



CNBBMM

Collège National de Biochimie-Biologie Moléculaire Médicale

INTELLIGENCE ARTIFICIELLE ET OMIQUES EN BIOLOGIE MÉDICALE

Apports et Perspectives

Séminaire Pédagogique

Cahier de Notes des Participants

SPONSORS



SIEMENS

10 Conférences · 1 Session Flash Talks

CONFÉRENCE INAUGURALE

Intelligence artificielle et sciences omiques : perspectives pour la recherche et la formation en biologie-santé.

**Bertrand Cosson**

Professeur & Directeur Scientifique – Plateforme iPOP-UP – UMR 7216 Épigenétique et Destin Cellulaire, CNRS/Université de Paris

RÉSUMÉ

L'essor des sciences omiques s'accompagne d'une production massive de données dont l'analyse mobilise de plus en plus des outils issus de l'intelligence artificielle et de la science des données. Dans ce contexte, ces approches contribuent à transformer les manières d'explorer, d'intégrer et d'interpréter les données biologiques.

Cette conférence inaugurale proposera une réflexion générale sur ces évolutions, en s'intéressant notamment à trois dimensions concrètes : la montée en compétences des biologistes dans l'analyse de données et la programmation ; l'usage croissant d'outils d'intelligence artificielle pour explorer et interpréter des jeux de données complexes — notamment dans le domaine des sciences omiques — ; et les nouvelles manières de lire, analyser et discuter la littérature scientifique.

Plutôt que de proposer un panorama technique des différentes approches de l'IA appliquées aux sciences omiques, l'intervention visera à mettre ces évolutions en perspective, en s'interrogeant sur les transformations qu'elles introduisent dans les pratiques de recherche et dans la formation des scientifiques. Elle proposera ainsi quelques éléments de contexte et de réflexion permettant d'éclairer les travaux présentés au cours de ce Séminaire Pédagogique.

CONFÉRENCE 02

IA et Génomique : de la donnée à la découverte biologique

**Guillaume Assié***Université Paris Cité, Inserm Institut Cochin, Endocrinologie Cochin APHP*

RÉSUMÉ

La particularité des tumeurs endocrines est leur double composante pathogène, tumorale et d'hypersécrétion hormonale. Cette présentation s'appuie sur l'exploration des tumeurs du cortex surrénalien et de l'hypophyse (de Reynies et al, JCO 2009; Neou et al, Cancer Cell 2019). L'hypothèse de départ est que la variabilité phénotypique (agressivité tumorale, type de sécrétion) est en rapport avec une variabilité moléculaire, que l'on peut mesurer par des approches moléculaires OMICs.

Parmi ces approches, la transcriptomique occupe une place particulière, de « vérité biologique ». L'idée (hypothèse ?) est que tout événement important dans la cellule se traduit par une signature transcriptomique. Selon ce schéma, les classifications transcriptomiques sont les plus performantes pour démembrer les sous-types moléculaires distincts d'un type tumoral, par des approches de classification non supervisée explorant la structure moléculaire des groupes de tumeurs. Cela s'applique aux tumeurs surrénaliennes et hypophysaires. Comment optimiser les classes ? Au-delà de métriques de stabilité, un raisonnement de type « récursif » faisant l'aller-retour entre classes et annotations est une étape essentielle.

Au-delà des approches de classification, les mesures moléculaires « omics » sont le plus souvent utilisées dans l'exploration d'associations avec des phénotypes. Et pour chaque association, se pose la question de la causalité. A ce titre, certaines modalités « omic » sont d'avantage « causales » que d'autres. Ainsi les mutations et les anomalies chromosomiques ont un potentiel causal plus facile à étayer qu'une signature transcriptome, dès lors qu'on est en mesure de distinguer une altération « driver » d'une altération « passager ». Pour cela un faisceau d'arguments converge : récurrence, spécificité dans un sous-groupe transcriptome, faible nombre d'altérations autour, mutation « pathogène », dans une voie de signalisation connue pour son implication...

L'intégration de modalités « omics » multiples apporte de la robustesse aux classes (cross-validation indépendante) et affine éventuellement des groupes en sous-groupes (Assié et al, Nature Genet 2014 ; Neou et al Cancer Cell 2019). Les méthodologiques d'intégration multimodale sont de complexité variable, la complexité n'apportant pas forcément la robustesse dans une problématique de « petit n » et « grand p ».

La révolution technologique « single-cell » ouvre une dimensionnalité supplémentaire par rapport aux approches classiques « bulk ». Les atlas permettent une typologie des cellules tumorales inédite, incluant le profilage de types cellulaires rares. Dans les cancers corticosurrénaliens (tumeurs « immune-cold » par excellence), nous avons pu caractériser une variabilité majeure du microenvironnement immun, pourtant minoritaire (Jouinot et al, Nat Com 2025). Ces technologies lourdes et onéreuses ne relèguent pas le « bulk » aux archives du passé. Au contraire, une nouvelle aire d'analyses « bulk » s'ouvre, basée sur la déconvolution des signatures « single-cell » élémentaires.

Ces technologies révolutionnent l'oncologie, pour le diagnostic, le pronostic, la prédiction de réponse au traitement, et la physiopathologie. Cependant le « passage à l'échelle » du laboratoire de

recherche à la routine clinique est particulièrement complexe (techniquement et en terme de modèle économique), notamment pour les tumeurs rares (Assié et al, Jama Oncol 2020).

Ces approches préfigurent une approche omic au sens plus large, où le patient apparait sous le prisme de multiples modalités « omics » au-delà du moléculaire : radiomique, « histomique », mais aussi plus généralement phénomiques. Cette digitalisation massive transpose la relation médecin-patient à l'aire de l'IA.

CONFÉRENCE 03

Evolution des biomarqueurs transcriptomiques en oncologie

**Aurélien de Reynies***Professeur des Universités, Praticien Hospitalier – Université Paris Cité*

RÉSUMÉ

L'évolution des technologies omiques, d'abord à l'échelle d'un tissu (bulk), puis de cellules individuelles (single cell) et enfin de pixels spatialisés de taille aujourd'hui infra-cellulaire (spatial), s'accompagne de sauts conceptuels dans la caractérisation de l'hétérogénéité tumorale. Les technologies bulk ont conduit à des classifications tissulaires des tumeurs (dites classifications moléculaires) ; leur utilisation sur des cellules triées a permis, par des approches de déconvolution du signal, d'estimer la composition cellulaire des tissus. Les technologies single cell ont amené des classifications cellulaires (les atlas cellulaires) permettant d'affiner considérablement la connaissance de la composition cellulaire des tissus. Les technologies omiques spatiales permettent d'identifier des écosystèmes cellulaires, les interactions cellulaires qui s'y jouent, et les phénotypes (notamment morphologiques) que cela fait émerger. Une partie de ces nouvelles connaissances est déjà actionnable et actionnée en clinique. La question se pose des vecteurs futurs d'exploitation de ces connaissances, sans cesse incrémentées, en clinique.

CONFÉRENCE 04

L'intelligence artificielle pour exploiter pleinement les données épigénomiques et décoder le génome non codant

 **Djihad Hadjadj**

Maître de Conférences en génétique moléculaire – Université Paris Cité, Co-directeur de l'axe cancer à l'Institut Cochin – U1016

RÉSUMÉ

L'essor des données épigénomiques à l'échelle du génome offre de nouvelles perspectives pour améliorer la classification tumorale et interpréter les variants situés dans le génome non codant. Toutefois, l'exploitation de ces données complexes reste un défi majeur en biologie médicale.

Dans cette présentation, nous montrerons tout d'abord comment des approches d'apprentissage automatique peuvent être utilisées pour classifier les sarcomes à partir des profils de méthylation de l'ADN. En s'appuyant sur des algorithmes tels que les k plus proches voisins (KNN) et les forêts aléatoires (Random Forest), les signatures de méthylation permettent une stratification robuste des tumeurs, un affinement du diagnostic histologique et l'identification de sous-groupes cliniquement pertinents.

Nous aborderons ensuite l'interprétation des variants non codants, qui constitue aujourd'hui un verrou majeur en médecine génomique. Nous présenterons des approches combinant données épigénomiques et modélisation prédictive pour inférer l'impact fonctionnel de variants situés dans des régions régulatrices. En particulier, nous illustrerons l'apport d'outils de modélisation de la chromatine 3D tels que MoDLE pour prédire l'effet de variants structuraux sur l'organisation du génome, ainsi que de nouveaux modèles d'apprentissage profond, tels qu'AlphaGenome, permettant des prédictions fonctionnelles à partir de la séquence.

Ces travaux illustrent comment l'intelligence artificielle permet de relier données omiques et interprétation biologique, ouvrant la voie à des diagnostics plus précis et à une meilleure compréhension des altérations régulatrices dans les cancers.

CONFÉRENCE 05

Au-delà de l'explicabilité : repenser l'IA à l'aune du raisonnement médical

**Thomas Labbé***Senior Applied AI Researcher & Solution Architect*

RÉSUMÉ

L'essor de l'intelligence artificielle en médecine génomique a permis des avancées significatives dans l'analyse phénotypique et l'interprétation des variants. Cependant, la plupart des approches actuelles reposent sur des sorties prédictives plates, souvent réduites à un label unique ou à une liste ordonnée de candidats, accompagnées d'explications a posteriori. Bien que ces méthodes visent à améliorer la transparence, elles restent en décalage avec le raisonnement clinique, qui est intrinsèquement structuré, hiérarchique et tolérant à l'ambiguïté.

Dans cette présentation, nous soutenons que le défi central n'est pas l'explicabilité mais l'alignement. La médecine est intrinsèquement structurée et ambiguë : les cliniciens raisonnent en termes de diagnostics différentiels, naviguent dans des systèmes de connaissances hiérarchiques et opèrent dans des contextes où plusieurs annotations peuvent être également valides. Les systèmes d'IA actuels sont principalement conçus pour gérer l'incertitude, en répartissant des probabilités entre des classes en compétition. Or, la pratique clinique requiert des systèmes capables de gérer l'ambiguïté, en proposant des alternatives structurées et cohérentes qui reflètent l'organisation des connaissances médicales.

Nous proposons une mise en perspective des principales familles de modèles, des approches prédictives classiques aux architectures génératives telles que les Large Language Model, en soulignant leurs limites en termes d'interprétabilité, de cohérence et de fiabilité. Nous montrons que, même lorsqu'ils sont exposés à des connaissances biomédicales, ces modèles ne garantissent pas un raisonnement fidèle aux structures sous-jacentes, en raison de la nature implicite et probabiliste des représentations apprises.

Nous présentons enfin une approche alternative fondée sur l'ancrage explicite des prédictions dans des ontologies médicales, en mobilisant des représentations en espace hyperbolique. Cette approche permet d'exprimer les prédictions non comme des labels isolés mais comme des régions dans un espace de connaissances structuré, capturant naturellement les relations hiérarchiques et l'ambiguïté clinique. Plutôt que d'expliquer une prédiction unique, elle permet de contextualiser un ensemble d'hypothèses cohérentes au sein d'un cadre sémantique explicite.

Nous soutenons que ce changement de paradigme, de l'explicabilité a posteriori vers un alignement avec la structure du raisonnement médical, constitue une étape essentielle pour le développement d'une intelligence artificielle véritablement utile, fiable et intégrée à la pratique clinique.

CONFÉRENCE 06

Métabolomique clinique : innovations et perspectives

**Audrey Le Gouellec***Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier**Plateforme de Métabolomique Gemeli, Laboratoire TIMC UMR 5525 CNRS-UGA, CHU Grenoble Alpes,**Service de Biochimie, Biologie moléculaire et Toxicologie Environnementale, Grenoble, France*

RÉSUMÉ

La métabolomique clinique constitue une approche émergente de la biologie médicale visant à caractériser les signatures métaboliques associées aux états de santé et de maladie. En analysant les petites molécules présentes dans les fluides biologiques ou les tissus, elle fournit une lecture intégrative du phénotype, influencée par la génétique, l'épigénétique, le microbiote, l'alimentation, les expositions environnementales et les comportements. À ce titre, elle complète les autres approches omiques en renseignant non seulement sur le risque potentiel de maladie, mais aussi sur les perturbations biologiques effectivement présentes chez un individu.

À l'aide d'exemples, le potentiel de la métabolomique pour la médecine de demain, depuis la découverte de biomarqueurs jusqu'à leur transfert vers la pratique clinique, sera illustré. Au-delà de l'identification de métabolites isolés, l'enjeu réside dans la construction de signatures métaboliques multiparamétriques permettant d'améliorer le diagnostic, le pronostic, la stratification des patients et le suivi de la réponse thérapeutique. Des travaux menés au CHU Grenoble Alpes et sur la plateforme Gemeli-MS illustreront ces applications, notamment dans le cadre d'études cliniques intégrant spectrométrie de masse, annotation métabolique et approches chimiométriques.

L'intelligence artificielle, représente aujourd'hui un levier majeur pour accélérer cette transition. Les approches de machine learning permettent d'analyser des jeux de données métabolomiques complexes, d'identifier des combinaisons de métabolites discriminantes, de construire des modèles prédictifs et d'intégrer les données métabolomiques avec d'autres dimensions cliniques ou omiques. Des travaux récents soulignent l'intérêt de ces approches pour la découverte de biomarqueurs, la classification de profils métaboliques et la médecine de précision. Cependant, l'intégration de ces modèles en biologie médicale nécessite de dépasser la seule performance algorithmique. Les modèles devront être robustes, reproductibles, validés sur des cohortes indépendantes et interprétables par les biologistes et les cliniciens. L'intelligence artificielle explicable constitue à ce titre une perspective importante, en permettant de relier les prédictions aux métabolites contributifs et aux voies biologiques impliquées.

Le passage de la preuve de concept à l'impact clinique impose également de relever plusieurs défis analytiques, réglementaires et organisationnels : standardisation des protocoles, contrôle qualité, accréditation des laboratoires, développement de bases de données de référence, interopérabilité des données et démonstration de l'utilité médico-économique. La structuration de réseaux professionnels, tels que le groupe de travail « Métabolomique clinique en biologie médicale » de la SFBC, apparaît essentielle pour harmoniser les pratiques, former les professionnels de santé et accompagner l'intégration progressive de la métabolomique dans les parcours de soins. À terme, l'alliance entre spectrométrie de masse, intelligence artificielle, standardisation analytique et expertise clinico-biologique pourrait permettre de transformer la métabolomique clinique en un outil d'aide à la décision, au service d'une médecine plus précoce, plus précise et personnalisée.

Mots-clés : Métabolomique clinique ; biomarqueurs ; spectrométrie de masse ; intelligence artificielle ; machine learning ; médecine de précision ; biologie médicale.

CONFÉRENCE 07

IA et métabolomique : vers une analyse systémique des pathologies



Fabien Jourdan

¹UMR1331 Toxalim, Université de Toulouse, INRAE, ENVT, El-Purpan, Toulouse, France

²MetaboHUB-Metatoul, National Infrastructure of Metabolomics and Fluxomics, Toulouse, France

RÉSUMÉ

Le métabolisme est un processus clé dans de nombreux domaines en recherche clinique. Il peut à la fois être l'objet d'un ciblage thérapeutique ou le révélateur, via des modifications de métabolites circulants, d'états pathologiques. Ce métabolisme est un système biochimiques contenant plusieurs milliers de réactions, métabolites, gènes et protéines. Cette présentation introduira le concept de réseau métabolique et comment la modélisation peut être appliquée à ce réseau dans des contextes applicatifs en cancérologie et dans les maladies innées du métabolisme. En particulier, nous verrons comment il peut servir à identifier des cibles thérapeutiques via des simulations de flux métaboliques et comment le même modèle peut être utiliser pour prédire des biomarqueurs.

CONFÉRENCE 08

Réseaux biologiques et jumeaux numériques : modéliser la complexité du vivant

 **Anna Niarakis**

Professeure de bioinformatique et biologie quantitative

Répondable Master Bioinformatique

Département de Biologie et Géosciences, Faculté Sciences et Ingénierie (FSI)

Université de Toulouse - Campus Paul Sabatier

RÉSUMÉ

La compréhension des maladies complexes nécessite aujourd'hui d'adopter des cadres intégratifs capables de représenter la dynamique, l'hétérogénéité et la multiéchelle du vivant. Les réseaux biologiques — qu'ils soient moléculaires, cellulaires ou tissulaires — constituent un langage central pour formaliser cette complexité et relier les connaissances mécanistiques, les données omiques et les phénotypes observés. Dans ce contexte, les jumeaux numériques émergent comme un paradigme structurant, visant à construire des représentations computationnelles personnalisables de systèmes biologiques, capables de simuler l'évolution d'un état pathologique et d'anticiper les effets de perturbations thérapeutiques (1-3).

Mes travaux s'inscrivent dans cette dynamique à l'interface de la biologie des systèmes, de la modélisation numérique et des sciences des données. Ils reposent sur le développement et l'exploitation de grands réseaux de signalisation et de régulation, traduits en modèles dynamiques — notamment en modèles booléens (4) — afin de modéliser les décisions cellulaires clés (activation, différenciation, polarisation, mort cellulaire) dans le cadre de maladies humaines complexes, telles que la polyarthrite rhumatoïde, la dermatite atopique, la maladie de Sjögren ou le cancer (5-12).

Ces modèles intracellulaires sont ensuite intégrés dans des cadres multi-échelles, en particulier via le couplage avec des modèles d'agents, permettant de relier des comportements cellulaires individuels, des interactions locales et des dynamiques tissulaires émergentes. L'intégration de données multi-omiques, en particulier issues du single-cell et de la transcriptomique spatiale, ouvre la voie à des jumeaux numériques hybrides, combinant des connaissances mécanistiques et des données patient-spécifiques. À terme, ces travaux visent à fournir des outils explicables et prédictifs pour la recherche translationnelle, contribuant à une médecine plus personnalisée et fondée sur des modèles interprétables du vivant.

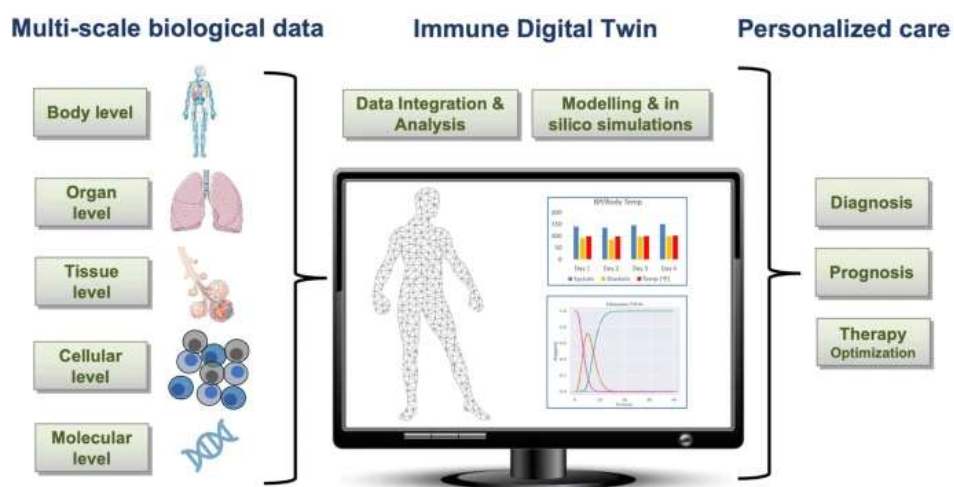


Figure 1. At each relevant physiological scale, known biology and relevant mechanisms are characterised through data collection that informs one or more computational models. The models at the individual scales

are then integrated into a comprehensive multiscale base model. In the second step, the base model is personalised by training it on data collected from an individual patient. The resulting digital twin can inform clinical decision-making for this patient (Figure from Laubenbacher R, Niarakis A, et al., 2022).

REFERENCES

1. Niarakis, A., Laubenbacher, R., An, G. et al. Immune digital twins for complex human pathologies: applications, limitations, and challenges. *npj Syst Biol Appl* 10, 141 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41540-024-00450-5>
2. Anna Niarakis, Gary An, Luiz Ladeira et al, Building Immune Digital Twins: An International and Transdisciplinary Community Effort, *Immuninformatics*, 2025, ISSN 2667-1190, in press, <https://doi.org/10.1016/j.immuno.2025.100060>
3. R. Laubenbacher, A. Niarakis, T. Helikar, G. An, B. Shapiro, R. S. Malik-Sheriff, T.J. Sego, A. Knapp, P. Macklin, J. A. Glazier Building Digital Twins of the Human Immune System: Toward A Roadmap, *npj Digit. Med.* 5, 64 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41746-022-00610-z>
4. A. A. Hemedan, A. Niarakis, R. Schneider, M. Ostaszewski, Boolean modelling as a logic-based dynamic approach in systems medicine, *Computational and Structural Biotechnology Journal*, Volume 20, 2022, pp 3161-3172, <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2022.06.035>
5. Sacha E Silva-Saffar, Xavier Mariette, Jacques-Eric Gottenberg, Michele Bombardieri, Divi Cornec, Marta E. Alarcon-Riquelme, PRECISEADS Clinical Consortium, Michael Barnes, Sandra Ng, Wan-Fai Ng, Gaetane Nocturne, Anna Niarakis; The SjD Map: An interactive pathway tour into Sjögren's disease signalling mechanisms; *bioRxiv* 2025.09.08.674876; doi: <https://doi.org/10.1101/2025.09.08.674876>
6. Ouissem Saidi, Nicolas Gaudenzio, Sylvain Soliman, Fabien Crauste, Anna Niarakis. DigiDerMA: Modeling Cellular and Molecular Interactions in Atopic Dermatitis. *JOBIM 2025 - Journées Ouvertes en Biologie, Informatique et Mathématiques*, Jul 2025, Bordeaux, France; <https://hal.science/hal-05290340/>
7. Ulrike Weirauch, Markus Kreuz, Colin Birkenbihl [...], and CERTAINTY Consortium, Design specifications for biomedical virtual twins in engineered adoptive cellular immunotherapies. *npj Digit. Med.* 8, 493 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41746-025-01809-6>
8. Zerrouk, N., Augé, F. & Niarakis, A. Building a modular and multi-cellular virtual twin of the synovial joint in Rheumatoid Arthritis. *npj Digit. Med.* 7, 379 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41746-024-01396-y>
9. Zerrouk, N., Alcraft, R., Hall, B.A., Auge, F, Niarakis, A, Large-scale computational modelling of the M1 and M2 synovial macrophages in rheumatoid arthritis. *npj Syst Biol Appl* 10, 10 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41540-024-00337-5>
10. Vidisha Singh, Aurelien Naldi, Sylvain Soliman, Anna Niarakis, A large-scale Boolean model of the Rheumatoid Arthritis Fibroblast-Like Synoviocytes predicts drug synergies in the arthritic joint (2022), *npj Syst Biol Appl* 9, 33 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41540-023-00294-5>
11. Sahar Aghakhani, Sacha E Silva-Saffar, Sylvain Soliman, Anna Niarakis, Hybrid computational modeling highlights reverse Warburg effect in breast cancer-associated fibroblasts, *Computational and Structural Biotechnology Journal*, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2023.08.015>
12. Sahar Aghakhani, Sylvain Soliman, Anna Niarakis, Metabolic Reprogramming in Rheumatoid Arthritis Synovial Fibroblasts: a Hybrid Modeling Approach, *PLOS Computational Biology* 18 (12), e1010408 (2022) <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1010408>

CONFÉRENCE 09

Utilisation de l'ADN circulant afin de détecter le cancer et explorer certaines propriétés du génome



Jacques Colinge

*Cancer Bioinformatics and Systems Biology
Institut de Recherche en Cancérologie de Montpellier
Inserm U1194 - Université de Montpellier Faculté de Médecine - ICM Val d'Aurelle*

RÉSUMÉ

L'ADN circulant (ADNcir) retrouvé dans la circulation sanguine est une source biomarqueurs permettant la détection et le suivi des tumeurs. Cet ADN est en grande majorité issu de la mort cellulaire et de la NETose. Une part variable provient des cellules cancéreuses et du microenvironnement tumoral, mais la majorité est produite par les cellules hématopoïétiques. Bien qu'il soit possible d'y détecter des mutations, ce qui permet notamment un suivi de la maladie résiduelle après chirurgie ou autre thérapie, les propriétés des fragments d'ADNcir retrouvés dans la biopsie liquide sont elles aussi associées à la présence d'une tumeur. Après une introduction et un survol du domaine, nous discuterons plus spécifiquement de l'intérêt des motifs de fin de fragments (end motifs). Par ailleurs, les fragments d'ADNcir sont fortement associés aux nucléosomes et ils fournissent un signal « physique » qui peut être exploité pour étudier la relation entre séquence d'ADN et taux d'occupation des nucléosomes.

CONFÉRENCE 10

Protéomique et Intelligence Artificielle : de la omique spatiale aux signatures décisionnelles

 **Isabelle Fournier**

Professeure des Universités

¹PRISM Inserm U1192 University of Lille, 59000 Lille, France

²Institut Universitaire de France, Paris, France

RÉSUMÉ

La protéomique a longtemps été perçue comme une technologie de mesure exhaustive. Cependant, elle devient aujourd'hui, lorsqu'elle est couplée à l'intelligence artificielle, une approche d'interprétation fonctionnelle, spatiale et décisionnelle des pathologies. La protéomique moderne basée sur la spectrométrie de masse est très puissante, et se révèle un outil incontournable dans des phases de découverte pour les approches non ciblées. Les technologies ont beaucoup évolué au cours de ces dix dernières années que ce soit en termes de sensibilité, de nombre d'échantillons analysés par jour et de gamme dynamique. Ainsi, actuellement il est possible d'analyser jusqu'à plus de 100 échantillons jours avec une profondeur d'analyse permettant d'obtenir l'identification de plus de 5000 protéines par échantillon, y compris sur des cellules uniques même si la protéomique « single cell » reste encore en cours de développement.

En particulier, les approches spatiales, conduites par imagerie par spectrométrie de masse (ici imagerie MALDI) ou par protéomique spatiale à grande échelle fournissent des approches intéressantes pour mesurer le microenvironnement tissulaire et étudier les mécanismes physiopathologiques, découvrir des marqueurs diagnostics et pronostics ou de nouvelles cibles thérapeutiques ou encore stratifier les patients. Les technologies et stratégies sont maintenant suffisamment matures et robustes pour des études translationnelles vers la clinique sur des grandes cohortes. Elles apportent une vision nouvelle centrée sur les profils moléculaires phénotypiques des cellules basées sur les protéines et métabolites exprimés, et non plus uniquement centré sur des drivers génétiques. Ces stratégies fournissent des jeux de données d'une dimension considérable, et les interprétations de ces données ne peuvent se faire que par l'utilisation combinée des outils de bioinformatiques et d'IA, c'est-à-dire en particulier de machine et de deep learning. L'utilisation de l'IA permet ainsi de gérer la grande dimensionalité des jeux de données recueillis en spectrométrie de masse et de les convertir par IA en signatures diagnostiques, cartes du microenvironnement, scores pronostiques et hypothèses mécanistiques.

Nous aborderons au cours de ce séminaire des exemples d'applications de la protéomique spatiale combinée à l'IA en oncologie. Le premier exemple abordé présentera l'utilisation de l'IA pour relier les signatures des clusters lipidomiques d'imagerie MALDI-MS obtenu après segmentation des images aux clusters protéiques et aux voies biologiques identifiées après protéomique spatiale à grande échelle, et nous verrons comment cette stratégie permet de prédire l'organisation moléculaire du glioblastome et d'en extraire des informations pronostiques. Dans un deuxième exemple, nous regarderons l'exploitation des données longitudinales de protéomique spatiale pour le cancer du sein, et comment les outils d'IA permettent de décrire l'évolution clonale au cours du temps, en fonction des sous-types et des thérapies. Enfin, nous nous intéresseront au SpiderMass, une technologie de spectrométrie de masse ambiante permettant des analyses in vivo et temps-réel,

dans l'objectif d'aller vers les analyses peropératoires. Cette technologie couplée au machine learning, permet de reconnaître des sous-groupes moléculaires, d'évaluer le microenvironnement tumoral, de construire des immunoscores et d'alimenter des jumeaux moléculaires orientés chirurgie. Ces trois exemples présenteront chacun une utilisation différente de l'IA dans une optique de médecine de précision.

L'objectif pédagogique sera de montrer que l'IA n'est pas seulement un classifieur appliqué à la protéomique, mais un chaînon entre acquisition moléculaire, biologie des systèmes, médecine de précision et la décision clinique, à condition d'intégrer explicabilité, validation croisée, contrôles biologiques et reproductibilité dès la conception de l'étude.

 FLASH TALKS 1

Protocole Citra-HD – Évaluation de l'impact métabolique des systèmes tampons stabilisateurs de bains de dialyse

 **Pierre-Edouard GRILLET**

Auteurs : Pierre-Edouard GRILLET^{a,b} *, Thibault SUTRA, Marion MORENA^{a,b}, Mathias DA COSTA^c, Stéphanie BADIOU^{a,b}, Audrey LE GOUELLEC^{d,e}, Jean-Paul CRISTOL^{a,b}

^a Department of Biochemistry and Hormonology, Montpellier University, CHU Montpellier, France.

^b PhyMedExp INSERM, CNRS, Montpellier University, CHU Montpellier, France.

^c Fondation Charles Mion AIDER Santé, Montpellier, France.

^d Univ. Grenoble Alpes, CNRS, UMR 5525, VetAgro Sup, Grenoble INP, CHU Grenoble Alpes, TIMC, 38000 Grenoble, France

^e Service de Biochimie Biologie Moléculaire Toxicologie Environnementale, UM Biochimie des Enzymes et des Protéines, Institut de Biologie et Pathologie, CHU Grenoble-Alpes, 38000 Grenoble, France

* Orateur du flash-talk

RÉSUMÉ

Contexte

La dialyse a significativement amélioré la survie des patients insuffisants rénaux chroniques. Toutefois la dialyse reste un traitement imparfait ne permettant qu'une épuration partielle des toxines urémiques et soumet le patient à un stress systémique tant mécanique que métabolique et chimique. Des études contradictoires ont pu être rapportées sur l'importance du bain sur la survie des patients, mais un consensus se dégage sur une équivalence en termes de pronostic tant est si bien que le choix du bain reste bien souvent à l'appréciation du néphrologue sans critères objectifs cliniques de choix (coût, logistique...).

Plusieurs modalités de compositions de bains, et notamment de tampons stabilisateurs existent dont 4 ont pu être évalués par notre équipe : 1/ acétate 2/ citrate 3/ HCl et 4/ lactate.

Au vu des débits sang (jusqu'à 400 ml/min) et des débits dialysat (jusqu'à 800 ml/min), les échanges sont importants et les quantités infusées au patient largement supra-physiologiques et peuvent être responsables de stress métaboliques. Ces effets restent toutefois peu étudiés alors même que le citrate, l'acétate et le lactate sont des intermédiaires et des régulateurs clés du métabolisme énergétique. Notre équipe a développé l'exploration des intermédiaires du cycle de Krebs et du métabolisme énergétique par LC-MS/MS (méthode ciblée) ainsi qu'une exploration par approche métabolomique non-ciblée (LC-HR/MS).

L'objectif de cette étude est d'étudier les perturbations du métabolisme énergétique chez des patients traités avec des bains acétate, citrate, HCl ou lactate.

Méthodologie

Les patients ont été recrutés au sein du centre de dialyse AIDER-Santé fondation Charles Mion et du GCS-Help. Plusieurs prélèvements ont été réalisés au cours d'une séance de dialyse : en début de séance, 30 minutes après le branchement en voie artère et veine, à la fin de la séance de dialyse.

Au cours de l'étude, 58 patients ont été recrutés en fonction des différentes conditions de dialyse.

Les différents paramètres biologiques réalisés comprennent :

- Données biologiques protocolisées récoltées avant la dialyse dans le cadre du bilan de routine : Urée, Creat, Na⁺, K⁺, Cl⁻, HCO₃⁻, Ca²⁺, PO₄³⁻ protéines, albumine, fer, ferritine, transferrine, ASAT, ALAT, CRP.

- Données biologiques protocolisées récoltées après la dialyse dans le cadre du bilan de routine : Urée, Creat, Na⁺, K⁺, Cl⁻, HCO₃⁻, Ca²⁺, PO₄³⁻ protéines.
 - Dosage des intermédiaires du cycle de Krebs effectués dans le protocole de recherche par LC-MS/MS : lactate, malate, 3-hydroxybutyrate, succinate, citrate, fumarate, pyruvate, alpha-cétoglutarate, chromatographie des acides aminés, profil des acylcarnitines. Points redox par méthode immunoenzymatique.
- Profil métabolomique par approche non ciblée.

Résultats

Les premiers résultats préliminaires indiquent :

- 1/ la présence d'une cétose objectivée au cours de la dialyse dans le groupe recevant un bain stabilisé par l'acétate (élévation pouvoir réducteur, bêtahydroxybutyrate et acétoacétate), non retrouvée dans les différents bains.
- 2/ Une forte augmentation du pouvoir réducteur cytoplasmique (lactate/pyruvate) dans chez les patients recevant un bain stabilisé par le lactate, ainsi qu'une élévation associée des acides aminés glucoformateurs (alanine en particulier).
- 3/ Une augmentation globale du pouvoir réducteur chez les patients traités par bains acétate, citrate et lactate au décours de la dialyse.
- 4/ Une absence d'impact sur le pouvoir réducteur et sur le métabolisme énergétique propre au bain de dialyse, dans le groupe avec le bain tamponné par l'acide chlorhydrique.

Perspectives :

Les premiers résultats préliminaires montrent une modification du métabolisme en lien avec l'infusion de substrats présents dans les tampons de dialyse, au cours de la séance de dialyse. Ces modifications sont spécifiques à chacun des différents tampons laissant présager des impacts différentiels sur les voies métaboliques sous-jacentes (glycolyse, lypolyse, cétogénèse...) en fonction du bain utilisé. Seul le bain HCl à ce stade, semble n'avoir aucun impact sur le métabolisme énergétique.

Ces premiers résultats seront complétés par l'analyse approfondie des signaux obtenus en métabolomique ciblée (intermédiaires du cycle de Krebs) et en métabolomique non ciblée dont l'interprétation est en cours.

⚡ FLASH TALKS 2

Améliorer la prédiction de la réponse à l'immunothérapie dans le CBNPC par la combinaison de biomarqueurs : apport du machine learning

**Caroline Plazy***Assistante Hospitalo-Universitaire,**Service de Biochimie, Biologie Moléculaire et Toxicologie Environnementale (SB2TE)**Institut Biologique et Pathologique - CHU de Grenoble**Laboratoire TIMC, équipe TrEE, Faculté de Médecine de Grenoble - CNRS UMR 5525*

📄 RÉSUMÉ

S'il a été montré que le rechallenge par immunothérapie était une stratégie thérapeutique intéressante pour les patients atteints de cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC), la sélection des patients susceptibles d'en bénéficier est essentielle. Les biomarqueurs isolés, bien qu'intéressants, présentent des performances limitées pour prédire la réponse à l'immunothérapie dans le CBNPC. Un score biologique a donc été développé par une approche intégrative combinant plusieurs biomarqueurs, via des méthodes de machine learning. Nous étendons ces approches à la prédiction de la réponse à la 1ère ligne d'immunothérapie, en prenant en compte, en plus des biomarqueurs issus du soin courant, des données de métabolomique du sérum et des selles afin d'appréhender l'impact de la fonction métabolique du microbiote sur la génération d'une réponse immunitaire anticancéreuse.

SPONSORS