

22

THÉRAPEUTIQUE ET MÉDICAMENTS : CONCEPTS ET MOYENS

Patrick COZZONE
Président

Jacques Bittoun
Jean Costentin
Marie-Christine Ho Ba Tho
Nelly Kieffer
Martine Knibiehler
Florence Larminat
Claire Lugnier
François-Xavier Maquart
Tanguy Maurice
Jacqueline Milhau
Lluis Mir
Didier Morin
Sylviane Muller
Patrick Netter
Hélène Richard-Foy
Gilles Riveau
Jacqueline Roger
Jérôme Steibel
Marie-Suzanne Strzalko
Kenneth Takeda

1 – LES ORIENTATIONS DE LA RECHERCHE FONDAMENTALE EN PHARMACOLOGIE

L'objectif de la pharmacologie consiste à développer des méthodes conduisant à la mise au point de nouveaux médicaments. Atteindre cet objectif implique de trouver des cibles pharmacologiques nouvelles et de les reproduire dans des modèles expérimentaux de complexité croissante allant de la macromolécule purifiée à l'animal entier. La notion de « médicament » est désormais prise dans un sens très large : substances synthétiques ou naturelles, cellules ou organismes qui peuvent être utilisés dans un but thérapeutique. Les médicaments ciblent de façon croissante la cause de la pathologie plutôt que le traitement des symptômes.

En termes de stratégie, la recherche fondamentale en pharmacologie s'ancre dans « l'après-génomique » et intègre les acquis obtenus grâce au séquençage du génome humain. De nouvelles méthodes d'étude sont mises en œuvre et utilisent le développement de la bio-informatique, la modélisation moléculaire à partir de la structure cristallographique et la modélisation *in silico*, la biologie structurale,

l'étude du transcriptome (puces à ADN), la protéomique (spectrométrie de masse). Elles ne doivent cependant pas se substituer aux méthodes classiques de la biochimie, de la biologie cellulaire, de la physiologie et de la pharmacologie qui restent à ce jour les méthodes essentielles à la recherche de nouveaux médicaments. Ces études ne peuvent être dissociées du développement d'outils de diagnostic (identification de marqueurs, mise au point de tests de diagnostic et d'outils de diagnostic non invasifs), qui permettent la caractérisation des pathologies ciblées.

Dans les prochaines années, l'effort portera, au niveau des cellules, tissus et organes, sur la caractérisation du carrefour des voies de signalisation et sur l'analyse des effets induits sur ces voies de signalisation par les substances actives (« interactome »). Par voies de signalisation, on entendra l'ensemble des voies impliquées dans la transduction du signal depuis l'extérieur de la cellule (matrice extracellulaire) jusqu'au noyau, en incluant le cytosquelette. Cela permettra d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques et de mieux comprendre les effets souvent pléiotropes de certains médicaments. Il pourra y avoir ici une connexion avec :

- a) le criblage à haut débit de chimiothèques : chimiothèques patrimoines et nouvelles molécules résultant de la chimie combinatoire, de la chimie des substances naturelles, de la synthèse peptidique ;

- b) l'immunologie utilisant des anticorps comme médicament ou comme outil d'adressage du vecteur de médicament.

La diminution d'effets secondaires d'une molécule active pourra être optimisée en ciblant spécifiquement l'isoforme et même le variant spécifiquement impliqué dans la pathologie. L'imagerie cellulaire moderne est, de façon croissante, un outil indispensable à la mise en œuvre de ces travaux : méthodes de microscopie avancées et méthodes d'imagerie fonctionnelle non invasives faisant appel à de nouveaux développements en physique et informatique (champ interdisciplinaire informatique et imagerie). La génétique moléculaire,

fonctionnelle et la protéomique contribueront à associer pathologies et perturbation de fonction des voies de signalisation. Les défauts moléculaires devront être analysés non seulement à l'échelle de la cellule mais également à l'échelle de l'organisme, dans le contexte du développement de celui-ci et de la différenciation cellulaire. Des études intégrées devront analyser les moyens mis en œuvre par l'organisme pour surmonter la pathologie. Un effort particulier devra être apporté à l'élucidation des mécanismes de maintien et différenciation des cellules souches avec comme débouché le génie cellulaire et tissulaire (par exemple : la création de vaisseaux). L'utilisation de modèles intégrés de pathologies sera développée (par exemple : souris transgéniques).

Pour permettre à un composé de passer du statut de substance active à celui de médicament, il est à présent nécessaire de prendre en compte la stabilité, le ciblage et l'élimination du médicament dans l'organisme et dans la cellule (métabolisme), son mode d'administration (pharmacocinétique) et la sensibilité différente des individus au même médicament. La sensibilité génétique des individus aux substances responsables de dépendance (nicotine, cocaïne, opiacés, etc.) devra être recherchée (par exemple à l'aide de puces à ADN, à protéine) pour déterminer les profils à risque et les moyens d'inhiber le phénomène de dépendance. Le futur de la pharmacologie exige donc aussi le développement d'interfaces avec la génétique (susceptibilités différentes des individus aux médicaments) et la biologie physicochimique (mode d'administration des médicaments, vectorisation des médicaments, formes galéniques).

Les avancées thérapeutiques prévisibles mettent en œuvre :

- a) l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques donnant naissance à de nouveaux médicaments, optimisation de leur spécificité moléculaire et de leurs modes d'administration ;

- b) le génie cellulaire, tissulaire et thérapies utilisant des cellules souches embryonnaires ou autres ;

– c) les immunothérapies ;

– d) la « chirurgie » des gènes (génie génétique) : avec la correction dirigée de gènes, la thérapie génique et l'utilisation de ribozymes, d'ADN antisens, etc.

Ces approches contribueront à répondre à la demande sociétale, en particulier en ce qui concerne le traitement de pathologies telles que le cancer, les maladies cardio-vasculaires, le SIDA, les maladies à prions, les toxicomanies, les dépressions, les maladies neurodégénératives et la douleur.

2 – CONJONCTURE ET INTERDISCIPLINARITÉ

Comme en témoigne son appartenance administrative à 2 départements scientifiques (SDV et SPI) la section 22 est interdisciplinaire par essence. Mais, au-delà des mots, on peut s'interroger sur la véritable nature et la réalité de cette interdisciplinarité.

L'interdisciplinarité est peu efficace quand elle consiste à intégrer un spécialiste isolé d'une discipline dans une équipe développant majoritairement un autre champ thématique. Il n'y a pas création d'une masse critique viable au sein du laboratoire, et l'interdisciplinarité devient alors porteuse d'échec.

Une manifestation opérationnelle et judicieuse de l'interdisciplinarité est la création de structures de réflexion et d'interaction, où les spécialistes de chaque discipline se retrouvent à intervalles réguliers et développent des activités de recherche concertées. Ces Groupes de Recherche (GDR), à la fois souples et polyvalents, doivent être renforcés. Leur création pourrait devenir une véritable priorité pour le CNRS. Il serait souhaitable que de réels moyens humains (y compris en personnel de gestion) et financiers leur soient attribués. On peut imaginer une intégration de chercheurs

et leur évaluation dans des unités fondatrices et animatrices de GDR, par le biais de fléchage de postes. Une mobilité des chercheurs serait possible à terme par échange ou nomination dans un laboratoire différent du laboratoire d'accueil, mais intégré au GDR. Ces GDR thématiques, caractérisés par la flexibilité et la réactivité aux besoins stratégiques de la recherche, doivent être totalement distincts des IFR, devenues de véritables puissances scientifiques (et politiques) locales sous-tendues par la nécessaire mise en commun de moyens lourds et en général liées à un site géographique. La vocation de ces GDR est la mise en réseau de savoir-faire complémentaires à travers les disciplines et les localisations géographiques pour une durée déterminée (entre 4 et 8 ans). Ils pourront inclure des unités reconnues extérieures au CNRS. Les GDR peuvent constituer la base nationale des réseaux européens d'excellence.

Au titre de l'interdisciplinarité et des réseaux, la section 22 propose un effort particulier, interdisciplinaire, et coordonné dans les domaines suivants :

- **La Protéomique appliquée au médicament**, avec des modèles animaux de pathologies sélectionnées, éventuellement créés par transgénèse, les modèles cellulaires correspondants (avec des stades pré et post-différenciés), et l'utilisation de modèles de cellules souches adultes ou embryonnaires, couplés à la modélisation de leur différenciation. Des sites spécialisés de recherche devraient être identifiés et recevoir des moyens particuliers pour coordonner et développer les activités de post-génomique (puces à ADN, profils protéiques différentiels, animaux transgéniques, signalosome, matrisome, nucléosome, protéosome), en vectorisation ou en utilisation des nanotechnologies pour délivrer les médicaments.

- **Les Biomatériaux** : (os, cartilage, peau, organes) pour développer des référentiels biologiques pour les biomatériaux sur des modèles identifiés, avec l'exploration de puces à ADN, des profils protéiques différentiels, des paramètres physicochimiques, de l'imagerie et de la bio-cinématique non destructive, en

intégrant la recherche sur les cellules souches adultes et embryonnaires, et sur le vieillissement physicochimique et biologique.

• **La Différenciation des cellules souches circulantes pour la régénération tissulaire :**

Un intérêt tout particulier est actuellement porté aux cellules souches circulantes et à leur rôle dans la régénération tissulaire. Une des composantes essentielles de ce processus est la différenciation correcte de ces cellules lorsqu'elles sont arrivées sur le site où elles doivent donner naissance à un tissu mature. Cette différenciation implique des phénomènes complexes faisant intervenir l'expression de molécules d'adhésion, la migration des cellules à travers la paroi vasculaire, l'adhésion aux macromolécules de la matrice extracellulaire et la différenciation terminale. Il est probable que les macromolécules matricielles, par certains de leurs modules protéiques, jouent un rôle majeur dans ces phénomènes en interagissant avec des intégrines de la membrane cellulaire. Il existe actuellement très peu de données expérimentales dans ce domaine. Il serait donc justifié d'explorer l'ensemble des mécanismes impliqués pour mieux caractériser les interactions moléculaires mises en jeu. Les données qui seront obtenues sont susceptibles d'applications thérapeutiques particulièrement prometteuses.

• **L'Imagerie :** L'évolution extrêmement rapide des méthodes d'imagerie médicale au cours des deux dernières décennies a des répercussions importantes :

– a) en biologie humaine et en médecine, où l'imagerie médicale constitue le moyen le plus efficace de mesurer, de manière localisée dans le corps humain, plusieurs dizaines de paramètres avec une innocuité totale ;

– b) dans toutes les recherches nécessitant une expérimentation animale, où les méthodes issues de l'imagerie humaine permettent des études *in vivo* et un suivi longitudinal tout en diminuant le nombre d'animaux sacrifiés pour les besoins de la recherche.

3 – LES ORIENTATIONS DE LA RECHERCHE EN IMAGERIE

Dans plusieurs disciplines, les chercheurs sont déjà conscients de l'importance que prennent les outils de l'imagerie autrefois réservés au diagnostic médical mais désormais indispensables dans l'étude du cerveau et bientôt de la physiologie cardiaque et vasculaire. Il est difficilement imaginable de mettre au point de nouvelles méthodes de thérapie génique sans avoir les moyens, par l'imagerie, de suivre leurs effets longitudinalement chez l'animal et par la suite d'assurer un suivi thérapeutique des patients.

• **En imagerie médicale :** les chercheurs exercent une pression considérable pour accéder à ces nouveaux moyens d'exploration, souvent au sein d'hôpitaux déjà saturés par les besoins du diagnostic clinique. Pour prendre en compte ce besoin, le CNRS doit impérativement devenir un acteur essentiel dans les progrès et l'utilisation de l'imagerie médicale à des fins de recherche. Si l'application médicale reste un but essentiel des méthodes d'imagerie atraumatique, elle n'en est plus le seul enjeu et les systèmes d'imagerie médicale sont maintenant considérés aussi comme des outils de recherche en Sciences de la Vie. L'extension au-delà du strict domaine médical, a de plus l'avantage de stimuler la recherche de nouveaux paramètres mesurables en imagerie, dont les médecins n'ont pas un besoin immédiat dans leur pratique diagnostique mais dont les chercheurs, à l'affût de tous paramètres quantifiables des processus du vivant, pourront faire grand usage.

Toutefois, une telle révolution implique que le CNRS et les grands organismes de recherche résolvent le problème de la structuration et du financement des moyens. Sur le plan de la structuration, il est clair qu'un appareil d'imagerie dédié à la recherche doit être utilisé dans des conditions parfaitement contrôlées et reproductibles, selon des protocoles originaux

dédiés à chaque recherche particulière. Il est donc indispensable de créer des plate-formes communes équipées d'appareils d'imagerie performants et entourées de chimistes, biochimistes, physiologistes, physiciens, informaticiens et mathématiciens spécialisés dans le traitement des images, toutes disciplines à même de transformer une image en une matrice de mesures scientifiques localisées. Ces plate-formes devront naturellement être facilement accessibles aux chercheurs des Sciences de la Vie qui ont besoin de ces appareils et de ces méthodes pour leurs recherches.

De plus, le fait de s'étendre au-delà de la médecine n'exclut certainement pas l'objectif médical et des accords devront être trouvés pour que ces plate-formes se trouvent au sein d'hôpitaux, d'une part en raison de la loi sur la protection des personnes se prêtant aux recherches biomédicales, et d'autre part, pour que le transfert du plus grand nombre de méthodes développées puisse se faire aussi rapidement et efficacement que possible vers des applications médicales, chaque fois que cela pourra être utile. Au-delà des coûts d'équipement que certains appels d'offre nationaux et les contributions des collectivités locales permettent de couvrir, c'est le coût en fonctionnement et en personnel de ces plate-formes qu'il est nécessaire et urgent d'assurer, ce que refusent généralement les organismes et associations de financement de la recherche. Le CNRS doit prendre une responsabilité claire dans ce financement, d'autant que le Programme Imagerie Médicale, lancé par le CNRS en 1997, a montré que 11 unités associées au CNRS menaient directement des recherches sur les méthodes de l'imagerie médicale et que 24 unités comportaient de l'imagerie médicale humaine et animale dans leurs thématiques.

• **L'imagerie moléculaire :** L'intérêt de développer des méthodes d'imagerie non destructrices d'objet opaques pour étudier in vivo l'expression des gènes est devenu évident. Les techniques de choix dans ce domaine sont la tomographie par émission de positons (TEP), l'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) et, à un degré moindre, au moins pour le moment, les techniques ultrasonores, optiques

et celles basées sur les rayonnements X et gamma. Par exemple, au-delà de la visualisation in vivo de la présence d'une protéine d'intérêt, l'IRM à haute résolution constitue la méthode de choix pour évaluer les modifications induites sur l'animal modèle en réponse à une modification génétique provoquée, de manière conditionnelle ou non, (animal transgénique). Non seulement la technique conduit à l'obtention d'images anatomiques précises du petit animal, mais elle autorise une exploration de la fonction (avec ou sans agents de contrastes) en raison des nombreux paramètres accessibles à la mesure (perfusion, diffusion, transfert d'aimantation, etc.). L'objectif principal de ce domaine de recherche est de réaliser une imagerie basée sur l'utilisation d'espèces moléculaires (ou particulières) – agents de contraste – possédant la propriété de modifier le signal détectable en réponse à une « activation » locale. De manière plus spécifique, on peut citer :

– a) le développement de méthodes d'imagerie anatomique de très haute résolution, associant des aspects fonctionnels (flux, métabolisme) ;

– b) le développement d'une imagerie basée sur le ciblage cellulaire ou tissulaire, incluant la possibilité de détecter l'expression localisée d'un gène d'intérêt ;

– c) la mise au point en partenariat avec l'industrie pharmaceutique de nouveaux agents de contrastes polyfonctionnels ;

– d) l'étude de systèmes biologiques, en collaboration avec des laboratoires de biologie et génétique moléculaires. Les retombées dans le domaine de la thérapie génique sont évidentes.

4 – STRATÉGIE, PARTENARIAT, VALORISATION ET ESPACE EUROPÉEN

- La notion de partenariat appartient à la vie quotidienne de la section 22. Elle s'applique à la gestion de chercheurs évoluant dans des Unités INSERM (près de 30 % des effectifs), et à la localisation de plusieurs Unités dans des structures hospitalières. De plus, le lien avec l'Université, notamment des Facultés de médecine, pharmacie et sciences, est extrêmement fort. Ces liens sont requis et enrichis par la nécessité d'avoir recours aux grands équipements pour l'imagerie (homme et animal), ou à des plateaux techniques de grande envergure (protéomique etc.). Enfin, de nombreux chercheurs de la section 22 ont un commerce dense, intellectuel et financier, avec de petits et grands groupes industriels, dans le domaine de la pharmacologie, de la médecine, du développement d'outils en imagerie ou en vectorisation.

Il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement unique de ces partenariats. Il n'en faut sûrement pas, tant les situations et les volumes d'interactions sont différents dans leur nature. Mais il faut se poser la question de la place du chercheur au sein de ce partenariat, à la différence de la place des organismes, pour lesquels toutes les interactions sont globalement codifiées (contrat de plan État-Région, CNRS-Industrie, UMR CNRS-Universités, etc.). Pour le chercheur, et pour le directeur de projet (ou de laboratoire), il existe une véritable difficulté à évoluer au sein de ce partenariat en raison du problème de son évaluation. La vraie attitude de valorisation est pour le moment anti-carrière pour le chercheur, puisque les travaux appliqués et la prise de risques associée ne facilitent pas l'accès aux journaux scientifiques les mieux cotés. L'évaluation actuelle, essentiellement basée sur le référencement de travaux par des sociétés d'édition (publications, citations et facteur d'impact), n'est pas appropriée aux activités de valorisation. La

section 22 insiste donc pour que l'évaluation des chercheurs prenne en compte une véritable évaluation de la « composante partenariat » en utilisant de nouveaux index qui soient disjoints de ceux régissant l'évaluation de l'activité de recherche traditionnelle. L'apport de la créativité, dans des domaines d'interface, portant sur des organismes complexes (ce qui est souvent difficile à publier dans des revues fustigeant le ni-blanc ni-noir) doit être considéré avec beaucoup d'attention. En d'autres termes, à l'heure actuelle, la valorisation bien considérée est contradictoire avec l'intérêt du chercheur, et la réflexion stratégique du CNRS doit amener à remédier à cet état de fait.

- Pour le chercheur de la section 22, le partenariat est à la fois un vécu permanent et une source de complexité, tant les normes administratives sont lourdes (l'expérience de gérer un programme européen dans une UMR est proprement délirante). Il faut absolument qu'une formation appropriée des Délégations Régionales sur ce point soit mise en place, en concertation avec les chercheurs de terrain. Combien de contrat pluri-partenariaux n'ont pas été réalisés, par auto-censure de chercheurs ne voulant pas affronter l'incompréhension de leur délégation ou les luttes locales de pouvoir entre les organismes ? En d'autres termes, si les chercheurs sont évalués, la performance des services administratifs chargés de les assister dans le partenariat doit aussi être évaluée.

Le partenariat signifie aussi l'achat d'équipements semi-lourds, notamment en imagerie médicale associée aux pathologies humaines et à l'exploration de l'animal. Une réflexion judicieuse sur cette situation, où le CNRS doit intervenir en tant que moteur, est urgente dans un contexte où de nombreux autres partenaires sont concernés : hôpitaux, Universités, régions, INSERM, CEA, INRA, etc. Au sein de cette concertation inter-organisme, il est devenu impératif que le CNRS assure le leadership dans le domaine des Sciences du Vivant et de l'Ingénierie pour la Santé.

L'Europe est un partenaire stratégique du CNRS. C'est une évidence, et l'activité communautaire de nombreux chercheurs de la section 22

le reflète. Ceci dit, la réflexion sur l'Europe doit rejoindre la réflexion sur la formation, le développement, et l'évaluation des GDR. Car en fait, un réseau européen efficace est un GDR élargi financé par la communauté européenne. Il faut donc stimuler la formation des GDR français pour qu'ils puissent développer cette activité de réseau, qui sera ensuite étendue et intégrée plus facilement au réseau européen.

5 – STRATÉGIE ET ÉVALUATION

Une partie importante des missions dévolues aux Sections porte sur le recrutement des chercheurs et sur la création des unités. Il est évident qu'une planification, sur le temps d'une mandature, des emplois disponibles au recrutement pour chaque Section permettrait de mettre en œuvre une vraie stratégie scientifique. Par ailleurs, une procédure de présélection des dossiers de chercheurs (comme cela existe pour les ingénieurs) permettrait d'améliorer le fonctionnement des jurys d'admissibilité dans le sens d'une meilleure évaluation des candidats.

Nous avons indiqué précédemment qu'un véritable effort restait à faire pour l'évaluation de la valorisation. Nous introduisons l'idée que des comptes rendus d'experts spécialisés dans la valorisation soient intégrés comme élément de jugement par les Sections.

Il faudrait qu'une attitude enfin cohérente s'applique au recrutement et à l'évaluation des chercheurs CNRS affectés dans des unités non-CNRS. L'évaluation d'un chercheur ne peut être totalement disjointe de celle de l'unité dans laquelle il exerce. Un moyen simple serait l'échange systématisé d'informations entre les Présidents de Sections du Comité National (CNRS) et leurs homologues de l'INSERM, du CEA ou d'autres EPST.

Les prérogatives des Sections devraient couvrir le recrutement et l'évaluation des ITA concernés par les recherches et les Unités relevant de chaque Section, car ces personnels sont essentiels pour le fonctionnement des équipes de recherche, des GDR, des IFR, ou des réseaux transnationaux. De nombreux GDR, IFR, réseaux européens, etc., reposent localement sur des techniciens, assistant-ingénieurs ou ingénieurs. L'évaluation des unités sans celle des personnels ITA affectés aux travaux de recherche de ces unités est un non-sens, connu et reconnu, qu'il serait bon d'intégrer dans une véritable réflexion stratégique sur l'appréciation du potentiel de nos laboratoires.

Il serait utile que des Comités de Suivi interviennent sur le fonctionnement des administrations (centrales et déléguées) dans les périmètres de recoupement avec l'activité des chercheurs (expertise, brevet, valorisation, partenariat, normes ISO, OGM, etc.). Ces Comités de Suivi intégreraient des chercheurs des Sections du Comité National. Cette évaluation par les chercheurs du fonctionnement des services gérant les partenariats (notamment européens), les réseaux et la valorisation, loin d'être surperflue, aurait certainement des retombées dans l'optimisation de l'utilisation des ressources du CNRS pour la recherche et la gestion des partenariats.

Au niveau des sections, mais aussi au niveau de la Direction du CNRS, la possibilité de disposer d'un recensement accessible, transparent et en temps réel, des ressources humaines de l'organisme, apparaît essentielle. Cet état des lieux est loin d'être satisfaisant actuellement, et les outils pour le paramétrer et pour le suivre en temps réel n'existent pas. Il est difficile de définir une véritable proposition stratégique sur des programmes spécifiques, alors que les ressources humaines déjà opérantes sur ces programmes ne sont pas connues. Il en est de même du recensement de domaines de compétences associées.

