

THÉRAPEUTIQUE, MÉDICAMENTS ET BIO-INGÉNIERIE : CONCEPTS ET MOYENS

Président de la section

Pascal SOMMER

Membre de la section

Jacques BITTOUN

Jocelyne BLANC

Nicole DALLA VENEZIA

Chantal DAMAIS

Chantal ETIEVANT

Jean-Michel FRANCONI

Alain GARDIER

Philippe HANTRAYE

Gérard HELARY

Marie-Christine HO BA THO

Claire LUGNIER

François-Xavier MAQUART

Jacqueline MILHAU

Didier MORIN

Sylviane MULLER

Patrick NETTER

Florence NOBLE

Graciela PAVON-DJAVID

Brigitte RENÉ

Jérôme STEIBEL

1 – LE « MÉDICAMENT »

La mise au point d'un médicament nécessite de franchir de nombreuses étapes que l'on peut regrouper en deux grandes activités, la recherche fondamentale et le développement, faisant appel à des compétences différentes et complémentaires.

La définition européenne du médicament est précisée dans la Directive 65/65/CEE du 26 janvier 1965. En France, une transposition de ce texte en Droit national a été effectuée par l'Ordonnance du 23 septembre 1967, modifiée le 31 décembre 1971 et le 10 juillet 1975, et insérée dans l'article L.511 du Code de la Santé Publique. *«On entend par médicament, toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques.»* Les thérapies géniques et cellulaires bien que visant à « restaurer ou corriger une fonction organique » sont régies par des processus de recherche et développement et un cadre juridique particuliers. De par ces spécificités, ces approches étendent la notion de « médicament », pris dans un sens large : substances synthétiques ou naturelles, cellules ou

organismes qui peuvent être utilisés dans un but thérapeutique. La recherche sur le médicament au sens large est parfaitement justifiée dans le périmètre de la section 30, dont l'intitulé est « Thérapeutique, médicaments et bioingénierie : concepts et moyens ».

L'objectif de la pharmacologie consiste à développer des modèles expérimentaux *in vitro* et *in vivo* conduisant à la mise au point et à la validation 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. 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.

Des méthodes intégrées sont mises en œuvre et utilisent le développement de la bioinformatique, 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, puces à protéines). Elles ne se substituent pas cependant aux méthodes de la biochimie, de la biologie cellulaire, de la physiologie et de la pharmacologie qui restent à ce jour des méthodes essentielles à la recherche de nouveaux médicaments. Elles doivent être intimement liées à la connaissance médicale des pathologies.

Le développement d'outils de diagnostic (identification de marqueurs, mise au point de tests de diagnostic et d'outils de diagnostic non invasifs), permettant la caractérisation des pathologies ciblées, est le corollaire indispensable aux développements de médicaments. Ceci nécessite le développement des méthodes d'imagerie, de composés radio-pharmaceutiques et de leur vectorisation, et des marqueurs biomédicaux.

Parmi les grandes disciplines qui interviennent dans l'élaboration d'un médicament, on retrouve celles précédemment citées, en y associant les approches chimiques (ana-

lytique, thérapeutique, chimie des substances naturelles, héli-synthèse chimique), immunologiques, pharmacocinétiques, toxicologiques et galéniques. Certaines de ces disciplines sont très en amont et permettent de définir et caractériser des substances actives, et d'autres sont plus en aval, facilitant le passage du statut de substance active à celui de médicament. Il devient alors indispensable 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) ainsi que la sensibilité différente des individus au même médicament (pharmacogénétique). Toutes avancées dans ces différents domaines ne peuvent qu'être favorables à la recherche et la validation de nouveaux médicaments.

Pour identifier de nouvelles cibles, deux approches peuvent être utilisées :

– la méthode rationnelle, avec l'identification d'une cible biologique et la recherche d'un ligand efficace pour moduler l'activité de ladite cible (la découverte du ligand se fait par une méthode de « pas à pas ») ;

– la méthode sélective, la molécule, plus exactement dans ce cas une banque de type « famille de molécules », étant utilisée pour découvrir la cible qui sera la plus sensible à l'un des composés de la banque. Ici, le ligand est donc recherché dans l'existant de la banque.

Des cibles « têtes de série » doivent être définies. L'optimisation doit se faire en aval en pensant aux aspects de toxicité et de pharmacocinétique qui peuvent très tôt écarter certaines têtes de série, même très efficaces. Une fois le complexe cible – molécules caractérisé, il est alors nécessaire de mettre en évidence son efficacité *in vitro* sur des cultures cellulaires, *in vivo* sur un modèle animal, de déterminer la fenêtre thérapeutique, la voie d'administration, la toxicité à court terme et à long terme, d'étudier les effets sur le comportement, rechercher des effets néfastes, optimiser la molécule, caractériser son métabolisme, sa durée de vie, établir sa formulation galénique pour enfin pouvoir passer à l'homme,

en phases cliniques 1 à 3, et finalement faire la demande d'autorisation de mise sur le marché et en intégrant une évaluation médicale du procédé.

L'identification ou l'optimisation des cibles incluent :

- la pharmacologie cellulaire et moléculaire qui permet souvent (mais pas toujours) de caractériser de nouvelles cibles, potentiellement intéressantes si leur régulation est déficiente en pathologie, et dont la modulation peut rétablir le fonctionnement normal de la cellule ou du tissu ;

- le criblage à haut débit de chimiothèques « patrimoines » ou nouvelles molécules résultant de la chimie combinatoire, de la chimie des substances naturelles, de la synthèse peptidique ;

- l'optimisation du ciblage, donnant naissance à de nouveaux médicaments par amélioration de leur spécificité moléculaire, de leur mode d'administration, de leur efficacité ;

- l'immuno-thérapie utilisant des anticorps comme médicament ou comme outil d'adressage du vecteur médicament (immunociblage) ;

- le génie cellulaire et tissulaire, et les thérapies dérivées utilisant des cellules souches ;

- la « chirurgie génétique », incluant la thérapie génique avec la correction dirigée de gènes et la régulation pré et post-transcriptionnelle par des ribozymes, d'ADN antisens, d'ARN interférant ou de régulateur de l'épissage des ARNm.

- la connaissance intégrée :

- des barrières physiologiques qui normalement protègent un organe cible (incluant la peau) des xénobiotiques, mais peuvent affecter le ciblage du médicament vers la cible spécifique,

- des voies naturelles, par exemple en utilisant des neuropeptides, soit en les encapsulant, soit en inhibant les enzymes impliquées dans leur dégradation,

- des pathologies permettant maintenant de ne plus se limiter aux simples cibles, mais

comme dans le cas des récepteurs de neurotransmetteurs ou neuromodulateurs, d'intégrer dans la notion de cibles des enzymes, des canaux ioniques, des voies de signalisation, des facteurs nucléaires et des protéines partenaires.

La polythérapie représente une voie d'avenir. Elle fait appel à la notion de potentialisation, c'est-à-dire à l'association de molécules différentes agissant sur deux cibles différentes pour traiter une pathologie. Cette approche d'avenir peut augmenter l'efficacité de certains médicaments actuels, en raccourcissant par exemple leur délai d'action, ou encore en diminuant (ou se débarrassant de) ses effets secondaires, néfastes. L'étude des associations de médicaments est donc très importante pour la recherche médicamenteuse.

Les connaissances des variabilités inter-individuelles fait partie des critères qui dorénavant doivent être pris en considération dans le développement d'un nouveau médicament. Le futur de la pharmacologie exige donc aussi le développement d'interfaces avec la génétique (susceptibilités différentes des individus aux médicaments) et la biologie physico-chimique (mode d'administration des médicaments, vectorisation des médicaments, formes galéniques).

De nombreuses maladies doivent bénéficier dans les prochaines années d'avancées thérapeutiques. Ces avancées doivent se situer soit dans la mise au point de nouvelles molécules, soit dans l'amélioration des effets ou de la tolérance de celles déjà existantes.

2 – LA BIO-INGÉNIERIE (BIOMÉCANIQUE, BIOMATÉRIAUX, INGÉNIERIE TISSULAIRE)

Les recherches en Bio-Ingénierie pour la Santé ont pour objectifs de comprendre le

fonctionnement du corps humain à l'échelle des systèmes (squelettique, cardiaque, musculaire, etc.), de l'organe (os, cœur, muscle, etc.), des tissus, des cellules et de la molécule. Ces connaissances aboutissent ensuite au développement d'outils de diagnostic et de soins.

La **biomécanique** se définit par l'étude des forces, contraintes et mouvements mis en œuvre dans le corps humain ou agissant sur lui. La connaissance de ces données a un impact sur le diagnostic et le traitement des pathologies. Les recherches en biomécanique vont consister à comprendre les systèmes (ostéo-articulaire, cardio-vasculaire, etc.) à différentes échelles, à concevoir les prothèses et évaluer leur efficacité à long terme.

Les techniques de modélisation numérique couplées avec l'imagerie non destructive médicale permettent à l'heure actuelle d'acquérir des informations sur les propriétés géométriques et mécaniques personnalisées du patient *in vivo*.

La modélisation complète définissant les lois de comportement des tissus biologiques et leur évolution dans le temps permettent de définir leurs interactions avec les prothèses et les forces générées au niveau statique et dynamique du système étudié. Ces lois restent méconnues et constituent des domaines de recherches d'avenir.

Les **biomatériaux** sont conçus pour être en contact avec le vivant, pour remplacer les tissus ou systèmes déficients (vaisseaux, articulations, etc.). La tenue à long terme des prothèses dépend simultanément de plusieurs paramètres : l'adéquation au patient, l'interaction avec le tissu biologique et les cellules, la conception mécanique (matériaux et géométrie).

À l'échelle microscopique, l'interaction entre les tissus biologiques, les cellules et l'implant restent souvent méconnues. Cette interaction conditionne l'ancrage à court et long terme de la prothèse. Afin d'appréhender ces connaissances, les recherches sur des modèles animaux sont nécessaires (sans refléter nécessairement l'être humain et sa variabilité), com-

plétés des essais cliniques (lesquels nécessitent au minimum dix à vingt années de recul).

À l'échelle macroscopique, l'impact des forces dynamiques *in vivo* sur le remodelage, l'endommagement, le vieillessement des tissus biologiques conditionne aussi la tenue de la prothèse à long terme. Or ces données restent méconnues liées principalement aux manques de développement d'outils de caractérisation quantitative *in vivo* fiables.

L'ingénierie tissulaire a pour but de réparer, régénérer et remplacer des tissus et des organes déficients à partir d'implantation de cellules. Les objectifs vont consister à développer des technologies qui permettent de créer ou synthétiser de nouveaux tissus ou organes. Ces cellules, tissus, organes seront par la suite implantés, ce qui nécessitera une production des cellules à grande échelle.

L'origine des cellules est un facteur déterminant dans la formation, le devenir et la biocompatibilité du tissu néo-construit.

La prédétermination des cellules implantées peut être préalablement envisagée, par exemple par des facteurs de croissance ou un microenvironnement adéquat, ou suite à des manipulations génétiques.

Des dispositifs de régénération in situ peuvent être envisagés à partir de biomatériaux, en contact et compatibles avec le milieu vivant. Il reste cependant aux cellules d'interagir avec le biomatériau et le milieu environnant pour s'organiser, devenir un tissu puis un organe. Ces interactions restent à déchiffrer car les réponses des cellules implantées dans l'environnement *in vivo* restent méconnues.

Les contraintes électro-physico-chimiques in situ vont interagir sur les cellules. Les adaptations cellulaires *in situ* peuvent être différentes (prolifération, différenciation) et doivent être appréhendées.

Les applications cliniques sont considérables pour des suppléances d'organes (os, cartilage, foie, muscle cardiaque, tendons, ligaments, cornée, etc.).

3 – L'IMAGERIE BIOMÉDICALE

La recherche en imagerie médicale s'intéresse à toutes les méthodes qui permettent d'effectuer, de manière non invasive, des mesures physiques localisées dans le corps humain, aboutissant à la formation d'images d'intérêt anatomique, physiologique ou physiopathologique. Ces méthodes ont été appliquées à l'imagerie de modèles animaux, introduisant le concept d'imagerie biomédicale.

L'imagerie biomédicale se définit par des méthodes non invasives, et par l'objectivation de l'étude de l'humain et de ses maladies, ce qui la distingue de l'imagerie biologique : en imagerie biomédicale, l'étude d'un modèle murin n'est pas destinée à approfondir la connaissance physiologique de la souris, mais à étudier des mécanismes physiologiques ou physiopathologiques qui peuvent être transposés à l'humain. L'imagerie biomédicale n'est donc pas une juxtaposition de l'imagerie biologique et de l'imagerie médicale, mais une extension à l'étude de modèles animaux de l'imagerie médicale qui se limite à l'humain.

Les applications de l'imagerie biomédicale définissent des domaines à forte transversalité :

- l'imagerie anatomique ou morphologique utilise les images pour représenter la forme des organes. Le contraste étant basé sur les caractéristiques des tissus représentés, des méthodes quantitatives permettent également de caractériser les tissus visualisés. C'est ainsi que les méthodes d'imagerie médicale permettent non seulement de représenter et de différencier l'os ou le cartilage, mais aussi d'en donner la structure ou la densité ;

- l'imagerie fonctionnelle s'intéresse à l'étude de la fonction des organes, représentant pour l'imagerie morphologique, ce que la physiologie est à l'anatomie ;

- l'imagerie métabolique s'intéresse au fonctionnement des organes mais par ses aspects

biochimiques. Elle utilise tout particulièrement les mesures spectroscopiques localisées ;

- l'imagerie moléculaire dérive de l'imagerie nucléaire à travers le développement de molécules traceuses pour un nombre croissant de modalités ;

- l'imagerie interventionnelle est utilisée pour guider une intervention effectuée avec un minimum d'effraction du corps humain (chirurgie « minimalement invasive »), ou sans aucune effraction lorsque la destruction de tissus pathologiques est également effectuée par un rayonnement (ultrasons focalisés, radiofréquences, etc.) ;

Les méthodes en pratique médicale se situent actuellement dans 4 domaines particuliers de la physique :

- l'imagerie par rayons X qui permet soit d'obtenir des images de projection du corps humain, soit de calculer des images de coupe en tomodynamométrie (TDM) ;

- l'imagerie ultrasonore qui utilise la réflexion des ondes sonores à l'interface de tissus de propriétés mécaniques différentes ;

- l'imagerie nucléaire qui montre la distribution de traceurs radioactifs, qu'ils soient émetteurs gamma pour la tomographie d'émission monophotonique (TEMP) ou β^+ pour la tomographie d'émission de positons (TEP) ;

- la résonance magnétique nucléaire, qui fournit des images des propriétés magnétiques des tissus plongés dans un champ magnétique en imagerie par résonance magnétique (IRM) et qui permet également, comme en chimie, de réaliser des analyses localisées en spectroscopie par résonance magnétique (SRM).

L'imagerie biomédicale inclut également :

- la Magnéto-encéphalographie (MEG), qui permet de localiser précisément dans le cerveau le point de départ ou d'arrivée de stimulations neuronales ;

- l'imagerie optique qui grâce à de nouvelles méthodes de détection et de reconstruction permettent maintenant de localiser les mesures

en profondeur croissante malgré la faible transparence des tissus biologiques.

*La recherche **en** imagerie biomédicale peut se définir comme « voir plus et mieux ».*

*La recherche **par** l'imagerie biomédicale est intrinsèquement liée. L'imagerie médicale est par exemple déjà un outil essentiel dans le développement de médicaments ou dans la caractérisation de tissus (ostéo-articulaires, cardio-vasculaires, cerveau, etc.). Ces recherches « en » et « par » l'imagerie biomédicale se développent en symbiose, dans la mesure où non seulement elles utilisent les nouvelles méthodes, mais bien souvent elles les suscitent. Cette étroite symbiose, permet également de comprendre que la perte du savoir-faire de nos équipes de recherche en ingénierie de l'imagerie médicale aurait des conséquences dans un domaine très vaste des Sciences du Vivant.*

4 - CONCLUSIONS

Les avancées de ces dernières années ouvrent de nouvelles perspectives de recherche et développement dans l'élaboration de médicaments et dans l'analyse non invasive des systèmes biologiques. Pour les acteurs de la recherche en thérapeutique, l'aboutissement de ces recherches doit s'apprécier par des avancées significatives en termes de diagnostic et de proposition thérapeutique.

L'analyse de conjoncture et les propositions identifiées dans ce document doivent faire partager une véritable conviction :

La recherche thérapeutique doit être intégrée, qu'elle s'inscrive dans une stratégie rationnelle ou sélective.

Les études phénoménologiques de la pharmacologie doivent nécessairement s'enrichir d'étude de causalité, entre autres par le biais de la pharmacologie moléculaire.

L'ingénierie tissulaire doit s'inscrire dans une stratégie de contrôle et d'évaluation in situ de l'évolution des cellules et des biomatériaux.

Les outils d'investigation, de sélection et de validation doivent être optimisés par une imagerie biomédicale analytique ou fonctionnelle, performante et adaptée aux tissus/organes ciblés et en tenant compte à terme des singularités individuelles et temporelles.

La procédure thérapeutique finale doit être conceptualisée le plus tôt possible en amont de la chaîne d'investigation.

Si la découverte est souvent individuelle, son transfert vers la thérapeutique est souvent obtenu en partenariat. Si la conception thérapeutique se base souvent sur l'amélioration des connaissances, un transfert optimisé vers l'application nécessite en revanche de définir rapidement la notion d'innovation brevetable. Deux recommandations stratégiques générales découlent de cette analyse :

Aider les chercheurs et équipes s'impliquant réellement dans ces approches à destination thérapeutique à travers le soutien à des programmes de recherche intégrés (personnels, ANR, reprenant par exemple les différents points définis ci-dessus) ou à travers le soutien d'initiatives de recherches interdisciplinaires (GDR, programme européen, ANR).

Définir clairement des procédures et critères d'évaluation adaptés et reconnus pour les chercheurs et équipes s'impliquant réellement dans leur recherche thérapeutique ou applicative, tout au long des étapes nécessaires (innovation-crédation, renforcement de preuve, preuve de concept).

Le 21 mars 2006, avec la participation de Jacques Bittoun, Jocelyne Blanc, Nicole Dalla-Venezia, Chantal Damais, Chantal Étievant, Jean-Michel Franconi, Alain Gardier, Philippe Hantraye, Gérard Helary, Marie-Christine Ho Ba Tho, Claire Lugnier, François-Xavier Maquart, Jacqueline Milhau, Didier Morin, Sylviane Muller, Patrick Netter, Florence Noble, Brigitte René, Jérôme Steibel, Marie Suzanne Strzalko et Pascal Sommer.