

# Table des matières

|  |    |
|--|----|
| <b>Avant-propos</b> . . . . .  | 1  |
| <b>Remerciements</b> . . . . .   | 3  |
| <b>Introduction</b> . . . . .  | 5  |
| <b>Chapitre 1. La génomique et l'épigénétique</b> . . . . .                        | 13 |
| 1.1. ADN, ARN et code génétique . . . . .  | 13 |
| 1.2. Séquençage et génomique . . . . .   | 17 |
| 1.3. Transcriptome et protéome . . . . .   | 21 |
| 1.4. L'épigénétique, le chaînon manquant . . . . .                                 | 24 |
| <b>Chapitre 2. Panorama des chimiothérapies anticancéreuses</b> . . . . .          | 29 |
| 2.1. L'introduction d'une méthode novatrice . . . . .                              | 30 |
| 2.2. Les moutardes azotées, un premier renouveau . . . . .                         | 31 |
| 2.3. Les antimétabolites, le potentiel de la chimiothérapie enfin révélé . . . . . | 35 |
| 2.4. Les produits naturels en première ligne . . . . .                             | 38 |
| 2.4.1. Les antimitotiques . . . . .  | 38 |
| 2.4.2. Les inhibiteurs de topoisomérases . . . . .                                 | 40 |
| 2.5. Cisplatine et dérivés organoplatines . . . . .                                | 42 |
| 2.6. Une approche thérapeutique en évolution . . . . .                             | 43 |
| 2.6.1. La chimiothérapie combinatoire . . . . .                                    | 44 |
| 2.6.2. La chimiothérapie adjuvante . . . . .                                       | 46 |
| 2.7. Les thérapies ciblées . . . . .   | 47 |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Chapitre 3. L'immunologie et le système immunitaire . . . . .</b>   | <b>51</b> |
| 3.1. De la variolisation à la vaccination . . . . .  | 52        |
| 3.2. L'hégémonie de la théorie humorale . . . . .  | 54        |
| 3.2.1. Théorie instructive <i>versus</i> théorie sélective. . . . .  | 55        |
| 3.2.2. Détermination de la nature chimique des anticorps . . . . .   | 56        |
| 3.3. Vers une conciliation entre théorie cellulaire et théorie humorale. . . . .   | 58        |
| 3.4. Un mode d'action complexe et spécifique d'une immunité<br>dite adaptative en collaboration avec une immunité innée. . . . .                       | 60        |
| 3.4.1. L'étude des greffes d'organes<br>pour une meilleure compréhension du système . . . . .  | 61        |
| 3.4.2. Le rôle prépondérant des molécules du CMH sur la réactivité<br>des lymphocytes T . . . . .  | 64        |
| 3.4.3. Autres molécules membranaires au rôle primordial. . . . .   | 65        |
| 3.4.4. Les lymphocytes B et la production des anticorps. . . . .   | 66        |
| 3.4.5. Une collaboration avec l'immunité innée. . . . .  | 68        |
| 3.4.6. Les cytokines, les messagers du système immunitaire . . . . .   | 69        |
| 3.5. Résumé des réponses immunitaires innée et adaptative. . . . .   | 70        |
| <br>   |           |
| <b>Chapitre 4. Le développement de l'immunothérapie . . . . .</b>  | <b>73</b> |
| 4.1. Traitements immunosuppresseurs pour la tolérance aux greffes. . . . .   | 73        |
| 4.2. Techniques des hybridomes pour la production<br>d'anticorps monoclonaux . . . . .   | 75        |
| 4.3. Vers une compréhension de la réponse immunitaire<br>(anti et pro) tumorale. . . . .   | 78        |
| 4.3.1. Mise en évidence de l'influence du système immunitaire<br>sur l'activité tumorale . . . . .   | 78        |
| 4.3.2. De la théorie de la surveillance immunitaire à celle des « 3E » . . . . .   | 79        |
| 4.3.3. Facteurs antitumoraux . . . . .   | 80        |
| 4.3.4. Facteurs protumoraux . . . . .  | 81        |
| 4.4. L'immunothérapie antitumorale. . . . .  | 82        |
| 4.4.1. De la toxine de Coley aux greffes de moelle osseuse<br>et de cellules souches hématopoïétiques . . . . .  | 82        |
| 4.4.2. Des cultures de lymphocytes T aux vaccins antitumoraux . . . . .  | 84        |
| 4.4.3. Les anticorps monoclonaux : du rituximab aux inhibiteurs<br>de points de contrôle immunitaire ( <i>immune checkpoint inhibitors</i> ) . . . . . | 85        |
| 4.4.4. La radio-immunothérapie . . . . .   | 86        |
| 4.5. Une voie porteuse d'avenir. . . . .   | 87        |

|  |                |
|--|----------------|
| <b>Chapitre 5. La maturation de l'intelligence artificielle . . . . .</b>  | <b>89</b>      |
| 5.1. Des machines de Babbage à la machine universelle de Turing . . . . .  | 90             |
| 5.2. La cybernétique, pour une association entre machine et physiologie :<br>vers le développement du premier réseau de neurones . . . . . | 92             |
| 5.2.1. De la cybernétique . . . . .  | 92             |
| 5.2.2. . . . au connexionnisme . . . . .   | 93             |
| 5.2.3. Le perceptron, une mise en application<br>de la théorie connexionniste . . . . .  | 94             |
| 5.3. Cognitivisme et véritable émergence de l'intelligence artificielle . . . . .  | 96             |
| 5.3.1. Du <i>Logic Theorist</i> (ou Théoricien logique) . . . . .  | 97             |
| 5.3.2. . . . au langage LISP . . . . .   | 98             |
| 5.4. De l'optimisme à la première crise . . . . .  | 99             |
| 5.4.1. L'IA dans un nouvel élan . . . . .  | 99             |
| 5.4.2. Des limites techniques et théoriques finalement révélées . . . . .  | 100            |
| 5.5. Les systèmes experts et un regain d'intérêt pour l'IA . . . . .   | 101            |
| 5.6. Le retour des réseaux de neurones : une méthode optimale<br>d'apprentissage automatique ? . . . . .                                   | 103            |
| 5.6.1. Un renouveau de la structure et de la méthode d'apprentissage . . . . .   | 103            |
| 5.6.2. Différents types d'apprentissage automatique . . . . .  | 106            |
| 5.6.3. Une nouvelle vague d'espoir suscitée par les réseaux<br>de neurones et par d'autres techniques d'apprentissage . . . . .            | 107            |
| 5.7. Une nouvelle crise avant un rebond décisif . . . . .  | 109            |
| 5.7.1. Un contexte technologique pas encore adapté . . . . .   | 109            |
| 5.7.2. Un ensemble de facteurs à l'origine de l'ère des Big Data . . . . .   | 110            |
| 5.8. Le <i>deep learning</i> , une association entre Big Data et réseaux<br>de neurones : l'IA dans une autre dimension . . . . .          | 112            |
| 5.8.1. Une évolution de structure et de puissance . . . . .  | 112            |
| 5.8.2. Les réseaux convolutifs, des performances surprenantes . . . . .  | 113            |
| 5.8.3. Un large éventail d'applications comme élément déclencheur<br>d'investissements . . . . .   | 115            |
| 5.8.4. L'IA à la rescousse de l'oncologie . . . . .  | 117            |
| <br><b>Chapitre 6. L'évolution de la thérapie des cancers . . . . .</b>  | <br><b>119</b> |
| 6.1. La chirurgie des cancers . . . . .  | 119            |
| 6.1.1. La chirurgie conventionnelle . . . . .  | 121            |
| 6.1.2. La chirurgie dite « mini-invasive ». . . . .  | 121            |
| 6.1.3. La chirurgie guidée par l'image . . . . .   | 121            |

|  |            |
|--|------------|
| 6.1.4. La cryochirurgie . . . . .  | 122        |
| 6.1.5. L’ablation par radiofréquence . . . . .   | 122        |
| 6.1.6. La chirurgie au laser . . . . .   | 123        |
| 6.1.7. La chirurgie robotisée . . . . .  | 123        |
| 6.2. La radiothérapie externe . . . . .  | 124        |
| 6.3. Les grandes innovations en une formule . . . . .  | 128        |
| 6.4. Le génome et l’épigénétique . . . . .   | 129        |
| 6.5. Les nouvelles thérapies du XXI <sup>e</sup> siècle . . . . .  | 131        |
| 6.5.1. Les thérapies ciblées : l’utilisation de petites molécules<br>inhibitrices (-nib) . . . . .       | 132        |
| 6.5.2. L’utilisation des anticorps monoclonaux<br>(mAb, <i>monoclonal antibody</i> ) . . . . .           | 133        |
| 6.5.3. Les CAR T-cells ( <i>Chimeric Antigen Receptor</i> ) pour une<br>médecine personnalisée . . . . . | 135        |
| 6.5.4. Les vaccinothérapies . . . . .  | 137        |
| 6.5.5. La radiothérapie interne ciblée (ou radiothérapie moléculaire) . . . . .                          | 138        |
| 6.6. La théranostique . . . . .  | 139        |
| 6.6.1. L’évolution de l’imagerie médicale . . . . .  | 140        |
| 6.6.2. L’approche théranostique, pour une médecine prédictive<br>et personnalisée . . . . .              | 144        |
| 6.7. L’intelligence artificielle (IA) et les données massives (Big Data) . . . . .                       | 146        |
| 6.8. <i>In fine</i> . . . . .  | 152        |
| <b>Conclusion</b> . . . . .  | <b>153</b> |
| <b>Liste des abréviations</b> . . . . .  | <b>165</b> |
| <b>Bibliographie</b> . . . . .   | <b>173</b> |
| <b>Index</b> . . . . .   | <b>181</b> |