

# La modélisation des systèmes biologiques : une façon de générer dans le même temps de multiples formes d'innovation

Par François IRIS

Directeur scientifique, fondateur et président de BMSystems

et Manuel GEA

Directeur général, vice-président R&D Systèmes d'Information et co-fondateur de BMSystems

Avec un taux d'échec des phases cliniques aujourd'hui de plus de 90 % [11], le système actuel du « *drug discovery* » n'est plus soutenable. Contrairement à la « pensée dominante », le problème n'est pas d'ordre technologique pas plus qu'il n'est dans le traitement des « *Big data* », ce qui est en cause, c'est notre mauvaise compréhension des mécanismes du vivant et la façon dont sont élaborés certains concepts de maladies complexes sur lesquels sont basés les programmes de R&D.

Au fil de cet article, le lecteur pourra se convaincre de la réalité des mécanismes du vivant qui sont à l'œuvre, là où la distinction entre système complexe et système compliqué est des plus critiques, et de la nécessité de prendre en compte les alertes lancées par l'Université de Stanford, qui a créé, en 2014, l'Institut METRICS, qui est dédié à l'amélioration de la qualité des données produites et des publications [8, 9].

Enfin, c'est à travers l'exemple du succès d'une réponse apportée à un risque majeur de santé publique, la multi-résistance des bactéries aux antibiotiques, que nous décrivons comment une approche de modélisation heuristique non-mathématique a permis de transformer la phagothérapie en une solution diagnostic/thérapeutique innovante utilisant des banques de phages produites à partir de trois technologies brevetées issues de la modélisation.

## Systèmes complexes vs systèmes compliqués : une distinction essentielle

Le vivant constitue un exemple type de système complexe, alors qu'une vaste majorité des créations humaines (de la brouette à l'A320, en passant par le Sunway Taihu-Light (le plus puissant des superordinateurs conçus à ce jour)) ne sont, quant à eux, « que » des systèmes plus ou moins compliqués.

La distinction majeure entre un système complexe et un système compliqué tient dans l'imprévisibilité de la réponse qui résultera de toute action entreprise sur un système complexe.

Cette imprévisibilité n'est pas qu'une simple résultante de notre ignorance. C'est d'abord et avant tout, la consé-

quence directe de l'énorme capacité d'auto-évolution individualisée de chaque système complexe en réponse à tout changement intervenant dans ses environnements, tant interne qu'externe.

Contrairement à une idée reçue, un système complexe n'est pas nécessairement compliqué en termes de composantes. Un plat de spaghettis en sauce est un système complexe, alors qu'un A320 est un système compliqué.

Toutefois, pour trouver une solution valide à un problème résultant de l'imprévisibilité des réponses du système complexe (comme des taches de sauce sur une chemise), il est souvent nécessaire de considérer l'ensemble « système complexe-environnements-problème à résoudre ».

Il s'avère alors que la solution ne réside pas nécessairement en une action ciblée sur le système complexe lui-

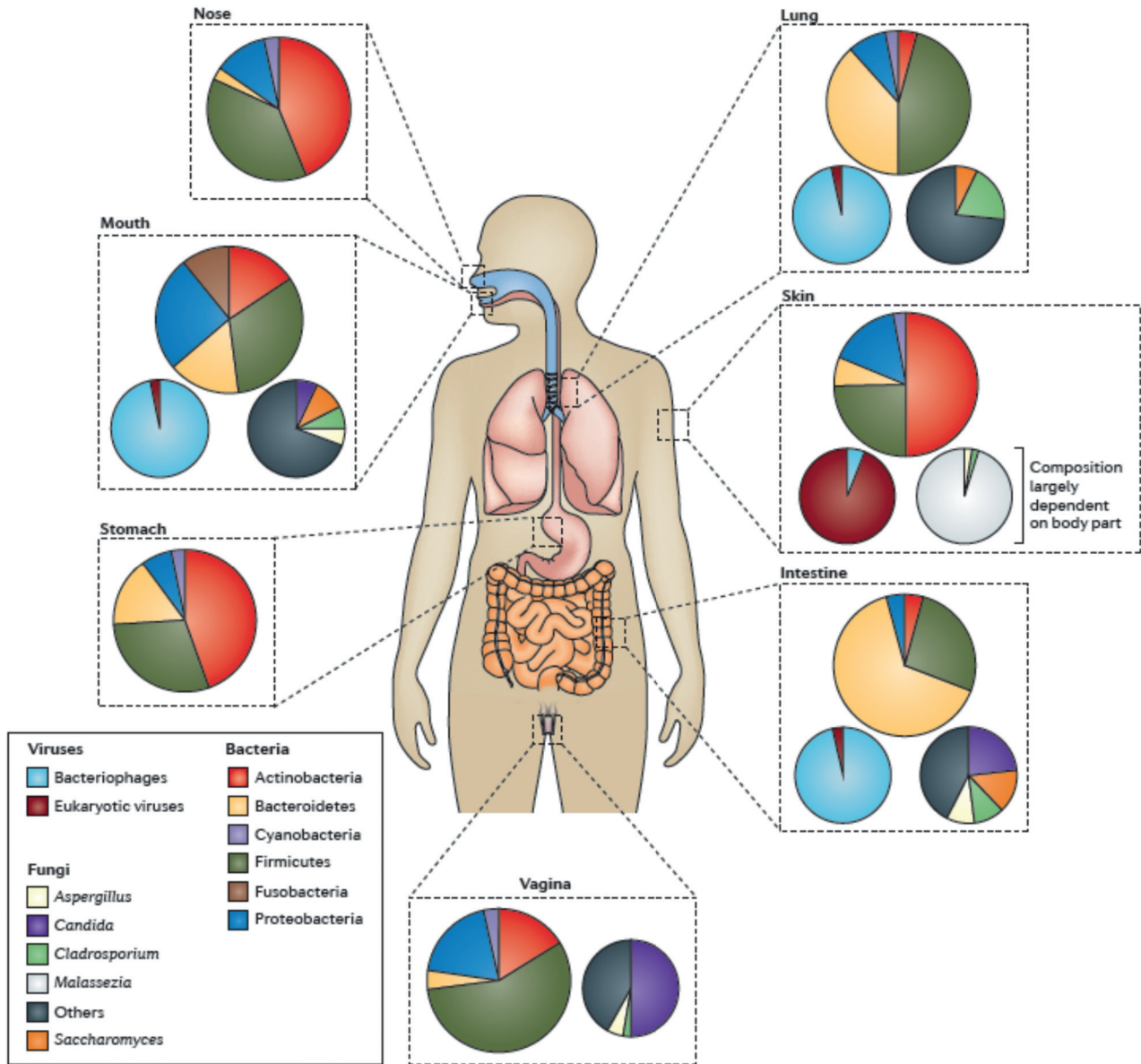


Figure 1 : Le corps humain : un zoo ambulante. Les graphiques en secteurs colorés représentent les types et espèces de microorganismes qui ont colonisé de façon endémique les surfaces et les organes indiqués (modifié de CHOI & BLASER (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22411464>) et de GRICE & SEGRE (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=21407241>)).

même, mais qu'elle peut se situer à l'interface entre le système complexe et son environnement. Dans l'exemple ci-dessus, une réponse valide au problème consistera à protéger le devant de la chemise avec une serviette ou un bavoir.

### Chaque système complexe impose ses propres règles

Il en va de même pour les problèmes résultant de déséquilibres internes à un système complexe.

Par exemple, la grande majorité de la biomasse terrestre est constituée d'une énorme diversité de microorganismes, dont un grand nombre à très largement colonisé les macroorganismes, entraînant des relations qui vont de la symbiose au parasitisme, en passant par la pathogénicité. L'humain, par exemple, est à cet égard un véritable zoo ambulante (voir la Figure 1 ci-dessus) !

Dans son cas, un déséquilibre résultant de causes tant internes (un stress persistant) qu'externes (des brûlures) peut entraîner des problèmes d'infections multi-résistantes qui s'avèrent difficiles à traiter, car les moyens d'intervention mettent généralement en œuvre une pression de sélection qui aura pour effet de favoriser l'évolution de souches d'agents pathogènes capables de résister au type d'intervention thérapeutique pratiquée.

Mais (hélas !), ce n'est pas tout. Plus grande est l'échelle de l'intervention (et plus forte est la pression de sélection), et plus l'échappement thérapeutique (c'est-à-dire la perte d'efficacité du traitement administré) peut être rapide et multiforme.

Dans un tel contexte, une solution, pour être pérenne, doit nécessairement prendre en compte le fait que quoi que nous fassions nous allons inévitablement mettre en œuvre une pression de sélection dont nous ne pourrions en aucun cas prédire les conséquences.

Cela reste vrai quel que soit le contexte considéré : des infections de plaies chez les grands brûlés par des souches bactériennes multi-résistantes (principalement *Pseudomonas*, *Enterococcus faecalis* et *Acinetobacter baumannii* [1]) jusqu'aux infections « environnementales » ravageant oliviers et vignes (*Xylella fastidiosa*).

Comment, dans ces conditions, apporter des réponses thérapeutiques efficaces ?

En modélisant de façon heuristique (et non mathématique, voir le site <http://www.bmsystems.net/>) l'ensemble « système complexe-environnements-problème à résoudre » non pas pour en extraire la « Solution », mais de façon à définir au mieux les règles auxquelles toute action devra obéir pour avoir de réelles chances de devenir « une solution efficace ».

Pour mieux comprendre, un exemple concret peut ici s'avérer utile.

### **La modélisation : une approche efficace pour déjouer les pièges posés par les systèmes complexes**

Il y a quelques années de cela, nous avons été confrontés aux questions suivantes :

« Pourriez-vous trouver un moyen rapide permettant :

- de détecter (en 30 minutes au plus) la présence de bactéries pathogènes non caractérisées (souches émergentes),
- et de les éradiquer rapidement (en quelques heures) sans faire appel ni aux antibiotiques (auxquels la résistance est déjà très répandue et se développe très rapidement) ni aux vaccins (qui prennent trop de temps pour agir et dont l'efficacité peut être compromise par de petites variations chez une même souche) ? ».

Une fois passé l'éberllement initial, nous avons réalisé que ce qui nous était demandé, c'était en fait la production d'un « détecteur-tueur » pluripotente contre les bactéries pathogènes.

L'idée de l'utilisation de bactériophages (phages) – des virus qui n'attaquent et, dans de nombreux cas, ne détruisent que les bactéries – s'est bien évidemment immédiatement présentée à nous.

Les phages, qui détectent leurs cibles bactériennes grâce à un système d'amarrage qui, comme chez les anticorps, identifie des structures de surface très spécifiques de ces cibles présentent en effet les particularités :

- d'être les entités biologiques les plus nombreuses sur la planète [2] ;
- d'être extrêmement diversifiés ;
- de ne se reproduire que dans les cellules bactériennes vivantes,
- d'être (pour chaque type de phage) spécifique à un spectre restreint de cibles bactériennes ;
- pour nombre d'entre eux, ils tuent très rapidement (en une vingtaine de minutes) les bactéries dans lesquelles ils se reproduisent (reproduction lytique des phages dits « virulents ») ;

- enfin, pour un hôte bactérien donné, plus la population des phages augmente et plus les chances pour les bactéries d'échapper à la prédation s'amenuisent.

Les phages virulents sembleraient donc être les « détecteurs-tueurs » idéaux.

Hélas, les choses ne sont pas aussi simples. Dans n'importe quel environnement, du terrestre au marin, bactéries et phages sont en coévolution constante, et ce depuis des milliards d'années.

La modélisation des mécanismes de coévolution qui régissent les interactions bactéries-phages nous a très vite révélé qu'une fois isolé un phage virulent ne constituera en aucun cas un moyen d'opérer un contrôle pérenne sur une population cible de bactéries.

En effet, en réponse à l'augmentation de la concentration locale en débris et en métabolites intracellulaire résultant de l'attaque par un phage virulent, chaque cellule, dans la population bactérienne ciblée, va individuellement se mettre à muter pour échapper à l'attaque (l'on assiste alors à l'émergence d'hyper-mutateurs [3, 4]).

Il suffit qu'une seule cellule hyper-mutatrice produise la « bonne » mutation pour qu'en quelques heures seulement elle donne naissance à une nouvelle population devenue résistante au phage. De plus, il peut exister plusieurs façons de devenir résistant et, dans une même population cible, différentes cellules peuvent très bien élaborer différents mécanismes de résistance, auquel cas la résistance au phage sera du même coup multiforme, et les nouvelles populations bactériennes qui en résulteront verront leur spectre de résistance à de futures attaques considérablement élargi.

### **Mais c'est là où un piège en cache souvent un autre...**

Si une résistance devait apparaître dans une population cible, il devrait suffire de retourner à une source naturelle riche en phages (les égouts, par exemple) pour en isoler un phage virulent qui soit capable de contourner cette résistance.

C'est malheureusement là un leurre...

En effet, pour une population bactérienne cible donnée, plus fréquents seront ces retours à une source naturelle, et plus les chances de trouver un phage virulent approprié s'amenuiseront. La raison majeure de ce phénomène est l'opposition entre une coévolution continue phages-bactéries et la caractéristique unidirectionnelle de la pression prédatrice que constitue l'attaque d'un phage isolé.

Dans un environnement naturel (les égouts, entre autres), populations bactériennes et populations de phages sont en coévolution constante. Si l'on isole un phage virulent de cet environnement naturel et qu'on le confronte à une population bactérienne qu'il est susceptible d'infecter mais qui vit dans un environnement totalement différent (une plaie), nous donnons naissance à une pression prédatrice unidirectionnelle qui, en retour, va faire naître une nouvelle forme de coévolution bactéries-phages au niveau local. Mais les mécanismes de cette coévolution, propres

à l'environnement local (la plaie), seront très différents de ceux du milieu d'origine du phage (les égouts). Il en résultera donc une divergence d'évolution entre les capacités infectives des phages du milieu naturel de départ et les capacités de résistance des bactéries cibles locales. Plus les retours vers un nouveau phage extrait du milieu naturel de départ seront fréquents, plus cette divergence s'accroîtra et plus les chances d'isoler un nouveau phage virulent capable de s'attaquer avec succès à la population de bactéries cibles s'amenuiseront.

### ... puis encore un autre

Dans ce cas, il faudra exposer la population de bactéries à un cocktail de phages virulents ciblant différentes composantes de la paroi bactérienne. Face à une telle attaque, aucune cellule bactérienne ne pourra pratiquement produire simultanément toutes les mutations requises pour en échapper.

S'il est vrai que cette approche peut initialement s'avérer fructueuse, elle peut aussi devenir très contreproductive. Cette exacerbation de la pression sélective unidirectionnelle va donner naissance à la pire des situations : ce sont les modifications des mécanismes de réplication des bactéries cibles, ceux-là même que les phages détournent au profit de leur propre reproduction, qui seront désormais favorisées. Les phages resteront capables d'infecter les bactéries, mais ils seront désormais incapables de s'y reproduire. Bien sûr, les bactéries infectées mourront, mais la population de phages ira, elle aussi, en diminuant, plus rapidement encore, ce qui, à moyen terme, aboutira à un échec total.

D'une certaine façon, cela reviendrait à réitérer, sous une autre forme, le schéma qui a entraîné le développement des résistances aux antibiotiques, un effet pervers auquel nous sommes confrontés aujourd'hui.

Les bactéries existent depuis au moins 4 milliards d'années. Jusqu'à présent, non seulement elles ont résisté à tout, mais elles se sont, de plus, énormément diversifiées, et ce n'est certainement pas par manque de bactériophages !

### Des règles empiriques à respecter entraînent la découverte de solutions totalement inattendues...

Les enseignements que l'on peut tirer de ces résultats de modélisation sont les suivants :

- les membres des populations bactériennes ciblées vont individuellement « essayer » tout et n'importe quoi pour résister (émergence d'hyper-mutateurs). Or, non seulement nul ne peut prédire quelle stratégie évolutive s'avèrera efficace, mais de plus cette stratégie peut tout à fait varier considérablement d'une population bactérienne à l'autre, et ce, chez un même individu. Différentes populations d'une même souche peuvent en effet « trouver » des stratégies d'échappement totalement différentes, mais tout aussi efficaces, entraînant une résistance aux phages devenue multiforme ;
- pour être efficaces, nous devons être à même de tou-

jours pouvoir devancer les stratégies d'échappement aux phages, et ce, quelles qu'elles puissent être.

Étant donné qu'il nous sera toujours impossible de prédire quelles stratégies d'échappement seront ou ne seront pas mises en œuvre, les règles d'approche deviennent donc les suivantes :

- nous n'avons pas d'autre choix que celui d'utiliser une approche stochastique ;
- l'idée d'un recours à des phages virulents extraits d'environnements naturels devient inutile ;
- nous devons utiliser différents phages virulents types pour générer, par le biais d'une ingénierie génétique totalement aléatoire, différentes banques de phages, chacune étant capable globalement de cibler tout et n'importe quoi ;
- l'utilisation de phages types mettant en œuvre des stratégies de virulence différentes maintiendra leurs capacités de reproduction lytique face aux tentatives d'échappement d'une population bactérienne cible.

Chacune de ces banques sera en effet composée d'une très vaste population de phages, dans laquelle chaque individu sera différent de tous les autres sur le plan de ses capacités de ciblage et d'infectivité. Bien évidemment, nombre de ces phages ne cibleront rien de connu. Mais à chaque fois que la population des bactéries cibles démontrera une résistance, il suffira de l'exposer à n'importe laquelle de ces banques pour que les phages capables de la détruire s'auto-sélectionnent.

C'est un peu ce que fait notre système immunitaire. Il génère, par recombinaisons aléatoires, une multitude d'anticorps globalement capables de cibler tout et n'importe quoi, y compris des antigènes auxquels nous ne serons probablement jamais exposés.

Toutefois, là où le concept de banques de phages s'apparente à la façon dont fonctionne notre système immunitaire, il s'en distingue par ce qu'il advient, suite à cette génération aléatoire de « missiles ».

Dans notre système immunitaire, les anticorps capables de cibler nos propres composantes (et sont donc en cela hautement indésirables) s'auto-sélectionnent et les cellules qui les produisent sont alors éliminées.

Dans une banque de phages, les particules capables de détruire une bactérie déterminée s'auto-sélectionnent, elles aussi : elles tuent les cellules de la souche bactérienne correspondante et produisent une progéniture infectieuse et virulente de nouveaux phages. Mais, loin d'être éliminées, elles vont maintenant être amplifiées et devenir la nouvelle génération de tueurs, et ce, jusqu'à ce que la population de bactéries cible trouve un nouveau moyen d'échappement. Elle sera alors à nouveau confrontée aux banques de phages, où elle entraînera l'auto-sélection de nouvelles particules capables de la détruire, du fait qu'elle ne les aura jamais rencontrées auparavant.

En effet, de multiples banques, chacune étant générée à partir d'un phage utilisant un mode de virulence original, peuvent être ainsi créées, augmentant ainsi de façon ex-

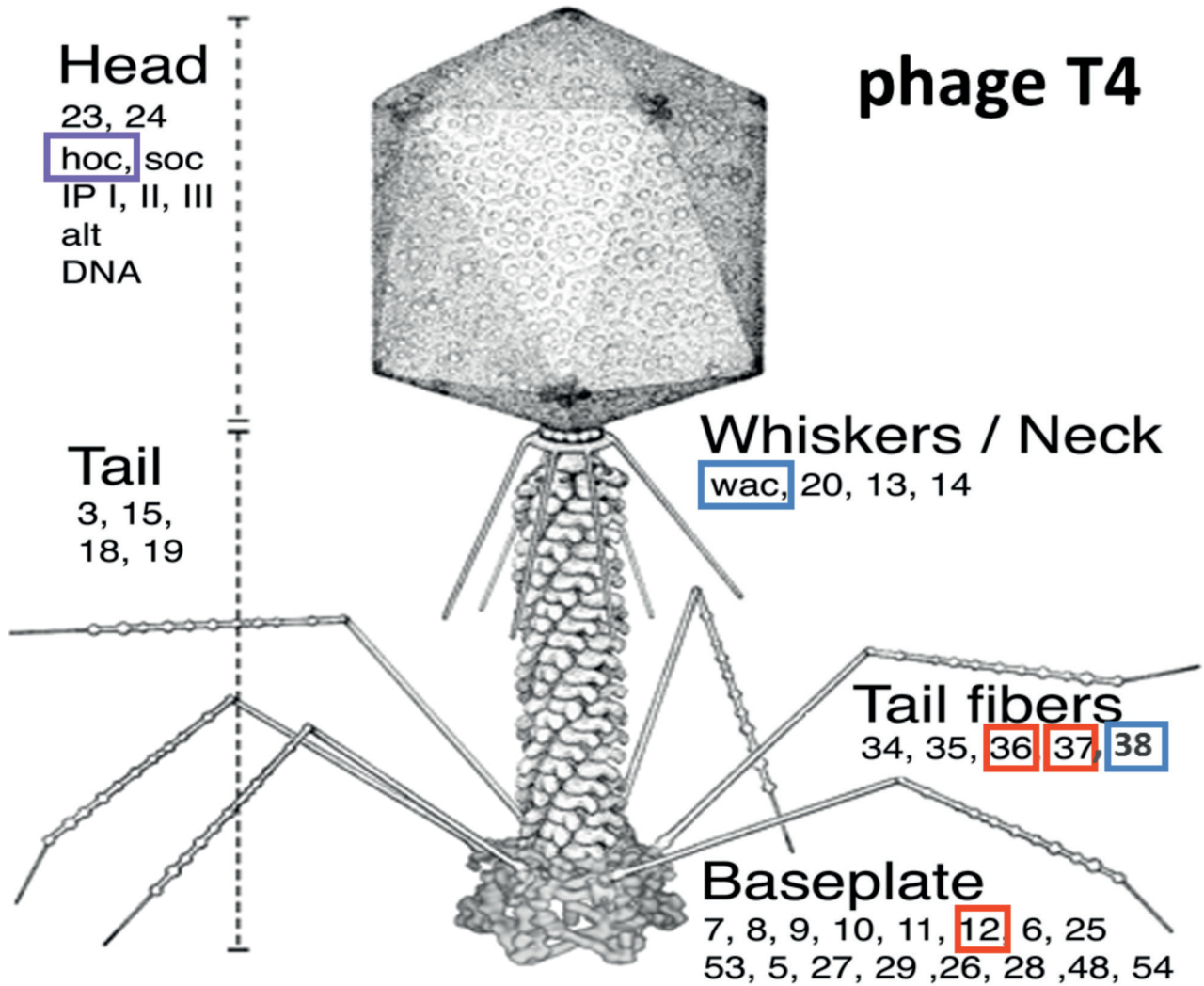


Figure 2 : Le bactériophage T4. Les composants entourés d'un cadre dans la partie droite du diagramme sont essentielles à la détection et à l'infection des bactéries cibles. Celles entourées d'un cadre rouge (tf36, 37 et bp12) doivent être modifiées aléatoirement chacune dans au moins 12 régions différentes, et celles entourées d'un cadre bleu (tf38 et Wac) doivent l'être chacune dans 5 régions différentes. La protéine de capsid « Hoc » (cadre violet) sert à la détection après avoir été modifiée pour qu'elle devienne fluorescente. Dans la banque de phages, chaque individu est différent de tous les autres pour au moins une des 5 protéines tf36, 37, 38, bp12 et Wac, alors que tous les individus ont en commun la protéine Hoc fluorescente (modifié de MILLER et al. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12626685>)).

ponentielle l'arsenal thérapeutique à notre disposition.

À partir du phage virulent T4, qui n'est capable de cibler et de détruire qu'un spectre très étroit de souches d'*Escherichia coli*, nous avons généré une banque à partir de laquelle des particules capables de cibler et de détruire des bactéries pathogènes très éloignées d'*Escherichia coli*, telles que *Pseudomonas* et *Yersinia*, ont été très rapidement isolées [5].

Nous tenons donc là nos tueurs potentiels. Mais qu'en est-il de la détection ?

Le problème de l'éradication ayant été résolu, celui de la détection devient d'une grande simplicité. La capsid du phage (son enveloppe externe) reste la même pour toutes les particules d'une banque. Il suffit alors de rendre bioluminescente l'une des protéines de cette capsid pour disposer d'un détecteur très efficace, puisque les capsides des phages restent fixées sur les bactéries vivantes qu'ils ont infectées, et facilement repérable, puisque la protéine

bioluminescente est présente en très grand nombre (près de 200 unités par capsid).

Dans le but de détecter la présence de souches bactériennes émergentes ou non encore caractérisées, il suffit d'exposer cette banque de phages à toutes les souches qui ne présentent pas de danger. Ainsi « épuisée », la banque ne contiendra plus désormais que des particules capables de détecter les souches dangereuses ainsi qu'émergentes ou encore inconnues, que celles-ci présentent ou non un danger.

**... et ces solutions inattendues entraînent l'invention de technologies innovantes !**

Bien évidemment, pour être produite, une telle banque de phages virulents passe d'abord, et avant tout, par la résolution de problèmes pratiques tout à fait majeurs. Ici encore, la modélisation se révèle être d'une aide capitale,

car elle permet de répondre concrètement à des questions qui, en apparence, sont insolubles.

Ainsi, par exemple, au moins 4 protéines du phage type de départ (ici, le phage T4 – voir la Figure 2 de la page précédente) devront être modifiées aléatoirement dans de nombreux domaines différents bien définis, et ce, au niveau du génome. Le problème qui se pose est celui-ci : comment modifier aléatoirement chacun de ces gènes dans N régions différentes, à X endroits différents et de Y façons différentes, tout en maintenant intactes Z domaines codants différents, le tout, simultanément et pour un faible coût ?

La réponse à ce problème, générée grâce à la modélisation, nous a amenés à inventer une nouvelle technologie (TAPE, WO/2008/093010) permettant d'introduire rapidement et simultanément des densités définies de mutations aléatoires dans n'importe laquelle des nombreuses régions définies d'un gène, tout en conservant intactes n'importe laquelle des nombreuses régions codantes dans le même gène.

Ces opérations de mutagenèse aléatoire ciblées qui, en quelques heures seulement, génèrent une énorme diversité pour chacun des gènes sélectionnés sont conduites *in vitro*. Mais cette multitude de bactériophages variants se trouve maintenant dans des tubes à essais, d'où le problème suivant : comment intégrer (c'est-à-dire recombiner) efficacement cette multitude de variants dans les génomes d'une population de phages virulents de façon à ce que chaque phage devienne différent de tous les autres, et ce, alors même qu'ils tuent leurs hôtes bactériens en 20 minutes ?

Le génome du phage T4 est en effet bien trop grand pour être manipulé *in vitro* sans l'endommager irrémédiablement. Les manipulations génétiques ne peuvent donc être entreprises qu'une fois ce génome devenu accessible, c'est-à-dire après que le phage ait infecté une bactérie. Or, dès que le génome du phage a été introduit dans une cellule bactérienne, celui-ci met immédiatement en œuvre son cycle de réplication (cycle lytique), entraînant la destruction de son hôte bien trop rapidement (20 minutes) pour que toutes les étapes de recombinaison génétique aient pu aboutir.

De plus, il n'est pas question ici d'introduire un seul variant d'un seul gène pour produire une population homogène de phages recombinants, mais bien plutôt de générer une énorme population de phages recombinants dans laquelle chaque individu est génétiquement différent de tous les autres.

Les réponses à ces problèmes, là encore générées grâce à la modélisation, nous ont amenés à inventer deux nouvelles technologies :

- l'une (RipH, WO/2010/125296) permet de désactiver indéfiniment et de façon réversible le génome d'un phage virulent à l'intérieur des cellules bactériennes qu'il a infectées pour le modifier génétiquement et, ensuite, réinstaurer son cycle lytique, produisant ainsi une progéniture de phages virulents totalement différents du phage infectieux de départ ;
- l'autre (Ab-ACCUS, WO/2008/093009) est une technolo-

gie fonctionnelle au niveau d'une population, qui, en permettant la recombinaison à haute efficacité d'au moins 5 gènes simultanément, entraîne la production d'une banque de phages hautement diversifiée, dans laquelle chaque individu diffère de tous les autres, et ce, pour autant de gènes qu'on le souhaite. Il est important de noter que les phages produits sont en tous points équivalents aux phages naturels, à l'exception du cadre réglementaire qui est spécifique à chaque pays

Ces approches ont donné naissance à une entité biotechnologique qui conduit actuellement la phase II des essais cliniques pour le traitement, par phagothérapie, d'infections multi-résistantes chez des grands brûlés (<http://www.phagoburn.eu/phagoburn-clinical-trial.html> [6]).

Il n'y a bien entendu aucune raison pour que ces approches restent limitées au seul domaine de la santé. Elles se prêtent à la lutte antibactérienne de façon générale, en particulier dans le domaine de l'agriculture, dans des environnements de monocultures où une infection bactérienne peut se répandre très rapidement, avec des conséquences très néfastes.

Ici, les banques de phages présentent un double avantage.

Outre leur capacité à apporter de multiples réponses rapides à une infection bactérienne quelle qu'elle soit, elles permettent également d'échapper au cercle vicieux d'interventions unidirectionnelles qui ne font que promouvoir le développement rapide de résistances, tout en générant de sérieux problèmes environnementaux.

### **Mais, quelle que soit la réponse apportée, les banques de phages ne seront jamais une panacée**

Toutefois, les banques de phages ont elles aussi leurs limites.

Les phages ne peuvent plus attaquer les bactéries après que celles-ci aient produit un biofilm. En effet, pour qu'une attaque par des phages soit efficace, il faut qu'il y ait obligatoirement un contact direct avec la cellule bactérienne. Abrisées derrière une muraille de polysaccharides et de protéoglycane polymérisés (le biofilm), les bactéries non seulement deviennent « invisibles » pour les phages, mais elles voient aussi leur résistance aux antibiotiques et aux autres moyens chimiques de contrôle accrue.

Cela est d'une importance toute particulière en ce qui concerne la bactérie *Xylella fastidiosa*, dont la pathogénicité est très largement dépendante de sa capacité à produire un biofilm [7].

Si les banques de phages devaient être utilisées pour contrôler ce type de microorganismes, il deviendrait nécessaire d'agir très tôt (de façon préventive) sur les plants (d'olivier ou de vigne) non encore infectés.

De plus, les phages sont particulièrement sensibles aux rayons ultra-violet (UV) et ont, de ce fait, une rémanence très faible dans les milieux terrestres. Il faudrait donc que les phages soient pulvérisés en suspension dans une

solution réfléchissant/absorbant les UV (par exemple, d'oxyde de zinc), ce qui aurait pour double effet d'augmenter la rémanence des phages tout en ralentissant la formation de biofilm.

## Conclusion

Les exemples que nous avons donnés ci-dessus démontrent toute la puissance des approches par la modélisation. Non seulement celles-ci peuvent fournir les règles auxquelles toute intervention devra obéir pour avoir de réelles chances de devenir « une solution effective », mais elles peuvent aussi entraîner la découverte des procédures et des technologies nécessaires à la création de cette « solution effective ».

En d'autres termes, la compréhension des mécanismes biologiques et de leurs interactions entraîne l'innovation tant thérapeutique que technologique.

Toutefois, pour que la modélisation soit efficace, il est indispensable que les éléments suivants soient pris en compte :

- La modélisation n'est pas domaine-dépendante, mais elle est très largement information-dépendante ;
- or, dans le biomédical, l'information est toujours incomplète (nul ne sait jusqu'où), biaisée (nul ne sait jusqu'où, ni comment) et en partie erronée (nul ne sait jusqu'où) ;
- de fait, il est maintenant bien établi que 75 à 85 % de la littérature scientifique est constituée de résultats profondément erronés et de conclusions exagérées [8, 9] ;
- il est dès lors particulièrement important de mettre en œuvre une approche de modélisation fonctionnant par sélection négative.

C'est ce qu'avait fait Allan Turing pour arriver à briser le code Enigma de l'armée allemande durant la Seconde guerre mondiale ; et c'est aussi ce que préconisait Karl Popper en 1963 : éliminer tout ce qui ne peut pas être vrai et/ou tout ce qui est réfutable. Ce qui reste n'est pas nécessairement vrai, mais, aussi improbable qu'il puisse sembler, doit maintenant être pris au sérieux.

Toutefois, dans le biomédical, les mêmes symptômes peuvent, chez différents individus, avoir des origines totalement différentes, tout comme des symptômes différents peuvent avoir une même origine.

Donc, à la différence du problème auquel se confrontait Alan Turing (le code de chiffrement était totalement obscur, mais il était certain que le message encodé avait une et une seule signification tangible), nous connaissons en partie les codes de chiffrement, mais la signification du « message » peut changer du tout au tout en fonction du contexte. Il en va de même pour tous les autres phénomènes associés au vivant.

Il devient dès lors évident que, si la sélection négative reste indispensable, elle sera très insuffisante pour modéliser de façon efficace dans ces domaines où les informations disponibles ont une fiabilité très faible et où les résultantes finales peuvent subitement changer de signification en fonction du contexte. Ici, le problème outre-passe amplement les simples questions de technologie :

il devient nécessaire de changer notre façon d'aborder les problèmes et de penser « en dehors de la boîte »

Comment nous y prendre ? Cela dépasse le cadre de cet article et cela a déjà été explicité, ailleurs [10], à l'occasion notamment de nombreuses découvertes réalisées en médecine ainsi qu'en cosmétique et en nutrition, et de la création de deux *spin-offs* thérapeutiques actuellement en phase II.

Avec un taux d'échec des phases cliniques aujourd'hui de plus de 90 % [11], le système actuel de « *drug discovery* » n'est plus soutenable et doit donc être changé. Il suffit simplement de savoir que non seulement cela est parfaitement possible, mais que, de plus, c'est à la portée de n'importe quel chercheur, pour peu que l'on s'en donne la peine.

## Bibliographie

- [1] PERCIVAL (S. L.), THOMAS (J.), LINTON (S.) & *al.*, "The antimicrobial efficacy of silver on antibiotic-resistant bacteria isolated from burn wounds", *International Wound Journal* 9, 2012, pp. 488-493 : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=22182219>
- [2] ASHELFORD (K. E.), DAY (M. J.), BAILEY (M. J.) & *al.*, "In situ population dynamics of bacterial viruses in a terrestrial environment", *Applied and Environmental Microbiology* 65, 1999, pp. 169-174 : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=9872776>
- [3] COUCE (A.), GUELFO (J. R.) & BLÁZQUEZ (J.), "Mutational spectrum drives the rise of mutator bacteria", *PLOS Genetics* 9:e1003167, 2013 : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mutational+Spectrum+Drives+the+Rise+of+Mutator+Bacteria>
- [4] GIRAUD (A.), RADMAN (M.), MATIC (I.) & TADDEI (F.), "The rise and fall of mutator bacteria", *Current Opinion in Microbiology* 4, 2001, pp. 582-585 : [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Giraud+et.al.+Curr+Opin+Microbiol.+2001+Oct%3B4\(5\)%3A582-5](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Giraud+et.al.+Curr+Opin+Microbiol.+2001+Oct%3B4(5)%3A582-5)
- [5] POUILLOT (F.), BLOIS (H.) & IRIS (F.), "Genetically engineered virulent phage banks in the detection and control of emergent pathogenic bacteria", *Biosecurity and Bioterrorism* 8, 2010, pp. 155-169 : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=20569057>
- [6] DEBARBIEUX (L.), PIRNAY (J. P.), VERBEKEN (G.) & *al.*, "A bacteriophage journey at the European Medicines Agency", *FEMS Microbiology Letters* 363:fnv225, 2016 : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=26656541>
- [7] JANISSEN (R.), MURILLO (D. M.), NIZA (B.) & *al.*, "Spatiotemporal distribution of different extracellular polymeric substances and filamentation mediate *Xylella fastidiosa* adhesion and biofilm formation", *Scientific Reports* 5:9856, 2015 : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25891045>
- [8] IOANNIDIS (J. P.), "Why Most Clinical Research Is Not Useful", *PLOS Medicine* 13:e1002049, 2016 : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=27328301>

[9] IOANNIDIS (J. P.), "How to make more published research true", *PLOS Medicine* 11:e1001747, 2014 : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=25334033>

[10] IRIS (F.), GEA (M.), LAMPE (P. H.) & SANTAMARIA (P.), "Production and implementation of predictive biological models", *Medical Sciences* 25, 2009, pp. 608-616 : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=19602358>

[11] ETUDE BIO.ORG: Clinical Development Success Rates 2006: 2015 <http://www.bio.org/sites/default/files/Clinical%20Development%20Success%20Rates%202006-2015%20-%20BIO,%20Biomedtracker,%20Amplion%202016.pdf>