22

THÉRAPEUTIQUE ET MÉDICAMENTS : CONCEPTS ET MOYENS

GENEVIEVE BERGER
Président de la section

CHANTAL DAMAIS
Rapporteur

André Paul Alvinerie
Pierre Ambroise-Thomas
Michel Bourges
Jean Costentin
Patrick Cozzone
Jean-Edouard Gairin
Pierre Gillet
Jean-Paul Giroud
Francis Grimbert
Jean-Marc Kamenka
Bernard Kerdelhue
Jacques Laval
Jean-Claude Mani
Gilles Riveau
Jean Sassard
Donny Strosberg
Charles Suaudeau
Frédéric Subra

INTRODUCTION

Les domaines de compétence de la section 22 du Comité national de la recherche scientifique concernent les activités de recherche d'unités propres, mixtes ou associées au CNRS dont 34 structures sont localisées en province et 20 en Île-de-France.

De plus, la section 22 suit le travail de nombreux chercheurs impliqués dans des unités dépendant d'autres EPST et notamment de l'INSERM.

Rattachée à deux départements du CNRS – les secteurs Sciences de la Vie (37 structures) et Sciences pour l'Ingénieur (16 structures) –, la section 22 souligne, par le fait, l'importance de la multidisciplinarité, originalité de cet EPST, et présente une position spéciale, au carrefour de disciplines.

Deux grands domaines en forte interaction apparaissent, celui de la pharmacologie et celui de l'ingénierie pour la santé qui s'appliquent tous deux à l'étude des grands systèmes du vivant et de leurs dérèglements.

En outre, et en raison de cette interdisciplinarité, la section s'individualise par des recherches "intégratives", aussi bien dans le domaine de la pharmacologie que dans celui de l'ingénierie de la santé.

Basés sur une recherche fondamentale du plus haut niveau, les travaux de la section 22 s'articulent dans un souci de compréhension et d'analyse de diverses pathologies et nécessitent l'étude de modèles tant *in vivo* qu'*in vitro*, avec la mise au point de nouvelles voies diagnostiques et thérapeutiques en se basant sur des disciplines bien établies, mais évolutives et bien maîtrisées (histologie, physiologie...), ainsi que sur l'utilisation des nouvelles techniques émergentes grâce aux avancées techniques et technologiques récentes.

Les approches de la section 22 sont appréhendées en concertation avec la recherche clinique, l'Université, les autres départements du CNRS en dehors de nos liens génériques (SDV et SPI), notamment celui de la chimie, et d'autres établissements dont l'INSERM, le CEA et l'INRA.

1 - PHARMACOLOGIE

Vaste champ de recherche qui demeure une priorité, nécessité absolue dans l'approche théorique et pratique de la conception d'un médicament, l'approche pharmacologique vise absolument tous les domaines de la biologie, tant de la toxicologie, du système cardio-vasculaire, du système nerveux central, de l'endocrinologie, que de l'inflammation, de l'immunologie et de l'appareil locomoteur.

L'étude des médicaments, restée empirique pendant longtemps, a bénéficié ces dernières années du développement de techniques et méthodes, notamment en immunologie, biologie moléculaire et en génétique, qui a ouvert des horizons nouveaux en contribuant à une meilleure connaissance des mécanismes d'action des molécules actives et à l'identification des cibles de ces molécules.

De plus, la connaissance de plus en plus approfondie de la génétique et le clonage récent du génome humain vont ouvrir un champ important de nouvelles investigations quand il y aura reconnaissance d'association gène-pathologie (un seul gène reconnu à ce jour dans un domaine très important, la maladie d'Alzheimer).

La pharmacologie peut être appréciée au niveau moléculaire, cellulaire, tissulaire, au niveau d'un organe, mais surtout au niveau d'un organisme dans *son ensemble* de manière intégrée (physiologie et physiopathologie). Et cette forme intégrative de la science du médicament ("du gène à la fonction") est une notion non seulement très importante, mais une des approches originales autorisées qui doit être prioritaire dans notre section.

1. 1 BIOLOGIE STRUCTURALE

La pharmacologie a intégré au cours des dernières décennies les concepts de la biologie cellulaire, puis de la biologie moléculaire. Elle intègre aujourd'hui ceux de la biologie structurale, basés sur la connaissance intime de la cible ainsi que du complexe enzyme-substrat, par exemple, des protéines qui reconnaissent l'ADN normal ou modifié que devra atteindre le médicament. La diffraction des rayons X, la RMN, auxquelles il convient d'ajouter la spectrométrie de masse, sont des outils (techniques) majeurs et complémentaires de la biologie structurale. La connaissance de la structure de la cible devrait permettre le développement d'approches plus rationnelles pour générer des pharmacophores, têtes de séries de nouvelles familles chimiques.

L'utilisation des peptides et pseudo-peptides mimétiques pour une caractérisation intime des interactions biospécifiques, jointe à la technologie des biocapteurs, est actuellement en plein développement non seulement dans le domaine de la biologie structurale et des récepteurs, mais aussi, de façon plus focalisée, dans l'immunothérapie et les vaccins synthétiques.

1. 2 L'ÉTUDE DES RÉCEPTEURS, CANAUX ET TRANSPORTEURS MEMBRANAIRES, RELATIONS CELLULES-ENVIRONNEMENT MATRICIEL

Récepteurs

Les récepteurs sont, avec les enzymes, les principales cibles des médicaments. La détermination de leur structure tridimensionnelle est une étape cruciale dans l'étude et la compréhension de la fonction de ces protéines. En effet, l'étude des relations structure-fonction des protéines largement appliquée aux récepteurs, la connaissance précise de la position de chaque atome permettent non seulement de faciliter la détermination des mécanismes d'action, mais aussi d'identifier les sites potentiels d'interaction avec le ligand, que celui-ci ait une fonction agoniste ou antagoniste. En ce sens, la détermination de la structure de complexes apparaît naturellement comme un atout fondamental. Pour atteindre ce but, des efforts tout particuliers devraient être fait pour mettre au point des méthodes performantes de production et de purification des protéines (d'origine membranaire en particulier) ainsi que de leur cristallogénèse.

Pendant longtemps, la pharmacologie a opéré uniquement dans la recherche de cibles biologiques, les récepteurs notamment, mais grâce aux techniques de clonage et d'expression de protéines parfaitement identifiées, avec le développement de techniques comme celles des animaux transgéniques, des cellules transfectées..., la démarche inverse, de déduction (à partir de l'expression de gènes), de recherche de nouveaux composés chimiques susceptibles d'agir sur ces protéines (ligands à activités agonistes et/ou antagonistes) commence à être suivie et doit être encouragée.

De même, l'étude des récepteurs délivrant un message négatif qui permet ainsi de bloquer l'activation cellulaire représente une nouvelle approche de ce champ et permet d'envisager de nouveaux types de médicaments.

Canaux

L'analyse moléculaire des canaux ioniques a commencé il y a plus de vingt ans. Les cinq ou six dernières années ont amené une explosion de découvertes permettant de considérer aujourd'hui ce champ d'activité comme un domaine de recherche à part entière au même titre que l'enzymologie.

Notons, parmi toutes les approches, l'exploration de nouvelles structures de canaux avec des propriétés électrogènes originales, la localisation et les propriétés d'ontogenèse de ces canaux, l'étude de leur rôle dans une variété de pathologies, et la recherche tous azimuts d'agents pharmacologiques, avec la création de souris knock-out. De plus, soulignons qu'à l'heure actuelle l'analyse en plein développement est celle des propriétés des canaux ioniques hors des tissus excitables (cerveau, cœur, muscle, muscle lisse), dans le système immunitaire et les cellules épithéliales. Parce que les canaux ioniques sont clairement impliqués (par mutations, par défauts de régulation) dans une variété de pathologies (épilepsie, ataxie, surdité, arythmies cardiaques, mort neuronale et cardiaque suivant une ischémie, hypertension, diabète, mucoviscidose, pathologies neuromusculaires et intestinales...), des investissements majeurs ont été faits dans ce domaine à l'étranger, particulièrement aux États-Unis ou en Allemagne, où un nombre considérable d'équipes ont été créées. L'industrie pharmaceutique principalement étrangère (Merck, Pfizer, Hoechst, Bristol-Myers, Squibb, Upjohn, ...) s'est aussi mobilisée de façon très importante.

En dehors de quelques grandes unités CNRS prestigieuses, en France existe un trop petit nombre d'équipes qui, le plus souvent, sont venues à ce domaine *via* les incitations financières et scientifiques de l'AFM et de l'AFLM (mucoviscidose) avec un niveau total d'activité qui reste très inférieur au niveau américain ou allemand.

Transporteurs membranaires

Les mouvements d'ions à travers les membranes plasmiques empruntent en dehors des canaux un autre type de structures, les transpor-

teurs ioniques, que ce soit des pompes énergisées par l'hydrolyse de l'ATP, des symports, des antiports. Certains transporteurs sont des cibles pharmacologiques importantes, par exemple pour les diurétiques. Leur distribution n'est cependant pas restreinte au néphron et ils peuvent contribuer à de nombreux processus : sécrétion, régulation de la contractilité du myocarde et des muscles lisses, fonctionnement de la barrière hématoencéphalique, formation d'œdèmes cellulaires, ... Les outils moléculaires, disponibles depuis peu, indiquent l'existence d'une diversité insoupçonnée de transporteurs qui ouvrent des perspectives pharmacologiques nouvelles.

Considérés au seul niveau neuronal, les transporteurs membranaires physiologiquement impliqués dans la recapture des neuromédiateurs (noradrénaline, sérotonine, dopamine, GABA...) ou dans celle de leur précurseur (choline...) constituent, au-delà de leur fonction, des "cibles dévoyées" qu'utilisent certaines neurotoxines endogènes ou exogènes pour se concentrer dans certaines populations neuronales avant de les détruire. C'est aussi par l'intermédiaire du transporteur neuronal de la dopamine qu'opèrent diverses substances toxicomanogènes (cocaïne, amphétamine, cathinone, ibogaïne, ectasy, anorexigènes...). C'est enfin par inhibition des transporteurs neuronaux de la noradrénaline ou de la sérotonine qu'agissent la plupart des médicaments antidépresseurs actuellement commercialisés. À l'heure où la diversité de leurs fonctions physiologiques, de leurs participations à certaines pathologies et où l'intérêt de leurs manipulations pharmacologiques se précise, alors que nombre d'entre eux sont clonés et que les outils pharmacologiques se diversifient, ils deviennent d'une très grande actualité.

Relation cellules-matrice extracellulaire

Le domaine de l'étude des interactions entre cellules et matrice extracellulaire et le rôle joué par les macromolécules matricielles dans le contrôle des activités cellulaires ont pris une place grandissante, car ces interactions interviennent dans le contrôle de la prolifération cellulaire et de la progression tumorale, l'inflammation et la réparation tissulaire.

La nature des recherches concernant les intégrines reconnues comme des récepteurs à part entière et les systèmes complexes de signalisation intracellulaire auxquels elles sont connectées est en grand développement, car il apparaît que les macromolécules matricielles sont des éléments de contrôle de l'activité cellulaire aussi important que les hormones et les cytokines.

1. 3 COMMUNICATION ET TRANSMISSION

Les cytokines

Les cytokines, ces protéines et glycoprotéines dont l'activité biologique est maintenant bien reconnue dans toutes les disciplines, sont impliquées tant dans le métabolisme normal que dans des dérives pathologiques. L'étude de ces molécules a bénéficié des avancées des techniques de biotechnologie qui sont maintenant disponibles en grande quantité, ce qui permet de définir leur rôle exact dans tous les mécanismes physiopathologiques.

Le passage et l'utilisation des cytokines en clinique humaine a été très rapide, parfois avec des résultats mitigés, évidents dans certains cas qui restent malgré tout confidentiels (immunothérapie adoptive par exemple), ce qui implique la pause remarquée depuis peu au niveau international ainsi que l'arrêt de certaines utilisations (TNFa, IL-1Ra...).

L'absolue nécessité de revenir à des études plus fondamentales autour du thème des cytokines ne fait pas de doute, car il est nécessaire de pouvoir moduler leur action soit en régulant leur production, soit en bloquant leurs récepteurs. L'utilisation de cocktail et non d'une seule cytokine semble à privilégier dans de nombreuses situations.

Les espèces activées de l'oxygène (EAO) et celles dérivées de l'azote dont NO-radiobiologie

Un domaine bien négligé, mais pourtant tout à fait fondamental et particulièrement développé au

plan international, est l'étude de la production de substances radicalaires dérivées de l'oxygène et/ou de l'azote (monoxyde d'azote, anion superoxyde, peroxynitrites...) et des défenses cellulaires développées contre ces espèces activées en même temps très efficaces mais très toxiques. Le déséquilibre entre les mécanismes de protection, la production des EAO et leurs interactions ayant des conséquences graves qui aboutissent à une génotoxicité et à des manifestations pathologiques associées aussi bien aux maladies neurodégénératives – l'athérosclérose, le cancer – qu'à l'inflammation chronique devrait en faire un axe de recherche prioritaire.

Les espèces activées de l'oxygène sont normalement impliquées dans toutes les étapes de la vie cellulaire (différenciation, prolifération, mobilité et mort, que ce soit par apoptose ou nécrose). Par contre, la capacité des EAO et des dérivés du monoxyde d'azote produits en excès d'altérer structurellement l'ADN ou de contrôler l'expression génique tout en promouvant l'angiogenèse, par exemple, en font des carcinogènes en puissance soit directement par modification de l'ADN, soit indirectement par inhibition ou inactivation des enzymes de réparation. La compréhension des conditions maîtrisées de production et d'interaction de ces espèces radicalaires entre elles doit faire partie de nos priorités du fait de son importance dans tous les axes de la chimiothérapie. De plus, l'étude de molécules originales donneuses ou inhibitrices des enzymes impliquées dans la production ou la régulation de toutes ces espèces moléculaires, capables de modifier leur équilibre, est à l'heure actuelle et depuis quelques années un enjeu de taille internationale et la priorité de nombreux groupes de l'industrie pharmaceutique.

1. 4 Stratégies thérapeutiques

Thérapie de signalisation

La compréhension tant au niveau *cellulaire que moléculaire* des mécanismes d'action d'agents parfaitement définis et biologiquement actifs est absolument obligatoire, ce qui recouvre l'utilisation de nombreuses techniques développées récemment, comme l'*électrophysiologie moléculaire*, permettant notamment l'étude des phénomènes associés à l'ouverture et à la fermeture de canaux ioniques, mais également les études des voies de signalisation intracellulaire de transduction du signal *via* notamment les molécules d'adhésion. L'étude et la compréhension de la transcription du signal aboutiront au développement de nouvelles attaques des pathologies grâce à la *thérapie de signalisation*, étudiant plus particulièrement les voies d'activation des différentes kinases, de la guanylate cyclase, de l'acide arachidonique ou encore des NO synthases, sans oublier les facteurs de transduction. Contrairement à certaines inquiétudes sur le fait d'agir sur la production d'agents ubiquitaires impliqués dans les métabolismes vitaux, des inhibiteurs ou des donneurs spécifiques peuvent être développés (exemple des NONOates spécifiques des hépatocytes).

Thérapie génique, somatique et cellulaire

Il convient d'encourager les différents laboratoires de qualité déjà engagés dans la thérapie génique, notamment pour le traitement des maladies génétiques et aussi des situations aiguës (par exemple, resténose) où des succès ont été notés récemment.

La thérapie génique s'entend sous toutes ses formes, non seulement le transfert de gènes mais aussi la modulation de l'expression de gènes par les anti-sens par exemple. De plus, le démarrage de l'étude des associations "gène-fonction" (polymorphismes génétiques) ouvre un très vaste champ d'explorations nouvelles en pharmacologie.

Toute approche de thérapie cellulaire met en jeu trois composantes : un modèle d'étude pathologique pertinent par rapport à l'indication thérapeutique, le transgène thérapeutique, son système de délivrance, appelé "vecteur".

Sans entrer dans le détail des deux premiers points, la France se situe actuellement au plus haut niveau international, peut-être le premier avec les États-Unis, pour l'identification des gènes impliqués

dans les pathologies (travaux du CEPH, du généthon, GIP Génome...). Ceci ne semble pas être le cas pour les modèles animaux des grandes pathologies qui représentent un immense enjeu encore ouvert (modèles transgéniques de la maladie d'Alzheimer, par exemple), aux implications scientifiques, technologiques et industrielles importantes. La recherche dans ce domaine ne semble pas assez développée en France, si ce n'est à l'INRA et dans certains laboratoires pharmaceutiques.

Le domaine des vecteurs de gène représente sans doute aujourd'hui le principal facteur limitant le développement de la thérapeutique génique, comme le reconnaît un récent rapport du National Institute of Health. Les recherches doivent se poursuivre sur les vecteurs viraux et les vecteurs synthétiques.

Dans le domaine des vecteurs viraux, les organismes, et en particulier le CNRS, sont au plus haut niveau pour l'optimisation de l'adénovirus. Par contre, la recherche sur l'utilisation d'autres virus devrait être amplifiée, comme le virus de l'herpès ou Sinbis, les rétrovirus, ou encore des virus permettant l'intégration chromosomique (préférentiellement ciblée) des transgènes thérapeutiques. Les recherches visant à diminuer l'immunogénicité des vecteurs viraux et l'apparition de virus réplicatifs dans les préparations devraient être poursuivies.

Dans le domaine des vecteurs non viraux qui présentent les avantages de la possibilité de vectoriser des cassettes d'expression génétique de grande taille, d'une immunogénicité réduite, et d'une plus grande sécurité et facilité d'utilisation, le principal enjeu est l'amélioration des performances *in vivo* de ces vecteurs. De nombreuses équipes travaillent en France au plus haut niveau sur cette thématique à l'interface chimie-biologie. Les thèmes abordés concernent principalement le ciblage tissulaire et cellulaire des complexes ADN-vecteurs, et le maintien de leurs capacités fonctionnelles *in vivo*.

Immunothérapie

Après les premiers résultats de l'immunothérapie adoptive encore peu reproductibles dans le domaine du cancer, la vaccinothérapie et la chimiothérapie restent à soutenir comme méthodes qui ont déjà apporté des résultats probants dans le traitement du cancer et le développement de nouvelles molécules, comme les dérivés du Taxol. La nécessité d'une interface chimie-biologie de qualité trouve ici toute son évidence.

L'immunothérapie est une spécialité très complexe dont l'approche n'a pas été explorée avec suffisamment de minutie et continue de nécessiter la poursuite de recherche fondamentale et expérimentale. La connaissance de certains domaines, dont celui des cytokines, l'expression de leurs récepteurs spécifiques, signaux de transduction et oncogènes impliqués, sont nécessaires dans le détail. Afin de développer et valider les différentes stratégies d'immunothérapie, il est également nécessaire de disposer de modèles animaux dont la souris SCID est un bon exemple.

Actuellement, une des approches les plus prometteuses reste la thérapie cellulaire utilisant des cellules souches différenciées. De plus, le concept de ces cellules souches différenciées permet de comprendre les résultats thérapeutiques très encourageants obtenus par l'intergroupe français du myélome. Cette étude en cours de publication montre l'obtention d'un taux de rémission complète de 25 % avec un temps de survie doublé en greffant très précocement des malades (âgés de moins de 65 ans) atteints de myélome multiple, au lieu des 4 % de rémission complète en les traitant par chimiothérapie conventionnelle. Ce type de thérapeutique rend impératif le développement de techniques alternatives d'obtention des cellules souches hématopoïétiques à partir du sang périphérique, les ponctions de moelle osseuse ne pouvant être répétées trop souvent. Il est sans doute inutile de souligner ici l'absolue nécessité d'une collaboration étroite des équipes de recherche avec les services cliniques.

Les nouveaux types d'application thérapeutique nécessitent l'étude plus fondamentale de la différenciation maligne cellulaire et des antigènes associés au phénotype malin (antigènes trophoblastiques) ainsi que l'approche immunologique de la caractérisation des antigènes dits de rejet qui permettrait une immunothérapie spécifique de type vaccination : par exemple, les antigènes MAGE-1 et

MART-1 dans le mélanome, de même pour l'hépatite C dont plusieurs sous-types pourraient être impliqués dans la transformation maligne des cellules hépatiques. Les nouvelles approches vaccinales ne sont plus uniquement d'ordre préventif, mais également thérapeutique.

Outre l'important développement de l'outil génique (vaccination plasmidique et micro-organismes recombinants), la section 22 voit se développer l'utilisation de vecteurs synthétiques et l'ingénierie de peptides vaccinaux de nouvelle génération.

2 - INGÉNIERIE POUR LA SANTÉ

Le champ "Ingénierie pour la santé" se définit comme le développement d'outils et de méthodes appliqués à la santé (connaissance, évaluation, prévention, diagnostic, traitement).

On conçoit d'emblée qu'il implique des équipes fortement interdisciplinaires. Seul ce type d'équipe pourra définir le cahier des charges sur le plan scientifique sans perdre de vue la finalité, qui est la santé de l'homme avec les contraintes qui s'y attachent. Il sera par exemple nécessaire de développer des outils non invasifs sur système vivant permettant son observation du microscopique au macroscopique.

Les principales thématiques fortes sont l'imagerie médicale, la biomécanique et les biomatériaux, les ondes et la thérapeutique.

Composante très importante de la section 22, un des axes prioritaires du département Sciences pour l'Ingénieur, l'ingénierie pour la santé intéresse 12 URA, UPRES-A ou UMR et 2 EP au CNRS.

2. 1 IMAGERIE MÉDICALE

De grands champs d'investigation recouvrent ce terme. Ils vont de la conception à l'application dans l'instrumentation médicale plus ou moins automatisée. Cela concerne évidemment la *modélisation*, le *traitement des signaux* (acoustique, ultrasons, ...) et la représentation de la morphologie sous la forme d'une image (échographie, imagerie paramétrique, RMN...). Les recherches en imagerie médicale dans le cadre du CNRS se distinguent de l'utilisation à visée clinique des systèmes d'imagerie et portent sur l'aspect conceptuel et fondamental de la mise au point d'un outil physique pour l'exploration du vivant. Le souci de développer des méthodes "non invasives" pour l'exploration du vivant guide très souvent la démarche intellectuelle et le choix des outils adaptés.

Résonance magnétique

Depuis la mise au point de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) en 1973 et son intégration dans le diagnostic médical courant depuis 1981, les applications biologiques et médicales du phénomène de résonance magnétique nucléaire (RMN) se sont considérablement développées. Les développements sont directement liés à des améliorations méthodologiques (nouvelles séquences d'impulsion…) et technologiques (aimants supra-conducteurs de large diamètre à champ élevé, nouveaux résonateurs, calculateurs ultra rapides…). Il est à présent possible d'obtenir des images du corps humain en quelques secondes, voire en quelques millisecondes. Le clinicien peut disposer d'informations en nombre croissant sur le métabolisme des tissus observés (spectrométrie de résonance magnétique, SRM). La fonction des organes est à présent abordée avec l'IRM fonctionnelle cérébrale (processus cognitifs) et cardiaque.

De nouveaux types d'images apparaissent régulièrement : distribution spatiale de paramètres physico-chimiques, physiologiques ou métaboliques (imagerie de perfusion, imagerie de diffusion, imagerie métabolique). En France, une dizaine d'équipes pluridisciplinaires de taille variable travaillent en collaboration étroite entre scientifiques

et médecins. Ces équipes disposent d'un temps limité d'utilisation des appareils hospitaliers qui sont principalement réservés à la pratique clinique courante. Les applications cliniques de la spectrométrie du muscle dans les myopathies, du cerveau dans l'infection par le VIH, les analyses métaboliques des liquides physiologiques par SRM à haute résolution ont progressé de façon spectaculaire. De même, l'IRM fonctionnelle cérébrale, utilisée dans un but clinique (aide attendue à la décision thérapeutique dans l'exérèse de tumeurs cérébrales) ou dans un but d'exploration des différentes fonctions cérébrales, attire au plan international un nombre croissant d'équipe de chercheurs et de cliniciens.

La recherche dans le développement de nouveaux agents de contraste vise à continuer à étendre les indications de l'IRM. L'utilisation de gaz rares hyperpolarisés (Xénon-129 et Hélium-3) laisse espérer de nouvelles applications intéressantes à la ventilation pulmonaire et à la perfusion tissulaire.

Au plan international, un nombre croissant d'équipes travaille dans le domaine de l'IRM interventionnelle. Aucun projet français n'est actuellement opérationnel. La grande précision des images obtenues et l'accès ouvert des appareils IRM dédiés permettent, par exemple, de contrôler en temps réel une intervention stéréotaxique conduite directement dans l'appareil d'IRM. Cette chirurgie assistée par IRM nécessite également le développement industriel de nombreux équipements amagnétiques périphériques.

Augmenter la précision et la rapidité d'acquisitions des images, banaliser la spectrométrie métabolique conduit à concevoir une instrumentation plus performante : commutation rapide des gradients, nouvelles antennes de détection radio fréquence en réseau, diminution du bruit d'antenne, automatisation de l'enregistrement des spectres en SRM, évaluation des imageurs à champ très élevé, spectromètres à large bande de RF…

Parmi les nouveaux types d'imagerie en émergence, il faut noter l'imagerie radicalaire qui est en train d'apparaître surtout aux États-Unis et en Grande-Bretagne. Efficace *in vitro* avec une sensibilité suffisante (par accumulation de données), ce type d'imagerie réclame une politique volontariste nette pour permettre à la France de garder une position dominante permettant d'arriver rapidement à développer des appareils pour application *in vivo* chez l'homme avec un temps d'exposition raisonnable.

Ultrasons

Les ultrasons ont pris une place de toute première importance dans le domaine de l'imagerie médicale, souvent en complémentarité d'autres techniques d'imagerie telles que le scanner, l'IRM ou la médecine nucléaire. Les avantages des ultrasons sont l'aspect non invasif, le relatif faible coût des systèmes, la possibilité du temps réel qui en font souvent un outil de première intention. Si l'historique des ultrasons a d'abord amené à développer parallèlement deux types d'applications – l'imagerie échographique et la mesure de vitesses par effet Doppler –, les deux techniques sont maintenant étroitement couplées au sein d'appareils uniques. Ce mode d'imagerie est maintenant passé en routine clinique, mais de nombreuses voies de recherche persistent.

Trois voies de recherche émergent : les approches quantitatives, la haute résolution et l'imagerie tridimensionnelle (3D).

• Les approches quantitatives permettent l'extraction d'informations supplémentaires à l'image par le traitement du signal ultrasonore. Les recherches doivent porter sur la représentation sous forme d'image de ces paramètres, mais d'autres voies quantitatives se développent : détermination de volume, concentration... Les travaux récents ont montré la corrélation entre les paramètres acoustiques et les caractéristiques histo-chimiques du milieu.

• L'utilisation de fréquences de plus en plus élevées qui permet d'améliorer la résolution au prix d'une perte de la profondeur de pénétration (des résolutions spatiales de 20 µm peuvent être obtenus *in vivo*) doit être développée en se tournant vers l'échographie endocavitaire.

• L'imagerie ultrasonore 3D est une étape à courte échéance puisque de premiers prototypes existent ; les améliorations doivent porter sur les

capteurs à matrice bidimensionnelle afin d'assurer une bonne focalisation dans toutes les directions.

Il convient également de développer des recherches d'aval et d'amont par rapport à l'imagerie. En aval, mieux étudier l'aspect fondamental des interactions ultrasons-tissu, et, en amont, conforter les recherches sur ultrasons et thérapeutiques (lithotriptie, hyperthermie).

Les niveaux d'exploration

L'évolution des techniques modernes d'exploration de l'homme met en évidence deux caractéristiques essentielles : d'une part la diversité des techniques d'exploration, et de l'autre, la part de plus en plus grande prise par l'informatique dans l'acquisition, la gestion et l'exploitation de ces informations. Les recherches menées dans ce domaine trouvent leurs applications à la fois sur une meilleure compréhension des processus fondamentaux et sur les aspects cliniques.

Les finalités des techniques d'exploration sont multiples :

- certaines ont un caractère morphologique (scanner, IRM, angiographie 2 et 3D),

- d'autres montrent l'organe en fonctionnement (cerveau, cœur...), sous la forme de son activité électrique (EEG, SEEG) ou magnétique (MEG) ou de son métabolisme (SPECT, PET, IRM),

- d'autres encore donnent des résultats quantitatifs corrélés à l'histochimie (ultrasons, IRM, spectroscopie).

Cette diversité constitue une incontestable richesse dans la mesure où toutes ces images et ces signaux sont tout à fait complémentaires. Cela signifie que l'exploitation conjointe de ces informations permet d'aller beaucoup plus loin dans la compréhension de l'organisation morphologique et fonctionnelle du cerveau, chez l'homme notamment. Le champ de recherche qui en découle est extrêmement riche et par nature multidisciplinaire car nécessitant des compétences qui relèvent à la fois du secteur SPI et SDV.

Les aspects fondamentaux de cette recherche posent le problème de la modélisation des formes et de la représentation des connaissances que l'on peut avoir de ces formes. Cette problématique aura des conséquences importantes dans les années à venir sur le choix des stratégies de recherche que pourra adopter la communauté scientifique tant en biologie, qu'en médecine et en informatique appliquée. C'est par exemple le cœur des projets nord-américains "Visible Human" de la "National Library of Medicine" ou "Human Brain Mapping" pour la modélisation, par des algorithmes de traitement d'images, de visualisation, de calibration, le recalage des fonctions biologiques et leurs variabilités normales ou non. L'ampleur de ces projets ainsi que les investissements très lourds nécessaires à l'acquisition des outils d'observation justifient l'effort de recherche actuel pour rationaliser l'utilisation de ces outils en optimisant les conditions d'utilisation et d'exploitation des données recueillies chez des sujets différents afin de mieux comprendre le fonctionnement du cerveau sain et pathologique.

L'activité de recherche sur la modélisation et la représentation des connaissances déborde largement du domaine de l'imagerie cérébrale ou cardiaque pour intéresser l'ensemble du domaine biomédical (identification des formes anormales en cancérologie...).

Cette recherche méthodologique implique des chercheurs en sciences du vivant, en informatique, en physique et en mathématique appliquée, et aura potentiellement des retombées directes dans des domaines annexes comme dans le domaine du *génome* pour l'analyse des séquences d'ADN générées par le projet "Génome humain".

Un effort incitatif particulier doit être fait pour stimuler la vigilance scientifique des chercheurs des domaines concernés et promouvoir leur interaction afin de conduire au mieux ce type de recherche pluridisciplinaire.

2. 2 BIOMÉCANIQUE

La recherche fondamentale dans des domaines de biomécanique, de mécanique des fluides (biorhéologie, hydrodynamique), des interactions ondes-matières hétérogènes trouvent des applications particulièrement importantes et novatrices, notamment dans les recherches sur le cardio-vasculaire et en orthopédie.

• La biomécanique ostéo-articulaire : des recherches se développent *in vivo* grâce aux systèmes d'analyse ostéo-électroniques. Sur le plan numérique, les progrès des moyens de calcul ont permis le développement de modélisation 3D tant en statistique qu'en dynamique. Les équipes les plus avancées se trouvent aux États-Unis, en Allemagne, en Angleterre et en France.

• La biomécanique des chocs (très liée aux constructeurs automobiles et à l'INRETS) : les équipes françaises font autorité dans ce domaine, tant au niveau expérimental qu'en simulation numérique. Les autres équipes importantes se situent en Suède, en Hollande et aux États-Unis.

• La biomécanique tissulaire : les travaux sur le remodelage osseux, mais aussi le début des tentatives en simulation numérique sur le comportement musculaire, sont aujourd'hui en plein essor. Les équipes qui font autorité se situent aux Pays-Bas pour le remodelage, en Angleterre et aux États-Unis pour les muscles.

• La biomécanique du mouvement et la biomécanique du sport : secteur qui se développe autour des laboratoires de physiologie du mouvement, de l'INSEP et des STAPS. En Europe, l'Italie, la Belgique et les Pays-Bas font autorité dans ce domaine.

• La biomécanique et la rhéologie des interactions cellulaires et moléculaires : travaux qui se développent en France depuis ces cinq dernières années. Ce sont les laboratoires d'outre-Atlantique qui font autorité.

• La biomécanique et la rhéologie des systèmes cardio-vasculaires et respiratoires : plusieurs équipes INSERM rivalisent avec les meilleures équipes européennes et américaines.

Ce domaine de recherche est très dynamique, les retentissements au niveau industriel dans le domaine des prothèses, les études de modifications au cours de chocs (automobile...) et au niveau de la santé sont indéniables.

2. 3 BIOMATÉRIAUX

Biomatériaux

Les biomatériaux représentent un enjeu considérable où élaboration et conception mettent en jeu une approche multidisciplinaire tant en physique qu'en chimie, ainsi que des tests *in vitro* et *in vivo*.

Les biomatériaux peuvent être utilisés dans de nombreux cas de physiopathologies, aussi bien dans le domaine cardio-vasculaire que dans toute approche réparatrice, en terme de squelette au sens large (os aussi bien que cartilage).

Par exemple, pour les rhumatismes les plus sévères, la conception, le développement et l'évaluation de *biomatériaux* et de *biopolymères* de plus en plus performants et de mieux en mieux tolérés, offre des perspectives cliniques très intéressantes dans le domaine des traitements locaux (infiltrations, substituts osseux et cartilagineux) et des prothèses articulaires (arthroplasties). Ce type de recherche, qui représente un enjeu depuis la recherche fondamentale jusqu'à une évidente applicabilité, doit être poursuivi et développé au sein de notre section.

Le domaine des biomatériaux sous-tend également une recherche sur le ciblage des molécules actives. La nécessité de développer des molécules efficaces – et donc non dénuées de toxicité – implique de délivrer ces molécules le plus près de leur lieu d'action. Il apparaît important d'améliorer la présentation des molécules actives aux cellules cibles tout en augmentant le temps de demi-vie et limitant ainsi les doses utilisées par de nouveaux procédés galéniques, mais également de promou-

voir les recherches concernant le développement de micro-pompes, le développement de polymères de rétention, des liposomes, du concept de *pro - drogues* avec *vectorisation* immunologiques et/ou enzymatiques. De plus, un grand champ d'application concerne les produits de contraste (notamment les fluorochromes) au sens large utilisables en imagerie et dans les techniques de diagnostique.

Ces domaines sont très explorés à l'étranger, notamment au Japon, en Suisse et aux États-Unis, et insuffisamment en France, que ce soit dans l'industrie pharmaceutique ou les organismes de recherche.

Biomatériaux et chirurgie

Une des originalités de la section 22 au CNRS (seul EPST prenant en compte la chirurgie) concerne les techniques chirurgicales proprement dites avec l'utilisation de techniques de greffes d'organes de substitution (temporaire ou définitive) et de biomatériaux de plus en plus efficaces, ainsi que l'utilisation de l'ingénierie pour la santé, aussi bien pour la partie d'exploration, de diagnostic, d'approche automatique, d'utilisation de robots et de micro-techniques de la chirurgie.

Les biomatériaux comprennent, outre leur conception, optimisation et réalisation conformément au cahier des charges, l'étude de leur fonctionnalité, de leur biocompatibilité et *tout particulièrement* le niveau d'inflammation accompagnant obligatoirement leur utilisation *in vivo*.

L'efficacité de la chirurgie est caractérisée par l'utilisation de modèles de pharmacologie tant *in vitro, ex vivo* qu'*in vivo* sur l'animal après élaboration d'un cahier des charges précis. Les recherches concernant des domaines comme inflammation, cicatrisation et immunologie étant des priorités absolues d'évaluation et de développement de telles techniques.

Mais le développement de l'ingénierie pour la santé ne saurait être oublié, car il a permis à ce champ de faire les progrès les plus considérables dans le domaine médical et permet d'envisager un nouveau type de chirurgie ainsi que l'amélioration de la chirurgie traditionnelle.

2. 4 Bio-ingénierie

Les biocapteurs

Les biocapteurs résultent de l'association intime d'un élément biologique et d'un détecteur spécifique, un transducteur qui convertit le signal physico-chimique en signal électrique proportionnellement à la concentration de l'espèce détectée.

Ce thème est beaucoup plus développé à l'étranger à la fois grâce aux structures (instituts de recherche sur le sujet, équipes multidisciplinaires) et aux moyens.

Il est obligatoire d'évoquer la nécessité de faire évoluer de manière conceptuelle toute instrumentation permettant un travail de recherche de pointe en laboratoire, du développement de caméras de caractéristiques variées, de la cytométrie de flux à la microscopie confocale et de la chimiluminescence.

Les techniques de génie génétique, la biotechnologie, nécessitent l'utilisation et l'amélioration de bioréacteurs pour produire de grandes quantités de molécules clonées qui vont pouvoir être utilisées, après purification, comme nouveaux médicaments, substrats, ou encore permettre des études physiques d'analyse conformationnelle et d'analyse rayons X après cristallisation de la molécule.

Bio-informatique

L'informatique est un outil déjà reconnu obligatoire pour le calcul, le pilotage de nombreux appareils, la robotique et l'automatisation gestuelle. Au-delà de l'informatique en tant qu'outil doivent se développer des recherches de "bio-informatique" conceptuelle, à l'interface des Sciences de la Vie telles que l'ouverture vers l'étude, la modélisation et la représentation du génome.

De même, les techniques de simulation très développées dans l'industrie sont un domaine en émergence pour la santé. Les besoins les mieux définis concernent l'apprentissage des gestes médico-chirurgicaux.

Microtechnologie

Les recherches en microtechnologie vont s'interfacer fortement avec les besoins du vivant. La conception de nouvelles technologies telles que les micromoteurs (quelques centaines de microns) s'intègrent dans des projets aussi bien thérapeutiques que diagnostiques. De nouvelles voies émergent ainsi sur de nouveaux systèmes d'imagerie ultrasonore intracavitaires.

2. 5 ONDES ET THÉRAPEUTIQUE

Les outils physiques se développent vers les actions thérapeutiques : hyperthermie, cryogénie, ... Ils se coupleront dans l'avenir aux méthodes d'investigation et de "chirurgie *a minima*".

3 - PHYSIOPATHOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

Différents aspects physiopathologiques guident actuellement les recherches de la section 22. Ce qu'il convient de souligner est que ces aspects finalisés sous-tendent et génèrent des recherches fondamentales aussi bien dans le domaine de la pharmacologie que dans celui de l'ingénierie pour la santé.

Différentes formes physiopathologiques sont à l'heure actuelle des enjeux importants de santé publique, et une demande sociale prioritaire apparaît tant au niveau national qu'international. Citons notamment des axes où se rattachent à un moment donné les différentes compétences présentes en section 22 :

- les *maladies infectieuses* dont le SIDA, mais également les maladies parasitaires qui touchent une grande partie de la population mondiale, avec la nécessité de développer des vaccins de nouvelle génération,

- les grands axes comme le *cancer*, les maladies *cardio-vasculaires*, les maladies *auto-immunes*, les maladies *génétiques*, les maladies invalidantes à long terme (*rhumatismes*...),

- l'*inflammation* – qu'elle soit chronique ou aiguë – dont les travaux ne sont absolument pas assez soutenus, car si elle apparaît souhaitable momentanément pour la survie des individus, tout dérapage est une menace à une bonne survie et pourtant accompagne systématiquement tout acte chirurgical et/ou l'utilisation de biomatériaux,

- les maladies ayant une composante "environnement", protection contre les risques, qu'ils soient d'origine physique (irradiations, ondes électromagnétiques...) ou chimiques (polluants chimiques exogènes, amiante, intoxications au métaux lourds...),

- les maladies dont l'importance devient préoccupante du fait de l'augmentation de l'espérance de vie des populations des pays développés, comme les maladies neurodégénératives, l'ostéoporose, les maladies rhumatismales et celles du collagène...,

- l'émergence de nouvelles pathologies (certaines hépatites, Creutzfeldt-Jakob du sujet jeune, virus Ebola...),

- l'utilisation grandissante de psychotropes dans notre pays qui pose problème ainsi que la progression de la toxicomanie dont nous ne connaissons que trop mal les conséquences physiopathologiques,

- enfin les composantes auto-immunes de ces diverses pathologies ne sauraient être oubliées.

De nombreuses approches restent marginales au CNRS : la composante physiopathologique en est une qui est pourtant nécessaire, ne serait-ce que pour la connaissance normative ou parce qu'elle est elle-même génératrice d'approches fondamentales.

3. 1 Les maladies cardio-vasculaires

Les maladies cardio-vasculaires représentent un des enjeux de santé publique et économiques majeurs compte tenu de leur fréquence. Beaucoup de travaux ont été consacrés aux différents types cellulaires des vaisseaux et du cœur. Outre ces différentes approches de pharmacologie moléculaire et cellulaire, les modèles animaux ne peuvent être négligés, notamment pour l'étude des maladies génétiques (rats hypertendus...), avec les nouvelles approches de création d'animaux transgéniques, congéniques ou knock-out afin de connaître la localisation et de jouer sur les gènes impliqués dans la régulation de la pression artérielle, notamment les NOS.

L'ingénierie pour la santé développe des méthodes haute résolution (ultrasons) et diagnostiques (imagerie) de plus en plus performantes, des approches fonctionnelles (IRM) ; elle favorise l'essor de biomatériaux utilisables dans les prothèses les plus diverses permettant de répondre aux contraintes les plus variées (cœur artificiel, valves, pompes, vaisseaux...).

3. 2 Appareil locomoteur

Les *maladies articulaires*, inflammatoires et dégénératives arrivent au tout premier rang des *pathologies rhumatismales*. Peu de personnes échappent à l'arthrose au-delà de 50 ans, et la fréquence des rhumatismes inflammatoires affectant également l'adulte plus jeune n'est pas négligeable. Ainsi, les maladies articulaires restent une des principales causes de consultation, de *consommation médicamenteuse* et d'*invalidité.* C'est pourquoi de nombreux pays occidentaux privilégient la recherche en ce domaine.

La recherche de *cibles pharmacologiques* novatrices (cytokines, NO, COX, neuromédiateurs) pour conserver l'intégrité du cartilage permet d'espérer le développement de nouvelles molécules *anti-rhumatismales*, d'action plus ciblée au sein du site inflammatoire, et aux effets secondaires moins fréquents. Le développement des techniques pharmacologiques permet d'ores et déjà de connaître le *devenir* (métabolisme et distribution) de ces molécules dans l'organisme et plus particulièrement dans son site d'action, l'articulation.

L'apport de la *biologie cellulaire et moléculaire* permet d'espérer le choix de marqueurs pertinents utilisables en clinique et permettant d'établir de véritables profils biologiques de dépistage et d'évaluation des différentes maladies du cartilage.

Le développement de l'ingénierie biomécanique (ostéo-articulaire, des chocs, tissulaire, du mouvement et du sport) et de l'imagerie quantitative notamment pour l'ostéoporose (ultrasons, IRM) permet d'envisager une détection précoce et une efficacité accrue des traitements.

3. 3 Les maladies neurodégénératives

Les populations vieillissent, les maladies neurodégénératives se font dès lors plus fréquentes. Un sujet sur quatre est atteint de démence sénile type Alzheimer après 80 ans (durée de vie moyenne des femmes en France, alors que chaque année l'espérance de vie de la population française s'accroît de trois mois). On est complètement démuni face à la sclérose latérale amyotrophique ou à la chorée de Huntington. Les efforts déployés par le CNRS en direction des recherches sur la *neurodégénérescence* et de la *neurotoxicité* doivent se poursuivre et, si possible, s'amplifier.

Les étiologies des grandes maladies neurodégénératives sont en effet encore très conjecturales, cela implique de gros efforts en matière d'élucidation des mécanismes de la *mort neuronale* et surtout des facteurs la déclenchant, qu'il s'agisse d'*apoptose ou de nécrose*. Sauf pour la maladie de Parkinson, il n'existe pas vraiment de modèles expérimentaux permettant d'envisager des stratégies thérapeutiques sur des bases suffisamment sûres.

Lorsque les facteurs déclenchants sont identifiés (VIH, atteintes aiguës), des modélisations sont possibles facilitant l'identification des mécanismes

et permettant d'envisager des stratégies thérapeutiques au niveau expérimental.

La greffe de cellules nerveuses de différents types est tentée dans plusieurs laboratoires, approche aidée par la connaissance de plus en plus performante des cultures cellulaires (techniques, cytokines...) et de la biologie cellulaire.

L'imagerie médicale dans le domaine du système nerveux central connaît un développement marqué, tant en terme de diagnostic que d'approche fonctionnelle.

3. 4 Les pathologies neuro-psychiatriques et les toxicomanies

Il n'est pas besoin de porter loin son regard pour contempler l'ampleur des troubles psychiatriques (démences, anxiété, dépression, psychoses, comportements toxicomaniaques...). Si la mesure des démences paraît avoir été bien prise, et au-delà, celle d'autres maladies neurodégénératives (à la mesure des courants porteurs des médias), dépressions, anxiété, schizophrénie, psychoses maniaco-dépressives, semblent largement relativisées, tout comme la douleur et les moyens de la combattre. Divers chercheurs, au sein soit d'unités CNRS, soit de l'INSERM, sont engagés dans des études sur ces thèmes qui valent d'être affichés.

La physiopathologie de ces troubles ou affections, l'analyse des cibles biologiques pertinentes, la sélection d'agents prototypes pour les affecter, la mise au point de modèles expérimentaux animaux, le développement de nouvelles stratégies opérationnelles doivent figurer comme des préoccupations à la mesure de l'importance de problèmes constatés.

Les revendications sur la *maîtrise de la douleur* sont d'autant plus légitimes que la stratégie des substances de type opioïde culmine toujours avec la morphine elle-même. De nouvelles pistes doivent être ouvertes pour rompre cette stagnation.

Les toxicomanies sont un des problèmes majeurs de société et de santé publique :

- 180 000 morts par an reliées au tabac,
- plus d'un million d'individus intempérants à l'alcool,
- peut-être un potache sur quatre ayant fait "l'expérience" du haschich,
- 100 à 150 000 utilisateurs d'héroïne,
- l'avènement du crack qui fait redouter, avec l'ectasy, un envahissement par amphétaminiques et cocaïniques.

Dans la section 22, trois groupes au moins sont engagés de façon notoire dans cette problématique, avec des approches différentes allant de la biologie moléculaire au comportement en passant par la neurochimie.

3. 5 Le cancer

Le domaine du cancer permet d'appréhender, outre le problème de la maladie au sens strict, les mécanismes intimes de la vie cellulaire, réparation de l'ADN, prolifération, différenciation et mort programmée. Ce secteur reste très important tant au niveau de la demande sociale que de la compréhension de la normalité. Après l'utilisation des outils de la génétique et de la biologie moléculaire, la nécessité du développement de la biologie cellulaire apparaît urgente. De plus, l'approche thérapeutique doit être amplifiée, peut-être avec de nouvelles équipes pluridisciplinaires qui aborderaient différemment le problème de l'immunothérapie adoptive ou de la chimiothérapie qui, à l'heure actuelle, ne semblent plus progresser (en dehors des taxoïdes et des inhibiteurs de topoisomérase I et II).

Établir les bases moléculaires de l'action des radiations ionisantes, des drogues anticancéreuses et, en particulier, des enzymes impliquées dans la réparation de l'ADN endommagé par les drogues alkylantes ou générant des espèces activées de l'oxygène, ainsi que les topoisomérases qui sont les cibles de certains médicaments anticancéreux.

La pharmacologie des agents antitumoraux impose à l'heure actuelle l'analyse biochimique et génétique de la résistance cellulaire à ces agents.

La recherche dans le domaine des éléments génétiques suppresseurs capables d'induire la résistance aux ellipticines et autres inhibiteurs de topoisomérase II, ainsi que la recherche de gènes dont l'expression est nécessaire au phénotype de résistance, sont à privilégier, de même que l'analyse biochimique des cofacteurs cellulaires modulant la toxicité de ces agents antitumoraux et/ou agissant à divers niveaux cellulaires dont les gènes, oncogènes et anti-oncogènes.

Les processus d'altération du génome et les mécanismes de réparation des lésions induites sur l'ADN nécessitent l'analyse des problèmes de conformation de l'ADN, les interactions ADN-protéines (facteurs de transcription, topoisomérases et ADN-drogues) ainsi que les agents dérivés actifs de l'oxygène à l'aide de techniques complémentaires : RMN, microscopie électronique, modélisation, ...

3. 6 Les maladies infectieuses

Les maladies infectieuses restent encore à l'heure actuelle un grand sujet de préoccupation du fait de l'augmentation des infections nosocomiales (épidémies dans certains hôpitaux français), la résistance des agents infectieux à un spectre de plus en plus large d'antibiotiques et à la multiplication des infections dites "opportunistes" se développant chez des personnes en immunodépression acquise ou accidentelle.

Les infections opportunistes posent, en dehors de leur importance médicale considérable, des problèmes fondamentaux en terme de rapports saprophytisme-parasitisme, variations inter- et intra-spécifiques de pathogénicité, physiopathologie des maladies transmissibles. Ce dernier domaine a été inexplicablement négligé jusqu'ici, alors qu'il devrait être la base de toute recherche thérapeutique et prophylactique, en particulier vaccinale.

Une approche interdisciplinaire, microbiologique au sens large du terme, qui ne sera plus limitée par les frontières entre les spécialités traditionnelles (bactériologie, parasitologie-mycologie, virologie) permettra enfin une appréhension globale de problèmes généraux.

Ceci concerne tout particulièrement les interactions entre germes co-infectants (virus-bactéries, virus-parasites, virus micromycètes...). Ces co-infections sont l'expression de la réalité biologique, puisque les mono-infestations strictes n'existent que dans les modèles expérimentaux, parfaitement artificiels à cet égard. Or, force est de constater que, jusqu'ici, ce problème n'a jamais été abordé, au moins en ce qui concerne les interactions directes entre germes co-infectants, sans action indirecte *via* l'hôte, comme cela se produit par exemple avec le couple VIH-toxoplasme où on n'a étudié que l'action du VIH sur l'hôte (immunodépression) et, indirectement, sur le toxoplasme.

3. 7 Exemples d'axes fédérateurs

Caractérisées par une approche à la fois fondamentale et intégrative, les recherches de la section 22 peuvent s'articuler autour d'axes fédérateurs dont l'inflammation et le vieillissement ne représentent que deux exemples.

L'inflammation

Le domaine de l'inflammation est central pour la recherche en matière de pharmacologie (arthrite rhumatoïde, asthme, choc septique, inflammation, associée aux neurodégénérescences, pathologies du colon...). Le TNF, l'IL-1 et un certain nombre d'autres cytokines jouent un rôle central dans l'inflammation, mais les lumières de l'actualité semblent devoir mettre en scène, dans ce processus complexe, de nouveaux acteurs dont les phospholipases A2 sécrétées (sPLA2).

Ces sPLA2 d'un poids moléculaire de 12 à 14 kDa existent aussi bien chez les mammifères que dans les venins dans lesquels elles peuvent avoir une multitude d'effets : neurotoxicité ou myotoxicité, cardiotoxicité, effet pro- ou anticoagulant, formation d'œdème... La sPLA2 de mammifère qui, jusqu'ici, a retenu le plus d'attention est la sPLA2 libérée justement au cours de l'inflammation. Elle est produite en grande quantité dans le psoriasis, l'arthrite rhumatoïde, les pathologies du colon, les chocs septiques... mais la sPLA2 pancréatique a, elle

aussi, des fonctions multiples : stimulation de la prolifération cellulaire, constriction du parenchyme pulmonaire...

La découverte au moyen de “sPLA2 de venins” de plusieurs familles de récepteurs pour ces enzymes, le clonage de l’un d’entre eux et la démonstration qu’il fixe les sPLA2 de mammifères et en particulier la sPLA2 inflammatoire, ouvre la voie à la “consécration” de ces sPLA2 comme une famille de nouvelles hormones ou de nouvelles cytokines.

L’étude du vieillissement

La durée de vie de tout organisme est génétiquement programmée mais les gènes impliqués sont encore inconnus. En relation avec le vieillissement normal, des pathologies spécifiques apparaissent en raison de l’évolution de nos sociétés pour lesquelles l’espérance de vie progresse. Concernant ces nombreuses pathologies dont certaines sont majeures telles les maladies neurodégénératives ou les cancers, les efforts devront s’orienter non pas seulement vers la physiopathologie de ces affections, mais vers un soutien de la recherche dans le domaine du diagnostic, si possible le plus précoce, et la mise au point de modèles cellulaires ou animaux. Par ailleurs, sans soutenir particulièrement les recherches liées au traitement du vieillissement, l’étude des mécanismes moléculaires et cellulaires qui sont impliqués dans le vieillissement devrait être amplifiée et appliquée dans des modèles humains car elles ont été étudiées sur des cellules (défaut de réparation de l’ADN, délétions de l’ADN mitochondrial, contrôle de la division cellulaire) des tissus et des organismes tels la drosophile et les champignons. Par ailleurs, l’étude moléculaire et cellulaire de prélèvements provenant de maladies génétiques doit être poursuivie. Ces maladies concernent des défauts de réparation de l’ADN (*Ataxia teleangiectasia*, anémie de Fanconi, *Xeroderma pigmentosum*, syndrome de Cokayne) ou des phénotypes dont les produits des gènes responsables sont suspectés (syndrome de Down conduisant à une hyperactivité de SOD) ou inconnus (Progéria...). En outre, un effort devrait être dévolu à la construction et l’étude d’espèces transgéniques, en particulier la souris.

Dans l’étude du système nerveux central ou du système cardiaque, au-delà des méthodes conventionnelles d’imagerie morphologique et métabolique (IRM, scanner, ultrasons, rayons X), il convient de se focaliser sur les méthodes *fonctionnelles* permettant le suivi du vieillissement.

L’enjeu est indiscutable tant sur le plan humain que sur le plan financier. L’évolution de nos sociétés donne une importance croissante à la santé, à la qualité de la vie, à son confort. Prévention, diagnostic, thérapeutique substitutive, traitement font partie des grandes préoccupations de demain.