

CHRISTIAN BRECHOT

Président de l'Institut Pasteur, France

John ANDREWS

J'ai maintenant le plaisir de demander à Christian Bréchet, de l'Institut Pasteur, de venir se joindre à nous.

Christian BRÉCHOT

Merci beaucoup, M. Andrews, et merci à Thierry de Montbrial pour son invitation et pour l'organisation de cette séance. Je commencerai en citant un prix Nobel, Sydney Brenner, qui a déclaré que les progrès de la science reposent sur de nouvelles techniques, de nouvelles découvertes et de nouvelles idées, probablement dans cet ordre. C'est peut-être un peu fort, mais cette citation illustre bien le fait que la technologie est au cœur des progrès de la recherche biomédicale.

Avant de continuer, il est important de souligner que les scientifiques dans le champ de la recherche biomédicale ont besoin d'infrastructures, d'équipements, et de plateformes technologiques, et ce à plusieurs niveaux. Il y a le séquençage, par exemple, et le Dr Zhu fera une présentation à ce sujet sur l'institut de génomique de Pékin. Il y a désormais les équipements *bench-side*, et en fait, la plupart sont externalisés dans des centres comme l'Institut de génomique de Pékin. L'essentiel, c'est la bioinformatique et la biologie intégrative.

Cependant, les sciences de la vie et la recherche biomédicale sont passées à un statut autrefois réservé à la physique ou à la chimie. C'est le besoin de matériels imposants, comme dans le cas de la cryomicroscopie électronique, qui se pratique au niveau national avec le synchrotron. Il est intéressant de constater qu'environ 35 % de l'activité du synchrotron SOLEIL en France est consacrée aux sciences de la vie. C'est une totale redistribution des besoins, et elle se fait évidemment dans un contexte de connectivité et de partage des informations. C'est ce qu'il y a de plus important en matière d'automatisation et de mélange entre la créativité individuelle des scientifiques et l'automatisation.

Ceci est très important pour l'Institut Pasteur. Je n'entrerai pas dans les détails, mais c'est un grand institut de recherche en France, pluridisciplinaire, et qui compte 2 500 personnes. Il est également beaucoup investi dans la santé publique, l'enseignement et les partenariats public-privé. Le tout dans un contexte de réseau international. Par ailleurs, et j'en suis vraiment ravi, nous avons commencé une très intéressante collaboration avec le Qatar.

Dans ce contexte, il y a l'exemple de ce que nous appelons le cryomicroscope électronique Titan Krios. Il s'agit de la nouvelle génération de microscopie électronique, et il coûte 10 millions d'euros. Il lui faut un bâtiment spécial et il ne peut pas être décentralisé. Il peut nous fournir des informations inestimables, par exemple, sur les anticorps qui lient la protéine virale Ebola. Ceci nous a permis de concevoir de nouveaux traitements, de nouveaux tests diagnostiques et de nouveaux vaccins. Felix Rey, de notre institut, a récemment montré que les anticorps du virus de la dengue ont une réaction croisée avec les anticorps du virus Zika. Ceci ouvre des perspectives très intéressantes en matière de prévention et de traitement. Un autre exemple, c'est que l'on peut directement visualiser les particules virales du VIH comme nous n'avons jamais pu le faire auparavant.

En ce qui concerne la gouvernance, nous en sommes vraiment arrivés au point où aucun des instituts de recherche à travers le monde ne peut avoir seul les grosses infrastructures. Nous avons besoin de réseaux et d'infrastructures distribuées. Je citerai l'exemple du laboratoire européen de biologie moléculaire. Ses bâtiments se trouvent à

Heidelberg, avec de nombreuses plateformes ailleurs, comme la biologie structurale à Grenoble, la bioinformatique au Royaume-Uni et la biologie marine en Italie. Il y a d'autres exemples, et ils seront de plus en plus nombreux.

Pour en venir au séquençage, nous savons tous qu'il s'agit d'une révolution dont le coût a énormément baissé. Ce qui a en fait permis d'établir une nouvelle évaluation du génome humain et des implications des troubles du génome humain. Cependant, il est toujours important de vous rappeler que nous avons d'autres technologies, mais je n'entrerai pas dans les détails. C'est ce qu'à l'Institut Pasteur nous appelons la microfluidique. Cela nous a permis de mettre en place de nouveaux immunoessais, qui sont de 100 à 1 000 fois plus sensibles que les essais actuels.

Tous ces progrès se sont traduits par la concrétisation au cours des 15 dernières années de ce que nous appelons la médecine personnalisée, la médecine de précision. Nous sommes capables d'identifier les paramètres d'un seul individu parmi toute la population et de concevoir des biomarqueurs pour prédire le traitement, l'efficacité du traitement et ses effets secondaires. De nombreuses analyses montrent que tout ceci ne pourra qu'aller s'augmentant. Déjà, 42 % des nouveaux médicaments sont susceptibles d'être ciblés sur une base personnelle, et ce chiffre s'élève à 73 % pour le cancer. Nous prévoyons une augmentation très sensible, et cela fait l'objet d'investissements conséquents pour les entreprises.

Tout cela doit être replacé dans le contexte de la perspective mondiale « Une seule santé », et nous avons souligné une importante action dans ce sens. Au Royaume-Uni, nous avons « Genomic England » et aux États-Unis, une initiative en médecine de précision. Il y a une initiative visant à suivre des centaines de milliers d'individus sur une base prospective, avec toutes leurs analyses génomiques déterminées. Cela nous permettra d'avoir une nouvelle compréhension de la santé mondiale.

Le projet résilience est particulièrement intéressant. L'idée est de suivre une cohorte d'individus qui présentent des mutations. Ils devraient avoir la maladie, mais ne l'ont pas. La question, qui est l'inverse, est de savoir pourquoi, et quels sont les éléments qui modulent l'impact sur les mutations du génome. C'est un tournant majeur, et c'est très contraignant, mais nous avons besoin de cette grande cohorte.

Nous avons besoin de partager ces informations au niveau mondial, et, clairement, nous sommes entrés dans une ère où la technologie nous a permis d'aller au-delà de la bonne volonté et des discussions. Ceci s'est reflété dans notre séance. Nous explorons les données des dossiers électroniques pour une meilleure application de la recherche et des soins cliniques. Comme nous le savons tous, il s'agit des données issues des individus et des données obtenues en laboratoire. Ces données sont ensuite intégrées dans la base de données, qui est ici le mot-clé, puis transmises à un certain nombre d'institutions et de médecins.

Nous sommes désormais dans l'ère des grands réseaux qui englobent par exemple plusieurs hôpitaux, et des instituts de recherche qui peuvent partager ces données. C'est le cas aux États-Unis, mais aussi en Europe et en Asie. Évidemment, cela soulève de nombreuses questions, que nous pourrions aborder plus tard. Nous sommes également entrés dans une ère où les grandes entreprises deviennent de nouveaux acteurs. Elles fournissent les nouveaux cadres logiciels qui nous ont aidés à permettre une plus grande autonomie des patients, qui prennent une part plus active dans leur santé. C'est le cas par exemple avec Apple et Microsoft en matière de maladies respiratoires. Il y a un autre exemple que je ne peux pas vraiment révéler en oncologie, mais j'aurais évidemment pu citer d'autres entreprises. C'est une évolution majeure dans laquelle le patient est un partenaire plus actif dans sa maladie grâce à ces technologies.

Nous sommes entrés dans l'ère de l'intelligence artificielle et de l'apprentissage approfondi. Facebook en est un exemple, mais je pourrais en citer d'autres. Une fois encore, il s'agit de l'individu acteur de l'ensemble du processus. Enfin, un test de diagnostic rapide (TDR) est un point-clé du parcours de soins. Il en existe maintenant des jetables,

qui bouleverseront la façon dont nous réglémentons nos tests et le système de santé. Cela va au-delà des tests diagnostiques. Nous avons montré l'évolution du stéthoscope au fil des ans, depuis son invention par Laennec. Nous avons des dispositifs si sophistiqués que nous pouvons les utiliser de façon tout à fait différente.

Il s'agit de ce que Leroy Hood appelle une approche prédictive, personnalisée, préventive et participative de la médecine, les fameux 4 « P ». Cependant, nous devons être réalistes. Il s'agit aussi de médecine personnalisée, problématique et prometteuse, car nous savons que nous sommes confrontés à plusieurs difficultés. La reproductibilité des données est un point majeur. Si nous partageons et transmettons des données qui ne sont pas reproductibles, cela n'a évidemment aucune valeur. Il y a les questions économiques liées aux organismes de réglementation, et l'éthique, la confidentialité des données, etc.

La question, notamment pour un institut comme l'Institut Pasteur, est de savoir comment intégrer tous ces progrès dans la perspective mondiale d'« Une seule santé ». Il est clair que l'Institut Pasteur privilégie son réseau international. Il comprend désormais 33 instituts dans 26 pays, et nous sommes en train d'en mettre un en place en Guinée, à Conakry. Encore une fois, les tests de diagnostic rapide sont très importants pour les pays dans lesquels nous travaillons, et ils sont en train de complètement changer le modèle de diagnostic. Cela nous permet d'avoir ce test de connexion sur place, de communiquer puis d'agir.

À Pasteur, nous faisons un énorme travail sur les tests diagnostiques de prochaine génération. Il y a un exemple de groupe de travail que nous avons mis en place à la suite de la crise du virus Ebola. Je ne veux évidemment pas entrer dans les détails, mais nous avons plusieurs exemples d'immunoessais basés sur la biologie moléculaire. Ils partagent les mêmes concepts et peuvent être réalisés très rapidement, encore et encore, et sur place.

Je suis très fier de ce que nos étudiants ont récemment remporté à Pasteur. Il s'agit de la médaille d'or de l'*International Genetic Engineering Competition*, la compétition internationale de machines génétiquement modifiées, ou iGEM, qui a lieu à Boston. Ils ont conçu un instrument qui nous permet, en utilisant les mêmes appareils, de piéger un moustique, de tester la présence d'un virus et de partager les résultats dans le monde entier. C'est ainsi que nous nous démarquerons dans le domaine. Nous avons un ensemble de technologies qui nous permettent de travailler dans une organisation centralisée, et aussi dans une organisation décentralisée.

Je soulignerai encore simplement le fait que nous fournissons des infrastructures, de l'enseignement et des capacités sur place dans de nombreux pays. Cependant, ce que je veux aborder, ce sont les nouvelles technologies et la capacité à générer des données sur place et à les partager. Cela permet de concevoir une approche régionale et mondiale. Encore une fois, je ne veux pas entrer dans les détails, mais plusieurs consortiums scientifiques sont gérés au niveau mondial. Ils s'occupent du paludisme, de la résistance aux antibiotiques et de plusieurs pathogènes et états cliniques.

Nous sommes entrés dans l'ère de la carte d'épidémiologie moléculaire de la maladie. Une communication scientifique du *New England Journal of Medicine* a été publiée par 10 Instituts Pasteur, en collaboration avec plusieurs partenaires dans de nombreux pays. Elle établit la première carte moléculaire de résistance au traitement antipaludique à ce que nous appelons l'artémisinine. Cela n'aurait pas été faisable il y a seulement cinq ans. L'Institut Pasteur est au cœur de la réponse à la crise sanitaire. Encore une fois, toutes ces technologies pour le séquençage et le partage des informations sont au cœur de la coordination que nous pouvons mettre en place. Il s'agit de prendre en charge toutes ces crises et urgences sanitaires que j'ai évoquées.

Nous devons établir des réseaux entre plusieurs pays, et j'ai donné l'exemple d'un réseau soutenu par la Commission européenne. Il s'agit du concept « Une seule santé », et cela veut dire faire converger les efforts de la médecine clinique et de la médecine vétérinaire en vue de produire une enquête sur les maladies infectieuses connues et les

maladies infectieuses émergentes dans plusieurs pays. C'est un bon exemple, car vous voulez établir ce réseau, mais vous avez besoin des bonnes technologies pour ce faire. Il y a un autre exemple, réalisé en partenariat avec les États-Unis, avec le secrétaire adjoint pour la préparation et la réponse aux urgences, portant une fois encore sur la mise en place de réseaux pour la prévention et la réponse aux crises sanitaires, dont la grippe aviaire et la grippe.

Au sein du réseau international, nous avons mis en place au Cameroun un exemple original d'architecture de système et de caractéristique de plateformes. Ces plateformes sont destinées à générer les données et plateformes de partage de données et à fournir des systèmes d'avertissement précoces. Une fois encore, il s'agit de la même organisation, qui est facile à décrire mais très difficile à mettre en place. Vous générez les données sur place, vous les fusionnez et vous les intégrez, et c'est là que ça devient difficile, puis vous êtes en mesure de transmettre les données. Ce que je veux souligner par là, c'est la chose suivante : ce qui était perçu il y a quelques années seulement comme une chose que seuls les pays développés pouvaient mettre en œuvre est désormais absolument possible à réaliser pour les pays émergents et en développement.

Enfin, il y a une action importante qui illustre à nouveau le potentiel de cette innovation. C'est ce que nous appelons le Centre de santé génomique Pasteur. Cela veut dire que des instituts sélectionnés du réseau fournissent les capacités de banques biologiques qui prennent en charge les contraintes réglementaires, éthiques et économiques. Nous fournissons ensuite à ces instituts sélectionnés la capacité de générer des données sur place plutôt que de transmettre les échantillons en France, aux États-Unis ou à d'autres pays. Ils doivent ensuite partager les données avec un système informatique d'information basé sur la biologie.

Nous ne pouvons pas faire tout cela tous seuls. Nous sommes dans l'ère du partenariat, et ceci est un clair exemple du besoin d'avoir des règles de gouvernance. Nous avons des échanges avec la Gates Foundation à ce sujet, avec l'organisation Sage Bionetworks, ainsi qu'avec des partenaires industriels. C'est une situation dans laquelle nous devons partager les informations, mais aussi répondre à des contraintes comme la confidentialité, les droits de propriété intellectuelle et la sécurité globale.

Pour conclure, j'aimerais changer de sujet pour un instant. Je crois que nous devons rester très humbles à l'égard des technologies. Il y a un sujet très intéressant, qui est le microbiote intestinal. Cela signifie que nous avons en fait deux génomes, qui sont le génome humain et ce que nous appelons le génome bactérien. Il y a environ 1,5 kg de bactéries dans nos intestins, et l'interaction entre ces deux génomes forge véritablement notre personnalité et nos caractéristiques. Ils sont très importants pour un certain nombre de maladies, dont ces maladies dites non transmissibles que sont le diabète, l'obésité, le cancer et les troubles neurologiques.

Le séquençage des bactéries intestinales était impossible il y a 10 ans. Les progrès de la technologie dans ce domaine ont abouti à une analyse détaillée de ces populations et ont contribué à la révolution médicale en cours. Il s'agit de la capacité à transférer le microbiote intestinal d'un animal à l'autre et de transférer un phénotype donné. Ce transfert est désormais possible chez les humains. Il y a une communication très impressionnante à cet égard dans le *New England Journal of Medicine*.

Elle montre ce qu'il se passe lorsque vous avez des patients présentant un *clostridium difficile*, qui est très difficile à traiter. Vous pouvez comparer ceux qui ont reçu une transplantation de microbiote fécal à ceux qui ont guéri d'un *clostridium difficile*. Vous pouvez les comparer à ceux qui ont été traités avec des antibiotiques. La différence est énorme, et les patients ayant reçu le microbiote fécal de patients ayant guéri ont eux-mêmes guéri.

Ce que je veux vraiment dire, c'est que tout cela est bien beau et bon, mais si vous vous penchez sur la question, c'est en fait un vieux concept qui a été revisité, bien connu en médecine vétérinaire, et bien connu des Chinois pendant

plusieurs dynasties. Le fait est que dans certains cas, ce que la technologie nous permet vraiment de faire, c'est de réévaluer de vieux concepts, mais là n'est pas le problème. C'est au bénéfice du patient.

Pour conclure, une fois encore, nous parlons de technologie et nous parlons d'automatisation, mais il ne faut jamais oublier que ce sont des individus qui sont au cœur de la créativité. Lorsque nous recrutons de jeunes scientifiques, nous voulons qu'ils soient modernes, mais nous voulons aussi qu'ils préservent les idées du fondateur, Louis Pasteur. Il y a un tableau de Magritte appelé « La Clairvoyance », et il me plaît parce qu'il montre vraiment que la technologie a accompli d'énormes progrès. C'est une véritable révolution, et, naturellement, je n'en ai donné ici qu'un aperçu. Nous avons vu les applications, nous faisons le portrait de l'oiseau, mais c'est toujours l'œuf que nous regardons. Notre espoir pour les années à venir, c'est de faire la transition entre l'œuf et l'oiseau, et c'est ce à quoi l'Institut Pasteur, avec ses partenaires, est résolument engagé.