

# Les National Institutes of Health (NIH), un modèle mondial pour la recherche biomédicale, et leur directeur, le P<sup>r</sup> Elias A. Zerhouni

## Emmanuel Alain Cabanis

Professeur à l'université Pierre et Marie Curie, Paris 6, membre correspondant de l'Académie nationale de médecine, chef de service de neuro-imagerie et radiologie au CHNO des Quinze-Vingts

«Transformer la médecine et la santé à travers la découverte», tel est le titre de la conférence que le P<sup>r</sup> Elias A. Zerhouni, M.D., directeur des Instituts nationaux de la santé américains (National Institutes of Health, NIH), est venu donner à l'Académie nationale de médecine lors de la séance plénière du mardi 13 novembre 2007. Il m'a fait le grand honneur (et la confiante amitié) de me laisser sur sa clé USB les 41 diapositives du fichier PowerPoint correspondant, pour traduction et rédaction française de son texte.

Ce travail en est le fruit. L'auteur, pour des raisons de délai, n'a pas pu le soumettre, comme deux autres, destinés à l'Académie nationale de médecine, à Elias A. Zerhouni. Si, malgré un travail de plusieurs semaines, une erreur (chiffres, détails) s'est glissée dans la traduction, alors l'auteur en demande, au préalable, pardon ! Il demande aussi, bien sûr, à en être informé [1].

Cette invitation du bureau de l'Académie fait suite à la conférence de M. Zerhouni entendue par l'auteur de ces lignes en novembre 2006, lors des Journées françaises de radiologie. Elle avait profondément marqué chacun. Un article du journal *Le Monde*, en mars 2007, a fait le point sur l'homme et les NIH [2]. Il y a quelques semaines, la magie a de nouveau opéré. La hauteur de vues chez cet homme aimable et plein d'humour en fait le «visionnaire» de la santé de l'homme au XXI<sup>e</sup> siècle. Il m'est apparu comme un devoir de partager mon enthousiasme avec les membres de la prestigieuse AFAS. C'est un privilège de rencontrer une personnalité ayant rang de ministre du Gouvernement des Etats-Unis d'Amérique, «le premier chercheur scientifique au monde» par l'importance des responsabilités lui incombant, ce qui peut se mesurer à l'aune du budget annuel dont il assume la totale responsabilité, chaque année, devant le Congrès des Etats-Unis.

Contrairement à d'autres textes, il me semble essentiel de débiter ici par la traduction (approchée au plus près) de la communication faite à l'Académie. Un tableau de l'organisation institutionnelle des NIH, et un aperçu de l'exceptionnelle carrière de notre ami, complèteront mon exposé, ainsi que le conseil à chacun de se reporter au

volumineux site Internet [3] : [www.nih.gov](http://www.nih.gov). Une conférence de presse a, par ailleurs, suscité deux textes référencés en fin d'article [4, 5].

## Les «National Institutes of Health» (NIH, Bethesda, Etats-Unis), aujourd'hui

### ■ La fondation des National Institutes of Health : une déjà longue histoire

A la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, le D<sup>r</sup> Joseph J. Kinyoun (1860-1919), médecin bactériologiste, s'inspire des avancées européennes en bactériologie, auxquelles il est allé s'initier [1, 3]. Ainsi fonde-t-il le premier Laboratoire d'hygiène au sein de l'hôpital de la Marine américaine, à Staten Island (NY) en 1887. Dès 1891, le laboratoire est transféré à Washington D.C. Au cours de ses voyages en Europe, Joseph Kinyoun réside à l'Institut Pasteur, où il apprend la technique de préparation de l'antitoxine diphtérique (1894).

En 1921, l'American Chemical Society publie, sous la plume de J.S. Ariel et coll. [4], un rapport intitulé «L'indépendance future et le progrès de la médecine américaine à l'âge de la chimie». Cet ouvrage inspire la vision d'un «National Institute of Health». En 1930, le «Ranssell Act» fonde ce «National Institute of Health» par transformation du Laboratoire d'hygiène. Les sénateurs américains parrainent ensuite la fondation du «National Cancer Institute» (NCI, 1937). Le 31 octobre 1940, le Président Franklin D. Roosevelt attribue le terrain et ses immeubles au nouveau NIH. Quatre ans plus tard, le même Président crée la loi fédérale de Fondation du NIH et de la NSF (National Science Foundation). Dans un article dans le journal *Science* (1945), Vannevar Bush (1890-1974), ingénieur, docteur du Massachusetts Institute of Technology (Harvard), futur directeur de la NSF et conseiller du Président Roosevelt, écrit, sous le titre «Frontière sans fin» :

«Le Gouvernement devrait assumer un rôle actif dans la promotion internationale des flux de l'information scientifique». Il comprend que la science est «globale» c'est-à-dire «mondiale», en créant des réseaux scientifiques et des collaborations croisées à travers le monde.

### ■ Les National Institutes of Health, une organisation et une vocation

Les NIH sont l'agence nationale de la recherche médicale américaine, l'une des huit agences principales qui, aux Etats-Unis, constituent le «Public Health Service» (PHS) et qui sont :

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC),
2. Agency for Toxic Substances and Diseases Registry (ATSDR),
3. National Institutes of Health (NIH),
4. Food and Drugs Administration (FDA),
5. Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA),
6. Health Resources and Services Administration (URSA),
7. Agency for Health Care Policy and Research (AUCPR),
8. Indian Health Service (HIS) [3].

La vocation des NIH est 1. de définir les axes de la recherche médicale, fondamentale, clinique et translationnelle, d'une part et, d'autre part, d'initier la recherche des causes, traitements et soins pour les maladies communes et les maladies rares ; ces axes sont ceux qui sont définis par les besoins de la santé publique ; 2. d'en accompagner le financement et le fonctionnement, dans une action collective et individuelle des NIH [2]. Au plan collectif, les NIH créent des laboratoires de recherches, des centres et des instituts, en réponse aux besoins de la santé publique. La plupart de ces créations entrent dans le cadre de programmes nationaux américains de recherche. Les vingt-sept centres et instituts créés depuis 1947 sont détaillés plus loin. Au plan individuel, les NIH recrutent des chercheurs éminents dans les universités américaines et à l'étranger. Ensuite, beaucoup d'entre eux poursuivent leur carrière de recherche en devenant des leaders scientifiques aux Etats-Unis et à travers le monde. Cent vingt-deux lauréats du prix Nobel sont des anciens des NIH.

L'organisation, rigoureuse, des NIH dépend de leur directeur et de son «bureau du directeur» (*Office of the Director, OD*) [3]. Ce dernier comporte une quinzaine de bureaux administratifs spécialisés (administration, budget, finances, ressources humaines, services de recherche, centres de recherche...). Le directeur des NIH, aidé de son bureau, est responsable de l'élaboration de la politique des NIH, de sa planification, de sa mise en œuvre et de son budget. Décisionnaire ultime sur l'ensemble des dossiers, il prend la décision finale d'allocation des fonds aux demandes de subventions. Il en justifie l'emploi, chaque année, devant le Congrès des Etats-Unis

lors du débat budgétaire. Vingt-sept Instituts ou Centres de recherche spécialisée sont fondés, depuis 1937, au fil des nouvelles nécessités en santé publique, la plupart dans un cadre de programmes nationaux américains de recherche. Aujourd'hui, ils couvrent le champ de tous les domaines de la recherche contemporaine. Chacun dispose d'un conseil statutaire comportant deux tiers de scientifiques et un tiers de représentants du public. Dans l'ordre de leur année de création, depuis 1937 jusqu'à l'an 2000, ils sont les suivants :

1. National Cancer Institute (NCI, fondé en 1937),
2. Center for Scientific Review (CSR, 1946),
3. National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI, 1948),
4. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID, 1948),
5. National Institute of Dental and Craniofacial Research (NIDCR, 1948),
6. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK, 1948),
7. National Institute of Mental Health (NIMH, 1949),
8. National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS, 1950),
9. NIH Clinical Center (CC, 1953),
10. National Library of Medicine (NLM, 1956),
11. National Institute of Child Health and Human Development (NICHD, 1962),
12. National Institute of General Medical Sciences (NIGMS, 1962),
13. National Center for Research Resources (NCRR, 1962),
14. Center for Information Technology (CIT, 1964),
15. National Eye Institute (NEI, 1968),
16. John E. Fogarty International Center (FIC, 1968),
17. National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS, 1969),
18. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA, 1970),
19. National Institute on Drug Abuse (NIDA, 1973),
20. National Institute on Aging (NIA, 1974),
21. National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases (NIAMS, 1986),
22. National Institute of Nursing Research (NINR, 1986),
23. National Institute on Deafness and Other Communication Disorders (NIDCD, 1988),
24. National Human Genome Research Institute (NHGRI, 1989),
25. National Center on Minority Health and Health Disparities (NCMHD, 1993),
26. National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM, 1999),
27. National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering (NIBIB, 2000).

Au plan fonctionnel, deux «pierres angulaires» supportent l'édifice des NIH [1] : 1. un processus d'expertise scientifique de niveau mondial et, 2. une structure

administrative associant structurellement le public dans la composition des conseils scientifiques.

Le processus d'expertise scientifique est mandaté par le Congrès. Son niveau de qualité est mondial. Il est à la fois indépendant (conduit par des experts extérieurs) et compétitif (financé à 22 % environ). L'association de représentants du public (*public representatives*) aux chercheurs dans les conseils et comités est systématique. Le fonctionnement du système est clair et les étapes de la demande d'un chercheur résumées en un seul schéma. La première étape du système est celle de la demande du chercheur scientifique lui-même, dans la soumission de sa proposition de subvention aux NIH. Cela peut être un nouveau projet ou concerner la poursuite d'un projet en cours. Dans la deuxième étape, un comité de lecture, jury de révision scientifique expert (*peer review*), évalue la valeur scientifique de cette proposition de subvention. Le responsable programme NIH, troisième étape du chercheur-demandeur, devient le contact principal des candidats. Il les aide à interpréter les résultats de la révision. Quatrième étape, celle des comités consultatifs. Cinquième étape, le comité consultatif national associe des membres représentant le public : il évalue les différents programmes et approuve les candidatures. Le conseil des représentants du public auprès du directeur, deuxième conseil consultatif du directeur, reçoit des candidatures de différents horizons de responsabilités. Quelques-uns sont nommés : ainsi, six nominations ont été annoncées pour la réunion du 26 octobre dernier. Clé de voûte décisionnelle ultime du processus d'attribution des fonds de recherche, le directeur des NIH prend la décision finale. Il s'est entouré lui-même, nous l'avons vu, de l'avis de deux commissions indépendantes l'une de l'autre, le comité consultatif national de l'Institut et le conseil des représentants du public.

#### ■ Le budget 2008 des NIH : 29 milliards de dollars alloués, dont 84 % à l'étranger

Le budget des NIH, pour l'année 2007, atteint 29 milliards de dollars [1] : 50 000 bourses et aides, dans plus de 3 000 universités, écoles médicales et autres, de tous les Etats du monde, avec une implantation dans 110 pays («[...] ce qui a permis de réagir très rapidement au SRAS, p. ex. [...]» ; ce budget est alloué pour, seulement, 16 % en «dépenses NIH intra-muros» (4,8 Mds \$), dont les 37 000 personnes de l'institution [5]. 10 % du budget (2,8 Mds \$) vont aux projets des 6 000 chercheurs des laboratoires NIH (10 000 personnes, scientifiques et personnels techniques) au sein des NIH sur le campus de Bethesda, MD, dans trois grands domaines : la recherche fondamentale, les maladies rares et les priorités de santé publique. 4 % (1,1 Mds \$) représentent des coûts administratifs et 2 % (0,7 Mds \$) les autres coûts (NLM, OD...). 84 % du montant (soit 23,8 Mds \$ du budget année fiscale 2007) sont consacrés à 325 000 chercheurs et personnels techniques

«hors les murs NIH», dans plus de 3 000 institutions intra et extra-Etats-Unis. 60 % du budget sont consacrés à la recherche fondamentale et 40 % à la recherche appliquée [4].

Bien sûr, le chiffre du budget annuel des NIH est loin de celui des 612 millions d'euros de l'INSERM. Ce à quoi E.A. Zerhouni répond : «Le budget européen est presque identique à celui des Etats-Unis : 23 Mds \$» mais le coût bureaucratique est plus important [5].

Quelques chiffres résumant la valorisation industrielle de la recherche par les NIH, qui soutiennent 90 % de la recherche biomédicale aux Etats-Unis [1]. 3 114 technologies nouvelles ont été introduites sur le marché, entre 1998 et 2004, par les découvertes de 185 institutions à travers les co-financements du Gouvernement et de l'industrie privée. De 1980 à 2004, 4 543 nouvelles compagnies ont été créées autour de ces nouvelles technologies. 2 671 sont encore en activité (décembre 2004). «La science et la biotechnologie sont un éco-système» [1, 5], décrit par E.A. Zerhouni comme le réseau péri-NIH, comportant le Congrès, le public et les universités, avec la Food and Drugs Administration, auprès des industries, des compagnies start-up et de capital-risque. Il en résulte une comparaison des «portefeuilles» de la recherche biomédicale nord-américaine, entre le NIH : 29 milliards de dollars depuis la base de la pyramide en recherche fondamentale, puis translationnelle, puis clinique (sommet de la pyramide), et le secteur privé, avec 59 milliards de dollars (le double), en pyramide inverse à large base supérieure (recherche clinique), puis recherche translationnelle, la pointe de la pyramide inversée étant celle de la recherche fondamentale.

L'aide au financement de la recherche internationale a augmenté du simple au double ou au quadruple depuis les années 1997-2001 [1]. La plus grande part est l'attribution américaine de récompenses à des chercheurs étrangers sur le sol américain ou des récompenses directes à la recherche étrangère (noter la corrélation avec l'année de nomination du Pr E.A. Zerhouni : 2002). La répartition des partenariats internationaux soutenus par les NIH démontre leur importance relative en Europe de l'Est et au Canada (48 %), en Asie (15 %), Amérique latine (13 %) et Afrique (11 %). Les chiffres de partenariats avec la France, en 2006, sont éloquentes : quatorze subventions directes à des chercheurs français, cent subventions collaboratives avec des scientifiques français..., cent quarante chercheurs visiteurs accueillis chaque année aux Etats-Unis.

Au plan individuel, les NIH créent la «NIH Director's Pioneer Award» (ou «Prix pionnier du directeur des NIH») [1]. Le principe mérite d'en être décrit. Il s'agit d'un soutien individuel d'idées, non encore vérifiées, mais potentiellement innovantes dans plusieurs domaines de la science, de la neuroscience à la chimie et à la science comportementale. Ses critères de sélection sont hautement compétitifs. L'expertise est confiée à un expert unique, avec une candidature courte, concentrée sur le chercheur, focalisée sur la question choisie et l'évidence

de son innovation, en utilisant l'interview. E.A. Zerhouni montre l'exemple publié dans *Nature* du 5 avril 2007. Le lauréat 2005 de la Pioneer Award, Karl Deisseroth, MD, PhD, Stanford University, y publie son article sur l'exploitation multimodale optique pour la compréhension de la «circuiterie» neurale [1].

## La recherche biomédicale du XXI<sup>e</sup> siècle vue par le directeur des NIH, le Pr E.A. Zerhouni

### ■ Elias A. Zerhouni, algérien, professeur de radiologie et de bio-ingénierie, chercheur universitaire américain unanimement reconnu

Elias A. Zerhouni naît à Nédroma (Algérie) en 1951 [3]. Après sa thèse de doctorat à l'école de médecine de l'université d'Alger (1968-1975), il part pour un séjour d'études aux États-Unis, accompagné de son épouse médecin. Il a 24 ans. Résident en radiologie diagnostique à la Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, il y devient *resident-senior*, puis instructeur (1978), *assistant-professor* (1979-1981), directeur assistant pour le scan RX corps entier ; certifié par l'American Board of Radiology (1980), est aussi nommé *assistant-professor* au département de radiologie de l'Eastern Virginia Medical School et son hôpital universitaire De Paul, Norfolk (1981). Revenu à la Johns Hopkins University comme *associate professor* (1985), il y devient coordinateur de la recherche clinique à la Johns Hopkins Medical Institution, directeur de la division IRM (1988). Il est nommé professeur de radiologie à 41 ans (1992). Trois ans plus tard, il est nommé, en plus, professeur d'*engineering* bio-médical (1995). *Chairman* du département de radiologie à la Johns Hopkins University (1996), puis vice-doyen exécutif de l'université pour la recherche (1999), il devient, la même année, *chairman* du département «Radiology and Radiological Sciences Russell H. Morgan» à l'Eastern Virginia Medical School.

Chercheur, il est chercheur dans onze programmes de recherche (1982-2002) consacrés à l'imagerie diagnostique [3]. Les cancers broncho-pulmonaires (densitométrie des nodules pulmonaires en scanner RX), prostatiques, colo-rectaux et pancréatiques, diagnostic des maladies cardio-vasculaires (plaques athéromateuses) et de l'ischémie myocardique, de la reperfusion (exploration non invasive des mouvements cardiaques avec marquage magnétique en 3D, première méthode étendant le domaine IRM à l'échelle moléculaire), la recherche en technologie IRM sur les gradients échoplanar sont quelques-uns de ses champs d'investigation. Il dépose huit brevets d'inventions de 1985 à 1998, le premier étant un fantôme de densitométrie pour scanner RX (1985), d'autres en IRM (marquage cardiaque tissulaire en 1990, système d'exérèse tumorale mammaire percutanée en 1996, techniques IRM et SRM

intracorporelles en 1997, matériel de biopsie automatisée pour tissus mous en 1998). Deux cent douze publications dans des revues à comité de lecture jalonnent et résument la qualité des innovations scientifiques de son équipe en imagerie numérique. Ses conférences à travers le monde, sur l'imagerie du cancer broncho-pulmonaire, l'IRM fonctionnelle du cœur et l'imagerie moléculaire contribuent aussi aux avancées CAT (*Computerized Axial Tomography*) et IRM.

De multiples récompenses couronnent ces travaux, dont la médaille d'or de l'American Roentgen Ray Society (ses découvertes en scanner à rayons X), deux fois, la récompense «Paul Lauterbur» (prix Nobel de médecine en IRM) pour ses travaux de scan RX puis d'IRM, la récompense spéciale du président du Congrès européen de radiologie (2007) [3]. Membre de quinze sociétés savantes (radiologie, IRM), membre du conseil d'administration du National Cancer Institute (1998-2002), consultant de la Maison Blanche (sous la présidence de Ronald Reagan, 1985) et de l'Organisation mondiale de la santé (WHO, 1988), il est élu membre de l'Institut de médecine de l'Académie nationale des sciences des États-Unis en 2000.

E.A. Zerhouni a été nommé, en 2002, quinzième directeur des NIH par le Président Georges W. Bush. Il est unanimement salué comme dynamique et efficace.

Comme nouveau directeur, il initie sept grandes actions [3] :

1. Renouvellement de la confiance nationale avec introduction des NIH et de la recherche médicale dans la loi nationale américaine (*Health Reform Act*, 2006, 3<sup>e</sup> autorisation de l'agence).
2. Elaboration, d'une feuille de route pour la recherche médicale américaine, en septembre 2003 ; une vision guide la réflexion : accélérer la découverte médicale, donc améliorer la santé, en attirant l'attention sur la communauté des chercheurs, en cherchant les équipes du futur et en renforçant l'entreprise de bio-ingénierie. Cet objectif, accélérer la découverte et en appliquer les savoirs aux nouvelles stratégies de prévention, nouveaux diagnostics et traitements, apporte l'innovation aux professions de santé et au grand public.
3. Soutien du NIH au développement des neurosciences («*blue print*») ; maladies mentales, désordres neurologiques et troubles du comportement, causes majeures de la souffrance humaine, contribuent à l'explosion de la maladie ; leur coût annuel aux États-Unis est de 500 milliards de dollars. Les directeurs des vingt-sept instituts et centres du NIH développent une stratégie commune concernant les causes fréquentes de mort et de handicap ainsi que les maladies rares du cerveau, de la moelle épinière et des cellules nerveuses intra-corporelles. La labellisation «*blue print*» offre aux instituts et centres de nouvelles ressources par la mise en commun scientifique et l'enseignement pour une nouvelle génération de neuroscientifiques.

4. Encouragement à la réduction des inégalités en santé et des obstacles pour les minorités ; «élargir les relations coopératives à travers des partenariats entre NIH, institutions et chercheurs pour toutes les populations», tel est l'engagement financier le plus récent pour la recherche : création de cinquante-huit récompenses au sein des programmes de centres d'excellence, 2,8 milliards de dollars consacrés à la recherche sur les disparités en santé.
5. Assurance donnée au grand public d'accéder aux résultats de la recherche NIH : le 3 février 2005, le Pr Zerhouni annonce publiquement cette nouvelle politique ; pour la première fois, le public accède aux publications NIH dans les revues à comité de lecture ; il encourage les chercheurs à publier plus vite leurs travaux (moins de douze mois).
6. Renforcer la confiance du grand public ; le Pr Zerhouni recueille le conseil du grand public, à travers un conseil des représentants, un groupe de travail récent et, plus localement, par des efforts de liaison ; il s'engage à produire une information scientifique plus précise, utilisable et accessible pour les campagnes de santé publique, avec des documents factuels, sur le Web, et à travers un ensemble d'efforts spécialement adaptés au grand public.
7. Accroître l'efficacité des NIH ; depuis sa nomination, le Pr Zerhouni a nommé neuf directeurs d'institut et trois de centres.

#### ■ La recherche biomédicale aux National Institutes of Health, un impact depuis 30 ans, des défis pour demain

Entre le moment d'une découverte et son application pratique, il y a quinze à vingt ans de travaux. Les découvertes interviennent à un rythme beaucoup plus soutenu qu'auparavant (quatorze vaccins en cinq ans, par exemple). Ce qui est clair, c'est que nous avons modifié les stratégies de recherche.

Quatre faits soulignent l'impact de la recherche depuis trente ans [1].

L'espérance de vie a augmenté de six ans. Les maladies cardiaques coronaires et la mortalité par accident vasculaire cérébral ont été réduites de 60 à 70 %, ce qui induit une économie annuelle de 1 500 milliards de dollars pour la collectivité.

La chute du taux absolu de mortalité par cancer repose sur la prévention, les stratégies diagnostiques et l'augmentation de la survie.

Pour les plus de soixante-cinq ans, le taux d'incapacité est réduit de 2 % par an depuis quinze ans.

La description du génome humain a permis des découvertes impensables il y a peu. Le coût du séquençage a été divisé par dix depuis trois ans.

#### ■ Les défis de demain, une nouvelle stratégie pour la médecine

Cinq défis majeurs conditionnent l'évolution de la santé publique [1] :

1. Les situations pathologiques précédemment aiguës deviennent chroniques.
2. La population avance en âge.
3. Les inégalités face à la santé s'accroissent.
4. Des maladies infectieuses émergent ou réémergent.
5. Des maladies non contagieuses, telles l'obésité, avec ses maladies chroniques, et les maladies mentales émergent. Pour ce cinquième et dernier défi, le Pr Zerhouni cite une réglementation récente intervenue dans une ville nord-américaine : l'interdiction de construire des ascenseurs dans les immeubles de hauteur inférieure à quatre étages, afin de contraindre les habitants de telles résidences à la poursuite d'un exercice physique minimum leur évitant une situation d'obésité. En avril 2003, il a mis en place la «*NIH Obesity Research Task Force*» mobilisant l'institution entière.

La stratégie médicale du XXI<sup>e</sup> siècle change celle du XX<sup>e</sup> [1]. Fondamentalement, on sent que la recherche modifie la médecine. Par le passé, on attendait d'être malade pour aller voir le médecin. C'était de la médecine curative. Or, de plus en plus, on essaie de comprendre les désordres moléculaires qui surviennent vingt à vingt-cinq ans avant que vous ne tombiez malade. Le paradigme du XX<sup>e</sup> siècle est «la gestion de la maladie». Trois périodes interviennent dans le temps : la phase préclinique, silencieuse pour l'individu, la phase «maladie tolérable» où apparaissent les symptômes avec leurs coûts importants, suivie de la troisième phase, celle de «l'intolérable» où intervient, obligatoirement, la thérapeutique. Le XXI<sup>e</sup> siècle introduit ce nouveau paradigme : «précéder la maladie». Le premier temps devient préclinique, avec l'approche moléculaire et préventive de la maladie. Cela a pour conséquence l'étalement des coûts et leur réduction, la gestion de symptômes intervenant plus tard, comme le traitement curatif, au troisième temps «intolérable» de la maladie. Cette «anticipation moléculaire» est illustrée par les trois stades (précoce, intermédiaire et tardif) de la maladie rhumatoïde. Depuis 2006, la génétique en a révélé les trois gènes responsables.

Si l'on oppose, point à point, les stratégies respectives du XX<sup>e</sup> siècle et du XXI<sup>e</sup> siècle, on résume ainsi :

1. Le XX<sup>e</sup> siècle traite la maladie quand les symptômes apparaissent et que la fonction normale est perdue. Au XXI<sup>e</sup> siècle, en revanche, on intervient avant que les symptômes n'apparaissent et alors que la fonction normale est encore préservée, le plus longtemps possible.

2. Le XX<sup>e</sup> siècle ne comprend pas les événements moléculaires et cellulaires qui conduisent à la maladie. Le XXI<sup>e</sup> siècle, en revanche, comprend les événements moléculaires précliniques et offre la capacité de détecter les patients à risque.
3. Enfin, la stratégie médicale du XX<sup>e</sup> siècle est coûteuse en termes de finance, et en termes d'incapacité. L'ordre de grandeur, au XXI<sup>e</sup> siècle, est celui d'une plus grande efficacité. Ainsi peut-on résumer le paradigme du futur, ce présent du XXI<sup>e</sup> siècle : «le paradigme des 4 P, une médecine personnalisée, préemptive, participative et prédictive» [1].

Aujourd'hui, en effet, une barrière scientifique fondamentale s'élève, celle de notre faible capacité à étudier les systèmes biologiques complexes et dynamiques, aussi bien dans la santé que dans la maladie [1]. Cette complexité des réseaux biologiques est illustrée par les schémas compliqués de la biologie moléculaire. Il existe de multiples niveaux de discours entre les différentes voies moléculaires. Plusieurs cibles moléculaires sont isolables dans les réseaux intriqués du signallement. En conséquence, un nouveau besoin conceptuel s'exprime, au plan expérimental comme au plan théorique. Si l'on juxtapose le schéma de la réponse cellulaire et celui d'un diagramme de montage électronique, on y retrouve une analogie entre complexité biologique et complexité électronique. Une phrase résume le présent de la recherche biomédicale : «[...] Au cours des cinquante dernières années, on a exploré les composantes de la machinerie biologique (ADN, ARN, protéines...), c'est-à-dire d'une première phase *hardware* (électronique) physique ; nous passons, aujourd'hui, à une deuxième phase *software* (logiciel), abstraite [...]» [1].

Une nouvelle feuille de route (*road map*) s'impose à la recherche médicale [1], pour accélérer la découverte et, donc, améliorer la santé. Trois voies s'imposent ici : 1. les nouvelles voies de la découverte, 2. la réorganisation de la recherche clinique et, 3. la constitution des équipes de recherche pour le futur.

En matière de voies de découverte, la biologie moléculaire et la génétique sont un modèle dans l'accélération des connaissances. On est passé à la biologie de système. Concernant les maladies cardiaques, les progrès ont été considérables. Pour l'athérosclérose, on sait que cela vient du cholestérol, mais on n'a pas compris les causes fondamentales de cette maladie, qui, en réalité, commence très tôt, vers l'âge de vingt-cinq ans. On s'aperçoit qu'il y a une très forte contribution de la composante inflammatoire. Il en va de même pour une forme de diabète, où des maladies neurologiques.

La recherche suggère des mécanismes communs à plusieurs maladies. Il va donc y avoir une reclassification fondamentale de celles-ci ; elle se dessine déjà aujourd'hui. Le meilleur exemple en est l'hypercholestérolémie. On prescrit aujourd'hui des statines à des millions de gens. Mais on sait, du point de vue épidémiologique, que, sans

ce traitement, seulement 15 % à 20 % de cette population aurait développé cette maladie. Donc, plus de 80 % des prescriptions n'ont pas d'objet. Si l'on arrivait à déterminer, à l'échelle individuelle, quelle fraction de la population présente un gros risque de développer vraiment la maladie, on se rendrait compte du pouvoir de cette nouvelle médecine plus prédictive, plus personnalisée.

Concernant le cancer du sein, des équipes ont découvert que seize gènes sur deux cent cinquante identifiés, déterminent le degré de malignité. Avec ces nouveaux éléments, on pourra déterminer les femmes ayant vraiment besoin d'une chimiothérapie. Même chose pour la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), où l'activation de trois gènes représentatifs de la réponse inflammatoire multiplie par cent le risque de cécité. Des traitements anti-inflammatoires existent : ils font l'objet d'essais cliniques prometteurs.

Le schéma comparé démontre l'accélération impressionnante, d'avril à septembre 2007, des contributions génétiques (confirmées) aux maladies humaines communes. En avril 2007, après une progression d'un gène découvert tous les deux ans, le rythme s'accélère pour concerner non plus sept maladies communes (hypercholestérolémie, obésité, maladies coronaires, cancer de la prostate, DMLA, maladie de Crohn, diabète de type II) mais dix-neuf maladies avec, non plus, trente gènes confirmés (en avril), mais soixante-neuf gènes (en septembre), trente-neuf de plus en cinq mois, le double de ce qui avait été isolé en cinq ans ! «Genome Wide Association Study (GWAS)» montre cette accélération, dans ses publications.

Le nouveau SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*) conduit à la nouvelle thérapie génique, «longue route semée d'embûches» [1]. En thérapie génique, en effet, nous ne sommes pas à la veille de disposer de traitements : cela va prendre quelques années. Il est faux d'affirmer que les cellules embryonnaires n'ont pas le même potentiel que les cellules adultes, sur lesquelles on travaille depuis quarante ans. Le vrai problème, à l'échelle fondamentale, c'est la compréhension de la reprogrammation de l'ADN. Tous les mécanismes de différenciation cellulaire en découlent. C'est bien plus essentiel que la question de traiter une maladie ou une autre. Pour pouvoir comprendre ces phénomènes, on doit vraiment étudier tous les stades de différenciation cellulaire, embryonnaire et adulte [2].

A l'étape initiale, il s'agit de répliquions, de séquençage et d'études fonctionnelles. Ensuite, une translation de premier ordre est la stratification qui amplifie au maximum la réponse thérapeutique tout en réduisant au minimum les effets adverses. Ensuite, une translation de deuxième ordre développe les interventions thérapeutiques ou préventives, sur la base de l'identification des cibles guidée par l'identification GWAS. Tout ceci nécessite de nouvelles troupes pour les études fonctionnelles et la voie complète, sans se limiter aux simples cibles découvertes. La famille des petits ARN interférents (ARNsi, p. ex.), dans le monde des «*knock down*», sont utiles à la fois

comme vecteur de délivrance médicamenteuse et comme librairie moléculaire pour les sondes à petites molécules.

L'exemple de profilage moléculaire orientant la décision du traitement est démontré à propos du lymphome de Burkitt (LB) et du lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) [1]. Histologiquement et histopathologiquement, les deux formules sont identiques. Pourtant elles exigent un traitement différent. Il faut faire appel aux signatures génétiques respectives des deux maladies pour les distinguer, alors que les histopathologistes experts commettent une erreur diagnostique dans 17 % des cas. Le profilage moléculaire est très supérieur pour le diagnostic différentiel (PL).

Ainsi, le schéma fonctionnel devient : 1. analyse des données initiales de GWAS, 2. analyse des données pour les inégalités en santé chez les populations ajoutées, 3. séquençage des régions intéressantes pour découvrir les variants, 4. analyse fonctionnelle (+++) et 5. translation diagnostique et thérapeutique.

L'épigénomique constitue le prochain pas dans la compréhension du génome humain [1]. L'épigénome comprend la totalité des modifications de l'ADN stable ou qui affecte l'activité génétique, sans affecter la séquence même de l'ADN lui-même. L'épigénome varie avec le type cellulaire et reflète l'activité génétique spécifique du type cellulaire concerné. Il a été démontré que des changements épigénomiques peuvent intervenir dans certaines maladies mais cette importance est inconnue. Notre feuille de route distingue les défis fondamentaux dans la recherche épigénomique et augmente la compréhension de la manière dont l'épigénome contribue à la santé et à la maladie.

Le projet «Microbiome humain» va générer des ressources, soutenir le développement de nouvelles technologies et d'approches informatiques pour faciliter la caractérisation du très complexe microbiome humain [1]. Ce projet va améliorer notre savoir sur l'importance de la corrélation du microbiome avec les modifications de la santé humaine. Des questions restent en suspens : quels microbes vivent chez l'être humain ? Comment contribuent-ils à la santé ? Comment contribuent-ils à la maladie ? Le microbiote pourrait-il être manipulé pour améliorer la santé ?

En conclusion, la modestie personnelle de l'homme, l'apanage des grands, achève le raisonnement : «[...] je ne suis pas un politicien, je n'ai pas de réseau, d'ailleurs je suis indépendant, ni démocrate, ni républicain [...] j'ai eu la chance d'avoir des conditions personnelles favorables et de travailler avec des mentors dynamiques dans une grande université [...]» [4]. Il conclut son exposé par cette phrase «Le plus grand risque de la science est d'arrêter de prendre des risques» [1]. Il ajoute [2] : «En tant que directeur des NIH, mon rôle est de réduire tous les obstacles à cette créativité. A mon avis, les gouvernements sont dans l'erreur lorsqu'ils se montrent trop dirigistes dans la recherche, parce qu'on ne sait jamais d'où viendra le prochain progrès [...] ma philosophie est la suivante : l'esprit de découverte est la forme la plus élevée de liberté humaine, et ne s'accommode pas de restrictions» [1, 2, 5].

## Bibliographie

- 1 ZERHOUNI E.A. (2007) - Transformer la médecine et la santé à travers la découverte, Lecture, Académie nationale de médecine, Paris, mardi 13 novembre 2007 (sous presse).
- 2 MORIN H. (2007) - Elias Zerhouni, atypique directeur des Instituts américains de santé, La relation entre société et médecine va changer, *Le Monde*, vendredi 30 mars 2007, pp.1-7.
- 3 Site Internet des NIH : <http://www.nih.gov/about/director/cv/bibliography1.htm>, 14.10.07.
- 4 HASENDAHL S. - En visite de l'Académie de médecine. Le directeur des NIH loue la recherche fondamentale, *Le Quotidien du médecin*, 26 novembre 2007.
- 5 GUENIOT C. - Un Américain à Paris, *Panorama Médecin*, 3 décembre 2007.

## Emmanuel Alain Cabanis

Service de neuro-imagerie et radiologie au CHNO des  
Quinze-Vingts - 28 rue de Charenton - 75571 Paris  
Cedex 12