
RAPPORT DE CONJONCTURE

DU COMITÉ NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

ÉDITION 2014

Extrait



CNRS ÉDITIONS

15, rue Malebranche – 75005 Paris

SECTION 28

PHARMACOLOGIE, BIOINGÉNIÉRIE, IMAGERIE, BIOTECHNOLOGIE

Extrait de la déclaration adoptée par le Comité national de la recherche scientifique réuni en session plénière extraordinaire le 11 juin 2014

La recherche est indispensable au développement des connaissances, au dynamisme économique ainsi qu'à l'entretien de l'esprit critique et démocratique. La pérennité des emplois scientifiques est indispensable à la liberté et la fécondité de la recherche. Le Comité national de la recherche scientifique rassemble tous les personnels de la recherche publique (chercheurs, enseignants-chercheurs, ingénieurs et techniciens). Ses membres, réunis en session plénière extraordinaire, demandent de toute urgence un plan pluriannuel ambitieux pour l'emploi scientifique. Ils affirment que la réduction continue de l'emploi scientifique est le résultat de choix politiques et non une conséquence de la conjoncture économique.

L'emploi scientifique est l'investissement d'avenir par excellence

Conserver en l'état le budget de l'enseignement supérieur et de la recherche revient à prolonger son déclin. Stabiliser les effectifs ne suffirait pas non plus à redynamiser la recherche : il faut envoyer un signe fort aux jeunes qui intègrent aujourd'hui l'enseignement supérieur en leur donnant les moyens et l'envie de faire de la recherche. On ne peut pas sacrifier les milliers de jeunes sans statut qui font la recherche d'aujourd'hui. Il faut de toute urgence résorber la précarité. Cela suppose la création, sur plusieurs années, de plusieurs milliers de postes supplémentaires dans le service public ainsi qu'une vraie politique d'incitation à l'emploi des docteurs dans le secteur privé, notamment industriel.

Composition de la section

Daniel SCHERMAN (président de section); Sylvain MIRAUX (secrétaire scientifique); Monique BERNARD; Stéphane DEDIEU; Nathalie DONCESCU; Jean-Luc GALZI; Florence GAZEAU; Nicolas GUY; Catherine HEURTEAUX; Brigitte KERFELEC; Yves MELY; Pierre GILLET; Véronique LEBERRE-ANTON; Véronique REGNAULT; Herve PETITE; Klaus PETRY; Vincent PEYROT; Chantal PICHON; Clotilde POLICAR; Michelle SILHOL; Valérie ZIMMERMANN.

Résumé

Les sciences et techniques pharmaceutiques et biomédicales évoluent à vitesse croissante. Leur impact socio-économique s'accroît considérablement, en particulier de par le vieillissement des populations et l'apparition de maladies émergentes. Les 5 grands domaines prioritaires exposés dans ce rapport nourrissent de riches problématiques scientifiques et médicales poursuivies par la communauté scientifique relevant de la section 28 du Comité National de la Recherche Scientifique, tout en irriguant un tissu industriel d'entreprises françaises : laboratoires pharmaceutiques ou « jeunes pousses » de biotechnologie et de bioingénierie. Ces domaines concernent : 1) l'identification des cibles et la pharmacologie (cellulaire, moléculaire, intégrative, comportementale) ainsi que l'évaluation des risques thérapeutiques ; 2) les biomédicaments et thérapies innovantes ; 3) l'imagerie biomédicale ; 4) la bioingénierie (biomécanique, biomatériaux, ingénierie tissulaire) ; et 5) les biomarqueurs et la médecine personnalisée.

Introduction

Les sciences et techniques biomédicales et pharmaceutiques évoluent à une vitesse vertigineuse. Leur impact socio-économique continue de s'accroître considérablement, en particulier dans le contexte du vieillissement des populations développées, de l'apparition de résistance aux traitements existants, et de l'émergence de nouvelles maladies virales, parasitaires ou microbiennes.

La section 28 du Comité National de la Recherche Scientifique réunit les acteurs du monde académique intervenant à toutes les étapes de la compréhension des pathologies humaines et animales, ainsi que du développement des produits diagnostiques, thérapeutiques et vaccinaux. La section relève

principalement des Instituts des Sciences Biologiques (INSB) et des sciences de l'ingénieur (INSIS) du CNRS. Cependant, son caractère éminemment interdisciplinaire lui permet de couvrir d'autres domaines, tels que notamment l'interface chimie-biologie, avec la participation de chercheurs de l'Institut des Sciences Chimiques (INC). Sa richesse est d'offrir aux chercheurs un cadre de communauté de pensée, d'objectifs et d'actions tournés vers l'innovation thérapeutique et le développement des technologies pour la santé.

Pour progresser dans le traitement des maladies, il est crucial d'aborder à la fois : i) la caractérisation et la validation de cibles thérapeutiques ; ii) le développement de méthodes diagnostiques pour mieux dépister les pathologies, en évaluer la gravité, et en effectuer le suivi thérapeutique ; et iii) le développement d'approches thérapeutiques, au premier rang desquelles se trouvent les médicaments et les vaccins. Ces dernières années, les concepts du diagnostic et du médicament se sont sophistiqués en englobant un nombre croissant d'outils : petites molécules, protéines thérapeutiques, acides nucléiques, cellules, et aussi les nouveaux objets biologiques créés par ingénierie biologique (biologie synthétique) et la prise en compte des voies de signalisation alternatives pouvant être stimulées de manière sélective (biologie des systèmes) pour atteindre un niveau de compréhension plus global et obtenir une sélectivité d'action fonctionnelle ou tissulaire.

Les 5 grands domaines prioritaires exposés dans ce rapport détaillent les axes marquants de ces évolutions récentes.

I. Identification des cibles. Pharmacologie cellulaire, moléculaire, intégrative, et comportementale. Évaluation des risques

A. La recherche aux interfaces

La recherche fondamentale en pharmacologie fait l'objet d'efforts continus. Il faut souligner ici la nécessaire promotion des interfaces :

- entre la biologie et la chimie, pour la découverte de nouvelles molécules, pour la compréhension des mécanismes moléculaires mis en jeu dans les processus biologiques, pour le développement de méthodes de criblage basées sur la modélisation (criblage virtuel), pour la constitution de chimiothèques plus raffinées, et pour le développement d'une chimie thérapeutique qui puisse s'appuyer sur une palette de données biologiques de qualité ;

- entre la biologie et la physique : i) pour le développement de nouvelles méthodes d'études des interactions protéine-protéine, protéine-molécule, et protéine-acide nucléique ; ii) pour comprendre ces interactions et les exploiter dans le développement de nouvelles méthodes de formulation de molécules thérapeutiques (protéines thérapeutiques, acide nucléique, petites molécules...) ; iii) et aussi pour l'analyse et le traitement du signal, grâce au développement d'outils de bioinformatique et de déconvolution des systèmes complexes comme le fait la biologie des systèmes, ce qui peut s'appliquer à l'identification des cibles dans les criblages basés sur le phénotype ;

- entre la biologie, les mathématiques et l'informatique pour le développement de modèles descriptifs et prédictifs de systèmes de plus en plus complexes ; cette interaction

permet d'aborder les relations entre effecteurs, les réponses physiologiques et physiopathologiques, et la prise en compte des masses importantes de données expérimentales via l'interrogation des bases de données « omiques » (génomiques, épigénétiques, protéomiques, kinomiques, etc.), qui doit être effectuée de manière toujours plus rapide et pertinente ;

- entre la biologie et l'hôpital, pour le développement d'approches translationnelles permettant d'aller du patient au laboratoire dans une démarche de déchiffrement des voies de signalisations engagées dans les pathologies et d'identification de biomarqueurs, pour ensuite permettre d'aller du laboratoire vers le patient avec des solutions adaptées qui prennent en considération les variations interindividuelles pour une meilleure prise en charge de la maladie (avec un développement prometteur de la « médecine personnalisée »).

Les efforts pour faire vivre ces différentes interfaces existent et doivent être soutenus de manière active en provoquant des rencontres entre chercheurs des différentes disciplines, et en soutenant les actions de ces chercheurs.

B. Le « cœur de métier »

Le CNRS se doit aussi d'apporter son soutien aux concepts et technologies permettant le développement de la pharmacologie dans son ensemble, tel que décrits ci-dessous :

- le développement des technologies de transfert de cellules, de gène ou de protéines dans des organismes, afin d'apporter, de manière contrôlée dans le temps et spécifique du tissu, des éléments thérapeutiques portés par des vecteurs d'administration viraux ou synthétiques innovants et répondant aux critères d'utilisation chez l'animal entier ou l'homme ;

- le développement des disciplines émergentes telles que la biologie synthétique, qui peuvent être à l'origine d'innovations de rup-

ture dans les domaines du diagnostic et des thérapies, avec de nouveaux concepts pour des biocapteurs ou des approches de thérapie cellulaire qui répondent à la fois aux besoins de la médecine et à ceux du monde social et économique. Les objets créés par la biologie de synthèse nécessitent d'intégrer les concepts et outils de la pharmacologie pour parvenir à contrôler leur comportement dans les milieux complexes ;

– la recherche de solutions pharmacologiques pour les grandes pathologies que sont les cancers, les pathologies cardiovasculaires, les neuro-dégénérescences, et les maladies génétiques, infectieuses et inflammatoires, en soutenant des programmes de criblage de collections de molécules, de développement préclinique de composés à fort pouvoir thérapeutique ou d'outils d'investigation physiologique et physiopathologique ;

– la chimie des traceurs pour l'imagerie en général, ainsi que la chimie médicinale ;

– la recherche dans les domaines de la toxicologie et de l'ADME (absorption – distribution – métabolisme – excrétion, en particulier via la modélisation), l'étude des mécanismes d'action de molécules toxiques, ainsi que des mécanismes de transport et de métabolisme à l'origine de processus de résistances au traitement doivent être compris, afin d'élaborer des stratégies innovantes et efficaces de lutte contre les infections ;

– le développement de modèles cellulaires et de modèles animaux (nématode par exemple) de pathologies présentant un caractère prédictif accru, en particulier pour le vieillissement ;

– l'utilisation de la microfluidique pour l'étude du mode d'action des médicaments ;

– les recherches en pharmacogénétique et pharmacogénomique visant à mieux cerner les réponses d'un organisme à un médicament, développées en lien étroit avec les recherches sur les marqueurs diagnostiques pour l'accès raisonné aux médicaments concernés et à la médecine personnalisée.

C. Modèles et microscopies d'imagerie cellulaire et structurale

Dans le domaine de la biologie cellulaire liée au cancer, la recherche s'attache, entre autre, à comprendre les mécanismes mis en jeu lors de l'apparition et du développement d'une tumeur. Ainsi, les chercheurs ont développé un modèle 3D de prolifération cellulaire plus proche de la tumeur que les cultures en monocouche, mimant *in vitro* l'organisation tumorale et l'hétérogénéité du micro-environnement, qui peut être reconstituée par la présence d'autres types cellulaires. Ces modèles de *sphéroïdes* sont utilisés pour mieux comprendre les modalités de réponse aux traitements et ouvrent des perspectives pour la conception de tests de criblage pharmacologique en vue de l'identification de nouvelles molécules.

L'imagerie en profondeur des aspects spatio-temporels de la dynamique de prolifération cellulaire en 3D au sein des sphéroïdes est une nécessité. Dans ce but, le microscope à feuille de lumière (Single Plane Illumination Microscope ou SPIM) est un nouvel instrument original dédié à l'observation en microscopie de fluorescence d'une grande variété de spécimens biologiques vivants.

Le SPIM est l'une des nombreuses nouvelles techniques de microscopie optique qui sont activement poursuivies par plusieurs laboratoires nationaux. Parmi ces techniques, un effort tout particulier porte sur le développement d'imageries super-résolutives permettant d'imager des détails de l'ordre de la dizaine de nanomètres, ouvrant ainsi la porte à la résolution d'un très grand nombre de nouvelles questions biologiques.

Les spectroscopies vibrationnelles, parmi lesquelles la spectroscopie Raman *in situ*, représentent une autre modalité d'imagerie dotée de nombreux avantages, où l'on excite uniquement les niveaux vibrationnels, ce qui limite le photoblanchiment des sondes et amé-

liore la profondeur des images dans les tissus. De nombreux systèmes ont été développés pour l'analyse diagnostique. Le développement récent de l'imagerie infrarouge, avec aujourd'hui des résolutions sub-cellulaires, ouvre de nouvelles perspectives, que ce soit dans l'analyse médicale (biopsie) ou la recherche fondamentale (biologie cellulaire).

En biologie structurale, la cryomicroscopie électronique à transmission permet l'observation d'échantillons fixés dans leur état hydraté natif. En solution vitreuse, les échantillons peuvent être examinés non contrastés, à une résolution proche de la résolution atomique. Combinée avec des méthodes de reconstruction 3D, la résolution de structure de protéine et de macro-complexe est devenue un classique de la biologie structurale. Des progrès importants ont été réalisés, par exemple concernant la structure des microtubules. Il est devenu possible sans marquage d'examiner dans leur état natif des assemblages macromoléculaires au sein de leur environnement cellulaire.

En conclusion, étant donné le potentiel des méthodes d'imagerie moléculaire et cellulaire, un développement plus rapide de ces outils avec une participation au meilleur niveau de la France est plus que souhaitable.

II. Biomédicaments et thérapies innovantes

Les biomédicaments sont aujourd'hui devenus une réalité clinique, principalement avec l'utilisation de protéines recombinantes. Outre les protéines, les acides nucléiques (ADN, ARN) peuvent être utilisés directement sur des cellules pour pallier une déficience (thérapie génique et pharmacologie génétique), ou encore pour modifier génétiquement des cellules et en faire des outils thérapeutiques (thérapie cellulaire, immunothérapie).

A. Thérapie génique et pharmacologie génétique

La France compte parmi les leaders mondiaux au niveau de l'ingénierie liée au transfert d'information génétique. Les partenariats de recherche avec les associations de malades telles que l'Association Française contre les Myopathies jouent un rôle incontestable dans la réussite des programmes de recherche. L'existence de jeunes pousses et l'implication récente de grands groupes pharmaceutiques accélèrent la dynamique des recherches.

1. ADN médicament

La biotechnologie permet aujourd'hui d'obtenir des ADN synthétiques ou obtenus par biotechnologie en grande quantité et de manière « clonale », c'est-à-dire homogène, ce qui permet leur utilisation comme médicament de *thérapie génique*.

Ces ADN sont administrés au sein du noyau de cellules en utilisant soit des vecteurs « viraux » (virus génétiquement modifiés ayant perdu leur caractère pathogène et comportant le gène thérapeutique), soit des formulations chimiques, soit enfin des techniques physiques d'administration. Des techniques en plein essor permettent de maintenir cet ADN dans le noyau dans un état « épisomal » extrachromosomique, ou bien de l'intégrer dans le génome des cellules traitées : dans ce dernier cas, les cellules ont la capacité de conserver cet ADN thérapeutique au cours de leur division, en le répliquant.

Selon les besoins, la thérapie génique utilise un agent épisomal ou bien intégratif. L'intégration présente toutefois un risque de « génotoxicité », reflété en particulier par le risque de *mutagénèse insertionnelle*, c'est-à-dire d'activation d'oncogènes entraînant un phénotype tumoral chez une minorité de cellules traitées. La biosécurité des agents ADN intégratifs fait l'objet de recherches intensives, et utilise les outils les plus récents du NGS (next generation sequencing).

Les perspectives cliniques de l'ADN thérapeutique sont d'une incroyable diversité et couvrent non seulement le domaine des maladies monogéniques, qui semblait *a priori* leur cible privilégiée, mais aussi, et principalement aujourd'hui le cancer, les maladies oculaires et du système nerveux, les pathologies cardiovasculaires, inflammatoires, auto-immunes, et virales.

2. ARN médicament

Ces dernières années, l'acquisition des connaissances fondamentales autour des mécanismes de régulation transcriptionnelle et traductionnelle a permis de découvrir divers types d'ARN non codants régulateurs en plus de l'ARN messager (ARNm). Plusieurs stratégies ont été proposées pour leur exploitation à des fins diagnostique et thérapeutique.

ARN messagers

L'avantage des ARNm par rapport à l'ADN concerne principalement le fait qu'il n'est plus nécessaire d'introduire l'information génétique dans le noyau cellulaire car la machinerie d'expression est cytosolique. De plus, sa composition et sa nature transitoire suppriment les risques de mutagenèse insertionnelle. Cependant, l'ADN reste irremplaçable lorsqu'il est nécessaire d'intégrer l'agent dans les gènes des cellules cibles, ou lorsqu'une expression de longue durée est recherchée. L'identification des mécanismes et éléments de structure permettant d'ajuster la demi-vie des ARNm a été déterminante dans leur exploitation. Leur caractère immunostimulant (reconnaissance par des senseurs TLRs intracellulaires) les rend intéressants pour la vaccination. Ainsi, des vaccins ARNm codant des antigènes tumoraux ou viraux sont actuellement en essais cliniques. Pour d'autres applications, l'utilisation de nucléotides modifiés réduit fortement l'effet adjuvant. Le transfert d'ARNm est activement développé pour produire des protéines d'intérêt, pour la génération de cellules souches pluripotentes, ou pour l'ingénierie du génome en

utilisant l'ARNm codant les méganucléases ou transposases. Seuls les vaccins ARNm sont actuellement à des stades avancés de développement clinique.

ARNs interférents (ARNi)

Ce sont de petits ARN double-brins capables d'inhiber spécifiquement l'expression d'un gène. L'utilisation de ces ARNi obtenus par synthèse chimique et ne conduisant pas à l'expression d'un gène *per se*, est parfois appelée «*pharmacologie génétique*». Outil puissant pour la recherche fondamentale, ils ont un fort potentiel thérapeutique.

D'autres ARN thérapeutiques sont en cours d'investigation à un moindre niveau de développement : microARN (miRNA), ARN longs non codants (lncRNAs), ribozymes pour la chirurgie de l'ARN, petits oligonucléotides synthétiques pour la « chirurgie du génome », tels que le saut d'exon, stratégie très prometteuse pour le traitement des maladies monogéniques telles que la dystrophie de Duchenne. Enfin, des plateformes de criblages à haut débit de miRNA ont été créées dans plusieurs centres dans un but de médecine personnalisée.

3. Administration des acides nucléiques

L'ingénierie génomique et la vectorisation seront les clés de la réussite de la pharmacologie génique. Plusieurs vecteurs viraux, formulations chimiques et techniques physiques existent. Les résultats positifs des essais cliniques rapportés pour la correction de l'hémophilie, de la cécité, et de la maladie de Parkinson confirment la réalité des perspectives d'exploitation de ces nouveaux types de médicaments. Cependant, atteindre de manière optimale leur site d'action reste le défi à relever. L'essor de la nanotechnologie permet d'envisager l'apparition de systèmes ou vecteurs sophistiqués capables d'empaqueter et de délivrer ces biomédicaments au niveau du site d'action et ce de manière contrôlée et à la demande. Le but est d'obtenir des

formulations plus efficaces réduisant la dose, et donc diminuant la toxicité. Des équipes françaises ont une renommée mondiale dans les domaines de la vectorologie virale et « non virale ».

B. Thérapie cellulaire

Une nouvelle avancée en médecine prend de l'essor avec la « cellule médicament ». En effet, si les petites molécules sont sélectives d'une voie de signalisation avec une pharmacologie contrôlée dépendante de la dose, les « cellules médicaments » se démarquent par une plus fine capacité de modulation biologique. En particulier, les cellules médicaments peuvent migrer spécifiquement vers les tissus cibles et s'adapter aux types de lésions tissulaires. De nouvelles perspectives mettent à profit les propriétés d'autorenouvellement et de différenciation des cellules souches. De nombreuses études fondamentales et précliniques ont donc porté sur l'utilisation des cellules souches adultes, embryonnaires ou plus récemment « induites », i.e. redirigées (*IPSC*, *induced pluripotent stem cells*).

Les cellules souches adultes

La transplantation des cellules souches hématopoïétiques reste l'application majeure de la thérapie cellulaire avec plus de 5 000 transplantations par an pour des applications aussi diverses que le traitement de cancers, de désordres immunitaires (auto-immunité ou immunodéficience), ou encore d'infections. Cependant d'autres cellules souches adultes ont été identifiées et utilisées en clinique : cellules souches de l'épiderme pour la greffe de peau, cellules souches mésenchymateuses pour les maladies inflammatoires, ou encore myoblastes squelettiques ou cellules stromales adipocytaires pour les myopathies ou l'infarctus. Ces études sont cependant limitées par la nécessité de purifier un nombre important de cellules et l'imparfaite différenciation de ces cellules dans les tissus

greffés. Pour pallier cette difficulté, un intérêt majeur s'est porté sur les cellules souches embryonnaires et les IPSC.

Les cellules souches embryonnaires

Les cellules souches embryonnaires sont dérivées de blastocystes et ont la capacité de générer tous les types cellulaires et de s'auto-renouveler. Malgré leurs perspectives thérapeutiques importantes, leur utilisation s'est heurtée à des problèmes éthiques, avec notamment la mise en place d'un moratoire sur les recherches sur ces cellules en France, comme dans d'autres pays.

Les cellules souches pluripotentes induites

Les travaux de Fukishama ont démontré la possibilité de « rediriger » des fibroblastes différenciés en cellules souches possédant des propriétés similaires aux cellules souches embryonnaires. Cette découverte permet de rediriger des cellules de patients, et ainsi d'étudier plus en détail la pathophysiologie de leur maladie. Elle ouvre aussi des perspectives considérables en médecine régénératrice, avec la possibilité de les utiliser comme « cellules médicaments autologues », après leur prédifférenciation vers un lignage donné, ou encore par suite à la correction d'un déficit monogénique grâce aux outils de la thérapie génique (voir section A).

C. Anticorps et protéines bloquantes

L'utilisation de protéines chimériques se fixant à une protéine toxique a révolutionné la thérapie de nombreuses pathologies, par exemple inflammatoires avec l'utilisation des récepteurs solubles au TNFalpha, qui constituent aujourd'hui un des médicaments leaders

du marché. Par souci de concision, ces agents protéiques « bloquants » ne seront illustrés ici que dans le cas des anticorps. Cependant, ces *protéines bloquantes* regroupent une classe beaucoup plus large de protéines artificielles, chimériques ou conjuguées parfois à des lipides ou des sucres.

Les anticorps monoclonaux représentent aujourd'hui une classe thérapeutique de première importance recelant d'énormes potentialités. Les domaines d'applications s'étendent de l'oncologie aux maladies chroniques (diabète, maladies auto-immunes, maladies neuro dégénératives, maladies inflammatoires et athérosclérose...). Ce succès a favorisé le développement d'une nouvelle génération d'anticorps humanisés, aux propriétés fonctionnelles optimisées et aux effets secondaires mieux contrôlés. Les paramètres à prendre en compte dans leur utilisation portent sur la nature de la cible, le format (anticorps entier ou fragments), le mécanisme d'action (neutralisation de la cible antigénique, ou bien recrutement d'effecteurs immunitaires). Certaines approches parmi les plus actuelles sont citées ici, sans viser à l'exhaustivité car d'autres applications, comme par exemple les anticorps anti-infectieux, auraient pu tout aussi bien être cités.

Anticorps immunomodulateurs en oncologie

Ils visent à moduler l'activation lymphocytaire par inhibition ou stimulation de points de contrôle immunologiques (CTLA-4, PD-1). Les premières études cliniques ont été particulièrement convaincantes.

Anticorps armés

Le but est d'augmenter l'index thérapeutique d'anticorps monoclonaux en leur conjuguant à un principe actif : agent cytotoxique, ou radioélément pour la thérapie ou l'imagerie nucléaire.

Anticorps bispécifiques

Les avancées en génie génétique ont facilité la conception d'anticorps « artificiels » à partir de fragments ou domaines d'anticorps, qui permettent le ciblage d'épitopes sur deux cibles différentes, ou de deux épitopes différents sur le même antigène, ainsi que le recrutement de différentes populations immunitaires.

Anticorps intracellulaires (intrabodies)

Exprimés au sein des cellules, les anticorps constituent des outils uniques pour étudier des mécanismes biologiques tels que les voies de signalisation, les interactions protéines/protéines, le processus d'assemblage viral, etc. Ils ont également un potentiel thérapeutique important. Dans cette utilisation, les anticorps à simple domaine de camélidés sont intéressants, de par leur grande stabilité, leur forte affinité et leur capacité à reconnaître des épitopes non traditionnels.

D. Atouts et défis des biomédicaments

Le principal défi de la thérapie génique et de la pharmacologie génétique reste l'administration intracellulaire des produits. Les espoirs de la « vectorologie » reposent sur l'amélioration des vecteurs viraux, sur l'utilisation de systèmes nanoparticulaires modulaires multifonctionnels, et sur la mise en œuvre d'enzymes spécifiques pour la chirurgie du génome, telles que les méganucléases, les transposases, le système CRISPR-Cas (*clustered regularly interspaced short palindromic repeats*), etc. Encore trop peu d'équipes françaises sont impliquées dans l'utilisation d'ARNm, en particulier pour les vaccins, alors que plusieurs industries ont déjà procédé à des levées de fonds dans ce domaine.

Dans le domaine de la thérapie cellulaire, les principaux défis résident dans la maîtrise de

la sécurité et de l'efficacité de l'utilisation clinique des cellules souches. Cela nécessite : 1) d'identifier et de caractériser de nouvelles populations de cellules souches adultes et des facteurs impliqués dans leur maintien et différenciation ; en particulier la génération d'IPSCs et leur injection sont souvent associées à des aberrations chromosomiques et à la formation de tératome ; 2) d'améliorer la survie et la biodistribution des cellules, notamment par l'utilisation de *biomatériaux* ; 3) d'accroître les interactions public-privé permettant le développement de processus de production BPF (bonnes pratiques de fabrication) à grande échelle ; 4) de faciliter la translation vers la clinique en renforçant les interactions cliniciens-chercheurs.

Avec plus de 40 médicaments commercialisés et 250 en développement, les anticorps font pleinement partie du nouvel arsenal thérapeutique. Cependant, si plus de vingt anticorps conjugués à des agents cytotoxiques sont en phase clinique, seuls deux sont sur le marché, soulignant les défis technologiques à dépasser, en particulier au niveau du couplage pour faciliter l'internalisation et améliorer la toxicité dans les thérapies antitumorales. Différentes pistes sont explorées : couplage à des nanoparticules métalliques ou à des liposomes enrichis en agents chimiques, recherche de radioisotopes innovants, etc. La France a des atouts indéniables, avec un fort potentiel en recherche académique, mais n'a pas de réel leadership dans le domaine des anticorps thérapeutiques, alors qu'en matière de consommation, elle est le premier marché européen. L'enjeu est de ne pas laisser s'échapper les opportunités de renforcer la place de la France. Le développement de plateformes collaboratives (anatomopathologie, immuno-monitoring, épitope mapping...), et de modèles pré-cliniques apparaît nécessaire.

III. Imagerie biomédicale

A. État des lieux et enjeux

L'imagerie biomédicale *in vivo* vise, par une observation non destructive, à mieux comprendre la physiologie ainsi que la physiopathologie des maladies, et à développer et valider des méthodes de diagnostic et de suivi thérapeutique de plus en plus précises et précoces, avec notamment l'identification de *biomarqueurs d'imagerie*. Les biomarqueurs d'imagerie sont particulièrement pertinents, en parallèle avec les autres biomarqueurs génétiques ou biologiques. Les recherches en imagerie biomédicale concernent le développement de méthodes et d'applications à la fois sur des modèles animaux et chez l'homme. Les méthodes d'imagerie s'appliquent aux pathologies à fort impact sociétal, notamment celles associées au vieillissement, aux pathologies chroniques, cardiovasculaires, diabète, obésité, cancer et plus largement à l'ensemble des pathologies.

L'imagerie a un rôle clé dans l'amélioration de la qualité et de la sécurité des méthodes de diagnostic et de suivi des patients et dans le développement d'une médecine personnalisée. Il s'agit d'un secteur fortement multidisciplinaire à l'image de la section 28, puisqu'il implique des compétences dans des domaines tels que la physique, l'électronique, la biologie, la médecine, la chimie et l'informatique, etc.

B. Les grands domaines applicatifs

Les informations apportées par les méthodes d'imagerie sont morphologiques, fonctionnelles, physiologiques, structurales et métaboliques. Plus récemment, l'imagerie s'est également développée pour guider ou contrôler des actes chirurgicaux mini-invasifs ou parfaitement non-invasifs.

– L'imagerie anatomique ou morphologique décrit la structure et la forme des organes et de leurs lésions, le contraste étant basé sur les caractéristiques intrinsèques des tissus ou sur l'injection d'agents de contraste.

– L'imagerie fonctionnelle visualise la fonction des organes, en faisant apparaître soit leur mouvement, soit des modifications de contraste d'origine physiologique.

– L'imagerie métabolique décrit le fonctionnement ou le dysfonctionnement des organes, au moyen d'informations biochimiques spécifiques fournies par des traceurs ou des mesures spectroscopiques.

– L'imagerie interventionnelle vise à guider et suivre une intervention chirurgicale avec un minimum d'effraction du corps humain, voire sans aucune effraction.

C. Développements en imagerie et voies d'évolution

1. Développement des modalités

Les différentes modalités d'imagerie biomédicale se déclinent dans les domaines de la physique des interactions onde-matière propres au vivant : l'imagerie ultrasonore, les méthodes par résonance magnétique, les méthodes nucléaires (PET, CT, SPECT), et les méthodes optiques. Grâce aux progrès en amont en physique et électronique et à de nouveaux concepts, les développements technologiques des différentes modalités d'imagerie sont en évolution constante, visant à obtenir des images plus définies, spécifiques, quantitatives et ceci de plus en plus rapidement. De plus, de nouveaux outils ou paramètres mesurés élargissent le champ des informations obtenues à partir de l'imagerie.

Imagerie par rayons X

Elle repose sur l'opacité partielle des tissus au rayonnement, soit pour fournir des images

de projection (radiographie), soit pour calculer des images de coupe en tomодensitométrie (TDM). Les progrès actuels visent à améliorer la résolution spatiale et temporelle ainsi que le contraste des images. L'objectif est aussi de diminuer la dose de radiation, sans perdre d'information diagnostique. Parmi les avancées récentes, il faut citer les multidétecteurs, les détecteurs à pixels hybrides issus de la physique des particules permettant d'obtenir une information spectrale, ou encore la technique de contraste de phase.

Imagerie ultrasonore ou échographie

Elle utilise notamment la réflexion des ondes ultrasonores ou leur diffusion à l'interface de tissus de propriétés mécaniques différentes. La technologie des ultrasons se développe activement et ouvre de nouvelles possibilités pour le diagnostic, le traitement, et le suivi de traitement. Comme pour les modalités à rayons X, la tomographie d'émission de positon (TEP), ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM), l'imagerie ultrasonore est devenue tridimensionnelle. Parallèlement aux méthodes classiques d'imagerie ultrasonore, de nouvelles méthodes commencent à s'imposer dans la pratique clinique, telles que l'élastographie ou la tomодensitométrie osseuse ultrasonore. L'échographie ultrarapide capable d'atteindre des cadences de plusieurs milliers d'images par seconde représente également un développement important en imagerie ultrasonore médicale, qui a conduit au concept d'imagerie ultrasonore fonctionnelle. La France occupe une place importante dans ce domaine, avec des équipes académiques contribuant fortement aux développements et suscitant la création de plusieurs entreprises.

Imagerie nucléaire

Cette imagerie montre la distribution de traceurs radioactifs, qu'ils soient des émetteurs de photons pour la tomographie d'émission monophotonique (TEMP), ou des émetteurs de photons β^+ pour la tomographie d'émission

de positons (TEP). Les techniques d'imagerie scintigraphique sont les techniques de choix pour suivre des processus moléculaires. L'avènement des techniques multimodales a permis d'associer des repères anatomiques précis à l'information TEP (PET-CT, IRM PET). Les techniques ont également bénéficié d'avancées majeures dans les caméras PET.

Imagerie par résonance magnétique (IRM)

Elle permet de visualiser les noyaux d'hydrogène ou d'autres noyaux dans le corps humain grâce à leurs propriétés magnétiques. Comme dans les autres méthodes d'imagerie, les progrès visent à l'amélioration du rapport signal/bruit et de la résolution spatiale et temporelle. Plusieurs développements concourent à cet objectif, et notamment l'utilisation de champs magnétiques de plus en plus élevés, l'amélioration des sondes de radio-fréquence (cryosondes, sondes en réseaux phasés), la transmission parallèle ou l'hyperpolarisation des spins nucléaires. Dans ce contexte, le centre Neurospin à Saclay va bientôt accueillir un imageur par résonance magnétique de 11,75 Tesla pour l'homme.

Imagerie optique

Ce domaine regroupe plusieurs technologies. De nouveaux concepts sont élaborés pour s'affranchir de la forte diffusion de la lumière par les tissus, qu'il s'agisse de photons transmis au travers des tissus, rétrodiffusés (tomographie par cohérence optique) ou émis par des sources internes (imagerie de fluorescence). Les avancées récentes en imagerie optique non linéaire utilisent les contrastes endogènes et ouvrent de nouvelles possibilités d'exploration des tissus intacts à l'échelle subcellulaire.

Imagerie multimodale

Les méthodes multimodales permettent de tirer parti des avantages d'une modalité, et de

pallier à ses défauts par l'utilisation d'une autre modalité pour obtenir des informations plus précises, plus quantitatives ou plus résolues dans l'espace. L'enjeu est d'utiliser au mieux l'approche multimodale dans le processus de création des images. La multimodalité permet notamment d'associer des méthodes d'imagerie métabolique et anatomique telles que le PET et l'IRM ou le PET et les rayons X, sans multiplier le temps d'examen pour le patient. Les détecteurs combinés TEP-IRM permettent d'acquérir simultanément des cartographies d'un grand nombre de paramètres moléculaires et fonctionnels, colocalisés avec des informations anatomiques de haute résolution. Un autre exemple d'imagerie multimodale est l'optoacoustique qui combine les avantages de l'optique (contraste) et de l'échographie (résolution, profondeur).

Magnéto-encéphalographie (MEG) et électroencéphalographie de haute résolution (EEG-HR)

Ces techniques se basent, respectivement, sur la mesure des champs magnétiques et électriques engendrés par l'activité des neurones. Elles se développent pour l'étude des fonctions cognitives, et bénéficient d'avancées technologiques telles que le développement des capteurs et de logiciels pour l'intégration des signaux.

Imagerie interventionnelle

Nous assistons au rapprochement et au couplage entre méthodes physiques de thérapie et imagerie, et au développement d'une instrumentation clinique dédiée (thérapies assistées par ultrasons, contrôlées par échographie ou par IRM). Ce type d'imagerie est un enjeu à la fois médical (meilleur contrôle de la thérapie), économique (limitation de la durée d'hospitalisation) et industriel (développement d'outils spécifiques). Différentes problématiques sont posées telles que, à titre d'exemple, la fusion en temps réel des modalités multiples d'imagerie tri-dimensionnelle, ou le développement d'une instrumentation compatible IRM.

2. Développements transversaux

Agents d'imagerie

Les progrès en imagerie médicale dépendent également, dans toutes les modalités, du développement d'agents d'imagerie pour la recherche pré-clinique, le diagnostic, la thérapie et le théranostique en recherche clinique. L'identification de nouvelles cibles, de nouveaux ligands, et de marqueurs unimodaux ou multimodaux représente en France un axe de recherche important. Il y a un fort lien entre la recherche en amont s'appuyant sur les nanotechnologies, et le développement de traceurs pour l'imagerie, la thérapie, et notamment leur utilisation en radiologie interventionnelle (ablation photothermique avec nanoparticules d'or couplées à l'imagerie photoacoustique, hyperthermie magnétique, nanoparticules sensibilisantes pour la radiothérapie visibles en IRM). Le développement de nouvelles sondes fondées sur les nanotechnologies offre de nouvelles perspectives. En dépit de cette recherche active, peu de nouveaux agents d'imagerie accèdent au marché.

Gestion des données, traitement du signal et de l'image

Le grand nombre de données produites par les modalités d'imagerie nécessite des progrès dans l'archivage et la gestion des données. D'autres développements concernent les méthodes d'analyse du signal et de l'image et la modélisation. Ce domaine est plus spécifiquement couvert par la section 7.

D. Atouts nationaux et enjeux

L'imagerie biomédicale est représentée en France par une cinquantaine d'équipes académiques des différents organismes de recherche. Cette communauté est reconnue internationalement, notamment dans le domaine de la méthodologie et de l'instrumentation. Elle

bénéficie également des recherches de grande qualité effectuées en amont dans les domaines de la physique (détecteurs en physique nucléaire et optique, ultrasons, aimants supraconducteurs), des mathématiques, de l'informatique et de la chimie. Plusieurs actions structurantes au niveau national ont permis d'organiser la communauté, de favoriser les interactions, et de mettre à jour le parc d'instruments mi-lourds par les actions du GIS IBiSA, puis plus récemment celle des investissements d'avenir. Quelques grands projets ont été ainsi identifiés, qui ont favorisé l'accessibilité des équipements à la communauté (France Life Imaging, Cycéron, Aronax, IRM Synbio3). Ces actions ont permis de structurer les plateformes d'imagerie, en lien étroit avec des laboratoires adossés possédant des expertises diverses.

Les développements en nanomédecine de nouveaux agents d'imagerie ou théranostiques constituent également un point fort en France et sont fédérés à travers des programmes multidisciplinaires tels que Defi Nano au CNRS. Les laboratoires académiques ont lié des partenariats industriels (Guerbet, Supersonic Imagine, Biospace, Nanobiotix, NanoH..) avec un fort potentiel d'innovation. Plusieurs GDR structurent la communauté scientifique, et le transfert vers la valorisation s'opère avec des partenariats industriels et la création de jeunes pousses (agents d'Imagerie pour la recherche, instrumentation pour l'imagerie interventionnelle). La France participe aux réseaux européens existant.

Les enjeux actuels sont de renforcer l'interdisciplinarité et les interactions entre recherches fondamentale et appliquée, de favoriser les avancées technologiques et l'émergence de nouveaux concepts et leur transfert vers la biologie et la médecine. La valorisation et le transfert vers l'industrie doivent également être renforcés. En matière de formation et d'emploi il est à noter que la demande est forte en compétences, méthodes et instrumentation pour l'imagerie, aussi bien dans le secteur académique qu'industriel, et les filières de formation en imagerie médicale doivent être soutenues

IV. Bioingénierie : biomécanique, biomatériaux, ingénierie tissulaire

La bioingénierie regroupe les domaines où les ingénieurs travaillent sur des systèmes biologiques. Pluridisciplinaire, avec une forte activité translationnelle vers les applications cliniques, la bioingénierie fait appel à la biologie, la physique, la chimie, aux sciences informatiques, aux mathématiques et aux principes du génie traditionnel (chimique, civil, électrique, géomatique, mécanique et des matériaux). Le défi majeur est la nécessité d'une approche interdisciplinaire, intégrative, et multi-échelle. Les champs de spécialisation sont la biotechnologie et le génie biomédical, ce dernier comprenant l'imagerie, l'instrumentation, le traitement du signal, la modélisation, la biomécanique, les biomatériaux et le génie tissulaire. Outre l'imagerie présentée plus haut, les trois derniers domaines relèvent de la section 28.

A. Biomécanique

La biomécanique explore les propriétés mécaniques des organismes vivants et les principes d'ingénierie faisant fonctionner les systèmes biologiques. En utilisant les lois de la mécanique, elle tente de comprendre, d'expliquer, de modéliser et de simuler les phénomènes observés sur les êtres vivants. La biomécanique caractérise les réponses spatio-temporelles des matériaux biologiques, qu'ils soient solides, fluides ou viscoélastiques, à un système imposé de forces et de contraintes internes et externes. Ses domaines d'application couvrent, par exemple, la médecine, le sport, l'ergonomie...

La biomécanique fait donc appel à diverses disciplines et techniques, telles que :

- la rhéologie pour étudier le comportement des fluides biologiques comme le sang,

- la résistance des matériaux pour modéliser les contraintes subies par les tissus comme le cartilage des articulations ou encore les os,

- la mécanique du solide pour analyser la motricité et la locomotion, depuis la cellule individuelle aux organismes entiers, ce qui constitue une partie intégrante de la kinésiologie.

Les recherches en biomécanique portent sur les grands systèmes (ostéoarticulaire, cardiovasculaire, etc.), pour concevoir des prothèses et implants optimisés et évaluer leur tolérance et fonctionnalité à long terme. À l'échelle cellulaire, ces recherches s'intéressent également aux biopolymères, au cytosquelette, à la membrane cellulaire et à ses récepteurs mécanosensibles. Les nouvelles connaissances en biomécanique des tissus (os, ligament, cartilage, muscle, vaisseaux, etc.) sont indispensables pour contribuer à la définition du cahier des charges de nouveaux biomatériaux et de produits issus de l'ingénierie tissulaire. La biomécanique est également un élément clef dans l'évaluation des produits de remplacement des tissus, avant et après leur implantation dans le corps. Enfin, la biomécanique constitue le cœur de métier de nombreuses PME et PMI.

B. Biomatériaux

Un biomatériau est défini comme « *un matériau non vivant, utilisé dans un dispositif médical et conçu pour interagir avec des systèmes biologiques, qu'il participe à la constitution d'un appareillage à visée diagnostique ou à celle d'un substitut de tissu ou d'organe, ou encore à celle d'un dispositif de suppléance (ou assistance) fonctionnelle (Conférence de consensus, Chester, 1991)* ». Il est peu de thérapies chirurgicales qui ne fassent appel à des biomatériaux : valves et simulateurs cardiaques, prothèses vasculaires, stents, prothèses articulaires, ligaments et tendons artificiels, substituts osseux, matériaux de restauration et de comblement dentaire, prothèses mammaires, matériaux pour le comblement

de rides, lentilles, produits visqueux de la chambre postérieure, etc.

Le marché global des biomatériaux était estimé à 44 milliards de dollars en 2012, avec un taux de croissance de 15 % par an (Market-Reports). La France ne tire pas le parti qu'elle devrait de ce marché rémunérateur. Les entreprises y sont de petite taille et peu armées pour la recherche contrairement aux « majors » américains.

La première génération de biomatériaux d'origine naturelle a progressivement été remplacée par des implants fabriqués à partir de polymères synthétiques, de céramiques, de métaux et alliage métallique, qui sont développés de manière à être inertes vis-à-vis des tissus environnants. Actuellement, l'enjeu principal de la recherche pour ce type d'implants permanents, qui remplissent principalement une fonction mécanique, est d'en améliorer la biocompatibilité à long terme. Mécanique des contacts, tribologie, chimie de l'interface tissu vivant-matériau sont ici des thématiques récurrentes, la formation de débris d'usure étant souvent la raison de leur durée de vie limitée. La micro- ou nano-structuration des biomatériaux est également une voie de recherche importante pour favoriser les interactions cellules/matériaux, contrôler l'organisation cellulaire, stimuler des processus de croissance, ou encore induire des propriétés mécaniques anisotropes. La fabrication par CAO d'implants personnalisés est aussi une voie de recherche.

Les acteurs du domaine se sont donnés pour objectif de fonctionnaliser les biomatériaux en leur greffant une activité biologique contrôlée, par exemple, en greffant des facteurs impliqués dans la morphogénèse osseuse, en vue du comblement de pertes de substance osseuses.

C. Ingénierie tissulaire

L'ingénierie tissulaire a pour but de remplacer, maintenir ou améliorer la fonction de tissus humains, grâce à des substituts biologiques élaborés à partir de cellules, de matrices ser-

vant de support et de facteurs bioactifs. Parfois également appelé médecine réparatrice ou régénérative, le génie tissulaire offre un potentiel thérapeutique très large, et représente déjà une réalité clinique.

Le produit d'ingénierie tissulaire peut se présenter sous la forme de cellules seules (exemple de cellules implantées dans le cartilage du genou). On parle alors de thérapie cellulaire. Il peut aussi être constitué de cellules combinées à un matériau (on parle d'organoïde ou biohybride).

Selon les cas, les cellules seront isolées au chevet du malade et ré-injectées en per-opératoire ou isolées et préalablement amplifiées dans un environnement mécanique adapté, selon les normes BPF. Le produit d'ingénierie tissulaire peut éventuellement être activé à distance (chaleur, lumière, champ magnétique...), ce qui peut entraîner la réticulation du biomatériau, la délivrance du facteur bioactif, ou encore l'activation de cellules. Les multiples applications intéressent aussi bien la peau, le foie, la cornée, les vaisseaux, l'appareil locomoteur (os, cartilage ou tendons), etc.

L'origine des cellules est un facteur déterminant : cellules autologues ou cellules allogéniques, cellules souches ou différenciées, comme décrit dans la section II-B « Thérapie cellulaire ». Les contraintes variant selon l'indication clinique, il n'existe pas de matériau universel pour l'ingénierie tissulaire, et le cahier des charges de ces matériaux n'est pas toujours clairement défini. L'obtention de matrices/matériaux procurant un micro-environnement capable de contrôler le devenir des cellules implantées ou recrutées localement, à un coût économique raisonnable est un enjeu important.

D. Verrous et enjeux de la bioingénierie

Afin de substituer à la démarche empirique traditionnelle une démarche rationnelle, il est essentiel de développer un nouveau champ de

connaissance transdisciplinaire visant à élucider les interactions cellules-matériaux *in vitro* et *in vivo*. Le devenir des cellules implantées dans le tissu lésé doit être appréhendé par des méthodes de suivi cellulaire (*cell tracking*) couplé à une imagerie non invasive adaptée (IRM, PET, luminescence...).

Les stratégies combinant biomatériaux et facteurs bioactifs ont pour objectif de mobiliser des populations de cellules souches résidant dans les tissus adultes. Pour cela, il est important de comprendre quels signaux produits dans les niches des cellules souches contrôlent l'équilibre entre le maintien de la multipotence/pluripotence et la différenciation. Les verrous techniques pour utiliser au mieux ces facteurs bioactifs sont (i) la protection contre la dégradation du facteur bioactif lors de la phase inflammatoire post-implantation, (ii) le confinement du facteur bioactif (ces facteurs ayant souvent des effets pleiotropiques) au sein de la lésion, et (iii) leur délivrance contrôlée dans le temps. Le développement de molécules biomimétiques est aussi une voie de recherche importante.

L'injectabilité (pour une chirurgie mini-invasive), ainsi que la fabrication d'implants à l'architecture optimisée (pour une médecine personnalisée) sont autant de défis. Lorsque le volume du biohybride expose les cellules implantées à une ischémie post-implantation, des stratégies doivent être développées pour permettre la survie cellulaire et pour une revascularisation rapide. Enfin, des matériaux dont la résorption ne déclenche pas de réaction inflammatoire excessive, et dont la vitesse de résorption est contrôlée, restent à découvrir, et représentent un facteur limitant dans de nombreuses applications.

Les stratégies d'ingénierie tissulaire sont susceptibles de s'adresser à de très nombreux malades atteints de pathologies variées telles que les cardiopathies, le diabète, certains cancers, les atteintes ostéo-articulaires, les maladies neurodégénératives... Dans ces domaines, les applications cliniques potentielles des cellules souches mésenchymateuses (CSM) sont nombreuses. Que ce soit pour les produits de thérapie cellulaire ou tissulaire

(cornée, os, peau...), nous disposons maintenant de nouvelles définitions et normes européennes sur le plan de la qualité et de la sécurité cliniques. Si la majorité des sociétés de thérapie cellulaire/tissulaire se situe aux USA, la France est à la troisième place européenne, après l'Allemagne et le Royaume Uni.

Une structuration nationale de la bioingénierie commence à se mettre en place et s'appuie principalement sur des GDRs du CNRS portant sur la mécanique des matériaux et fluides biologiques (MECABIO), le GDR Mécanotransduction, le GDR Mécanique et physique des systèmes complexes (MÉPHY) et le GDR GRIMIT (cellules souches mésenchymateuses, matériau et micro-environnement des tissus de soutien).

Les points forts nationaux sont la compétence internationalement reconnue des équipes françaises, la qualité de la formation des ingénieurs, l'offre de formation de Master et doctorale reconnue au niveau européen et international, l'implication importante dans les projets européens.

Les défis sont la forte concurrence internationale. Le nombre de publications françaises dans le domaine est en croissance continue depuis 2002, mais reste faible par rapport à d'autres pays dans le monde. Par ailleurs, la faiblesse du soutien par les institutions représente un handicap. Il est attribuable, au moins en partie, (i) au caractère interdisciplinaire du domaine qui peine à convaincre quand il s'agit de dégager et mettre en œuvre les moyens adéquats, et (ii) à l'absence d'implication d'entreprises pérennes dans le domaine (le domaine étant plutôt investi par des jeunes pousses). La défiance des groupes pharmaceutiques vis-à-vis de ces technologies coûteuses et le cadre législatif contraignant représentent un handicap supplémentaire.

On remarque enfin l'absence de plateformes pour la chirurgie du gros animal équipée d'imagerie adaptée, permettant une investigation poussée du devenir des biomatériaux ou des produits d'ingénierie tissulaire. *Remerciements: Jérôme Guicheux, Thierry Hoc et Frédéric Mallein-Gerin.*

V. Biomarqueurs et médecine personnalisée

A. Les biomarqueurs

La notion de biomarqueurs, n'est pas récente. On peut citer, comme biomarqueurs utilisés de longue date, la glycémie dans le diabète, et l'antigène carcino-embryonnaire (ACE) ou l'antigène prostatique spécifique (PSA) pour certains cancers. Mais c'est avec le développement de la biologie moléculaire (l'avènement des « omics », le séquençage massif du génome et des données d'expression par NGS – next generation sequencing – ou RNA sequencing) et des techniques d'analyse et de prélèvements, ainsi qu'avec les progrès considérables des analyses bioinformatiques et biostatistiques, qu'est apparue depuis une dizaine d'années une accélération de la recherche dans ce domaine.

Les biomarqueurs (ou marqueurs biologiques) sont définis comme des caractéristiques quantitatives de phénomènes anatomiques, biologiques, métaboliques ou fonctionnels. Pour être des indicateurs fiables de processus biologiques pathologiques ou de réponse à un traitement, ils doivent être mesurés et évalués de façon objective. Selon leur fonction, ils permettent d'évaluer un risque de développer une pathologie (biomarqueur de risque), de prédire ou suivre l'évolution d'une pathologie (biomarqueur pronostique), d'établir un diagnostic précis (biomarqueur diagnostique) ou de prédire la réponse thérapeutique (biomarqueur prédictif). Les biomarqueurs associés aux tests diagnostiques dits « compagnons » sont utilisés comme outils d'orientation thérapeutique.

Les biomarqueurs sont associés à la majorité des domaines thérapeutiques (oncologie, cardiovasculaire, infectiologie, immunologie, neurologie...). Les méthodes d'identification de nouveaux marqueurs peuvent s'appuyer sur :

- une approche basée sur les connaissances scientifiques et médicales d'une pathologie, permettant d'associer le marqueur candidat à un état clinique,

- une approche guidée par les données plus complexes et plus lourdes : analyse des « omics » (transcriptome, protéome, métabolome) afin d'établir des différences entre état sain et pathologique.

Identifier le biomarqueur adéquat qui permettra aux cliniciens de comprendre et de suivre le plus précocement possible et avec précision l'évolution de la maladie, ou bien sa réponse à un traitement, est l'un des principaux enjeux de la recherche pharmaceutique actuelle. La découverte et la validation de nouveaux biomarqueurs sont étroitement liées au développement de la médecine personnalisée, et va, sans nul doute, constituer la base de la médecine du XXI^e siècle. L'industrie des biomarqueurs se développe rapidement, car de nombreux acteurs (chercheurs, investisseurs, industriels) mesurent dorénavant l'importance économique et médicale de cette discipline.

B. La médecine personnalisée

La médecine personnalisée est un concept développé aux États-Unis il y a une vingtaine d'années, qui est basé sur des observations cliniques, à savoir que des patients souffrant d'une même pathologie pouvaient réagir différemment à un même médicament et que, chez un patient donné, certains traitements fonctionnaient et d'autres pas. Le but de la médecine personnalisée est d'utiliser les caractéristiques génotypiques, protéomiques et environnementales d'un patient pour prévenir, diagnostiquer ou sélectionner son traitement. Il ne s'agit pas de créer un médicament différent pour chaque patient, mais plutôt d'adapter le traitement en fonction des caractéristiques de la pathologie et de l'individu.

On distingue plusieurs modalités de médecine personnalisée.

La médecine stratifiée est basée sur l'identification de sous-groupes de personnes possédant des susceptibilités physiologiques communes à certaines maladies ou à certains traitements. Elle permet d'anticiper le bénéfice d'un traitement en termes d'efficacité et d'effets secondaires, et nécessite le développement de tests diagnostiques dits « compagnons » permettant de distinguer les groupes de patients et d'améliorer la pertinence de ces thérapies. L'Herceptine, anticorps monoclonal anti-HER2, est le premier médicament issu de la médecine stratifiée à avoir été autorisé. Il a pu être développé grâce au test compagnon « HER2 » qui permet de définir le groupe de patientes atteintes d'un cancer du sein surexprimant le récepteur HER2, et pouvant donc bénéficier de cette thérapie ciblée. L'Herceptine est l'un des médicaments les plus vendus aujourd'hui (pour un total de plus de 5 milliards de dollars). À l'avenir, ce type de produit deviendra courant, de façon à maximiser l'efficacité des traitements et conduire à une meilleure prise en charge de la maladie, tout en contribuant à maîtriser les coûts de santé. Les domaines de la thérapie et du diagnostic deviennent donc de plus en plus indissociables, d'où le terme « théranostique » récemment apparu.

La médecine « individuelle » fait appel à des stratégies de recherche décrites dans les chapitres précédents : vaccinations antitumorales visant à éduquer le système immunitaire du patient vers la destruction des cellules tumorales, la thérapie génique (ADN ou ARN), l'ingénierie tissulaire.

Le profilage prédictif vise à prédire le risque pour une personne de développer une pathologie, grâce à la démocratisation du séquençage du génome. Cet aspect de la médecine personnalisée est particulièrement important, car orienté vers la prévention plutôt que vers le traitement. Cette approche prédictive pose cependant des *questionnements éthiques* absolument cruciaux, sur lesquelles il est urgent d'avancer.

Médecine personnalisée en cancérologie et immunothérapie adoptive

La cancérologie est un exemple classique d'application réussie de la médecine personnalisée, caractérisée par des avancées marquantes à la fois au niveau du diagnostic, du pronostic, de la prédiction d'efficacité d'un traitement (thérapie ciblée), ou du suivi des récurrences des patients.

Une des réussites récentes les plus éclatantes, promue à de larges applications, est l'immunothérapie adoptive. Dans cette stratégie de thérapie personnalisée, des lymphocytes T CD8 cytotoxiques du patient sont prélevés, et modifiés génétiquement pour exprimer de façon stable à leur surface un récepteur chimérique comportant un « ScFv » (fragment variable simple chaîne d'une IgG) qui reconnaît un marqueur protéique spécifique des cellules tumorales. Ce récepteur chimérique est appelé « CAR » (*chimeric antigen receptor*). Après amplification *in vitro*, les lymphocytes T réinjectés ciblent et détruisent sélectivement les cellules tumorales.

Il s'agit donc d'un superbe exemple de thérapie personnalisée (puisqu'elle utilise les propres cellules du patient), qui utilise les outils de la bioingénierie et de l'immunologie (pour la conception des CAR et l'identification des biomarqueurs), ainsi que ceux de la thérapie génique et de la thérapie cellulaire. Des résultats enthousiasmants ont été obtenus depuis 2012 sur des patients atteints de leucémies aiguës et chroniques résistantes à tous les autres traitements existants. Ils ont suscité l'intérêt immédiat des grands laboratoires pharmaceutiques.

C. Atouts et verrous du champ des biomarqueurs et thérapies personnalisées

Les progrès de la médecine personnalisée et du développement des biomarqueurs vont se poursuivre. La médecine personnalisée est

un concept qui, progressivement, devient l'un des plus grands enjeux de la médecine de demain, et est l'une des voies les plus prometteuses en cancérologie.

Les atouts nationaux sont l'existence de plateformes performantes (génomique, transcriptomique, immunomonitoring, analyse intégrative), de nombreux laboratoires adossés à des structures hospitalo-universitaires, de l'accès aux cohortes et/ou des biobanques.

Les enjeux portent sur :

- le développement de technologies sensibles, quantitatives capables d'analyser simultanément de nombreux échantillons,

- l'exploitation des nombreuses données générées par les approches « haut débit » et « omiques »,

- les approches innovantes de standardisation et de validation clinique qui reste un processus long et coûteux,

- la gestion et le stockage des données, et les problèmes éthiques (données génétiques par exemple).

Les biomarqueurs sont intégrés dans toutes les étapes de la chaîne de recherche et de développement de l'industrie pharmaceutique. Ils permettront non seulement d'offrir aux patients des thérapeutiques ciblées et à la carte, mais seront également utilisés largement pour le dépistage, la prévention, et toutes les informations prédictives visant à toujours mieux soigner les patients. Remarquons qu'en dépit de l'intérêt croissant, peu de biomarqueurs sont commercialisés, et que leur utilisation soulève des questions importantes, en particulier éthiques.

Il faudra veiller :

- à favoriser l'émergence/la valorisation de projets innovants autour des biomarqueurs depuis les étapes les plus fondamentales aux plus appliquées, en facilitant les coopérations inter/multidisciplinaires et entre les différents acteurs (hospitaliers, chercheurs, ingénieurs, etc.),

- à accélérer la structuration des centres de ressources biologiques et à améliorer leur accès à l'ensemble des acteurs des biomarqueurs,

- enfin, à faciliter l'exploitation des résultats et les coopérations entre secteurs académique et privé pour les démarches de transfert et d'innovation.

Conclusion

Les thèmes exposés dans ce chapitre illustrent la profondeur et l'ampleur des domaines conduisant au médicament, aux vaccins, et aux outils diagnostiques. Faisant partie durant le xx^e siècle des trois nations les plus dynamiques dans le domaine de la pharmacie, la France a les moyens de rattraper le retard accumulé dans les domaines biotechnologiques et de la bioingénierie. Elle se positionne même à la frontière avancée des connaissances et des techniques dans certains aspects de ces disciplines.

En France, la complémentarité des opérateurs de recherche constitue un atout évident pour mener des recherches à l'interface des disciplines biologie-chimie-physique-clinique. Des laboratoires d'excellence qui mènent des recherches autour du développement des nouvelles thérapies et des nanosciences sont internationalement reconnus. Les pôles de compétitivité et les pôles régionaux animent et soutiennent de manière active des réseaux de recherches tournés vers le développement des biomédicaments et des biothérapies. Des efforts de structuration de laboratoires autour des nano-objets pour les bio-médicaments et les thérapies innovantes doivent être poursuivis, pour lever les verrous existants et permettre une meilleure reconnaissance et visibilité internationale. Il est indispensable de mettre en place des approches multi-échelles pour amener ces innovations des laboratoires de

recherches académiques à la bioproduction et à l'utilisation clinique. Enfin, il est indispensable d'accompagner ces évolutions par des réflexions éthiques et sociales pour préparer le public à accepter ces progrès.

Nous préconisons :

– la prise de risque pour soutenir le développement de preuve de concept ou l'amélioration de l'index thérapeutique d'une molécule existante ;

– de développer des approches intégratives alliant diagnostic et thérapie ;

– et de favoriser la structuration des ressources biologiques humaines en menant conjointement recherche amont et recherche translationnelle.

L'enjeu est le maintien de la France dans la compétition internationale dans un secteur à grand potentiel de création d'activité et à fort enjeu sociétal.

Comité national de la recherche scientifique. « Section 28- Pharmacologie, bioingénierie, imagerie, biotechnologie ». *Rapport de conjoncture 2014*, [édition PDF en ligne].
ISBN : 978-2-271-08746-1. Disponible sur : <http://rapports-du-comite-national.cnrs.fr/>