

MEETING PRO'BIO

LES OMIQUES ET LA SANTÉ

Compte
Rendu



Par les étudiants des
masters BIG et BMC

UNIVERSITÉ DE
RENNES 1



MASTER BMC



MASTER BIG



DU 25 MARS 2022

LES INTERVENANTS



Dans le cadre du Meeting Pro'Bio qui s'est déroulé le vendredi 25 mars 2022, les étudiants des masters Bio-informatique et Biologie Moléculaire et Cellulaire de l'Université de Rennes 1 ont souhaité s'intéresser aux omiques et la santé. Ce sujet a été choisi pour mieux comprendre l'apport des omiques à la recherche en santé humaine à travers l'expertise de professionnels et ainsi découvrir un domaine professionnel d'avenir pour les étudiants après leur master.

Nous avons eu le plaisir d'échanger avec quatre intervenants, Thibaut LEGER, Frédérique NOWAK, Mathilde SACCAREAU et Marwan TOUATI, qui ont partagé le fruit de leurs expériences et prodigué de nombreux conseils.



Thibaut LEGER

Chargé de recherche en
métabolomique à l'ANSES

Diplômé d'un master en protéomique, Thibaut Léger a travaillé en tant qu'ingénieur de recherche dans l'unité U698 de l'INSERM avant de devenir responsable de la plateforme protéomique à l'institut Jacques Monod et de préparer un doctorat en parallèle. Après avoir travaillé en tant qu'ingénieur de recherche au LERES de l'EHESP de Rennes, il est à présent chargé de recherche en métabolomique à l'ANSES de Fougères.



Frédérique NOWAK

Coordinatrice Plan France
Médecine Génomique 2025



Suite à une formation d'ingénieure en Biotechnologies à CentraleSupélec, Frédérique Nowak a obtenu un doctorat en pharmacologie. Après des expériences de manager chez Genset et Serono, elle a été responsable de la mission anatomopathologie et génétique à l'INCa. Désormais coordinatrice opérationnelle du Plan France Médecine Génomique 2025 à l'INSERM, ses missions visent à faire évoluer la façon de diagnostiquer, prévenir et soigner les patients à l'horizon 2025. Ce plan vise à intégrer la médecine génomique dans le parcours de soins courants et la prise en charge des pathologies, et à mettre en place une filière nationale de médecine génomique au service des patients.



Mathilde SACCAREAU

Biostatisticienne chez Enterome

Diplômée d'un Master de Biostatistiques et d'un doctorat sur la modélisation génétique et épidémiologique des parasites gastro-intestinaux, Mathilde Saccareau a travaillé sur des données de métagénomique en post-doctorat à l'ANSES puis chez Servier, Soladis et Danone. Actuellement chez Enterome, ses missions concernent la recherche de biomarqueurs du microbiote humain potentiellement impliqués dans des cancers ou des maladies métaboliques.



Marwan TOUATI

PDG et cofondateur de Parean
Biotechnologies



Docteur en pharmacie, Marwan Touati a obtenu un MBA en management de l'industrie pharmaceutique à l'ESCP. Il a managé les projets d'oncologie de Sanofi en Europe adriatique avant de rejoindre Ipsen où il a été directeur général des ventes en oncologie. En janvier 2021 et avec l'aide de deux associés, il a créé la société Parean Biotechnologies qui propose des services d'expertise en phénotypage de la réponse immunitaire pour des recherches pré-cliniques non réglementaires et expérimentales. L'objectif étant d'identifier des biomarqueurs en oncologie ou dans des maladies auto-immunes afin de trouver de nouvelles cibles thérapeutiques.

LES OMIQUES : NOTIONS GÉNÉRALES

La définition du terme omiques est très large. Elle regroupe classiquement les domaines de la métagénomique, génomique, transcriptomique, protéomique et métabolomique.

Au sein de l'entreprise Enterome, Mathilde Saccareau travaille sur les données de métagénomique obtenues par séquençage à haut débit du microbiote intestinal. Elle peut ainsi caractériser la diversité des bactéries et leurs abondances au sein de différents microbiotes pour prédire leurs relations avec différentes pathologies et en identifier des biomarqueurs.

Experte en génomique, Frédérique Nowak nous explique qu'appliquée à la santé humaine, cette discipline permet d'identifier des mutations associées ou responsables de certaines pathologies. Grâce à l'analyse de séquençage à haut débit de l'ADN de patients atteints de maladies rares ou de cancers, on espère identifier et mieux comprendre les mécanismes moléculaires associés à la pathologie, ce qui devrait permettre une meilleure prise en charge.

Marwan Touati et ses collaborateurs sont spécialisés dans la transcriptomique qui permet d'inférer les relations de différents circuits biologiques entre eux. Il prend l'exemple du phénotypage immunitaire, concept au cœur de sa société, Parean Biotechnologies, pour illustrer le rôle de la transcriptomique. Leur objectif est d'associer des données transcriptomiques à des approches de modélisation afin d'en dériver des conclusions sur le fonctionnement de la réponse immunitaire.

Thibaut Léger explique quant à lui les apports que la protéomique peut fournir pour expliquer des pathologies. La protéomique permet de "caractériser, pour un individu, l'ensemble des protéines à un instant T, que ce soit dans une cellule, un tissu ou bien un organe". On peut donc obtenir des informations sur le phénotype cellulaire et les corrélérer aux altérations observées dans des données génomiques et/ou transcriptomiques. Il cite également que d'autres disciplines s'appliquent au terme omiques, à l'instar de la fluxomique qui correspond à l'étude de la dynamique de molécules, la métabolomique s'intéressant aux réseaux métaboliques, ou enfin l'épigénomique.

Tous soulèvent le fait que les différentes omiques ne sont pas des disciplines indépendantes mais interconnectées. Ils citent l'approche multi-omiques qui combine l'analyse de différentes omiques.

En effet, la mise en parallèle de différents jeux de données permet d'obtenir un niveau de compréhension supplémentaire apportant plus d'informations sur les problématiques étudiées. On peut ainsi corrélérer les données omiques entre elles afin d'essayer d'obtenir une meilleure compréhension des mécanismes du vivant et des pathologies.

Néanmoins et du fait de la grande quantité de données et des biais inhérents à toute expérience (par exemple liés au choix du protocole), il reste difficile d'établir des relations fiables et reproductibles entre les différentes données omiques. Cette problématique est très bien illustrée dans le domaine du cancer où le développement tumoral entraîne une grande hétérogénéité entre les cellules de la tumeur. Les approches "process bulk", où le tissu en entier est analysé, ne permettent pas de faire de différence entre les cellules. De ce fait, il devient compliqué d'attribuer des caractéristiques moléculaires à une tumeur. Par exemple, une surproduction d'une protéine oncogène dans une cellule unique ne sera pas forcément visible lors d'une analyse transcriptomique ou protéomique, la grande quantité présente dans cette cellule unique étant alors diluée dans l'échantillon global. Cette problématique est aussi vraie en génomique. Quand on séquence l'ADN tumoral, on séquence en fait l'ADN du mélange de toutes les cellules présentes dans l'échantillon.

Ce challenge entraîne une grande effervescence autour de la technologie du "single cell". Car, contrairement au "process bulk", cette approche permet de caractériser le profil omique de chaque cellule individuellement. Toutefois, la récente popularité de cette technologie entraîne également de nombreux acteurs de la recherche à faire du "single cell" dans d'autres contextes malgré des alternatives moins chères et tout aussi efficaces. L'enjeu consiste donc à bien définir la question biologique afin de choisir une analyse en "process bulk" ou en "single cell".

LA MÉDECINE DE PRÉCISION ET LES OMIQUES

La médecine de précision a pour objectif de croiser les données omiques et cliniques d'un patient afin de définir un profil individuel et ainsi proposer un traitement adapté et pertinent. Frédérique Nowak explique ainsi les objectifs du plan de santé publique "France médecine génomique 2025" qui permet à des patients atteints de maladies rares ou de cancers d'avoir accès aux technologies des omiques durant leur prise en charge. Dans le cadre des maladies rares, cette approche permet pour l'instant d'exploiter les données génétiques obtenues par séquençage afin de poser des diagnostics. L'enjeu est désormais de trouver des traitements qui arrivent à soigner ces patients au-delà du diagnostic. En ce qui concerne les cancers, on possède de plus en plus de traitements qui vont répondre à des profils génétiques particuliers. Cela reste tout de même compliqué car la complexité et l'évolution tumorale peuvent générer des phénomènes de résistance ou des défauts des traitements. C'est donc un réel continuum qui doit se mettre en place entre la recherche et le soin pour envisager une adaptation personnalisée des traitements dans le futur. Sans oublier que, du fait de l'aspect humain, il y a à la fois une responsabilité morale dans l'analyse des données et un facteur temps incompressible pour proposer un traitement suite à l'identification de biomarqueurs.

Différents freins sont également associés aux approches des omiques dans le domaine de la santé humaine. La question d'accès aux échantillons est ainsi posée. Marwan Touati soulignant qu'il est "très compliqué pour une entreprise privée d'obtenir des échantillons" et qu'il est parfois nécessaire de s'adresser au milieu académique. En effet, le recueil d'échantillons clinique est contraint par la disponibilité de certaines infrastructures hospitalières auxquelles toutes les entités n'ont pas accès. C'est pourquoi il est nécessaire de partager au maximum les données entre les différents acteurs, qu'ils soient privés ou publics, afin de faire avancer la compréhension des mécanismes biologiques des pathologies le plus rapidement possible.

Néanmoins, le partage des données doit être régulé, en particulier avec l'anonymisation des données et l'obtention du consentement du patient. En effet, un patient peut exercer la rétractation de son accord pour participer à une étude clinique à tout moment. Néanmoins, l'anonymisation des données cliniques et omiques d'un patient rend cette rétractation de fait impossible. À ce jour, il n'existe aucune base de données regroupant toute les datas obtenues au niveau mondial car des questions financières et de gouvernance sont notamment en jeu. Pourtant, le partage des données expérimentales et médicales représente un enjeu majeur pour la médecine de précision. Lorsqu'une structure publique publie un article, cette dernière doit très préférentiellement partager ses données (sauf pour les données cliniques), une structure privée diffuse quant à elle, rarement ses données produites. Malgré cela, il existe de plus en plus de consensus entre ces secteurs en matière de partage de données.

Le stockage de ces données représente également un enjeu majeur. Il est souvent nécessaire de faire appel à des sociétés de séquençage et de stockage françaises ou étrangères (Etats-Unis / Asie la plupart du temps). Un problème de souveraineté des données entre alors en jeu pour les entreprises étrangères car elles peuvent ensuite les réinjecter dans leurs systèmes et les exploiter. La délocalisation de la génération et du stockage des données est ainsi sous-estimée, car les informations créées sont de grandes richesses.

Enfin, Frédérique Nowak et Mathilde Saccareau mettent également en avant les difficultés de communication entre les experts de différents domaines à travers l'exemple des relations entre les biostatisticiens et les biologistes. La mise en place de protocoles uniquement par des biologistes entraîne parfois des difficultés d'analyse statistique par l'absence d'une puissance statistique suffisante. Un exemple typique est le nombre d'expériences à réaliser. Certaines études sont ainsi mises en œuvre en fonction de contraintes de financement mais les données ne sont pas suffisantes pour montrer une différence significative. Alors qu'il est possible d'estimer en amont du lancement d'une nouvelle étude le nombre d'échantillons nécessaires pour montrer une différence statistique à partir de précédentes études (expérimentales ou dans la bibliographie).

ÉVOLUTION DES OMIQUES

Frédérique Nowak mentionne la question d'équité de l'accès aux soins. Dans le cadre du Plan France Médecine Génomique 2025, l'ambition est de donner accès aux mêmes qualités de soins dans tous les hôpitaux de France. Au cours des années et suite à l'émergence des technologies de séquençage, les différents laboratoires ont été amenés à échanger de plus en plus les données de leurs patients. Ainsi, les spécialistes peuvent analyser les données de patients potentiellement à l'autre bout de la France. La collecte d'échantillons à analyser se fait généralement sur le lieu de traitement des patients. La qualité des prélèvements étant crucial, il existe cependant des méthodes de conservation permettant de transférer les échantillons d'un hôpital à un laboratoire dans une autre ville.

Néanmoins et à l'aide des omiques, le développement de dépistages dans le domaine de la médecine prédictive concernant les maladies multigéniques devient envisageable. En effet l'association des données multi-omiques permettra une détection précoce de ces maladies à l'aide de marqueurs biologiques spécifiques, permettant ainsi une prise en charge plus précoce et donc efficace des patients. Frédérique Nowak souligne ainsi que la médecine personnalisée est un enjeu de santé publique à l'échelle européenne et que son futur est intimement lié à la recherche fondamentale que ce soit pour la découverte de nouveaux traitements, l'amélioration des algorithmes ou des technologies. Thibaut Léger confirme alors que la meilleure façon de mettre en place des protocoles et pipelines bioinformatiques, facilitant l'analyse des données en perpétuelle évolution, est d'évoluer en même temps qu'elles et donc de réaliser en permanence une veille scientifique et technologique.

Avec l'apparition de nouvelles technologies toujours plus sophistiquées, des quantités toujours grandissantes de données sont générées. Leur traitement va nécessiter une puissance de calcul toujours plus importante et aussi du personnel qualifié pour les traiter. Le développement de ces technologies induit un besoin croissant en biostatisticiens et data-scientists capables d'interpréter des données complexes au travers de leurs modélisations ou d'analyser les résultats. Marwan Touati mentionne la difficulté pour le secteur privé de recruter ce type de profils en France. Thibaut Léger nous explique qu'au contraire, de par la proximité avec le monde académique, il est plus simple pour une structure publique d'avoir accès à ces ressources humaines. D'importants moyens sont ainsi investis afin de développer l'infrastructure et réduire les temps de traitements. Enfin, les modèles de Machine Learning sont de plus en plus utilisés dans les traitements multi-omiques.

La mise en place de tels systèmes de traitement de données étant lente, coûteuse et nécessitant des connaissances à l'interface de l'informatique et de la biologie, Mathilde Saccareau fait ressortir l'importance de placer les biostatisticiens au cœur des échanges concernant les protocoles et avant le traitement des données. En effet, associer le point de vue des biologistes à celui des biostatisticiens assurera la mise en place d'un processus d'analyse robuste qui permettra d'émettre des conclusions fiables. Afin d'illustrer cette problématique, elle mentionne la difficulté du séquençage du microbiote dont une erreur de protocole rend l'analyse incomplète. Cela peut être dû soit à l'exclusion de bactéries potentiellement importantes du côté de l'analyse informatique, soit à la sur-apprentissage de modèles statistiques complexes utilisés pour palier à un manque de données du côté biologique. L'analyse étant à terme de qualité inférieure, les résultats seront de ce fait moins robustes.

Enfin, afin de limiter au maximum les expérimentations animales, Thibaut Léger souligne l'engouement actuel autour des organoïdes. En effet, ces modèles créés in vitro permettent de mimer un contexte biologique particulier du fait de la structure en 3D qui mimique les interactions tissulaires. Ce domaine en pleine expansion pourrait permettre de remplacer les modèles in vivo dans certaines phases de recherche ou dans la validation de traitements et ainsi accélérer l'émergence de nouvelles prises en charge thérapeutique.

MOT DE LA FIN

Les omiques regroupent des domaines d'étude variés particulièrement dynamiques en évolution exponentielle. Des débouchés nombreux et variés sont possibles, que ce soit dans le cadre de la santé, de la recherche appliquée ou de la recherche fondamentale. L'interdisciplinarité du travail sur les technologies omiques assure des missions diverses mettant en pratique de multiples compétences et nécessitant donc la coopération de différents profils.

De nombreuses perspectives de recherche sont envisageables, signe d'un domaine en plein essor et encore à ses débuts. La démocratisation de la médecine personnalisée assure également un avenir professionnel et une embauche facilitée, tant pour une personne orientée dans les data sciences que la biologie ou la bioinformatique. La multidisciplinarité engendrée par l'expérience professionnelle acquise dans ces domaines va ainsi faciliter les reconversions en assurant d'avoir un profil professionnel particulièrement attractif.

REMERCIEMENTS

Nous tenons à remercier chaleureusement, Thibaut LEGER, Frédérique NOWAK, Mathilde SACCAREAU et Marwan TOUATI pour leur participation à notre Meeting Pro'Bio. Nous les remercions d'avoir partagé leurs expertises et leurs expériences personnelles.

De plus, nous tenons à remercier Stéphanie LE BRAS et Guillaume COLLET pour leur aide, leurs conseils et leur soutien tout au long de l'organisation de ce projet et l'Université de Rennes 1 pour nous avoir permis de mettre en place cet événement.