



LE GÉNOME À L'ÈRE DU NUMÉRIQUE

Ivan Đikić

LES GRANDES IDÉES III

LE GÉNOME À L'ÈRE DU NUMÉRIQUE

Ivan Đikić



Banque
européenne
d'investissement

La banque de l'UE 



eib.org/bigideas

Le génome à l'ère du numérique

© Banque européenne d'investissement, 2020

Tous droits réservés.

Toutes les questions relatives aux droits et aux autorisations doivent être transmises à l'adresse suivante : **publications@eib.org**

Photos : Getty Images, Shutterstock. Tous droits réservés.

L'autorisation de reproduire ou d'utiliser ces prises de vues doit être sollicitée directement auprès du détenteur des droits d'auteur.

Les observations, interprétations et conclusions exposées ici sont celles des auteurs et ne reflètent pas nécessairement les points de vue de la Banque européenne d'investissement.

Cet essai est disponible sous forme de livre électronique sur Apple Books, Kindle et Kobo ainsi qu'à l'adresse **eib.org/bigideas**

LES GRANDES IDÉES

« Nous avons fait de grands progrès, mais nous restons vulnérables et notre engagement à lutter ensemble contre les problèmes sanitaires mondiaux n'est pas encore assez solide. Malgré nos connaissances, malgré les nouvelles technologies, à moins d'un effort ciblé et mondial, notre succès sera limité. Nous le voyons clairement aujourd'hui. »

À l'aube de ce millénaire, le séquençage du génome humain a marqué le début d'une nouvelle ère pour la biomédecine. Les nanotechnologies et la robotique ont créé des outils innovants et des techniques de diagnostic puissantes. Des avancées thérapeutiques majeures nous ont permis de contrôler le VIH et de mettre en place des thérapies mieux adaptées pour traiter le cancer. Néanmoins, il reste des défis considérables à relever, non seulement dans le domaine du cancer, mais aussi dans celui des affections neurodégénératives et d'autres maladies.

Dans le même temps, les voyages et la mobilité à l'échelle planétaire, ainsi que la mondialisation des échanges, ont des répercussions sur nos conditions de vie et favorisent la propagation de maladies infectieuses et de nouveaux virus, comme celui de la pandémie de COVID-19, partout dans le monde.

Le médecin et scientifique croate Ivan Đikić analyse les défis de la recherche médicale contemporaine, les nouvelles menaces, comme les pandémies, et le rôle joué par les systèmes de santé.

Il s'agit ici du douzième essai de la série des « Grandes idées » créée par la Banque européenne d'investissement.

La BEI a invité des leaders d'opinion internationaux à écrire sur les questions les plus importantes de notre époque. Ces textes nous rappellent qu'il nous faut des idées novatrices afin de protéger l'environnement, de promouvoir l'égalité et d'améliorer la vie des populations partout dans le monde.



**LE GÉNOME À L'ÈRE
DU NUMÉRIQUE**

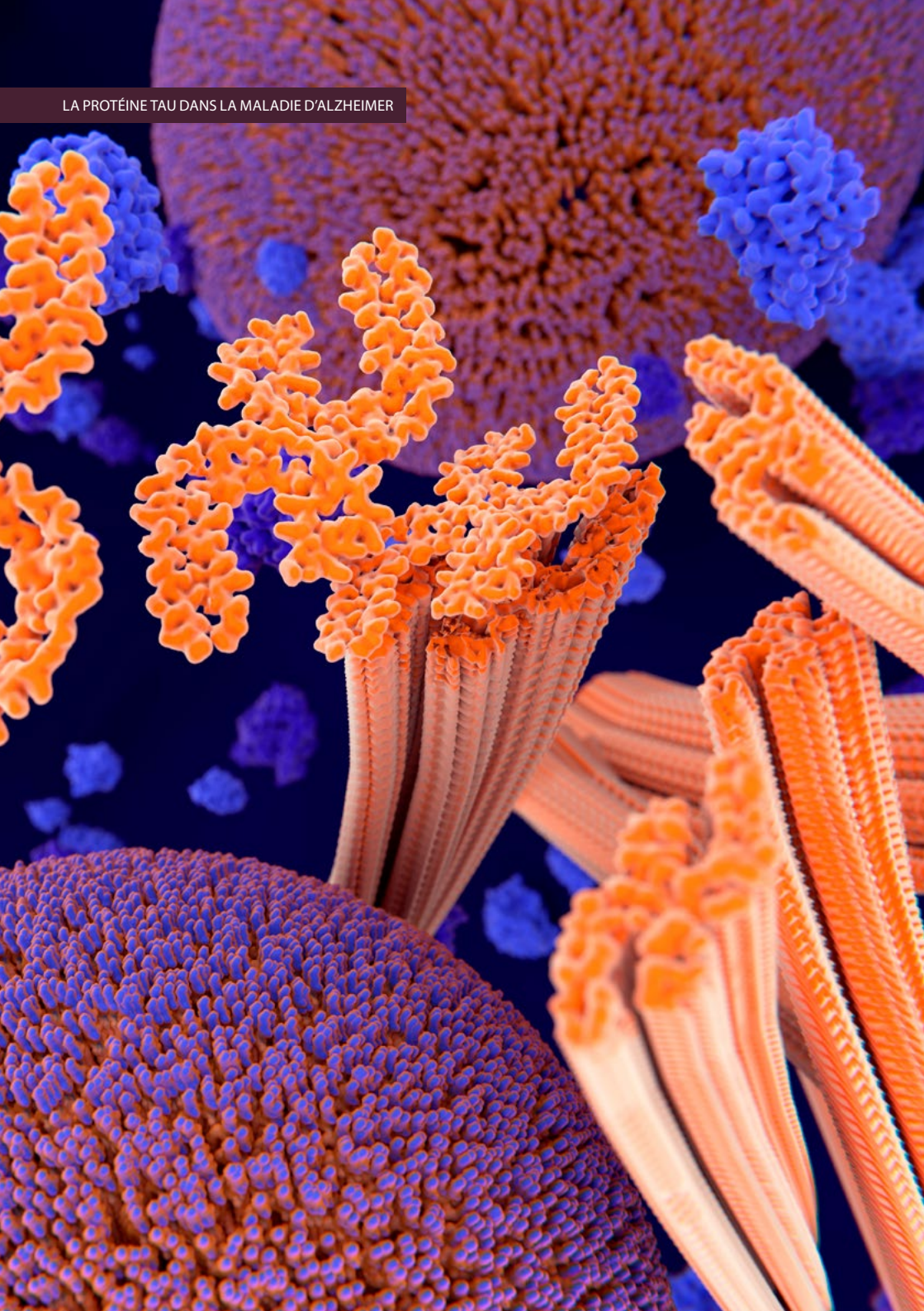
LE GÉNOME À L'ÈRE DU NUMÉRIQUE

À l'aube de ce millénaire, le séquençage du génome humain a marqué le début d'une nouvelle ère pour la biomédecine. Le séquençage du génome est devenu si rapide et si peu coûteux qu'il peut être appliqué couramment à des patients individuels, et conduire à l'identification de variantes génétiques qui sont à la fois des facteurs clés du développement de la maladie et la cause de réponses différenciées aux thérapies. En outre, les nanotechnologies et la robotique ont permis de mettre au point des outils thérapeutiques innovants et des techniques de diagnostic puissantes, comme l'analyse de l'ensemble des protéines humaines (la protéomique) et le traitement de données d'imagerie à haute résolution des tissus des patients, qui facilitent grandement le diagnostic en détectant de manière fiable les premiers signes de la maladie. Ces technologies permettent d'observer divers aspects de l'évolution de la maladie au fil du temps et donnent un aperçu plus général de l'état d'un patient. Dans le domaine

médical, les progrès technologiques et l'évolution du génome nous permettent désormais de proposer des diagnostics mieux adaptés et une efficacité thérapeutique accrue, tout en réduisant les effets secondaires pour un patient donné. Relevant d'une « médecine de précision », ces approches favorisent les progrès dans les soins de santé et prolongent la durée de vie de la population en général.

“ La pandémie actuelle de COVID-19 nous montre, de manière tragique, à quel point nos systèmes sont vulnérables. Outre les menaces imprévisibles qui ont pour origine de nouveaux virus émergents, les changements démographiques, et leurs effets sur l'urbanisation en particulier, le vieillissement de la population, les évolutions sociétales et les maladies neurodégénératives incurables, sont autant de préoccupations dont l'urgence ne cesse de s'accroître en Europe.

LA PROTÉINE TAU DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER



En dépit de ces accomplissements, d'importants défis sanitaires subsistent et la pandémie actuelle de COVID-19 nous montre, de manière tragique, à quel point nos systèmes sont vulnérables. Outre les menaces imprévisibles qui ont pour origine de nouveaux virus émergents, les changements démographiques, et leurs effets sur l'urbanisation en particulier, le vieillissement de la population, les évolutions sociétales et les maladies neurodégénératives incurables, sont autant de préoccupations dont l'urgence ne cesse de s'accroître en Europe. Dans le même temps, un monde du travail toujours plus exigeant, le stress chronique d'origine professionnelle et la propagation de nouveaux types de maladies facilitée par la mondialisation aggravent la situation. Compte tenu de ces défis et d'autres, les avancées sanitaires continuent de figurer parmi les enjeux de taille des sociétés modernes.

L'Union européenne et ses États membres envisagent la santé comme une priorité absolue. Par l'intermédiaire du programme « Santé » de l'UE, les États membres tentent de renforcer davantage les systèmes de santé et d'améliorer les programmes visant à éduquer les citoyens en vue de former des communautés plus fortes et fondées sur la connaissance. Le présent essai porte une réflexion sur les progrès scientifiques et technologiques qui ouvrent de nouvelles voies thérapeutiques pour les principales maladies humaines et pour assurer un bon état sanitaire en Europe et dans le monde entier.

MODES DE VIE ET CHANGEMENTS CLIMATIQUES MENACENT NOTRE SANTÉ



MODES DE VIE ET CHANGEMENTS CLIMATIQUES MENACENT NOTRE SANTÉ

Les maladies non transmissibles (MNT), telles que le diabète, les pathologies cardiovasculaires ou le cancer, constituent la principale cause de décès dans le monde. Avec les maladies respiratoires et les troubles mentaux chroniques, elles seraient responsables de 86 % des décès et représenteraient 77 % de la charge de morbidité en Europe^[1]. Pour la plupart de ces pathologies, un mode de vie sain – ne pas fumer, éviter l’abus d’alcool, avoir une alimentation saine et pratiquer une activité physique régulière – pourrait considérablement réduire le nombre de décès prématurés. Le succès des campagnes de prévention est parfaitement illustré par la réduction des taux de cancer du poumon à la suite des premières campagnes anti-tabac et de l’interdiction de la publicité pour les cigarettes dans les années 70. La plupart des MNT sont d’évolution chronique, ce qui, ajouté au vieillissement de la population, fait peser une charge croissante sur les systèmes de santé.

En outre, l’augmentation des voyages et de la mobilité à l’échelle internationale, la mondialisation des échanges (notamment dans le domaine alimentaire), conjuguées aux changements climatiques et à la pollution environnementale, ont des répercussions sur les conditions

de vie et favorisent la propagation des maladies infectieuses. Parmi celles-ci, la grippe représente le fardeau le plus lourd pour nos sociétés, suivie par la tuberculose et le VIH^[2]. Ainsi, les vagues communes de la grippe tuent quelque 44 000 personnes chaque année en Europe. La fragilité visible de nos systèmes de santé actuels face aux nouvelles infections et pandémies – y compris, en particulier, à l’épidémie actuelle de COVID-19, mais aussi aux récents foyers des virus Ebola et Zika – est très préoccupante.

“ Les maladies non transmissibles (MNT), telles que le diabète, les pathologies cardiovasculaires ou le cancer, constituent la principale cause de décès dans le monde. Avec les maladies respiratoires et les troubles mentaux chroniques, elles seraient responsables de 86 % des décès et représenteraient 77 % de la charge de morbidité en Europe.



Alors que les conditions météorologiques extrêmes ont déjà des répercussions délétères sur la santé et le bien-être des citoyens européens, en particulier des personnes âgées, les changements climatiques et leur incidence sur les écosystèmes sont en train de modifier la distribution régionale des maladies infectieuses. L'Europe doit s'attendre à être confrontée à un nombre croissant d'infections dues à des pathogènes tropicaux et subtropicaux⁽³⁾. Malheureusement, une autre menace majeure plane avec la formation de bactéries résistantes aux antibiotiques et la réapparition de virus que l'on croyait avoir pratiquement éradiqués en Europe, à l'origine de maladies parmi les plus contagieuses que l'on connaisse, comme la poliomyélite ou la rougeole.

“ Alors que les conditions météorologiques extrêmes ont déjà des répercussions délétères sur la santé et le bien-être des citoyens européens, en particulier des personnes âgées, les changements climatiques et leur incidence sur les écosystèmes sont en train de modifier la distribution régionale des maladies infectieuses.

LE VIRUS DE LA MALADIE COVID-19



MENACES ÉMERGENTES

MENACES ÉMERGENTES

La récente épidémie de COVID-19 reflète à la fois les capacités et les limites du progrès scientifique. Lorsqu'une pneumonie d'origine inconnue a fait son apparition en Chine à la fin du mois de décembre 2019, il n'a fallu littéralement que quelques jours ou semaines pour isoler le coronavirus responsable, publier sa séquence génétique complète et dévoiler une série de détails concernant sa structure moléculaire. Nous avons assisté à un effort mondial sans précédent en matière de partage d'informations, auquel ont participé non seulement des scientifiques, mais aussi des maisons d'édition, des gouvernements et des autorités sanitaires, un effort qui n'a pourtant pas empêché l'épidémie de COVID-19 d'évoluer vers une pandémie. L'explication est en grande partie liée à notre mode de vie mondialisé, mais aussi au fait que les systèmes de santé publique dans le monde entier n'ont pas opposé une réponse unie et globale à la pandémie en expansion. Dans de tels moments critiques, les individus se tournent vers la science, alors même que les progrès scientifiques prennent du temps, en particulier lorsqu'il y a lieu de mettre au point de nouveaux vaccins et traitements. Selon les prévisions actuelles, la communauté scientifique mondiale aura besoin d'au moins une année supplémentaire pour mettre au point un vaccin sûr et efficace, sans doute le moyen le plus efficace pour endiguer la propagation du virus.

À la lumière de la pandémie de COVID-19, l'opposition à la vaccination, qui menace fortement la santé publique dans les sociétés européennes, apparaît dans toute son ironie. Malheureusement, pour plusieurs maladies à transmission virale, la proportion des personnes vaccinées ne suffit plus à assurer la protection de la population. Nous assistons à un retour d'épidémies graves de rougeole et d'autres maladies transmissibles, contre lesquelles des vaccins sûrs et efficaces sont pourtant disponibles. L'une des infections les plus contagieuses au monde, la rougeole, est susceptible d'entraîner des complications sévères, voire mortelles, chez l'enfant. Si le nombre de décès provoqués par ces maladies peut être considéré comme faible dans les pays européens par rapport à ceux en développement, les chiffres ne cessent d'augmenter depuis quelques années^[4]. Les scientifiques et les médias sont en partie responsables de l'opposition croissante aux vaccins. Alors que des affirmations mensongères établissant un lien entre certains vaccins et l'autisme faisaient les gros titres de la presse mondiale, la recherche scientifique venant réfuter, preuves à l'appui, l'existence d'un tel lien a tardé à venir et n'a pas suscité un grand intérêt. En outre, dans ce cas précis, la science n'a pas réussi à se corriger elle-même efficacement ; il a fallu 12 ans pour retirer l'article erroné de l'éminente revue médicale *The Lancet*, un vide qui a favorisé une rapide propagation de vaccino-sceptiques.

LE SYNDROME FOMO (POUR « FEAR OF MISSING OUT », OU LA PHOBIE DE RATER QUELQUE CHOSE) ET LA « NOMOPHOBIE » (POUR « NO MOBILE PHOBIA », OU LA PEUR EXCESSIVE D'ÊTRE SÉPARÉ DE SON TÉLÉPHONE MOBILE) SONT DE NOUVEAUX TROUBLES APPARUS AVEC LA MUTATION NUMÉRIQUE.



Un énième défi s'ajoute aux difficultés existantes : la transformation numérique de la société. Selon les tranches d'âge, cette transformation produit différents effets – isolement social croissant, sédentarité, dépression ou mauvaise communication. La transformation numérique de la société apporte avec elle de nouveaux types de troubles, comme le syndrome FOMO (pour *Fear of Missing Out*, soit la phobie de rater quelque chose) ou

la « nomophobie » (pour *no mobile phobia*, une peur excessive d'être séparé de son téléphone mobile). En 2018, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a déclaré que le jeu pathologique était une maladie. L'utilisation des technologies existantes et nouvelles aura des effets durables sur la santé physique et mentale des jeunes générations.

“ Selon les tranches d'âge, cette transformation produit différents effets – isolement social croissant, sédentarité, dépression ou mauvaise communication. ”

APPRENTISSAGE AUTOMATIQUE ET NOUVELLES THÉRAPIES

Les nouvelles technologies nous aident à relever les défis en matière sanitaire. Conduisant à un diagnostic plus rapide et plus précis de nombreuses maladies, elles permettent de démarrer un traitement plus tôt. Grâce à la révolution des technologies « omiques »^[5], l'accès aux données pertinentes concernant un patient ne présente plus d'obstacle majeur. Le plus grand défi consiste désormais à intégrer et à interpréter ces données. Dans ce contexte, les sciences informatiques et l'intelligence artificielle (IA) sont porteuses d'espoir. Les algorithmes utilisés dans l'apprentissage automatique ont atteint un stade avancé et peuvent contribuer à la fois à mettre au point de nouvelles stratégies thérapeutiques fondées sur l'intégration et l'interprétation des données et à surveiller la réponse des patients aux thérapies. Ainsi, le séquençage unicellulaire, la comparaison génomique (entre individus ou au fil de l'évolution d'une maladie), l'imagerie numérique et la protéomique clinique^[6] sont actuellement utilisés pour détecter des maladies pulmonaires uniques

ou des cellules spécifiques du cancer du sein. Sur la base des données d'imagerie, les systèmes d'IA sont déjà en mesure de diagnostiquer des pathologies avec une fiabilité identique, voire supérieure, à celle d'un médecin. Il y a quelques années à peine, de nombreux experts considéraient tout cela encore comme peu plausible.

Si le recours des grandes entreprises pharmaceutiques à l'IA n'en est encore qu'à ses balbutiements, de plus en plus de jeunes pousses donnent à l'apprentissage automatique une place croissante dans le processus de découverte des médicaments. En 2017, le BenchSci Blog^[7] a répertorié 37 jeunes entreprises qui utilisent l'IA pour

mettre au point de nouveaux médicaments. En 2019, leur nombre est passé à 177. Au total, ces entreprises conduisent 62 projets portant sur de nouveaux médicaments, dont certains ont atteint le stade avancé ou final des essais cliniques. En plus d'aider à concevoir de nouvelles molécules pour des thérapies ciblées, l'IA devrait contribuer à favoriser le repositionnement systématique de médicaments existants en vue de trouver de nouveaux traitements.

“ Les algorithmes utilisés dans l'apprentissage automatique ont atteint un stade avancé et peuvent contribuer à la fois à mettre au point de nouvelles stratégies thérapeutiques fondées sur l'intégration et l'interprétation des données et à surveiller la réponse des patients aux thérapies. ”

ENGAGEMENT À LONG TERME EN FAVEUR DES SCIENCES FONDAMENTALES – L'EXEMPLE DU VIH

L'histoire du VIH illustre parfaitement les progrès réalisés par la santé publique grâce à la science fondamentale et aux technologies modernes. Dans le même temps, elle montre qu'il faut parfois des décennies pour que des progrès scientifiques aboutissent à une réussite, et que l'endurance finit par payer.

La pandémie de sida est apparue au début des années 80. Quelques années plus tard, le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) a été identifié par une équipe de scientifiques de l'Institut Pasteur à Paris. Cette découverte a mené à la mise au point du premier test commercial de dépistage du VIH en 1985. La connaissance de la nature de l'infection par le VIH a donné lieu à des campagnes de prévention mondiales qui, en association avec les tests viraux, ont permis de limiter la propagation de la maladie.

“ En plus d'illustrer les limites de la science, l'histoire du VIH/sida nous en dit long sur les inégalités d'accès aux soins de santé dans le monde.

Le premier traitement anti-VIH, l'azidothymidine (AZT), est un médicament repositionné conçu à l'origine comme traitement anticancéreux potentiel. Il réduit les infections opportunistes chez les patients infectés par le VIH et donc les décès liés au sida. Tout en améliorant les symptômes et la létalité du sida, il ne purge pas le virus de l'organisme des patients, et des virus résistants au traitement ont même très vite commencé à apparaître. Malgré des annonces triomphalistes et de faramineux investissements financiers dans la recherche, il a fallu encore près de dix ans pour que la Food and Drug Administration (FDA) approuve aux États-Unis, en 1995, les premiers inhibiteurs d'autres enzymes essentielles au VIH. Des médicaments plus efficaces ont rapidement suivi et le VIH peut désormais être contrôlé et ramené sous le seuil de détection à l'aide d'une thérapie associant plusieurs médicaments. En plus d'illustrer les limites de la science, l'histoire du VIH/sida nous en dit long sur les inégalités d'accès aux soins de santé dans le monde. Alors que les décès liés au sida ont diminué de plus de 55 % depuis le pic atteint en 2004, les taux de nouvelles infections continuent de progresser dans certains pays et posent des difficultés notamment en Afrique, où 25,7 millions de personnes sont atteintes du VIH, contre 2,4 millions en Europe et 37,9 millions dans le monde^[8].



AGRÉGATS DE PROTÉINES

**CHAQUE MALADIE
EST DIFFÉRENTE**

CHAQUE MALADIE EST DIFFÉRENTE

Au cours des deux premières décennies de ce siècle, nous avons acquis une série de connaissances de base sur le rapport entre la variation génétique et les symptômes de plusieurs maladies courantes, un effort amplement soutenu par des organisations de financement et caritatives européennes, telles que Wellcome Trust, une des plus grandes fondations caritatives britanniques finançant des travaux de recherche dans le domaine de la santé^[9]. Toutefois, la concrétisation de ce précieux savoir en de meilleurs systèmes de diagnostic et de nouveaux médicaments et traitements ne fait que commencer.

La fonction de grandes parties du génome est loin d'avoir été élucidée, notamment concernant la majorité du génome qui ne contient pas de gènes codant pour des protéines et qui a longtemps été considérée comme une « décharge » de l'évolution. Nous connaissons les variations génétiques à l'origine de l'apparition de maladies humaines : il s'agit souvent de la modification d'une seule paire de bases dans le génome, également appelée polymorphisme de nucléotide simple (SNP pour *Single Nucleotide Polymorphism*), mais nous ignorons le plus souvent comment une variation spécifique altère le bon fonctionnement. Nous ne comprenons pas non plus l'influence des nombreuses autres variations génétiques dont un individu pourrait être porteur, ni leur interaction avec le mode de vie ou les facteurs environnementaux. La découverte des mécanismes moléculaires qui entrent en jeu et la compréhension de leur régulation et de leurs interactions dans différents contextes permettront de révéler les différences entre patients et de jeter les bases de stratégies thérapeutiques individuelles les concernant.



**LES ALGORITHMES
COMBATTRONT-ILS
LE CANCER ?**

LES ALGORITHMES COMBATTRONT-ILS LE CANCER ?

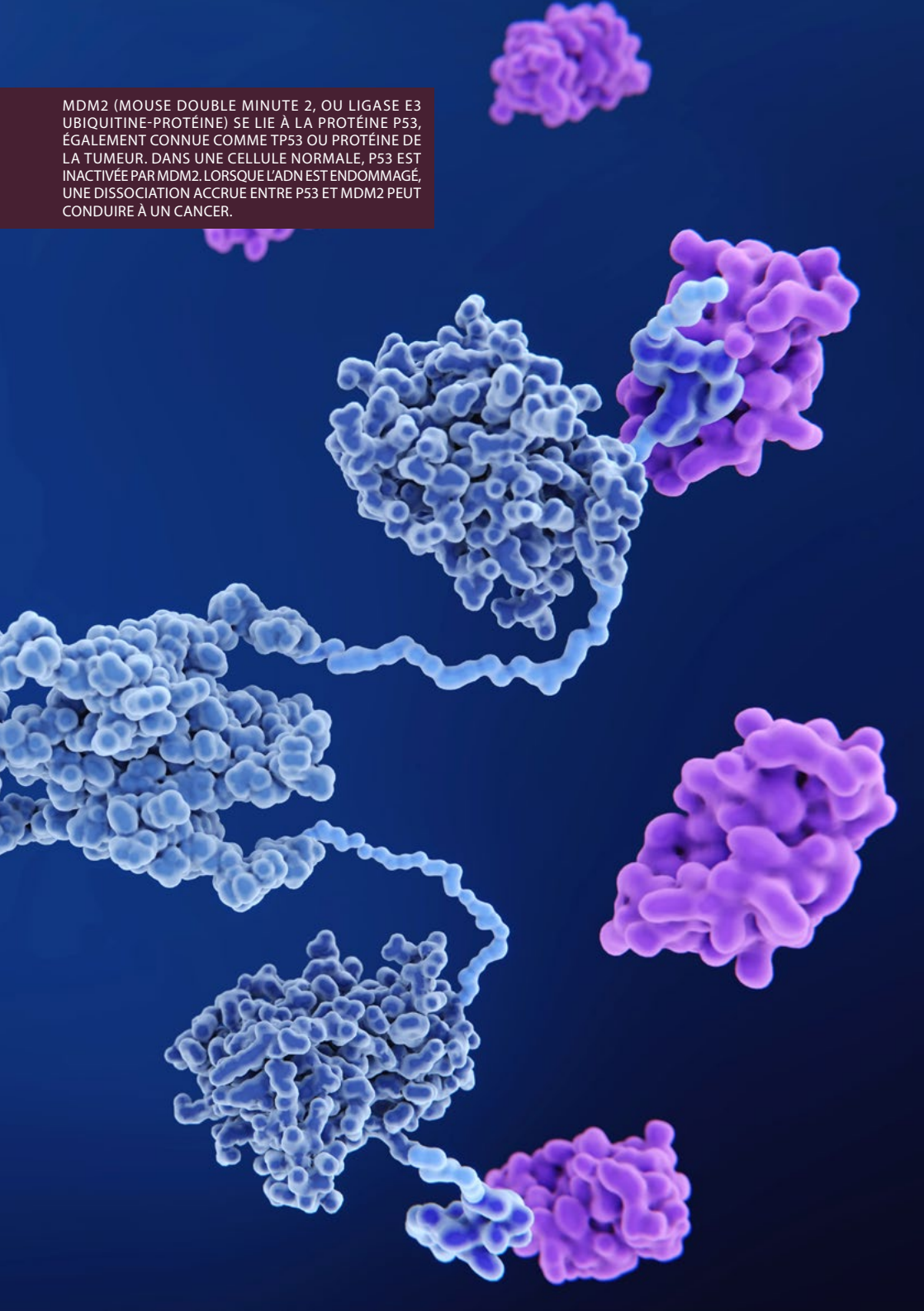
Chez les êtres humains, l'apparition d'un cancer relève d'un processus en plusieurs étapes caractérisé par une instabilité génétique et des mutations cellulaires dues à la nature aléatoire et imprévisible d'une évolution accélérée. Le cancer n'est pas une maladie unique, mais un ensemble particulier de changements génétiques ou moléculaires qui entraîne une prolifération incontrôlée de cellules spécifiques aboutissant à des dysfonctionnements physiologiques. En conséquence, une tumeur renferme des milliers de types différents de cellules transformées, ce qui complique le traitement. Malgré ces caractéristiques peu réjouissantes, le traitement des tumeurs a beaucoup progressé au cours des dernières décennies.

Jusqu'à présent, les patients atteints d'un cancer étaient généralement traités avec de puissants inhibiteurs de la croissance cellulaire. Cette approche relève de la chimiothérapie, qui s'accompagne généralement d'importants effets secondaires car elle touche la croissance cellulaire globale de l'organisme. Les caractéristiques de ce type de traitement, à la fois non spécifique et très invasif, font désormais des patients atteints d'un cancer probablement les plus grands bénéficiaires de la révolution moléculaire. Les percées scientifiques issues de la connaissance des mécanismes moléculaires sous-jacents au développement du cancer ont révolutionné les traitements thérapeutiques. Si les traitements conventionnels, tels que la radiothérapie ou

la chimiothérapie, qui détruisent les cellules cancéreuses, continuent de jouer un rôle central, on tend désormais à leur associer des approches plus ciblées, comme les récentes immunothérapies qui ont prouvé leur efficacité. En outre, le diagnostic a fait un bond prodigieux, grâce au suivi de biomarqueurs sanguins et aux tests génétiques de dépistage des mutations pertinentes, qui permettent d'identifier précocement les personnes à risque ou déjà malades, et de déterminer le type précis de tumeur. Il est possible de soigner de nombreux cancers aux premiers stades de la maladie. Par conséquent, un diagnostic précoce est une promesse d'effet majeur et à court terme sur la survie des patients.

“ Les patients atteints d'un cancer sont probablement les plus grands bénéficiaires de la révolution moléculaire ; le diagnostic a fait un bond prodigieux, permettant d'identifier précocement les personnes à risque et de déterminer le type précis de tumeur.

MDM2 (MOUSE DOUBLE MINUTE 2, OU LIGASE E3 UBIQUITINE-PROTÉINE) SE LIE À LA PROTÉINE P53, ÉGALEMENT CONNUE COMME TP53 OU PROTÉINE DE LA TUMEUR. DANS UNE CELLULE NORMALE, P53 EST INACTIVÉE PAR MDM2. LORSQUE L'ADN EST ENDOMMAGÉ, UNE DISSOCIATION ACCRUE ENTRE P53 ET MDM2 PEUT CONDUIRE À UN CANCER.



Les traitements ciblés contre les tumeurs visent à l'origine à inhiber les oncoprotéines spécifiques intervenant dans le contrôle de la croissance cellulaire. Ces médicaments contenaient des anticorps monoclonaux^[10], qui bloquent les récepteurs de croissance à la surface des cellules cancéreuses. C'est le cas du trastuzumab (Herceptin®), le premier médicament approuvé pour le traitement à ciblage moléculaire du cancer du sein « HER2 positif ».

D'autres médicaments incluent des petits composés chimiques qui perturbent la signalisation oncogène activée par ces récepteurs. Le vemurafenib (Zelboraf®), inhibiteur chimique de la molécule de signalisation B-raf, est l'un d'entre eux. Il est utilisé chez les patients souffrant d'un mélanome présentant une mutation caractéristique du gène B-raf entraînant une croissance cellulaire non contrôlée. Plus d'une vingtaine de thérapies ciblées sont aujourd'hui utilisées en milieu hospitalier et ces médicaments ont déjà aidé des millions de patients. Cependant, la rapide apparition d'une résistance tumorale à ces thérapies – généralement dans les mois qui suivent la rémission d'apparence totale des patients – constitue un problème majeur. Pour ce motif, des tentatives sont faites à l'aide de plusieurs variantes des médicaments originaux, supposées être efficaces sur les nouvelles tumeurs devenues résistantes à l'agent initial. En outre, une combinaison de deux ou plusieurs thérapies ciblées est de plus en plus employée afin de maximiser l'efficacité d'un traitement anticancéreux dès le départ.

CELLULE DENDRITIQUE. LES CELLULES DENDRITIQUES FONT PARTIE DU SYSTÈME IMMUNITAIRE DE L'ORGANISME. IL S'AGIT DE CELLULES PRÉSENTATRICES DES ANTIGÈNES (CPA) : ELLES PRÉSENTENT DES PATHOGÈNES OU DES MOLÉCULES DU NON-SOI (ANTIGÈNES) À D'AUTRES CELLULES DU SYSTÈME IMMUNITAIRE DONT LE RÔLE EST DE LES ÉLIMINER.



THÉRAPIES PERSONNALISÉES CONTRE LE CANCER

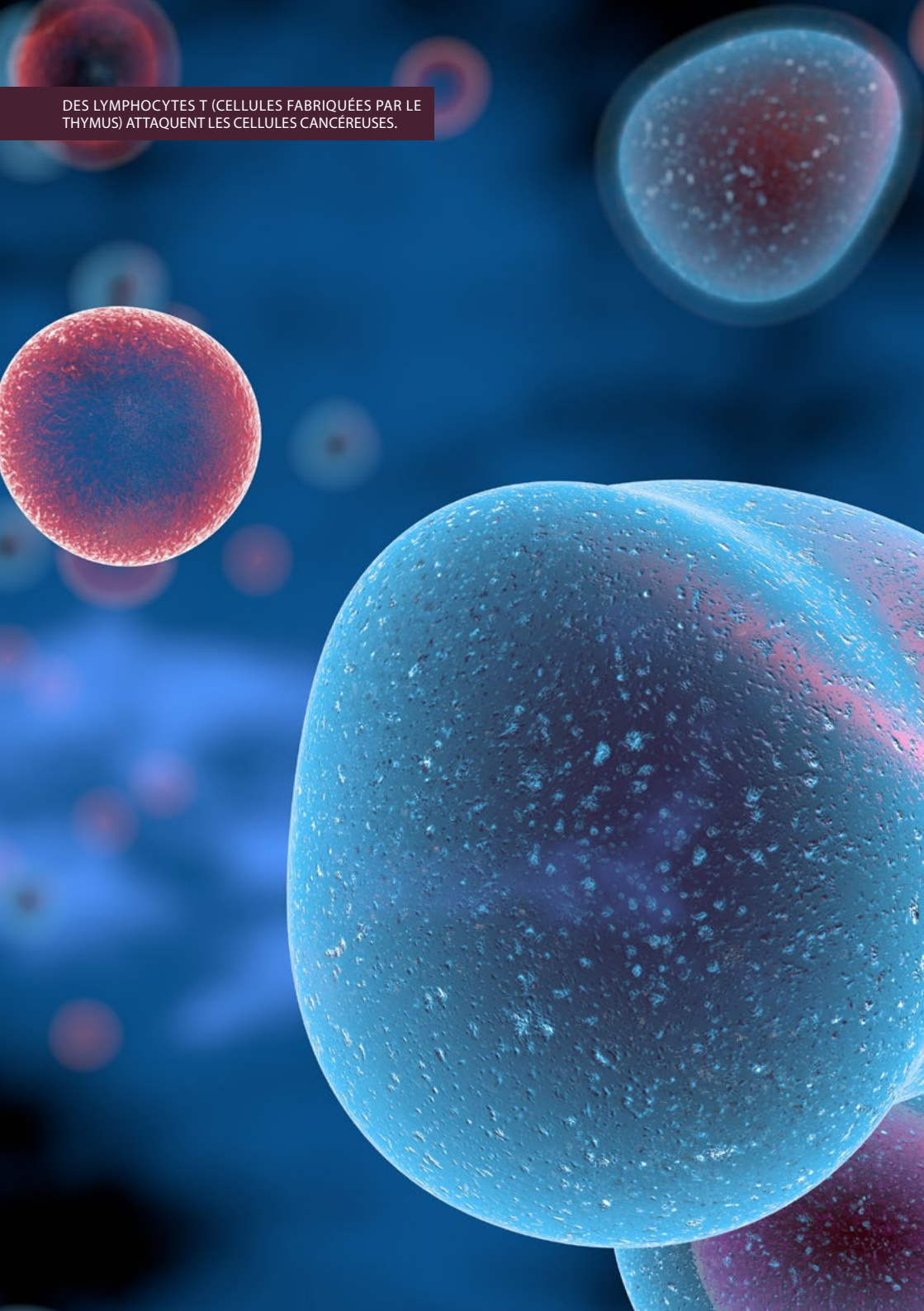
THÉRAPIES PERSONNALISÉES CONTRE LE CANCER

L'immunothérapie, domaine qui vise à reprogrammer le système immunitaire d'un patient afin qu'il puisse reconnaître et éradiquer les tumeurs en croissance, a donné une nouvelle impulsion au traitement du cancer. Une nouvelle famille de médicaments appelés « inhibiteurs de points de contrôle » permettent de transformer les cellules immunitaires en armes de destruction des cellules tumorales. Une approche similaire repose sur une modification génétique des cellules immunitaires du patient, qui les transforme en super-armes capables de trouver et d'éliminer des cellules tumorales dans l'organisme. L'immunothérapie et ses médicaments à ciblage moléculaire sont sur le point de révolutionner le traitement de nombreux patients atteints d'un cancer, des données extrêmement positives nous parvenant des essais cliniques en cours.

Malgré leur caractère irréfutable, ces accomplissements ne parviennent que difficilement jusqu'au public. L'une des explications est que le cancer, en particulier lorsqu'il est diagnostiqué à un stade avancé et a déjà envahi d'autres parties du corps, demeure la deuxième cause de décès prématuré. Malheureusement, les tumeurs sont extrêmement complexes, diverses et difficilement comparables ; trouver la thérapie ciblée la plus efficace reste un défi majeur. Parallèlement à cela, les cellules tumorales sont génétiquement instables et peuvent muter, modifiant rapidement leur composition en cours de traitement, ce qui entraîne souvent une résistance aux médicaments employés. Avec des soins de santé évoluant à une vitesse fulgurante vers des approches personnalisées, la prochaine décennie verra de nombreux changements fondamentaux dans la thérapie anticancéreuse, en particulier si des technologies moins onéreuses permettent des analyses de routine de l'ensemble du génome et du protéome de la tumeur.

“ L'immunothérapie est un domaine qui vise à reprogrammer le système immunitaire d'un patient afin qu'il puisse reconnaître et éradiquer les tumeurs en croissance. Une modification génétique des cellules immunitaires du patient, qui les transforme en super-armes capables de trouver et d'éliminer des cellules tumorales dans l'organisme. ”

DES LYMPHOCYTES T (CELLULES FABRIQUÉES PAR LE THYMUS) ATTAQUENT LES CELLULES CANCÉREUSES.



Les approches personnalisées en matière de thérapie anticancéreuse nécessitent des investissements importants dans les technologies d'analyse et d'intégration des données et dans le développement de nouveaux algorithmes prédictifs. Grâce à une meilleure connaissance des différents profils de mutation tumorale, de nouvelles cibles apparaîtront et de nouveaux médicaments seront créés. Heureusement, la mise au point de technologies de criblage à haut débit⁽¹¹⁾, comme l'utilisation de ciseaux génétiques CRISPR-Cas9 pour modifier des segments spécifiques du code génétique, nous a dotés de puissants outils pour identifier les vulnérabilités des cellules tumorales, nous permettant de mieux prévoir la sensibilité d'une tumeur à l'action d'une certaine combinaison de médicaments, voire de corriger des mutations dues à des formes héréditaires de cancer ou à d'autres maladies héréditaires.

Ces technologies ouvrent également la voie à des efforts systématiques visant à repositionner des médicaments déjà approuvés, en testant des combinaisons qui pourraient se révéler efficaces contre des tumeurs spécifiques. Ces méthodes sont susceptibles de réduire considérablement les importants délais requis pour l'application clinique de nouveaux concepts thérapeutiques.



LE MONDE VIEILLIT

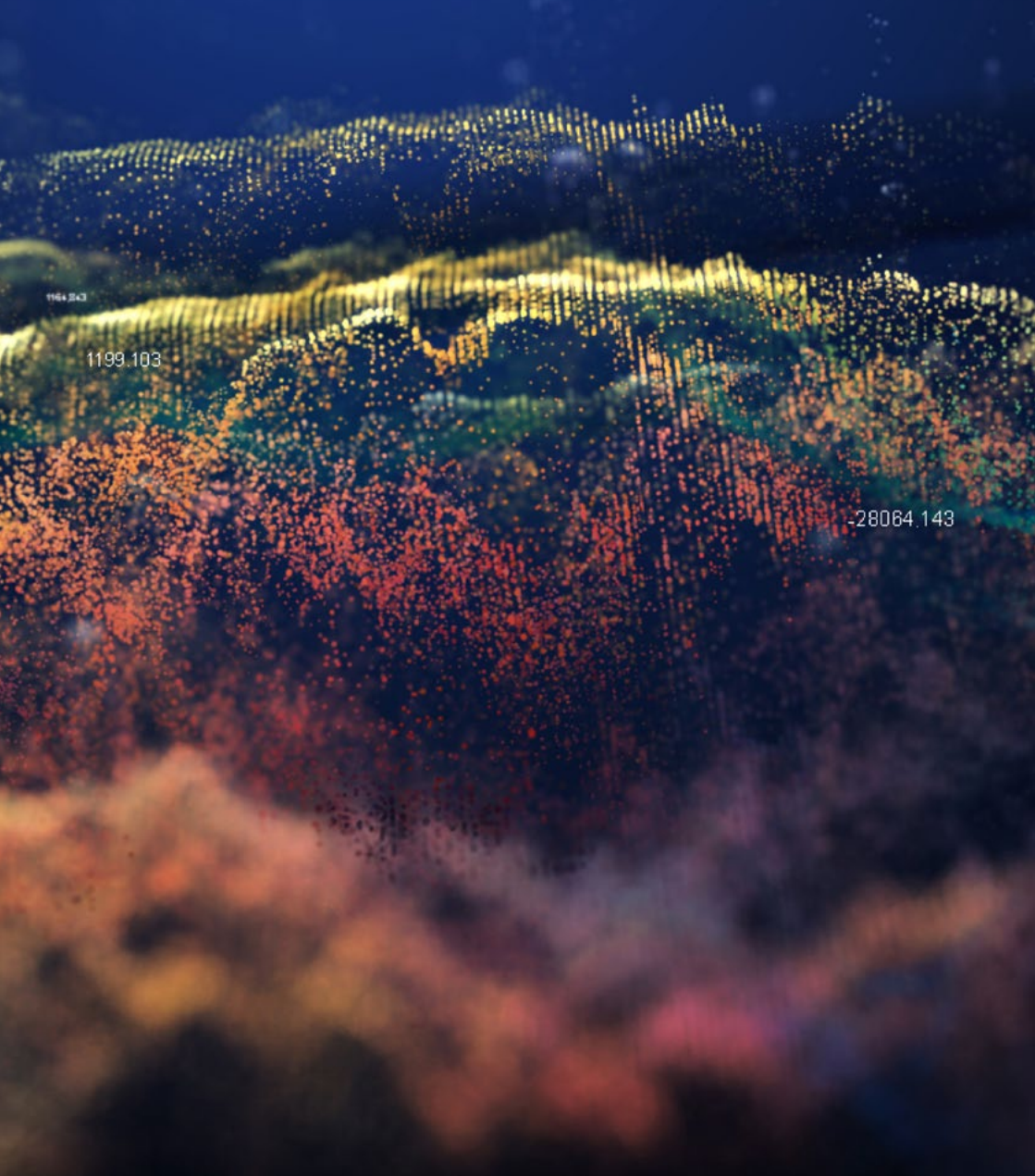
LE MONDE VIEILLIT

Le nombre de personnes âgées de plus de 60 ans devrait doubler d'ici à 2050, atteignant près de 2,1 milliards d'individus dans le monde. Cette tendance démographique est particulièrement prononcée au Japon et dans l'UE⁽¹²⁾. Le vieillissement démographique place un nouveau défi au centre des préoccupations de la médecine : les maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson et la démence. Les patients qui en sont atteints souffrent d'une destruction graduelle des cellules nerveuses du cerveau et (ou) de la moelle épinière, qui entraîne des troubles de la coordination des mouvements, des troubles mentaux, voire les deux. Les maladies neurodégénératives sont susceptibles de conduire à une crise sanitaire d'ici le milieu du XXI^e siècle, la maladie d'Alzheimer ayant probablement les répercussions les plus fortes. D'ici 2050, le nombre de patients souffrant de ces pathologies devrait plus que tripler, ce qui pèsera lourdement sur les familles touchées, les systèmes de santé publique et l'ensemble de la société.

La dégénérescence neuronale est principalement due à une accumulation de dépôts délétères – souvent de protéines agrégées – et aux dommages causés aux unités fonctionnelles à l'intérieur des cellules, dans les « organites » (mitochondries, réticulum endoplasmique, lysosomes) de neurones disposant d'une importante longévité. Cette évolution entraîne une atteinte progressive et lente qui, à terme, mène à la mort de groupes spécifiques de neurones dans le cerveau. Partant de ces connaissances, les scientifiques cherchent désormais à repérer des événements très précoces annonçant une neurodégénérescence et qui pourraient être inhibés avant que les dommages ne s'accumulent et n'entraînent une perte massive de neurones. Il s'agit évidemment d'un pari délicat, car les thérapies, pour être efficaces, devraient démarrer 10 à 20 ans avant l'apparition des premiers symptômes, dès l'accumulation des premiers dépôts dans les neurones. À l'heure actuelle, nous ne disposons pas d'outils de diagnostic non invasifs qui pourraient nous permettre de repérer cette étape, et notamment de pratiquer un dépistage massif de la population. Une fois que les neurones ont commencé à mourir, il devient beaucoup plus difficile de stopper l'effet domino de la maladie. Par exemple, ce sont près de 80 % des neurones dopaminergiques (neurones qui synthétisent la dopamine, un neurotransmetteur nécessaire au bon fonctionnement du système nerveux) qui commencent à s'atrophier avant l'apparition des premiers symptômes cliniques de la maladie de Parkinson, ce qui indique un ample créneau pour l'administration d'une

Les maladies neurodégénératives sont susceptibles de conduire à une crise sanitaire d'ici le milieu du XXI^e siècle, la maladie d'Alzheimer ayant probablement les répercussions les plus fortes.

CERVEAU HUMAIN REPRODUIT PAR INFOGRAPHIE 3D



thérapie. De même, dans le cas de la maladie d'Alzheimer, les lésions des neurones hippocampiques, essentiels pour les connexions intervenant dans le processus de la mémoire, s'accumulent souvent pendant de nombreuses années avant que les cellules nerveuses ne perdent leurs fonctions.

Jusqu'à présent, aucune des maladies neurodégénératives susmentionnées n'est curable et seuls les symptômes de leur stade avancé sont traités, ce qui, au mieux, retarde la progression de la maladie. Plusieurs raisons expliquent cette situation. Premièrement, nous devons tenir compte de la complexité inouïe du cerveau humain. Il possède quelque 86 milliards de neurones, chacun établissant environ 7 000 connexions synaptiques avec d'autres neurones. Deuxièmement, l'incapacité de se diviser et la grande longévité, caractéristiques des neurones, les expose à accumuler les dommages pendant leur durée de vie. Troisièmement, le cerveau est un organe isolé, quasiment inapprochable pour les méthodes diagnostiques ou l'administration de médicaments classiques. Il en résulte que le ciblage des maladies neurodégénératives constitue l'un des plus grands défis de la biomédecine d'aujourd'hui.

Jusqu'à présent, la mise au point de médicaments contre la dégénérescence neuronale s'est principalement

concentrée sur l'emploi de composés chimiques, d'anticorps, d'acides nucléiques et de protéines capables de prévenir, voire de renverser l'accumulation de protéines susceptibles de provoquer la maladie, comme la synucléine pour la maladie de Parkinson ou les amyloïdes pour l'Alzheimer. Néanmoins, toutes les tentatives au moyen des thérapies susmentionnées et visant à cibler les protéines tendant à s'agréger se sont soldées par des échecs. Plus récemment, l'attention s'est portée sur les systèmes de contrôle de qualité des cellules elles-mêmes, chargés d'éliminer tout dépôt dangereux ou organe endommagé. Les défauts de ces systèmes de régulation cellulaire sont susceptibles de contribuer à une dégénérescence neuronale, voire d'en être à l'origine. Dans le même temps, renforcer l'efficacité de ces mécanismes internes pourrait avoir un effet protecteur. L'un d'entre eux est l'autophagie, qui permet à nos cellules d'éliminer les éléments endommagés ou dangereux de notre organisme. De nouvelles approches innovantes visent à signaler les éléments dangereux et à induire leur élimination par le mécanisme autophagique.

“ Le ciblage des maladies neurodégénératives constitue l'un des plus grands défis de la biomédecine d'aujourd'hui. ”

À L'AVENIR, LES SOINS DE SANTÉ EN MILIEU HOSPITALIER
REPOSERONT EN GRANDE PARTIE SUR L'INTERACTION
ENTRE MÉDECINS ET ROBOTS.



ET MAINTENANT ?

ET MAINTENANT ?

La révolution numérique a déjà eu d'importantes répercussions sur la prise en charge des patients, depuis la grande quantité d'informations (pas toujours contrôlées par des professionnels de la santé) disponibles en ligne et sur des applications mobiles qui peuvent enregistrer et partager des données sanitaires avec des médecins à distance (ce qui relève d'une tendance plus générale à la télésurveillance des patients). Grâce à la possibilité de séquençage rapide et abordable de l'ensemble du génome humain, des thérapies adaptées au patrimoine génétique d'un patient donné sont désormais à portée de main.

Les possibilités sans précédent offertes par le calcul intensif, l'apprentissage automatique et

l'intelligence artificielle s'accompagnent de préoccupations éthiques et de vives craintes quant à l'avenir de la médecine. Ce dilemme est tout particulièrement visible dans le domaine du génie génétique. La technologie révolutionnaire CRISPR-Cas9^[13] permet d'intervenir de manière extrêmement précise et rapide sur le matériel génétique des organismes vivants, tout en présentant un bon rapport coût-efficacité. Elle offre des possibilités extraordinaires non seulement pour l'écologie et la production alimentaire, mais aussi pour la découverte des causes des maladies et la mise au point de nouvelles thérapies pour les pathologies humaines. Elle est néanmoins également susceptible d'être (mal) utilisée pour générer des êtres humains génétiquement modifiés, voire « optimisés ». En outre, il n'est pas certain que, dans tous les cas, la méthode n'ait pas d'effets « hors cible » sur le génome, qui pourraient avoir des conséquences indésirables et transmissibles chez les patients soumis à une thérapie génique.

Le système CRISPR-Cas9 a été mis en œuvre pour la première fois en tant qu'outil de génie génétique en 2012. Six ans plus tard, une naissance de bébés génétiquement modifiés pour être potentiellement résistants au VIH a été signalée en Chine et vivement critiquée dans le monde entier pour avoir ignoré les normes internationales bien établies en matière d'éthique de la recherche. Le scientifique à l'origine de ces travaux a été récemment condamné à trois ans de prison pour violation de la loi relative à l'intégrité de la recherche en Chine^[14]. Seize des vingt-sept États membres de l'Union européenne ont interdit les modifications génétiques des cellules germinales, à savoir le processus qui permet de manipuler génétiquement des spermatozoïdes ou des ovules à des fins de reproduction. D'une manière générale, les chercheurs européens ont toujours été parmi les premiers à dénoncer les dangers et les implications éthiques de l'ingénierie génétique à des fins thérapeutiques et les problèmes posés par un accès à grande échelle aux données génomiques et l'utilisation généralisée de celles-ci. Toutefois, dans le contexte de la mondialisation, ni les avancées techniques ni les conséquences d'une utilisation abusive ne sauraient se limiter aux frontières nationales.

“ **La technologie CRISPR-Cas9 permet d'intervenir de manière extrêmement précise et rapide sur le matériel génétique des organismes vivants, tout en présentant un bon rapport coût-efficacité.** ”

DESTRUCTION DU VIRUS DE L'IMMUNODÉFICIENCE
HUMAINE (VIH)



THÉRAPIES INNOVANTES ET DÉFIS SOCIÉTAUX

THÉRAPIES INNOVANTES ET DÉFIS SOCIÉTAUX

Outre les préoccupations liées à la thérapie génique et à l'éventuelle utilisation à mauvais escient de données génétiques individuelles, notamment par des compagnies d'assurance ou des entreprises du secteur numérique, les percées scientifiques et technologiques posent d'autres problèmes éthiques. De nombreux traitements innovants représentent des coûts très élevés, qui mettent davantage sous pression des budgets de santé limités, et soulèvent des questions d'accessibilité aux soins de santé individuels de haut niveau et d'inégalités des systèmes de soins de santé.

La médecine a également clairement besoin de plus d'investissements dans la recherche sur les maladies rares, largement négligée par l'industrie pharmaceutique. La mise au point de traitements innovants pour les maladies rares s'accompagne souvent de coûts astronomiques, qui ne s'expliquent qu'en partie par l'étroitesse du marché pour ces traitements. C'est souvent le caractère unique, et non la demande, qui fixe les prix, et seule une réglementation serait en mesure d'y apporter une réponse.

« Est-il justifié de couvrir les frais de traitement d'un seul patient, alors que la même somme pourrait servir à soigner des centaines de personnes souffrant d'autres maladies ? »

Avec l'introduction à grande échelle de thérapies personnalisées pour des maladies communes, les médecins seront amenés à se poser plus souvent la question suivante : est-il justifié de couvrir les frais de traitement d'un seul patient, alors que la même somme pourrait servir à soigner des centaines de personnes souffrant d'autres maladies ? Ce traitement devrait-il être couvert par la sécurité sociale ou financé à titre privé ? Pour donner un exemple, les thérapies actuelles contre le cancer à base de cellules de patients génétiquement modifiées, dont il est question ci-dessus, coûtent plusieurs centaines de milliers d'euros. Pourtant, pour cibler efficacement les circonstances personnelles uniques à l'origine d'une maladie et apporter aux patients le bénéfice nécessaire, tout en réduisant les effets indésirables, une thérapie individuelle s'impose. Nous devons discuter de la manière de surmonter les obstacles financiers. Un même débat a été soulevé au sujet du coût élevé du traitement de nouvelles maladies chroniques autrefois mortelles, et qui nécessitent désormais un traitement à vie avec des médicaments coûteux, comme l'infection par le VIH, qui peut aujourd'hui être contrôlée à l'aide d'une combinaison de médicaments. Au moment où ces évolutions nous confrontent à des problèmes très délicats, la question beaucoup plus urgente de savoir comment garantir des normes acceptables en matière de soins de santé et l'accessibilité universelle à ces derniers n'a même pas été abordée.



SÉQUENÇAGE DE L'ADN

LA SCIENCE EN LIBRE ACCÈS

LA SCIENCE EN LIBRE ACCÈS

Existe-t-il une solution pour maîtriser les coûts élevés des soins de santé ? Des systèmes de santé durables pourraient reposer sur quelques concepts clés : des normes rigoureuses, une tarification équitable, une organisation efficace, un système de science ouverte, un public bien informé et des professionnels bien formés.

Du point de vue du monde universitaire, l'accès ouvert à la recherche scientifique est susceptible de réduire considérablement le prix des médicaments et devrait être rendu obligatoire lorsque celle-ci est financée par des fonds publics. Réunissant des forces venues des quatre coins de la planète, le Consortium international pour le séquençage du génome humain a joué un rôle pionnier en mettant à la disposition du public une séquence complète du génome humain. Depuis lors, de nombreux projets biomédicaux à grande échelle, financés par le secteur public, ont suivi son exemple, en permettant le partage de volumes croissants de données via des bases de données aisément accessibles. Des bailleurs de fonds et des décideurs politiques au sein de l'Union européenne, notamment des entités de recherche financées par la Commission européenne et des organisations caritatives, ont défendu des politiques en faveur de la science ouverte.

Malgré ces efforts, la mise au point de médicaments et le prix des nouveaux traitements demeurent aux mains des fabricants, qui, de leur côté, utilisent la recherche scientifique financée par des fonds publics. Nous pourrions toutefois

être à l'aube d'une ère nouvelle. Davantage de partenariats public-privé, comme le Consortium de génomique structurale, voient le jour, permettant à des scientifiques du monde universitaire et de l'industrie de collaborer pour découvrir de nouveaux médicaments grâce à une recherche en accès ouvert. Leur bilan en matière de recherche a déjà montré que la science ouverte est un succès et peut avoir des retombées durables sur la mise au point de médicaments, l'éducation et les sociétés. En outre, de nouveaux modèles de financement pour une recherche intégrée université-industrie et l'utilisation de technologies de pointe sont nécessaires, étant donné les insuffisances des approches classiques actuelles pour la mise au point de nouveaux médicaments et antibiotiques, ou encore de thérapies adaptées pour les maladies neurodégénératives. Il nous faut un effort concerté, sur le modèle du projet du génome humain, afin de générer les outils et les technologies qui permettront d'étudier toutes les protéines du protéome humain et de manipuler celles qui participent aux mécanismes des maladies.

Des bailleurs de fonds et des décideurs politiques au sein de l'Union européenne, notamment des entités de recherche financées par la Commission européenne et des organisations caritatives, ont défendu des politiques en faveur de la science ouverte.

A photograph of two surgeons in an operating room. The surgeon in the foreground is wearing a blue surgical cap, a blue face mask, and blue scrubs. He is also wearing a pair of blue AR glasses. The surgeon in the background is also wearing a blue surgical cap and a blue face mask. The background is filled with bright, circular surgical lights. The overall color scheme is blue and white.

LES LUNETTES DE RÉALITÉ AUGMENTÉE PERMETTENT AUX MÉDECINS D'INCLURE LA VISUALISATION DES DONNÉES DANS LES PROCÉDURES DE TRAITEMENT.

**PARTAGER LES
RESPONSABILITÉS
POUR L'AVENIR**

PARTAGER LES RESPONSABILITÉS POUR L'AVENIR

Faire évoluer la culture de la recherche sur les médicaments d'un processus centré sur la pharmacologie vers des traitements personnalisés axés sur la maladie permettra d'éliminer des cycles de recherche souvent superflus et de réduire le coût de la mise au point de médicaments. L'Union européenne pourrait économiser au moins 10,2 milliards d'euros par an si les principes des données FAIR (faciles à trouver, accessibles, interopérables et réutilisables) étaient pleinement mis en œuvre^[15]. Trouver des solutions au dilemme de la recherche ne saurait relever uniquement des scientifiques et des cliniciens, la contribution des compagnies d'assurance, des pouvoirs publics, de l'industrie pharmaceutique et du public étant en revanche nécessaire.

Garantir un accès équitable à des soins de santé de qualité dépendra de notre capacité à proposer les thérapies et les soins les plus efficaces à tous les patients, indépendamment de la maladie dont ils souffrent. Les avancées dans le domaine de

la science et de la technologie peuvent conduire à des progrès en matière de médecine et de soins de santé, mais ce sont des responsabilités partagées et des politiques communes au niveau planétaire qui permettront de les concrétiser.

“ L'Union européenne pourrait économiser au moins 10,2 milliards d'euros par an si les principes des données FAIR (faciles à trouver, accessibles, interopérables et réutilisables) étaient pleinement mis en œuvre.

Notes

- [1] <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases>
- [2] https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.16.17-00454#abstract_content
- [3] FEMS Microbiol Lett. 1^{er} février 2018 ; 365(2). doi: 10.1093/femsle/fnx244.
- [4] EMBO Mol Med 2018 10:e9176. <https://doi.org/10.15252/emmm.201809176>;
<https://www.who.int/csr/don/06-may-2019-measles-euro/fr/>
- [5] Le terme « omiques » se réfère à l'ensemble des technologies utilisées pour caractériser et quantifier des pools de molécules biologiques et pour explorer leurs rôles, relations et actions au sein des cellules d'un organisme vivant.
<https://www.genomicseducation.hee.nhs.uk/blog/the-omics-revolution/>
- [6] Le protéome est l'ensemble des protéines qui sont ou peuvent être exprimées par un génome, une cellule, un tissu ou un organisme à un moment donné (Wikipédia).
- [7] <https://blog.benchsci.com/>
- [8] <https://www.who.int/hiv/fr/>
- [9] <https://wellcome.ac.uk/>
- [10] Les anticorps monoclonaux (mAb ou moAb) sont des anticorps fabriqués par des cellules immunitaires identiques, lesquelles sont toutes des clones d'une cellule mère unique (Wikipédia).
- [11] Le criblage à haut débit est une méthode d'expérimentation scientifique spécialement utilisée dans le cadre de la découverte de médicaments et qui concerne les domaines de la biologie et de la chimie. Faisant appel à la robotique, aux logiciels d'exploitation des données et de contrôle, aux dispositifs pour manipulation des liquides et aux détecteurs sensibles, le criblage à haut débit permet à un chercheur de réaliser rapidement des millions d'essais chimiques, génétiques ou pharmacologiques.
https://fr.wikipedia.org/wiki/Criblage_%C3%A0_haut_d%C3%A9bit
- [12] https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WPA2017_Highlights.pdf
- [13] En deux mots, cette technologie consiste à injecter de nouvelles informations génétiques dans les cellules, codant pour le ciseau génétique Cas, ce qui permet ensuite de couper l'ADN avec précision en ciblant un site spécifique qui peut être déterminé au préalable. Elle peut servir à modifier le code génétique, par exemple pour changer la fonction de certains gènes ou éliminer des mutations dangereuses.
- [14] <https://www.scientificamerican.com/article/crispr-babies-scientist-sentenced-to-3-years-in-prison/>
- [15] <https://ec.europa.eu/research/openscience/index.cfm>

BIOGRAPHIE

Ivan Đikić est né à Zagreb en 1966. Grand spécialiste de la fonction biologique de l'ubiquitine et de la recherche sur le cancer, il enseigne à l'université Goethe de Francfort et est membre de la société Max Planck. Son laboratoire de travaux de recherche actifs permet à des équipes scientifiques pluridisciplinaires d'étudier les principes moléculaires de la vie et de découvrir des altérations anormales qui conduisent à l'apparition de pathologies humaines comme le cancer, la neurodégénérescence et les maladies infectieuses.

Ivan Đikić a été maintes fois récompensé pour ses travaux scientifiques et a notamment reçu le prix Ernst Jung pour la médecine et le prix Gottfried Wilhelm Leibniz, la plus haute distinction scientifique en Allemagne. Membre élu de l'Académie allemande des sciences Leopoldina et de l'Academia Europaea, il est également membre honoraire de l'American Academy of Arts and Sciences.

Ivan Đikić s'engage en faveur de l'éducation des futures générations de scientifiques dans le monde entier. Ses efforts pour vulgariser la science auprès du grand public ont été salués par le président croate, qui lui a remis les insignes de l'Ordre du Duc Branimir, la plus haute distinction civile décernée par la République de Croatie.





**Banque
européenne
d'investissement**

La banque de l'UE