différents (biologistes, médecins, statisticiens, informaticiens, mathématiciens), mais s'intéressant, chacun dans toute la mesure du possible, aux autres disciplines. L'approche «big data» présente 4 caractéristiques résumées par les «4V» (Volume, Variété, Variabilité et Vélocité); ces propriétés doivent, à terme, contribuer à pouvoir relever le défi de la médecine des «4P» (Personnalisée, Préventive, Prédictive et Participative) (9).

Le recours à des «big data» dans les sciences biomédicales soulève, cependant, plusieurs types de questionnements. Le premier est que la volumétrie est très importante et dépasse, de loin, le seuil de ce qu'un chercheur peut gérer sur son ordinateur personnel ou, même, faire transiter sur un réseau internet de capacité usuelle. Par ailleurs, différentes bases de données sont disponibles et il n'est sans doute pas aisé, pour le chercheur, de savoir quelle est la plus performante pour résoudre le problème complexe auquel il s'attaque (10). Le deuxième est lié à la très grande variété des données qu'il devient nécessaire d'intégrer pour produire un résultat biologique avec une relevance clinique. Il s'agit non seulement d'informations moléculaires (génomique, protéomique, transcriptomique, métabolomique), mais aussi de données d'imagerie (imagerie cellulaire acquise par microscopie ou imagerie d'organe générée par résonance magnétique nucléaire), d'éléments cliniques (dossier médicaux individuels, données de cohortes), etc. Le problème posé ici est important, d'ordre conceptuel et pas seulement technologique. Le troisième questionnement est de nature méthodologique : les expériences «big data» ne se pensent et ne se gèrent pas comme les expériences classiques. Ici, la recherche

peut se faire sans nécessairement formuler une hypothèse précise au départ, ce qui semble l'opposer au principe d'une recherche causale basée sur le test d'une hypothèse pré-formulée comme dans les essais cliniques. Néanmoins, pour que la stratégie de recherche basée sur les «big data» puisse connaître un certain succès, l'ensemble du flot de données, de l'acquisition jusqu'à l'interprétation finale, en passant par le traitement, doit être planifié et calibré dès le départ, grâce à une chaîne de compétences multidisciplinaires, comme déjà mentionné. Par ailleurs, l'analyse de l'ensemble des données, beaucoup plus volumineuses qu'auparavant, demande plus de temps pour les générer, les organiser et les traiter. Cependant, plutôt que de devoir organiser un nouvel essai clinique pour évaluer un nouveau paramètre, un plus grand nombre de paramètres peut être évalué sur le même essai. Contrairement à l'approche conventionnelle des essais cliniques, l'abondance des données donne les moyens de répondre non pas à une seule, mais à plusieurs questions. Enfin, le dernier élément concerne l'aspect éthique et la confidentialité des «big data». En effet, il est indispensable que ces données soient sécurisées, y compris lorsqu'elles sont sur le «cloud» (11), et que la confidentialité soit parfaitement respectée, *a fortiori* si des données individuelles s'y trouvent (9).

Quoi qu'il en soit, il apparaît évident que l'approche innovante faisant appel aux «big data» va devenir incontournable dans le domaine de la recherche pharmacologique (8). Le potentiel de la bioinformatique translationnelle dans la recherche de cibles potentielles pour le développement de nouveaux médicaments apparaît de plus en plus évident (12). Dans cette optique, le projet ENCODE («ENCyclopedia Of DNA Elements») est un consortium de recherche international qui a pour objectif d'identifier tous les éléments fonctionnels (et, donc, toutes les cibles potentielles pour des traitements dédiés) dans la séquence du génome humain (13). Aux Etats-Unis, les National Institutes of Health (NIH) sont sur le point de lancer une vaste étude de cohorte sur plus d'un million de citoyens américains, afin d'approfondir notre compréhension de ce que sont santé et maladie. Les participants fourniront une quantité importante d'échantillons biologiques (génomique, protéines, métabolites, populations cellulaires, microbiome), ainsi que des informations additionnelles concernant leur environnement, mode de vie, et alimentation. Une fois centralisées,

ces données serviront de substrat à des analyses longitudinales dans le but d'en extraire des pistes concernant le suivi des traitements existants ou la compréhension profonde de mécanismes biologiques et donc, *in fine*, le développement de nouveaux traitements, plus précis, plus efficaces et plus sûrs.

L'AVÈNEMENT DU «DATA MINING» ET DE LA BIOLOGIE SYSTÉMIQUE

Le «data mining» (littéralement, fouille ou prospection de données) vise à l'extraction d'un savoir ou d'une connaissance à partir de grandes quantités de données, par des méthodes automatiques ou semi-automatiques. Cette approche se propose d'utiliser un ensemble d'algorithmes, issus de disciplines scientifiques diverses telles que les statistiques ou l'informatique, pour construire des modèles à partir des données disponibles (14).

La biologie des systèmes est un nouveau domaine de recherche académique qui vise à intégrer différents niveaux d'information pour comprendre comment fonctionnent les systèmes biologiques complexes qui composent l'être humain (15). En étudiant les relations et les interactions entre différentes parties du système biologique (gènes, cellules, protéines, métabolites), le chercheur tente de découvrir un modèle de fonctionnement de la totalité du système. La complexité des phénomènes demande une approche faisant appel à des techniques de modélisation. Cette biologie des systèmes, alimentée par les méga-données issues des approches «omiques», est sensée apporter sa pierre à l'édifice dans le développement de la médecine personnalisée et de la médecine prédictive (Fig. 2) (3, 16). En attendant, et dans le cas plus spécifique de la pharmacothérapie, le recours aux informations fournies par les «omiques» permet déjà de mieux comprendre et, donc, de mieux prédire, la réponse individuelle aux médicaments, un des aspects importants de la médecine personnalisée (17).

L'ESSOR DE L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE

L'intelligence artificielle apparaît comme un véritable outil d'aide à la décision (18). Elle implique que le médecin puisse avoir accès, immédiatement et en tout lieu, à l'information nécessaire pour prendre la bonne décision, diagnostique ou thérapeutique. A titre d'exemple, IBM («International Business Machines Corporation») a mis à disposition des cancérolo-

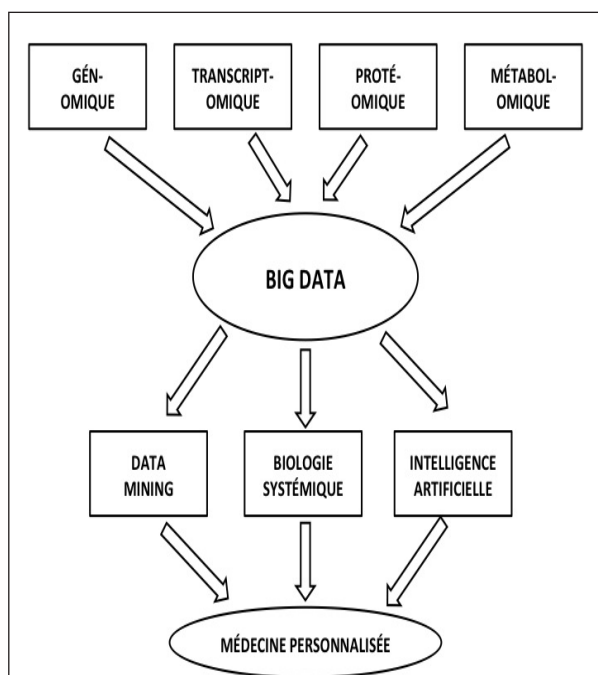


Fig. 2. Des approches «omiques» à la médecine personnalisée en passant par les «big data».

gues son super-ordinateur Watson, capable de lire plus de 200 millions de pages d'études en quelques secondes. Sur la base de cette gigantesque base de données («big data») et en fonction du profil individuel du patient (génotype, phénotype), l'intelligence artificielle va faire des recommandations de traitements personnalisés au médecin. Ce dernier bénéficie ainsi d'une aide à la décision, à la fois rapide et pertinente, mais, *in fine*, il conserve son rôle d'expert. Dans la médecine du futur, ce sera sans doute l'intelligence artificielle des ordinateurs qui traitera les données (18), mais c'est le médecin qui devra les interpréter et, surtout, les contextualiser. Si le recours à l'intelligence artificielle offre des bénéfices potentiels incontestables, il se heurte aussi à des défis de taille (19). Enfin, n'oublions pas que la médecine personnalisée, certes poussée par les progrès technologiques, se doit, avant tout, de rester humaine, pour le patient comme pour le médecin (9).

CONCLUSION

Les sciences «omiques» vont progressivement devenir un élément clef du diagnostic, du pronostic et de la prévention des maladies ainsi qu'une aide précieuse dans le choix des médi-

caments susceptibles d'avoir le meilleur rapport bénéfice-risque chez un individu donné, par ailleurs caractérisé aussi parfaitement que possible sur le plan génomique, protéomique et métabolomique. Ainsi, l'analyse génomique permettra de comprendre s'il existe des prédispositions à certaines maladies (étude des prédispositions possibles), l'analyse transcriptomique-protéomique permettra de savoir quels gènes sont réellement exprimés (étude des prédispositions réelles), et l'analyse métabolomique permettra de caractériser à un moment donné (photographie instantanée de l'état physiologique), puis de suivre régulièrement, les variations dans le temps des métabolites d'intérêt identifiés, par exemple en réponse à un traitement particulier.

Les êtres humains sont inégaux par la génomique devant la maladie et par la protéomique dans leur réponse aux traitements. A terme, les traitements, qu'ils soient préventifs ou curatifs, pourront, sans doute, être mieux adaptés individuellement grâce à la bioinformatique et à l'intégration des multiples données biologiques individuelles recueillies chez un patient par ailleurs de mieux en mieux caractérisé. Ainsi, l'approche via les «omiques» et l'analyse informatique des «big data» permettront une meilleure compréhension de la biologie des systèmes et, *in fine*, contribueront, sans doute, au développement de la médecine personnalisée du futur.

BIBLIOGRAPHIE

1. Cavalier E.— Approche globale et personnalisée des biomarqueurs. *Rev Med Liège*, 2015, **70**, 257-261.
2. Dideberg V, Segers K, Koopmansch B, et al.— Pharmacogénomique et médecine personnalisée : vers un screening systématique de la population ? *Rev Med Liège*, 2015, **70**, 251-256.
3. Tanaka H.— Omics-based medicine and systems pathology. A new perspective for personalized and predictive medicine. *Methods Inf Med*, 2010, **49**, 173-185.
4. European Commission Health Research Directorate.— -Omics in personalized medicine. Workshop to explore the role of -omics in the development of personalised medicine http://ec.europa.eu/research/health/pdf/summary-report-omics-for-personalised-medicine-workshop_en.pdf, 2010.
5. Ginsburg GS, Willard HF.— Genomic and personalized medicine : foundations and applications. *Transl Res*, 2009, **154**, 277-287.
6. Scheen AJ, Junien C.— Epigénétique, interface entre environnement et gènes : rôle dans les maladies complexes. *Rev Med Liège*, 2012, **67**, 250-257.
7. Wang W, Krishnan E.— Big data and clinicians: a review on the state of the science. *JMIR Med Inform*, 2014, **2**, e1.

8. Issa NT, Byers SW, Dakshanamurthy S.— Big data: the next frontier for innovation in therapeutics and healthcare. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2014, **7**, 293-298.
9. Scheen AJ, Giet D.— Médecine personnalisée : tout bénéfique pour le patient, mais nouveau challenge pour la relation médecin-malade. *Rev Med Liège*, 2015, **70**, 247-250.
10. Zou D, Ma L, Yu J, et al.— Biological databases for human research. *Genomics, Proteomics Bioinformatics*, 2015, **13**, 55-63.
11. Calabrese B, Cannataro M.— Bioinformatics and microarray data analysis on the cloud. *Methods Mol Biol*, 2015, Apr 12. [Epub ahead of print].
12. Li L.— The potential of translational bioinformatics approaches for pharmacology research. *Br J Clin Pharmacol*, 2015, Mar 5. doi: 10.1111/bcp.12622. [Epub ahead of print]
13. Qu H, Fang X.— A brief review on the Human Encyclopedia of DNA Elements (ENCODE) project. *Genomics, Proteomics Bioinformatics*, 2013, **11**, 135-141.
14. Merelli I, Perez-Sanchez H, Gesing S, et al.— Managing, analysing, and integrating big data in medical bioinformatics: open problems and future perspectives. *Biomed Res Int*, 2014, 134023.
15. Robinson SW, Fernandes M, Husi H.— Current advances in systems and integrative biology. *Comput Struct Biotechnol J*, 2014, **11**, 35-46.
16. Yan Q.— Translational bioinformatics and systems biology approaches for personalized medicine. *Methods Mol Biol*, 2010, **662**, 167-178.
17. Meyer UA, Zanger UM, Schwab M.— Omics and drug response. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2013, **53**, 475-502.
18. Manning T, Sleator RD, Walsh P.— Biologically inspired intelligent decision making: a commentary on the use of artificial neural networks in bioinformatics. *Bioengineered*, 2014, **5**, 80-95.
19. Sheikhtaheri A, Sadoughi F, Hashemi Dehaghi Z.— Developing and using expert systems and neural networks in medicine: a review on benefits and challenges. *J Med Syst*, 2014, **38**, 110.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr A.J. Scheen, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, 4000 Liège 1.
Email : andre.scheen@chu.ulg.ac.be