

30

THERAPEUTIQUE, PHARMACOLOGIE ET BIO- INGENIERIE

Président
Pascal LAUGIER

Membres de la section
Jean-Marc BARRET
Yvan CANITROT
Chantal DAMAIS
Alain GARDIER
Pierre GILLET
Maxime GUYE
Catherine HEURTEAUX
Ralf JOCKERS
Martine KNIBIEHLER
Anne-Sophie KORGANOW
Tanguy MAURICE
Yves MELY
Sylvain MIRAU
Graciela PAVON-DJAVID
Cécile PERRIO
Pierre PETIT
Sandra PITTAVINO
Patrice RICHARD
Brigitte RENE
Daniel SCHERMAN
Heidy SCHMID-ANTOMARCHI

PREAMBULE

La section 30 « Thérapeutique, pharmacologie et bio-ingénierie » émergeant aux deux instituts INSIS et INSB, est éminemment interdisciplinaire. Elle réunit tous les acteurs qui interviennent à toutes les étapes de la chaîne du développement des produits thérapeutiques et diagnostiques (mathématiciens, physiciens, informaticiens, ingénieurs, chimistes, biologistes, et dans une moindre mesure sciences humaines), qu'il s'agisse de la recherche fondamentale, translationnelle, voire même médicale. Sa richesse est : a) d'offrir aux chercheurs un cadre de communauté de pensée, d'objectifs et d'actions tournés vers l'innovation thérapeutique et le développement des technologies pour la santé et b) de favoriser une dynamique d'échange et de partage entre tous les acteurs, quelle que soit leur communauté d'origine, pour la conception de projets. Pour assurer la meilleure fertilité de ce terreau, la section 30 se doit de veiller par ses avis et recrutements à favoriser la bonne articulation entre les différentes communautés, renforcer les interfaces entre les sciences dures, les sciences pour l'ingénieur, les sciences biologiques et la recherche pré-clinique ou clinique, soutenir la mise en place de grands projets multidisciplinaires et favoriser l'émergence de structures porteuses de cette interdisciplinarité sur des thèmes à fort potentiel d'émergence.

Quatre grands domaines de prédilection de la section 30 sont examinés :

- identification des cibles pharmacologiques ;
- biothérapies et thérapies innovantes ;
- imagerie biomédicale ;
- bio-ingénierie (biomécanique, biomatériaux, ingénierie tissulaire).

D'autres approches (bio-informatique, biophotonique, robotique-suppléance-aide à la personne) ont naturellement leur place dans les thématiques de la section 30. Leur représentation y est encore embryonnaire, de par le nombre limité de laboratoires ou d'équipes reconnues par la section 30, de chercheurs de la section associés à ces thématiques ou d'experts siégeant au sein de la section et représentatifs de ces thématiques. Il serait même approprié de parler de sous représentation, compte tenu du fait que ces thématiques, tout comme les domaines de prédilection historiques de la section 30,

a) sont au cœur de l'interdisciplinarité, entre sciences dures et sciences biomédicales diagnostiques et thérapeutiques;

- b) sont au cœur du dispositif de recherche translationnelle entre Sciences pour l'Ingénieur, Biologie et Médecine ;
- c) nourrissent des problématiques scientifiques et médicales très riches et à fort impact sociétal ;
- d) tout en irriguant un tissu industriel d'entreprises françaises d'innovation (principalement sous forme de «start-up» et de PME).

A l'avenir, la section 30 souhaite s'ouvrir à ces thématiques en favorisant le décloisonnement des domaines de recherche, de façon comparable à ce qui a été réalisé avec succès en imagerie biomédicale par exemple, et en attirant un plus grand nombre de chercheurs, notamment des Sciences pour l'Ingénieur, vers ces disciplines. A titre d'exemple, nous évoquerons en détail le cas de la biophotonique, ses forces et faiblesses, et le cloisonnement persistant entre disciplines, défavorable au développement de grands programmes interdisciplinaires. Forte d'une longue expérience de l'interdisciplinarité, la section 30 reste un environnement scientifique, technologique et médical favorable à l'élosion et à la maturation de projets d'innovation dans ces trois disciplines, particulièrement de projets relevant de la robotique-suppléance-aide à la personne en soutenant la recherche fondamentale et l'innovation par la combinaison de plusieurs technologies telles que : guidage d'instrument sous imagerie, recalage d'image, multimodalités, innovation chirurgicale, capteurs intelligents, robotique, télé-manipulation, chirurgie mini-invasive, dispositifs médicaux implantables....

I – IDENTIFICATION DES CIBLES ET PHARMACOLOGIE (CELLULAIRE, MOLECULAIRE, INTEGRATIVE, COMPORTEMENTALE), EVALUATION DES RISQUES THERAPEUTIQUES

Concernant les orientations de la recherche fondamentale en Pharmacologie, il y a des éléments qu'on peut reprendre dans les Rapports de Conjoncture précédents car ces efforts doivent perdurer:

- En 2004 :

- a) améliorer l'efficacité de l'interdisciplinarité : Ex : Chimie-Biologie ;
- b) améliorer le rôle des Délégations Régionales dans la gestion des programmes européens.

- En 2006 :

Les anticorps monoclonaux thérapeutiques (maladies immunes inflammatoires chroniques, sclérose en plaques, cancers)

En dehors de ces points là, voici quelques réflexions concernant cette partie « Pharmacologie » :

Remarques Préliminaires:

1- Progresser dans le traitement des maladies grâce aux médicaments, c'est à la fois rechercher de nouvelles cibles thérapeutiques, et optimiser l'utilisation

des médicaments existants. On met souvent l'accent sur la première étape, en oubliant que la deuxième peut également être source de progrès thérapeutique. Ainsi, **optimiser l'efficacité des médicaments existants**, cela peut être :

- étudier la synergie de deux médicaments agissant sur deux cibles moléculaires distinctes ;
- étudier des mécanismes de résistance aux traitements (antibiotiques, antidépresseurs, insuline, etc..) ;
- identifier de nouveaux marqueurs et tests (invasifs ou non invasifs) de diagnostic de pathologies ciblées. A l'image du couple (glycémie – médicaments antidiabétiques), co-développer les outils du diagnostic moléculaire (voies de signalisation) d'une pathologie et les médicaments actifs dans cette pathologie.

2 - La recherche de nouveaux médicaments est très coûteuse, notamment parce qu'elle nécessite un très haut niveau technologique. L'objectif étant de traiter plus efficacement des problèmes complexes, il faut donc favoriser la coopération et la réalisation de programmes communs entre les différents acteurs de la recherche qui ont des compétences complémentaires : favoriser les **partenariats public-privé**, donc internationaux, pour la prévention et la lutte contre les maladies émergentes (pandémies) et celles qui sont négligées.

Ce qui manque :

- donner plus de moyens (par des programmes spécifiques par exemple) pour soutenir des collaborations entre la recherche académique et industrielle en amont d'une application (d'un produit) spécifique (autre que le développement de réactifs ou d'outils diagnostics ou des prestations de service) ;
- soutien spécifique ciblé pour des approches pharmacologiques. Pour l'instant, le soutien existe uniquement en relation avec une maladie spécifique. Un soutien spécifique valoriserait clairement la pharmacologie et permettrait de justifier plus facilement des étapes spécifiques vers le développement de médicaments (preuve de concept d'un procédé, d'un nouveau concept, d'un test de criblage, etc.).

Ce qui doit être soutenu :

- tests de criblage en post-génomique (protéomique). Développement de plus de tests de criblage basés sur des interactions protéine-protéine ;
- investir dans une infrastructure nationale permettant de réaliser des tests de criblage en France (génération de brevets en France et pas à l'étranger) ;
- maintenir les disciplines associées : Pharmacocinétique et étude des voies d'administration et du métabolisme des médicaments ; pharmaco-génomique ;
- développer de nouveaux vecteurs viraux pour

véhiculer des gènes (ou des shRNA). Vecteurs vitaux et thérapie génique ; cellules souches et autres traitements innovants : Les vecteurs vitaux ou non vitaux représentent des outils très prometteurs pour la recherche fondamentale et pour la thérapie génique chez l'Homme. C'est ainsi par exemple que les vecteurs lentiviraux dérivés du génome HIV permettent de délivrer et d'intégrer de façon efficace des gènes étrangers dans les cellules de Mammifères. Par rapport aux autres vecteurs vitaux disponibles, ils présentent l'avantage de transférer de larges fragments d'ADN, qui seront intégrés de façon stable dans des cellules en division ou pas, et permettent l'expression à long terme des transgènes.

Les verrous : Cependant, aucun des lentivecteurs disponibles à ce jour ne permet une infection/expression sélective d'un type cellulaire donné en raison d'un fort contrôle de l'expression des transgènes par des promoteurs ubiquitaires. Ainsi, tous les types cellulaires présents dans la région injectée vont exprimer le transgène porté par le vecteur.

L'avenir : Le développement de vecteurs capables de cibler des types cellulaires spécifiques est devenu une priorité absolue, afin de disséquer des systèmes complexes en définissant la fonction d'un gène dans une seule population cellulaire. Exemple en neurosciences fondamentale : les substrats neuronaux et moléculaires spécifiques qui sous-tendent une fonction cérébrale et un phénotype comportemental donnés sont encore inconnus pour de nombreux systèmes de neurotransmission.

Exemple : une région cérébrale comme l'aire tegmentale ventrale (ATV) possède une population cellulaire mixte composée de 70% de neurones dopaminergiques et de 30% de neurones non dopaminergiques, principalement des interneurones GABAergiques. Ces populations cellulaires du système méso-cortico-limbique jouent un rôle important dans les mécanismes d'addiction aux drogues (nicotine, morphine, cocaïne, alcool, etc..) et dans le mécanisme d'action de nombreux antipsychotiques. Plusieurs équipes cherchent à cibler de façon spécifique soit les neurones dopaminergiques, soit les neurones GABAergiques dans le cerveau de l'animal adulte afin de comprendre, par exemple, le rôle de la dopamine libérée lors de l'addiction à la nicotine. Ceci serait possible grâce à une nouvelle stratégie de transfert de gènes combinant un système Cre recombinase du bactériophage P1 qui reconnaît deux sites LoxP du lentivecteur. Ce système est capable d'enlever la séquence d'ADN d'intérêt, et d'activer ainsi l'expression du transgène dans un type cellulaire particulier.

- favoriser les études de la physiopathologie de l'animal « âgé », modèle animal de vieillissement cérébral, etc.... et diagnostic, prévention des maladies chez les sujets âgés et traitements. Ceci est lié bien entendu au nombre croissant de personnes âgées et au développement des maladies neuro-dégénératives résultant du vieillissement de la population ;

- analyser les altérations survenant au cours du développement et ayant des conséquences physiopathologiques chez l'adulte ;

- identifier les réseaux de gènes, les circuits neuronaux en neurophysiologie, puis leurs altérations associées à diverses pathologies. **Séquençage à haut débit de l'ADN du génome humain** : Le séquençage du génome de cohortes de patients et la recherche de mutations peuvent révéler de nouvelles cibles thérapeutiques. Il faut soutenir la bio-informatique (postes au concours ?) pour développer les logiciels nécessaires à l'analyse de grandes quantités de données obtenues ;

- une maladie, une mutation d'un seul gène ? C'est vrai dans certains cas. Exemple : à l'origine du syndrome de Rett, une maladie neuro-dégénérative liée au chromosome X. Un seul gène muté, codant pour la protéine MecP2, mais qui contrôle la synthèse de plusieurs neurotransmetteurs monoaminergiques. Cette mutation expliquerait les anomalies comportementales et neurologiques des jeunes filles atteintes de ce syndrome ;

- mais le plus souvent, pour des pathologies complexes (pathologies familiales et polymorphisme génétique), l'approche génomique est essentielle et est toujours d'actualité : nous n'avons pas encore identifié un groupe de gènes et leurs mutations ou délétions qui seraient impliqués dans l'expression d'un phénotype pathologique particulier. On a cependant appris que l'association « altération d'un gène - une maladie » est le plus souvent réductrice. L'approche génomique est très souvent complétée par une approche protéomique (spectrométrie de masse) ;

- une approche pré-clinique chez le rongeur ou le mammifère (primate non humain) peut être informative pour l'**identification des gènes d'intérêt** : souris génétiquement modifiées (voir ci-dessous) ;

- **développer des modèles animaux des pathologies humaines** (Pharmacologie intégrée) et leur phénotypage;

- les modèles animaux de pathologies humaines sont loin d'être parfaits, mais ils sont indispensables pour explorer par exemple l'impact des gènes sur les maladies. Quelques uns sont proches des pathologies humaines car ils présentent des caractéristiques comportementales, physiques et neurologiques proches de la maladie humaine (exemple : souris «null» MecP2 du syndrome de Rett). D'autres modèles animaux ne miment que partiellement le phénotype pathologique humain (ex de **verrous**: souris «dépressive» ou hyper-anxieuse qui ne peuvent pas mimer exactement une pathologie anxi-dépressive humaine puisque le diagnostic repose pour une bonne part sur un questionnaire soumis au patient). Ces modèles restent cependant très utiles car ils donnent de précieuses informations sur les mécanismes physiopathologiques et favorisent la compréhension de la maladie et donc le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques. Il serait difficile de progresser en thérapeutique sans qu'il y ait de bons modèles animaux des pathologies humaines (Exemple : souris transgéniques porteuses d'un gène codant pour une protéine humaine – souris surexprimant la protéine β amyloïde humaine dans le cerveau, un des modèles animaux de la maladie d'Alzheimer) ;

- générer des lignées de **souris génétiquement**

modifiées, knockout conditionnelles, inductibles, tissus spécifiques. Ces modèles sont intéressants pour étudier les récepteurs métabotropiques (à 7 domaines transmembranaires couplés aux protéines G) car il y a encore quelques failles dans la sélectivité pharmacologique des antagonistes de tel ou tel sous-type de récepteurs de neuropeptides notamment. Cette approche est encore plus intéressante pour étudier les récepteurs ionotropiques (Ex : R-GABA A ; R-NMDA du glutamate ; R nicotinique de l'acétylcholine, etc...) car ils sont composés de 5 sous-unités dont la composition conditionne l'activité dans un tissu biologique ou une région cérébrale donné. L'approche pharmacologique est dans ce cas plus limitée car il faut pouvoir disposer d'une molécule sélective d'une seule sous-unité ayant un rôle prépondérant dans l'activité du pentamère. On cherche donc quelle composition de ces cinq sous-unités, dans quelles régions cérébrales gouvernent quelles fonctions ?

Exemple : varenicline (CHAMPIX®)= agoniste partiel se liant de façon sélective à l'association de sous-unités alpha4-β2 des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine. Son rôle dans la libération de la dopamine dans le striatum ventral, et dans le sevrage tabagique vient d'être mis en évidence.

CAS DE LA PHARMACOLOGIE ANTITUMORALE

Pendant des années les cellules cancéreuses ont été des boîtes noires, la démarche pharmacologique consistant à tester un nombre considérable de molécules sur des cellules tumorales *in vitro*. Les molécules ayant un effet soit en tuant les cellules, soit en arrêtant la prolifération étaient sélectionnées pour des essais sur les animaux puis sur l'homme. Par ce biais les molécules sélectionnées avaient pour cible les molécules en division, c'est-à-dire les cellules cancéreuses, mais également les autres cellules en division par exemple les cellules du sang. Depuis les années 1970 la recherche a permis de mettre en évidence un certain nombre de gènes impliqués dans le cancer tels les proto-oncogènes, les gènes suppresseurs de tumeurs, les récepteurs situés à la surface des cellules, on a mis en évidence la capacité des tumeurs à stimuler la croissance des vaisseaux sanguins les alimentant et on a fortement étudié les mécanismes de réparation du génome.

Au cours des 10 dernières années, les progrès de la recherche biomédicale dans les domaines de la génomique, de l'imagerie, de la protéomique et de la pharmacogénétique ont permis d'élargir le champ thématique de la pharmacologie antitumorale. Il inclut notamment la modélisation moléculaire, cellulaire et tissulaire des tumeurs ; l'étude de l'initiation des tumeurs, de leur progression et de leur récidive ; l'utilisation de biomarqueurs pronostiques et prédictifs ; l'analyse des facteurs de risque et des stratégies préventives ; le développement des thérapies innovantes et personnalisées ; les technologies pour l'imagerie de la tumeur et de son environnement ; le transport des molécules-médicaments (vectorologie).

Ces avancées technologiques ont progressivement

conduit au concept d'une médecine développée au plus près du patient. Il est aujourd'hui concevable d'adapter les traitements aux profils et aux risques de chaque patient afin d'obtenir une médecine personnalisée qui devrait, à terme, révolutionner les approches thérapeutiques.

La mise au point de ces nouveaux traitements innovants reposent sur ce que l'on appelle la **recherche translationnelle** : celle qui, associant chercheurs, médecins et patients, vise à transférer le plus rapidement possible les découvertes des laboratoires au chevet des malades.

Cette recherche translationnelle repose :

- sur la **génomique** : le développement des techniques des «*microarrays*» (biopuces) a permis d'analyser des altérations géniques et les expressions géniques à l'échelle du génome. La puissance de ces méthodologies a permis d'identifier un nombre considérable de nouveaux événements moléculaires associés aux processus de tumorigenèse spécifiques ou non de chaque cancer. Maintenant l'étape suivante est le séquençage intégral du génome pour chaque tumeur. L'étude des altérations génétiques de cellules issues d'une tumeur devrait permettre de définir les meilleures stratégies thérapeutiques en déterminant les marqueurs prédictifs de la réponse à un traitement ;

- sur la **thérapie ciblée** : alors que la chimiothérapie cytotoxique ne visait que la prolifération cellulaire dans son ensemble, la chimiothérapie ciblée vise les mécanismes mêmes de l'oncogenèse. La prescription des molécules ciblées se fait en fonction de la présence ou non de la cible, de son état d'activation et de son rôle primordial ou accessoire dans la genèse de la tumeur considérée. L'existence de ces nouvelles thérapies entraîne une refonte des pratiques de l'oncologie médicale vers une individualisation des prescriptions (médecine personnalisée), fondée sur les paramètres biologiques de la tumeur et de l'individu ;

- sur la **vectorologie** : l'amélioration des soins passe en effet par la maîtrise du dosage, de la durée d'administration et de la vectorisation *in situ* du traitement afin d'acheminer une substance jusqu'à l'intérieur de la cellule spécifique pour l'y injecter, y compris dans une zone difficile à atteindre (cerveau par exemple).

Afin que cette recherche pharmacologique soit de plus en plus efficace il faut continuer à développer la recherche :

- sur le **développement de nouvelles molécules** : élargir et diversifier le spectre d'activité, augmenter la réponse clinique, diminuer les toxicités et les résistances sont toujours des critères pour le développement de nouvelles molécules susceptibles d'augmenter l'arsenal thérapeutique dans chaque classe de médicaments anticancéreux déjà existante. Cette recherche de nouvelles molécules repose sur une approche multidisciplinaire afin d'identifier et de développer de nouveaux agents antitumoraux possédant une action sélective et ciblée. **Sur le plan moléculaire**, il est nécessaire de recueillir des informations fondamentales comme, par exemple, sur les propriétés de reconnaissance des acides nucléiques et de

certaines enzymes liant l'ADN comme les topoisomérasées et plus récemment la télomérase. Ceci afin de développer des molécules ciblant précisément ces mécanismes de reconnaissance. Ces recherches doivent être effectuées au moyen d'études de cristallographie aux RX et de RMN, associées à la modélisation moléculaire. **Au niveau cellulaire**, les travaux doivent permettre d'appréhender la régulation de l'expression des gènes par ces molécules par des analyses pharmaco-génomiques. On peut ainsi sélectionner des composés à activités pro-apoptotiques. **Du point de vue thérapeutique**, cette approche concourt à l'émergence de nouvelles chimiothérapies mieux ciblées, moins nocives et donc potentiellement mieux tolérées par les patients ;

- le développement de nouvelles lignées cellulaires, de modèles plus sophistiqués tels les xénogreffes ainsi que des développements technologiques tels que la culture cellulaire en trois dimensions ;

- le renouvellement des essais cliniques et notamment le développement des essais «précoces» permettant une amélioration de la collaboration et des interactions entre la recherche académique, industrielle et clinique pour une optimisation et une accélération du développement des médicaments.

II - BIOTHERAPIES ET THERAPIES INNOVANTES

II.1 NANO-OBJETS POUR LE BIOMEDICAMENT ET LES THERAPIES INNOVANTES

Les *nanosciences* et *nano-biotechnologies* ont pour objectifs la création, la maîtrise et l'utilisation d'objets de taille avoisinant le nanomètre. Les nanosciences portent sur la connaissance de ces systèmes et les nano-biotechnologies sur leurs utilisations biotechnologiques et médicales. Ces dernières sont très nombreuses. Elles incluent par exemple les capteurs-diagnostic miniaturisés qui peuvent être implantés pour une détection avancée des maladies, des systèmes pour l'assistance aux gestes médicaux et chirurgicaux, des nano-particules recouvertes pouvant améliorer la bioactivité et la biocompatibilité des implants, des nouvelles techniques d'auto-organisation permettant l'émergence de nouvelles générations d'ingénierie des tissus et de matériaux biomimétiques avec, à terme la possibilité de synthétiser des organes de remplacement.

Les nano-objets pour le bio-médicament et les thérapies innovantes peuvent être des liposomes, des nano-particules, des émulsions et des micelles, des dendrimères, ou encore des fullerènes ou nano-tubes de carbone. Sur ces nano-objets peuvent être greffés des protéines, peptides, fragments d'ADN et médicaments, comme par exemple des antibiotiques ou des antitumoraux. Des systèmes sélectifs se développent, ciblés par exemple vers des cellules tumorales pour les traiter par chauffage ou par photothérapie.

La France se situe au meilleur niveau international en ce qui concerne les nanosciences. Au niveau national, les éléments structurants du domaine des Nanosciences et des Nanotechnologies sont :

- 5 pôles régionaux aux compétences complémentaires et des centres de proximité ;
- des C'Nanos : 5 centres de compétences et bientôt 6 en Nanosciences qui ont été créés dans le cadre du Programme National Nanosciences sur la période 2004-2005 en tant que structures d'animation de la communauté (4200 chercheurs répartis dans 185 laboratoires) ;
- des groupements de recherche (GDR) ;
- une « Cellule Nano » créée au CNRS en 2009 avec des représentants de chaque Institut.

II.2 THERAPIES INNOVANTES : THERAPIE GENIQUE ET CELLULAIRE

La preuve du concept clinique des thérapies géniques émerge après plus de dix années d'efforts. Cette discipline, stable ces dernières années, est repartie en forte croissance. En effet, son potentiel clinique et biotechnologique est considérable pour le traitement des maladies incurables: maladies génétiques, maladies métaboliques, maladies cardiovasculaires, oculaires et du système nerveux, cancer, maladies infectieuses, vaccination génétique, etc. Ainsi, plusieurs vaccins génétiques existent déjà en médecine humaine et vétérinaire (immunisation génétique), des déficiences immunitaires sévères ont été guéries, et des cas de cécité ont été améliorés. Un produit de thérapie génique visant à faire repousser les vaisseaux des membres ischémies, démarré avec la participation d'une Unité Mixte CNRS-Industrie, est en phase III de développement chez Sanofi-Aventis.

Les stratégies de thérapie génique reposent souvent sur des concepts très innovants tels que l'angiogenèse, l'anti-angiogenèse, l'utilisation de facteurs de croissance, ou la chirurgie du génome (voir section suivante).

En thérapie cellulaire, la modification ciblée de cellules souches bénéficie des avancées de la thérapie génique, utilisant des vecteurs d'ADN ou d'ARN viraux modifiés recombinants, ou encore non viraux. C'est en particulier le cas pour un secteur à croissance exponentielle : les iPS, ou cellules souches pluripotentes induites par transfert de gène, qui sont obtenues à partir de cellules différenciées telles que les fibroblastes.

On peut considérer que la France représente, avec la côte ouest des Etats-Unis, le leader mondial dans le domaine de la thérapie génique, et plus généralement de l'utilisation biotechnologique des techniques de transfert d'information génétique. La masse de compétences et d'activités existante au CNRS et au sein de l'Alliance AVIESAN regroupant les organismes de recherche dans le domaine du vivant représente un atout de compétitivité unique.

Ceci est obtenu grâce à plusieurs facteurs et composantes:

- excellence académique : présence de laboratoires de classe internationale dans les domaines des vecteurs d'administration de gènes et de la thérapie génique ;
- intense partenariat avec les associations de malades (en particulier l'AFM, Association Française contre les Myopathies, qui organise annuellement le Téléthon) ;
- engagement précoce d'industries dans la thérapie génique (Biomérieux via sa filiale Transgene à Strasbourg, Sanofi-Aventis via sa filiale Centelion, en région parisienne) et création de plusieurs jeunes pousses.

En, particulier, l'administration des séquences génétiques aux cellules peut être favorisée par des vecteurs chimiques (comme par exemple les polymères cationiques ou les lipides cationiques), des techniques physiques telles que l'électroporation, ou la sonoporation ultrasonore, la magnetofection, etc., ou encore des vecteurs viraux recombinants non infectieux tels que les virus associés à l'adénovirus, les lentivirus dérivés de celui d'HIV, les virus de l'herpès, etc. Par ses nombreux laboratoires académiques dédiés, la France est un leader mondial dans ce domaine de « vectorologie ». Plusieurs de ces laboratoires sont coordinateurs de projets du 6ème et 7ème PCRTD. Enfin, le réseau d'excellence Clinigene, coordonné par une équipe française appartenant au CNRS, structure au niveau européen les approches de thérapie géniques et les plateformes associées, en ayant pour vocation de faciliter et d'accélérer le passage à la clinique.

II.3 CHIRURGIE DE L'ARN ET DE L'ADN

L'expression « chirurgie de l'ARN et de l'ADN » recouvre plusieurs stratégies thérapeutiques utilisant l'interférence ARN, le saut d'exon, et la réparation des gènes.

L'interférence ARN repose sur l'introduction dans les cellules de petits ARN double-brins, qui conduit à l'inhibition spécifique et très puissante de l'expression d'un gène donné. C'est un outil puissant permettant de déterminer la fonction des gènes par analyse au niveau cellulaire de l'impact de leur extinction. En outre, l'interférence ARN présente un fort potentiel thérapeutique pour toutes les pathologies où l'extinction de gènes a un effet bénéfique (cancers, pathologies virales, maladies génétiques). Enfin, la génération de banques d'ARN interférents couvrant l'intégralité du génome humain permet de faire du criblage à haut débit. L'objectif de telles études peut être soit l'analyse fonctionnelle des gènes (génomique fonctionnelle), soit de rechercher de nouvelles cibles pour des médicaments.

Enfin, la machinerie de l'interférence ARN est présente dans toutes les cellules mammifères et sert à réguler l'expression de notre génome. Les effecteurs naturels sont des petits ARN appelés micro-ARN ou miRNA.

Ces connaissances ont ouvert un nouveau et important champ de recherche sur les petits ARN non-codants. En France, la mise en place de plate-forme proposant des criblages à haut débit a été soutenue par les institutions de recherche. Si la recherche fondamentale sur les miRNA est bien représentée, la recherche appliquée destinée au développement de médicaments à base d'ARN interférents semble moins dynamique, en dépit de son fort potentiel.

Le saut d'exon. La chirurgie de l'ARN utilisant la machinerie d'épissage et conduisant au saut d'exon représente une autre approche prometteuse, dont on a démontré sur petit animal la faisabilité pour traiter la dystrophie musculaire de Duchenne. Cette maladie génétique des muscles est incurable. C'est la plus répandue des maladies génétiques, qui fait l'objet de l'attention particulière de l'AFM. En France, une approche faisant appel à un virus pour réaliser le saut d'exon a été développée.

D'autres pistes thérapeutiques basées sur la « chirurgie de l'ARN » sont également développées actuellement, en particulier le trans-épissage, ou encore la trans-lecture de codons stop par de petites molécules.

La réparation génique. Une stratégie alternative de thérapie génique consiste à « réparer » un gène muté. Différentes approches ont été développées dans ce but, comme par exemple l'utilisation de fragments d'ADN correcteurs, d'oligonucléotides synthétique, ou encore des virus adéno-associés. La limite de cette approche réside dans sa faible efficacité (généralement <1%). Cependant, ce domaine de recherche a connu récemment un nouvel essor grâce au développement des ménanucléases (société Cellectis, France), et de « doigts de zinc » conjugués à une endonucléase (société Sangamo, USA). Ces 2 approches permettent de réaliser une cassure double brin dans le gène muté cible, ce qui permet d'améliorer de manière très significative l'efficacité de réparation, utilisant un processus cellulaire appelé « recombinaison homologue ». Bien que, pour des études fondamentales, pour la création de lignées cellulaires productrices de protéines, ou encore pour la création de nouveaux modèles de souris, ces 2 techniques soient intéressantes, le développement d'approches thérapeutiques semble pour l'instant plus difficile à réaliser.

II.4 IMMUNOTHERAPIE

L'immunothérapie vise à développer des thérapies en stimulant la réponse immunitaire lorsque celle-ci est défaillante, ou au contraire en la jugulant lorsqu'elle est excessive ou indésirable. De très nombreuses pathologies sont concernées par ce type d'approche, regroupant des affections aussi diverses que les réactions d'hypersensibilité, les déficits immunitaires, les maladies infectieuses, inflammatoires, auto-immunes, systémiques ou tumorales. L'immunothérapie se doit donc de proposer des traitements innovants, performants et variés pour répondre à la diversité des attentes thérapeutiques propres à chacune des pathologies.

Les champs d'investigation sont ainsi très vastes et interdisciplinaires (immunologie, thérapies cellulaire et génique, génétique, ingénierie des protéines, chimie,

recherche clinique, etc.), favorisant de fait les interactions entre différents acteurs, notamment chercheurs fondamentalistes et cliniciens. Le foisonnement des découvertes fondamentales et/ou cliniques dans ces disciplines au cours des deux dernières décennies a engendré un réel bouleversement de l'immunothérapie en ouvrant des pistes prometteuses. Ainsi, de nouvelles stratégies thérapeutiques à action préventive ou curative, très différentes suivant qu'elles sollicitent directement les ressources du système immunitaire (immunothérapie active) ou au contraire qu'elles apportent des anticorps ou des cellules effectrices de la réponse immunitaire (immunothérapie passive), sont en cours d'évaluation ou sont d'ores et déjà disponibles pour certaines pathologies.

En cancérologie notamment, l'immunothérapie passive par anticorps monoclonaux et par transfert de lymphocytes T représente une réalité thérapeutique concrète, à un stade avancé de test clinique. En outre, des bénéfices thérapeutiques concrets sont espérés au travers du développement d'immunothérapies actives visant à modifier les cellules dendritiques, premiers acteurs de la réponse immune.

Dans les maladies auto-immunes, l'enjeu de l'immunothérapie est de restaurer la tolérance au soi, dont la rupture est à l'origine de ces maladies. Ici encore, les anticorps monoclonaux devraient jouer un rôle majeur. L'induction d'une rémission totale d'un diabète de diagnostic récent par un traitement de courte durée avec un anticorps anti-CD3 illustre cette possibilité, de même que l'utilisation d'anticorps anti-TNF \square dans le cas de la polyarthrite rhumatoïde, accompagnée de peptides et petites molécules pour cibler des éléments de signalisation intracellulaire.

Il paraît important de mentionner les espoirs actuellement suscités par la stimulation des défenses anti-infectieuses innées ou adaptatives dans le contrôle des maladies infectieuses. Ces espoirs sont fondés : 1) sur la maîtrise des anticorps monoclonaux spécifiques contre les agents pathogènes, 2) sur l'amélioration des approches vaccinales bénéficiant de la nouvelle pharmacologie des récepteurs Toll, ainsi que 3) sur les thérapies cytokiniques et cellulaires. Cette liste non exhaustive des attentes suscitées par l'immunothérapie souligne les perspectives prometteuses de la discipline, mieux placée que toute autre à l'interface de la recherche fondamentale et de l'application clinique.

II.5 THERAPIES PAR AGENT PHYSIQUE

Radio-immunothérapie et radiothérapie ciblée

La radiothérapie en général a beaucoup évolué depuis une cinquantaine d'années, et s'avère parfaitement intégrée dans les stratégies thérapeutiques multidisciplinaires, en particulier en oncologie. L'un des enjeux de la radiothérapie moderne est de limiter les

séquelles induites par la destruction des tissus sains et des organes à risque au voisinage de la tumeur, en définissant plus précisément la zone tumorale, en ciblant l'irradiation, et en apportant la dose la mieux adaptée. Les développements de l'imagerie, de l'informatique et des équipements ont contribué de façon déterminante à faire entrer la radiothérapie dans le 21e siècle. Ces dernières années ont vu l'avènement de la radiothérapie conformationnelle 3D, la radiothérapie ciblée et la radio-immunothérapie (RIT) comme techniques de pointe prometteuses préservant au maximum le corps et entraînant moins d'effets secondaires.

La radiothérapie ciblée et la radio-immunothérapie sont une forme de radiothérapie interne basée sur l'administration d'un vecteur radioactif ou d'un radio-immunoconjugué approprié. Leurs domaines d'application sont principalement les cancers (thyroïde, ovaire, prostate, poumon, leucémie, lymphomes non hodgkiens, mélanomes, tumeurs cérébrales). Les maladies infectieuses (SIDA) représentent un domaine en émergence. Ces techniques ont connu des évolutions notables grâce aux nombreux progrès, notamment en chimie, radiochimie et immunologie dans la synthèse de vecteurs spécifiques et de chélates de grande stabilité, dans l'humanisation et la fonctionnalisation des anticorps monoclonaux, et dans les techniques de radio-marquage et de ciblage. Elles peuvent être actuellement utilisées en routine clinique grâce à plusieurs radio-pharmaceutiques commerciaux (récemment Zevalin et Bexxar pour la RIT).

En France, les forces se localisent à Paris, Strasbourg, Grenoble, Clermont-Ferrand, et en particulier à Nantes, avec le lancement du cyclotron Arronax, qui permettra de produire et d'étudier le potentiel de radioéléments innovants (émetteurs alpha).

Techniques ultrasonores

Les techniques ultrasonores semblent appelées à jouer un rôle dans le domaine de la thérapie. Le domaine, mettant en œuvre plusieurs modalités d'action de l'énergie ultrasonore, est en pleine émergence. Connues depuis une vingtaine d'années, les possibilités thérapeutiques des ultrasons focalisés de haute intensité [HIFU] pour détruire les tissus par chauffage sont devenues une réalité clinique depuis quelques années, pour le traitement de l'adénome ou du cancer de la prostate, du fibrome utérin, des tumeurs du foie ou de la thyroïde. De nombreuses applications cliniques, principalement en cancérologie, sont l'objet de recherche actives, comme le traitement par voie endoluminale des tumeurs des voies digestives ou des voies biliaires, et tout particulièrement le traitement de tumeurs cérébrales. L'acceptation en clinique de ces approches dépendra de l'efficacité et de la sécurité des traitements et nécessite le développement de sources ultrasonores adaptées, de méthodes fiables de focalisation du dépôt de l'énergie (particulièrement cruciales pour passer la barrière crânienne), de méthodes de contrôle de l'élévation de température et la planification du traitement (thermométrie IRM ou ultrasonore, correction des mouvements).

L'utilisation des agents de contraste ultrasonores offre également de nouvelles pistes thérapeutiques. Des micro-

bulles, ciblées et chargées avec un agent thérapeutique, sont développées comme vecteurs thérapeutiques. Leur accumulation au niveau de l'emplacement cible peut être suivie par échographie, et leur destruction (cavitation), assurée par ultrasons de puissance, peut libérer localement le matériel thérapeutique, évitant de ce fait, les effets secondaires liés à l'administration systémique de chimiothérapies. Enfin citons les espoirs suscités par : (a) la sonoporation pour le transport de gènes ou de molécules thérapeutiques, ou pour l'ouverture de la barrière hémato-encéphalique et (b) les effets des ultrasons de faible puissance (LIPUS) dans la potentialisation de chimiothérapies ou la stimulation de la croissance et différenciation cellulaire (application à la réparation de différents tissus, os, cartilage, tendon, ...).

II.6 VERROUS ET ENJEUX

Du point de vue de l'organisation de la recherche, l'interface chimie – physique - biologie représente un défi dont les organismes sont conscients. Les groupements de recherche « GDR » et les programmes collaboratifs financés par l'ANR représentent des outils précieux dans cette optique.

Au niveau français, on constate cependant que peu d'équipes structurées et reconnues sont impliquées dans le domaine des nano-objets pour le bio-médicament et les thérapies innovantes. En dehors de quelques équipes, les recherches se réalisent de manière éclatée sur le territoire par des petits groupes au sein d'équipes. Ceci peut s'expliquer par la nécessaire interface entre disciplines (physique, chimie, biologie, voire toxicologie) et par certains verrous encore importants.

Les verrous majeurs des « nano-biotechnologies » incluent :

- les procédés de synthèse ;
- la connaissance de l'impact des nano-objets sur la santé et l'environnement ;
- l'acceptation par la population des systèmes « nano », et particulièrement pour des applications thérapeutiques ; il est important que les chercheurs apportent des preuves solides de l'innocuité des constructions qu'ils génèrent et s'entourent de toutes les précautions possibles ; le sentiment de risque a été exacerbé par certains ouvrages à caractère futuriste et par des annonces abusives de certains chercheurs.

Les évolutions souhaitées dans le domaine des nanotechnologies, incluent notamment la traçabilité pour renforcer la confiance entre partenaires, des études d'écotoxicité (anticipation des effets des nano-objets sur les écosystèmes et l'être humain) et le respect des lois sur l'éthique (expérimentation humaine, expérimentation animale, informatique et libertés, etc.).

Verrous spécifiques

Dans les domaines de la thérapie génique, de la

thérapie cellulaire et de la chirurgie de l'ARN et de l'ADN, le principal défi concerne l'administration des objets thérapeutiques par des vecteurs ou des nano-objets, la « bio-disponibilité » des objets thérapeutiques. Un second défi porte sur le contrôle de la réponse immune du patient contre les vecteurs de thérapie génique, les protéines thérapeutiques produites à partir des gènes administrés, ou encore les cellules pour la réparation tissulaire. Enfin, un troisième défi concerne le risque *d'oncogénèse insertionnelle*, c'est-à-dire la transformation tumorale de certaines cellules corrigées génétiquement, problème qui ne se pose que dans certains tissus à croissance rapide telle que la moelle osseuse, et pour lequel des stratégies sont actuellement étudiées.

Si la radio-immunothérapie a démontré ces dernières années son bénéfice par rapport à la chimiothérapie en hématologie pour le traitement des tumeurs radio-sensibles (lymphomes), les défis actuels se situent dans :

- l'optimisation par une détermination rationnelle du meilleur compromis entre efficacité et toxicité,
- le traitement des cancers disséminés et tumeurs solides métastatiques radio-résistantes,
- la prise en charge des patients à des stades précoce de la maladie ou de récidive,
- l'élaboration de stratégies innovantes en consolidation d'autres traitements (chimiothérapie).

La levée de ces verrous sera aidée en grande partie par les avancées dans le domaine de la dosimétrie et de la radiobiologie, de l'exploitation de nouveaux radio-nucléides, et des approches multimodales incluant les méthodes d'imagerie clinique (en particulier la radio-immunoimagerie). D'autres avancées sont à espérer de l'utilisation d'anticorps monoclonaux multi-spécifiques, d'haptènes, de systèmes de ciblage (par exemple avec la technique «*Affinity Enhancement System*», AES), et de vectorisation, en cours d'études actuellement.

En ce qui concerne l'immunothérapie, en dépit de résultats bénéfiques indéniables, toute modification du fonctionnement du système immunitaire peut conduire également à des effets adverses redoutables. De fait, le principal problème de l'immunothérapie reste globalement la difficulté à modifier de façon précise le fonctionnement du système immunitaire. C'est donc dans l'optimisation des effets thérapeutiques et dans la diminution des effets adverses que résident les futurs challenges des immunothérapies du futur. Face aux potentialités énormes de développement de ces nouveaux traitements, il apparaît crucial de développer une recherche fondamentale qui aborde les mécanismes moléculaires et cellulaires de l'ensemble des acteurs du système immunitaire et définisse les éléments moléculaires clés qui constitueront autant de cibles d'intervention très spécifique et efficace.

Les modes d'actions des thérapies assistées par ultrasons (avec ou sans agents de contraste) sont encore bien mal élucidés et nécessitent de porter l'effort sur des recherches amonts, faisant intervenir physiciens, chimistes et

biologistes, avant d'envisager leur transfert en clinique. Les recherches menées en France dans ces domaines sont le fait d'équipes bien structurées et compétitives, mais de petites tailles et très peu nombreuses donnant une taille critique à l'échelle nationale relativement réduite.

III - IMAGERIE BIOMEDICALE *IN VIVO*

L'imagerie est désormais incontournable pour accéder, par une observation *in vivo* ou *in vitro* à haute résolution, à une meilleure compréhension du fonctionnement de l'organisme vivant, ainsi qu'à une meilleure connaissance de la physiologie et des pathologies humaines. Elle est indispensable aussi bien en clinique qu'en recherche fondamentale.

Actuellement, les applications principales de l'imagerie biomédicale sont le **diagnostic médical** et le **suivi thérapeutique**. Ce domaine englobe aussi **l'exploration sur modèles animaux** (essentiellement le rongeur et à un degré moindre le primate) de mécanismes biologiques ou physiopathologiques humains. Ainsi, l'imagerie *in vivo* du petit animal est en plein essor dans les applications pharmacologiques (essais pré-cliniques) ou post-génomiques intégratives. Toutefois le changement d'échelle entre l'animal et l'homme représente généralement une contrainte technologique importante.

Les développements les plus récents privilègient donc les **approches non-invasives et les mesures quantitatives des paramètres biologiques directement chez l'homme**.

III.1 LES GRANDS DOMAINES APPLICATIFS

Les domaines d'application de l'imagerie pratiquée sur l'homme et l'animal sont très vastes: physiologie, physiopathologie (avec l'implication de quasiment toutes les disciplines médicale : neurologie, cardiologie, cancérologie, rhumatologie, hépato-gastro-entérologie, pneumologie, réadaptation fonctionnelle...), biologie du développement, pharmacologie pré-clinique et clinique... L'imagerie *in vivo* recouvre plusieurs niveaux d'exploration de l'organisme :

- ***l'imagerie anatomique ou morphologique*** représente la structure et la forme des organes et de leurs lésions, le contraste étant basé sur les caractéristiques intrinsèques des tissus ou l'injection d'agents de contraste ;

- ***l'imagerie fonctionnelle*** visualise la fonction des organes (y compris la fonction cognitive) en faisant apparaître soit leur mouvement, soit des modifications de contraste d'origine physiologique (hémodynamiques, électriques, magnétiques...) ;

- ***l'imagerie métabolique*** décrit le fonctionnement ou dysfonctionnement des organes au moyen d'informations biochimiques spécifiques fournies par des traceurs ou par des mesures spectroscopiques ;

- ***l'imagerie moléculaire*** est un domaine en émergence

qui vise à mettre en évidence une situation pathologique ou l'effet d'un médicament au niveau de la molécule ou de la cellule, grâce à l'emploi de marqueurs spécifiques. Dernière née des modalités d'imagerie, l'imagerie moléculaire a connue une évolution considérable ces 5 dernières années avec la création de sociétés savantes et de grands réseaux européens, l'apparition de conférences internationales qui lui sont dédiées. Un chapitre est dédié à cette modalité dans la suite, tant les développements auxquels on assiste tendent à occuper une importance majeure dans la recherche pré-clinique et clinique. En particulier, le développement de nouveaux biosenseurs spécifiques pour l'imagerie moléculaire est un enjeu à la fois de recherche mais également industriel ;

- ***l'imagerie interventionnelle*** se développe pour guider et monitorer une intervention chirurgicale 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...). On assiste progressivement au rapprochement et au couplage entre méthodes physique de thérapies et imagerie, et au développement d'une instrumentation clinique dédiée (exemples : thérapies assistées par ultrasons contrôlées par échographie ou par IRM).

III.2 LES MODALITES

Les différentes modalités de l'imagerie biomédicale se déclinent dans les domaines de la physique qui offrent des caractéristiques d'interaction onde-matière appropriées au Vivant:

- ***l'imagerie par rayons X*** repose sur l'opacité partielle des tissus au rayonnement, soit pour fournir des images de projection (radiographie), soit pour calculer des images de coupe en tomodensitométrie (TDM). Le micro-CT est un développement récent qui a permis une amélioration considérable du contraste et de la résolution spatiale des images ;

- ***l'imagerie ultrasonore*** ou échographie utilise notamment la réflexion des ondes ultrasonores ou leur diffusion à l'interface de tissus de propriétés mécaniques différentes;

- ***l'imagerie nucléaire*** montre la distribution de traceurs radioactifs, qu'ils soient des émetteurs de photons..γ pour la tomographie d'émission monophotonique (TEMP), ou des émetteurs de photons β+ pour la tomographie d'émission de positons (TEP) ;

- ***l'imagerie par résonance magnétique (IRM)*** met en jeu la spectroscopie radiofréquence pour visualiser les propriétés de magnétisme nucléaire que les composants des tissus (exemple : les molécules d'eau) développent en présence d'un champ magnétique statique très puissant.

Les quatre modalités précédentes sont celles les plus couramment utilisées dans la pratique biomédicale. Cependant il convient de considérer l'émergence d'autres modalités :

- **la magnéto-encéphalographie (MEG) et l'électro-encéphalographie de haute résolution (EEG-HR)** qui se basent respectivement sur la mesure des champs magnétiques et électriques engendrés par l'activité des neurones. Le grand nombre de capteurs aide à la localisation de l'origine spatiale du signal neuronal spontané ou évoqué ;

- **l'imagerie optique** élaboré de nouveaux concepts pour s'affranchir de la forte diffusion de la lumière par les tissus, qu'il s'agisse de photons transmis au travers des tissus (transillumination), rétrodiffusés (tomographie par cohérence optique) ou émis par des sources internes (imagerie de fluorescence). De l'imagerie optique nous viennent un grand nombre de développements instrumentaux ou de nouveaux concepts émergents qui méritent d'y voir consacré un paragraphe spécial (cf. ci-dessous).

III.3 LES VOIES D'EVOLUTION

L'imagerie biomédicale connaît actuellement de très fortes évolutions qui génèrent de nouvelles questions et sollicitent des **efforts de recherche interdisciplinaire**, associant un large éventail de communautés et spécialités : physique instrumentale, électronique, informatique et traitement du signal, chimie des traceurs et agents de contraste, biologie, pharmacologie.

Les voies d'évolution prévisibles pour la prochaine décennie concerneront probablement les domaines suivants :

- l'imagerie multimodale par **combinaison instrumentale de différentes méthodes physiques** afin de combiner les forces et limiter les faiblesses des différentes modalités comme l'imagerie X-TEP, optique-RMN, EEG-RMN, MEG-RMN, ultrasons-RMN...

Les performances des imageurs actuellement disponibles commercialement ont atteint les seuils espérés, notamment en terme de résolution (du moins chez l'homme). L'élaboration de nouveaux détecteurs est un domaine qui semble désormais stabilisé. Par contre, le développement de machines hybrides multimodales, rassemblant à elles seules l'ensemble des vertus de l'imagerie, est un secteur en émergence. Bien que pas encore tranché, le bénéfice de telles machines serait d'une part, de compenser les limites de chacune des techniques d'imagerie prises séparément (en terme de résolution spatiale et temporelle, et de sensibilité), et d'autre part de pouvoir réaliser plusieurs examens simultanément sur un même site représentant un avantage certain pour le confort des patients et sur le plan économique. Cependant l'élaboration d'une telle instrumentation conservant les niveaux de performances les plus élevés, ne semble pas si immédiate. L'approche multimodale en instrumentation est également en développement dans les domaines de l'imagerie per-opératoire et des sondes implantées ou techniques d'imagerie invasives. Pour ces champs d'application, la miniaturisation des systèmes, tout en conservant les performances de détection et d'ergonomie, représente des verrous et enjeux supplémentaires ;

- l'émergence de **nouveaux principes d'imagerie, par couplage de différents agents physiques, véritable**

imagerie multi-onde telles que les méthodes acousto-optiques ou opto-acoustiques, ... ou l'utilisation de nouveaux concepts instrumentaux pour compléter le jeu d'information quantitative anatomo-fonctionnelle, ou pour contourner les verrous affectant la sensibilité, la résolution spatiale ou la résolution temporelle des explorations in vivo (exemple : les techniques d'hyperpolarisation en IRM permettent d'observer de très faibles concentrations de traceurs tels que le carbone-13, l'élastographie ultrasonore ou IRM permet l'obtention de cartographie des caractéristiques élastiques des tissus) ;

- l'accentuation de la dimension fonctionnelle et métabolique pour les modalités semblant initialement réservées à l'imagerie anatomique et morphologique (exemple : l'IRM est devenue une méthode de choix en neurosciences par le biais de l'IRM d'activation et de connectivité fonctionnelle permettant d'accéder au fonctionnement complexe en réseaux du cerveau) ;

- le développement de **nano-objets biocompatibles** comme **agents de contraste** ou de vectorisation dans le domaine du diagnostic, suivi longitudinal, détection d'états pré-pathologiques, **imagerie moléculaire**. L'utilisation de ces procédés chez l'homme reste cependant à démontrer ;

- la conception de **nouveaux capteurs**, émetteurs et récepteurs notamment par l'emploi de technologies innovantes (microélectronique, micro/nano dispositifs électromécaniques, moyens cryogéniques, techniques de conditionnement et transmission du signal, contrôleurs temps réel de doses reçues en radiothérapie...). La **miniaturisation des capteurs** devient un facteur essentiel permettant leur intégration dans des réseaux d'acquisition parallèle à haute densité, ou leur emploi comme sondes d'imagerie locale (endoscopiques, endoluminales ou implantées) ;

- l'utilisation croissante de l'imagerie pour suivre des **actes chirurgicaux minimalement invasifs** ou piloter les opérations de ciblage et de vectorisation en **thérapie pharmacologique** localisée ou en thérapie cellulaire et génique ;

- l'accroissement des **moyens de production, gestion, sauvegarde, et traitement des images numériques** grâce au rapprochement des services producteurs d'images de ceux qui sont spécialistes de leur post-traitement. Cette évolution inclut le développement de **protocoles d'imagerie quantitatifs** (paramètres morphologiques, fonctionnels, physio-pathologiques ou moléculaires), de conceptions assistées par ordinateurs avec auto-apprentissage (knowledge based), d'outils de **fusion d'images**, et surtout de **modélisation** appropriés aux différents types d'investigations. Les techniques de traitement d'images restent indispensables pour l'aide à la définition et qualité des images ainsi qu'aux processus de quantification qui sont primordiaux pour interpréter les processus biologiques d'intérêt, et simuler *in silico* l'évolution d'une pathologie ou l'action d'une thérapie afin de mieux planifier un traitement. La sophistication de plus en plus grande des imageurs, qu'ils soient mono-ou multimodes, entraîne à fortiori des développements

mathématiques et informatiques conséquents. Ceci implique 1) la mise en œuvre de nouvelles grilles de calcul, 2) la conception et le développement de nouveaux algorithmes pour la reconstruction, l'exploitation et l'analyse d'images, 3) la construction de modèles numériques des systèmes d'imagerie et du vivant. La prise en compte dans les procédés de calculs, des processus physiologiques inhérents (respiration, mouvements cardiaques...), (corrections de mouvement) est un enjeu important. Il est également primordial dans ce domaine de constituer et exploiter des grandes bases de données d'imagerie renseignées (images segmentées par un ou plusieurs experts par exemple), incluant à la fois des données obtenues dans des populations saines et pathologiques, et de pouvoir intégrer des données de l'imagerie avec d'autres données biologiques (comme des mesures électrophysiologiques par EEG, ECG, EMG, EOG, ...);

- la fusion auseind'unmêmedispositifdefonctionnalités diagnostiques et thérapeutiques comme les thérapies assistées par ultrasons, le couplage ultrasons focalisés de haute intensité-IRM, radiofréquence, laser opérationnels en bloc opératoire

- le couplage des données de l'imagerie à des **modèles prédictifs** permettant l'avènement de **modèles diagnostiques individualisés patient-spécifiques** (exemple : prédiction personnalisée du risque de fracture à partir de reconstruction 3-D d'une partie du squelette et par couplage aux modélisations par éléments finis) ;

- la prise en compte accrue des **facteurs de risque** et des problèmes de compatibilité et de sécurité propres à l'imagerie biomédicale, qui seront confrontés au durcissement de la **réglementation européenne**. Exemple : primauté aux techniques non-irradiantes, la réduction de l'irradiation des patients et des personnels en radiologie et médecine nucléaire nécessitent des innovations technologiques .

III. 4 CONCLUSIONS

L'imagerie biomédicale est au cœur de recherches fondamentalement pluridisciplinaires où sont associées autour d'un même projet différentes communautés : des biologistes ou des cliniciens qui définissent les objectifs, des chimistes qui développent des agents de contraste, des biochimistes qui les rendent biocompatibles, des physiciens qui développent des outils (instrumentation, traitement du signal) et des concepts innovants permettant la quantification de nouveaux paramètres pertinents *in vivo* de façon non-invasive et des informaticiens/mathématiciens qui mettent en œuvre des méthodes d'analyse du signal ou de l'image. Ces compétences doivent continuer à être développées au sein de la section 30 résolument pluridisciplinaire.

Atouts/faiblesses

La communauté, constituée d'équipes d'excellence niveau sur le plan européen et international est relativement bien organisée, bénéficiant de l'effet structurant des GDR, des plateformes, des unités de recherche fondamentales

implantées sur site hospitalier, de la participation aux grands réseaux d'excellence européens. On retrouve à l'échelle nationale des plateaux de niveau européen en imagerie biomédicale (amont, pré-clinique, clinique). Cependant, le leadership au niveau des grands projets européens reste encore à améliorer. L'institut Thématisé Multi-organisme « Technologie pour la Santé » avec une vision nationale devrait devenir un interlocuteur privilégié pour la stratégie et l'émergence d'un véritable leadership international.

III.5 CAS DE L'IMAGERIE MOLECULAIRE

L'imagerie moléculaire est définie comme dérivant de l'imagerie nucléaire à travers le développement de molécules traceuses pour un nombre croissant de modalités. Elle regroupe principalement la TEP, la TEMP, l'imagerie par spectroscopie de RMN et l'imagerie optique utilisant comme marqueurs les radiosotopes émetteurs de positons ou gamma, les isotopes magnétiques (carbone-13) et les fluorophores. L'imagerie ultrasonore n'est cependant pas en reste, et on voit se développer des sondes moléculaires à base d'agents de contraste ultrasonore (nano ou micro bulles marquées).

L'imagerie moléculaire joue un rôle clé dans les grands domaines de la santé qui sont : le cancer, les maladies cardiovasculaires (AVC, ischémie) et les cardiomyopathies, les maladies neurologiques (démences, dépression, épilepsie, schizophrénie), l'inflammation (SEP) et l'infection (lupus). Elle est fondamentale par exemple pour 1) identifier un foyer cancéreux, 2) suivre une progression ou régression tumorale dans un contexte thérapeutique, 3) visualiser les pertes fonctionnelles ou suivre la régénération des tissus ou les organes lésés, 4) évaluer les effets du vieillissement en regardant les altérations physiologiques des fonctions physiologiques, 5) mettre en évidence une situation pathologique ou l'effet d'un médicament grâce à l'emploi de marqueurs spécifiques. L'objectif final est dans tous les cas, d'aider à l'orientation thérapeutique, d'établir un diagnostic le plus précoce possible dans des conditions minimalement invasives, et d'étudier de nouvelles approches thérapeutiques afin d'améliorer l'efficacité des traitements et la prise en charge des malades. L'imagerie moléculaire a été étendue à l'imagerie per-opératoire, elle aussi basée principalement sur la détection radioactive et/ou optique, et qui a pour but de renforcer l'efficacité des techniques interventionnelles chirurgicales (dans le cadre de tumeurs solides plus particulièrement).

Au cours de la dernière décennie, on a pu assister à la multiplication des imageurs (TEP, SPECT, IRM) dans les hôpitaux, à une implantation massive des cyclotrons médicaux dans tout le territoire, ainsi qu'à une explosion du développement de l'imagerie optique à l'échelle microscopique et macroscopique, *in vitro* et *in vivo* (bioluminescence, fluorescence) en pré-clinique et en imagerie interventionnelle.

Les domaines liés à l'imagerie moléculaire relèvent de plusieurs champs technologiques principaux, plus ou moins indépendants, et représentatifs de la section 30 :

- les systèmes de détection ;
- le traitement informatique des signaux et des images (incluant la construction de modèles physiques et biologiques) ;
- les agents d'imagerie ou de contraste (traceurs, biosenseurs) ;
- les modèles animaux translationnels.

Recherche en imagerie moléculaire

La recherche en imagerie moléculaire se décline en une recherche pluridisciplinaire comprenant des développements instrumentaux, l'élaboration de techniques de reconstruction et d'analyse d'images, des études de modélisation, et la mise au point de traceurs et leur utilisation en clinique et pré-clinique :

- la mise au point de modèles peut être un facteur déterminant pour la définition des images. Le domaine de la modélisation est un terrain déjà bien débrouillé, et l'évolution des modèles ces dernières années n'est pas significative. Des modifications significatives peuvent être nécessaires dans le cas d'une nouvelle validation de traceur. Les verrous dans la problématique de modélisation concernent plus particulièrement les études avec utilisation de multi-traceurs. Par ailleurs, en termes d'optimisation de modélisation, la prise en compte de modèles de patients dans le cadre des simulateurs d'imageurs (simulations de détecteurs à semi-conducteurs), représente un enjeu futur. De manière générale, la modélisation des processus physiologiques, au niveau cellulaire ou de l'organe, reste un domaine embryonnaire ;

- le développement de l'imagerie moléculaire reste lié à celui du traceur, la rendant ainsi complètement dépendante de la chimie/radiochimie/nanochimie et de l'accès aux radioisotopes, contrastophores, fluorophores, nano ou micro-bulles et autres marqueurs. De nombreuses cibles moléculaires n'ont pas encore leurs sondes appropriées, notamment pour l'exploration *in vivo*, soit pour manque de ciblage spécifique, de métabolisme *in vivo*, de pharmacocinétique inappropriée, ou alors par manque de connaissance des sites de liaisons potentiels et de ligands « *lead* ». Les enjeux, comme toujours dans ce domaine, restent l'élaboration, l'administration en toute innocuité, la validation pré-clinique et clinique de marqueurs spécifiques, déclinés en radio-traceurs, sondes chimiques et agents de contraste ciblés ou non. La préparation de radioisotopes GMP appropriés pour l'imagerie radioactive par des systèmes type génératrices (indépendamment de cyclotrons) ainsi que la toxicité potentielle des sondes issues des nanosciences, constituent des verrous importants à l'heure actuelle.

Mise en garde : Toxicologie des outils chimiques utilisés (notamment les nano-particules)

Enjeux et verrous pour la recherche par l'imagerie moléculaire

Outre les verrous et enjeux spécifiques à chacun des domaines particuliers de recherche en imagerie, la recherche par l'imagerie moléculaire dans le domaine de la santé pose le problème des moyens techniques de réalisation du pré-clinique et son transfert à la clinique. L'approche pré-clinique par imagerie est étroitement liée à l'accès à des modèles animaux pertinents. Plusieurs modèles (souris, rat) sont proposés et validés pour les « grandes » pathologies (modèles tumeurs, d'ischémie, démences, dépression, épilepsie, schizophrénie, inflammation et infection), même si aucun d'entre eux n'est complet. Par ailleurs, l'imagerie moléculaire chez l'animal éveillé, reproduisant les conditions d'investigation chez l'humain, c'est-à-dire sans anesthésie ou simultanément à des analyses comportementales pour des études en cognition, sans condition de stress, reste un enjeu primordial pour avancer dans ce domaine. Enfin, le transfert préclinique à clinique peut constituer un challenge. Ce passage peut être abordé par des études chez le primate (marmouzet, macaque, babouin), services pouvant être offerts notamment par les plateformes d'imagerie. De telles recherches, qu'elles soient en imagerie ou par l'imagerie, nécessitent un temps machine suffisant pour les équipes de recherche. Il semble que ce temps et l'accès machine soit actuellement trop restreint.

Atouts en France/CNRS

- mise en place et structuration des plateformes d'imagerie (IBISA) ;
- participation aux réseaux européens : EMIL, DIMI, ESMI (*European Society for Molecular Imaging*), Euro-BioImaging (ESFRI) ;
- participation aux réseaux nationaux : GDR.

III.6 CAS DE LA BIOPHOTONIQUE

La biophotonique est l'application de l'optique et de la photonique à la biologie et à la santé. En utilisant les rayonnements visibles, ultraviolets, ou infrarouges pour l'analyse ou l'intervention thérapeutique, la biophotonique intervient essentiellement dans les secteurs de la biologie et de la santé (ophtalmologie, la dermatologie,...).

L'étude des grandes fonctions cellulaires et de leurs perturbations pathologiques requiert de localiser, mesurer et quantifier en milieu vivant, à l'échelle nanoscopique et microscopique, les interactions entre molécules d'intérêt (protéines, acides nucléiques, lipides, ions). Ces mécanismes, qui conditionnent la régulation, l'homéostasie et l'intégration des fonctions cellulaires et tissulaires, sont au cœur du fonctionnement normal ou pathologique des organismes.

Les méthodes d'exploration les plus adaptées s'appuient sur les récents développements technologiques en imagerie cellulaire et tissulaire. Dans ce contexte, les stratégies de biophotonique fonctionnelle (et notamment

l'imagerie de fluorescence) jouent un rôle majeur, car les techniques qui en dérivent sont à la fois spatialement résolutives et porteuses d'informations à l'échelon moléculaire tout en étant peu invasives. La biophotonique, dont les fondements physiques sont liés aux propriétés de la lumière et son interaction avec la matière vivante, a fortement modifié la compréhension du vivant au cours de ces deux dernières décennies. Elle constitue un mode majeur d'imagerie des mécanismes moléculaires sur le plan fonctionnel et structurel. Elle permet ainsi de manière unique de caractériser avec une sensibilité exceptionnelle (qui peut descendre au niveau de la molécule unique) l'organisation dynamique des complexes moléculaires de l'échelle nanoscopique jusqu'aux organismes modèles. Elle permet aussi de manipuler et modifier le vivant par des outils tels les pinces optiques ou la photothérapie. De plus, elle est amenée enfin à jouer un rôle capital dans le dépistage de différentes pathologies, notamment le cancer, par la mise en œuvre de nouvelles pistes de diagnostic. La biophotonique s'appuie sur un large spectre de disciplines (photonique et biologie, mais aussi chimie, traitement du signal, modélisation, instrumentation, optique).

Pour l'ensemble de ces applications, il existe un fort potentiel de recherche en biophotonique, dont le marché au niveau mondial est estimé à 60 milliards de dollars. Cependant, le développement de la biophotonique est aujourd'hui limité par différents verrous technologiques, dont le dépassement requiert des travaux transdisciplinaires originaux et de rupture (fondamentaux ou appliqués), afin de relever le défi des nouvelles imageries biologiques et médicales.

Le dépassement de ces verrous nécessite :

- des recherches et développements d'amont associant des compétences en chimie, physique, informatique, mathématique et biologie et reposant sur les récentes avancées scientifiques dans ces domaines ;
- la concrétisation de ces recherches interdisciplinaires par la mise au point de nouvelles stratégies et technologies en microscopie analytique et quantitative ;
- la création de centres ou d'Instituts spécialisés, de masse critique et de visibilité internationale, dans un nombre restreint de sites où l'ensemble des compétences peuvent être rassemblées pour mener de manière efficace ces recherches et développements interdisciplinaires ;
- la mise en œuvre de ces nouveaux outils au sein de « plates-formes d'imagerie » dotées des expertises nécessaires et assurant une large ouverture aux communautés d'utilisateurs en biologie et médecine.

Dans ce contexte, les nouveaux objectifs en imagerie biophotonique peuvent être divisés schématiquement en trois grands axes:

a) Quantification des dynamiques et interactions moléculaires en cellule vivante à haute résolution

Un des enjeux majeurs de la décennie sera de développer de nouveaux outils pour imager à haute résolution spatiale et temporelle les dynamiques moléculaires individuelles

ou collectives. En effet, jusqu'à un passé récent, la résolution des microscopies optiques, limitée par le phénomène de diffraction, ne permettait pas d'imager des objets dont la taille est inférieure à 200 nm, dans le plan latéral et 500 nm, dans le plan axial. Depuis quelques années, de nouvelles approches ont permis d'atteindre des résolutions de l'ordre de la dizaine de nanomètres. Ces efforts doivent être poursuivis pour améliorer la résolution et la vitesse d'acquisition de ces nouvelles approches afin de remplacer à terme la microscopie par la nanoscopie, qui permettra notamment de cartographier avec précision la distribution des protéines au niveau cellulaire et décortiquer de manière quantitative au niveau moléculaire, les mécanismes physiologiques qui gouvernent les fonctions du vivant. Des efforts devront également être réalisés pour développer a) de nouvelles approches pour suivre simultanément un nombre croissant de partenaires moléculaires et b) des méthodes d'imagerie sans marqueurs (telles que les techniques Raman ou de génération de seconde ou troisième harmonique) basées sur des signatures de molécules endogènes.

b) Exploration moléculaire et fonctionnelle à l'échelle des organisations tissulaires et de l'animal entier

Les méthodes d'imagerie cellulaire devront évoluer pour s'adapter à des degrés d'organisation plus élevés. Du fait de la faible profondeur de pénétration de la lumière dans les tissus vivants, les développements instrumentaux et méthodologiques devront être poursuivis pour l'exploration de structures de plus en plus profondes. Des progrès doivent encore être réalisés dans l'optique des fibres, les sources lumineuses, les détecteurs pour conduire à l'élaboration de méthodes originales pour l'évaluation des tissus *in situ* et voir le concept de biopsie optique devenir opérationnel. Des efforts devront notamment être réalisés pour miniaturiser les équipements optiques et améliorer la télétransmission des images afin de réaliser des « nano-imageurs » pouvant être utilisés pour des explorations *in vivo* de capillaires et la destruction de tumeurs. Des sondes et notamment des nano-particules de hautes performances photophysiques et dotées de fonctions multiples, devront également être conçues pour répondre aux besoins spécifiques de l'imagerie tissulaire et *in vivo*, mais également servir d'outils diagnostiques et thérapeutiques. En outre, l'actuelle accélération du développement des connaissances, en particulier en biologie, les progrès technologiques, et l'abaissement du coût des technologies, notamment en optique, ainsi que l'accélération des vitesses de calcul créent les conditions favorables d'un développement d'imagerie multimodale associant la biophotonique à d'autres approches de microscopie (EM, TomoX, Nano SIMS...) ou d'imagerie (ultra-sonore, IRM...). Ces imageries multimodales donneront des informations multiples dont l'intégration devrait conduire à des progrès sans précédent dans la compréhension des mécanismes du vivant, mais également dans le diagnostic et la thérapeutique.

c) Exploitation des données multi-paramétriques, analyse des données à haut débit et approche intégrative du vivant

Les données massives d'images produites par les

différentes modalités en imagerie biophotonique et leurs combinaisons, contiennent souvent plus d'informations que ce qui peut être actuellement exploité. Dans ce contexte, la caractérisation et l'interprétation de ces données requiert des progrès conséquents dans a) l'automatisation des tâches d'analyse, de l'archivage et la gestion multi-paramétrique des données afin de travailler à haut débit, b) le développements d'outils mathématiques et informatiques de modélisation des données issues de la microscopie multimodale et c) l'intégration et la confrontation de ces données à celles obtenues dans d'autres domaines (biologie structurale par exemple).

Positionnement de la recherche française

La biophotonique diagnostique et interventionnelle et la biophotonique fonctionnelle du vivant représentent un vaste champ de recherche en pleine émergence faisant appel à des communautés très variées et complémentaires. La France possède des atouts certains avec d'excellentes équipes spécialisées dans les recherches amonts. Malgré le potentiel de recherches très riches que cela représente en termes de développements fondamentaux et d'applications en biologie ou en santé, on constate encore assez peu de candidatures aux concours chercheurs dans cette discipline pour la section 30 et une visibilité relativement limitée dans le domaine de la biophotonique diagnostique et interventionnelle. Il convient de susciter les candidatures par exemple 1) en affichant plus de postes au concours, 2) en favorisant le rapprochement entre la communauté des opticiens et la communauté médicale et 3) en suscitant des projets collaboratifs pour réaliser des percées technologiques fondamentales.

Points forts :

- communauté nationale interdisciplinaire fortement structurée et dynamique, notamment autour du GDR2588. Cette communauté est répartie dans l'ensemble des grands centres universitaires et instituts ;
- mobilisation de la communauté des physiciens et des nanosciences, ainsi que des mathématiciens et informaticiens plus récemment. La France dispose de compétences fortes dans les disciplines d'amont pouvant être mobilisées pour renforcer la biologie systémique en lien avec les apports de l'imagerie biologique ;
- existence depuis plusieurs années, d'un grand nombre d'actions de formation, d'ateliers (INSERM et CNRS), d'écoles d'été ou thématiques, dans ce domaine ;
- fort potentiel dans des technologies de rupture : couplage opto-acoustique, microscopie photothermique, microscopie non-linéaire des tissus, optique adaptative en microscopie, tomographie optique cohérente, tomographique par fluorescence, microscopie plasmonique... ; ainsi que dans l'analyse et le traitement d'image.
- des domaines technologiques forts avec des réalisations identifiées et une dynamique de communautés interdisciplinaires favorisant le transfert de savoir et de

développement entre laboratoires ;

- existence d'un large réseau de plates-formes d'imagerie en biologie, organisé (RTmfm, IBISA) facilitant l'accès aux moyens technologiques classiques et nouveaux ;
- initiative d'un programme de soutien à la prise de risque au CNRS, dont les objectifs sont de soutenir l'interdisciplinarité et les développements d'amont à l'interface avec les sciences du vivant, mais dont le budget est trop réduit.

Points faibles

- absence d'instituts ou de centres spécialisés en biophotonique, de visibilité internationale ;
- encore trop peu d'investissement des biologistes dans l'utilisation des nouvelles stratégies d'imagerie en biologie, induisant des difficultés de transfert vers de nouvelles thématiques biologiques ;
- cloisonnement persistant dans l'organisation et l'évaluation des laboratoires par disciplines, ce qui entraîne des difficultés structurelles à développer l'interdisciplinarité dans des projets de moyenne durée ou des instituts avec des ambitions de plus longue durée ;
- dispersion thématique et géographique se traduisant par un frein au transfert entre les biologistes et les autres disciplines sauf dans quelques sites en France ;
- visibilité internationale encore réduite de la communauté française en biophotonique (sauf quelques groupes) ;
- problème de définition et de reconnaissance de l'activité de recherche propre des plates-formes ;
- mobilisation faible de la communauté des sciences pour l'ingénieur ;
- soutien trop faible à la prise de risque notamment pour des sujets amont et leurs transferts vers les applications. Besoins de financements et de modalité d'évaluation encourageant et soutenant l'émergence, la pérennisation et la qualité des équipes et laboratoires interdisciplinaires;
- déficit de formation Masters (M1 et M2) interdisciplinaires avec un problème d'école doctorale interdisciplinaire et de laboratoire d'accueil par discipline ;
- nombre restreint d'industries françaises dans le domaine pouvant jouer un rôle émulateur d'innovation.

IV - BIO-INGÉNIERIE (BIOMÉCANIQUE, BIOMATÉRIAUX, INGÉNIERIE TISSULAIRE)

Les recherches en Bio-Ingénierie pour la Santé (ou génie biomédical) ont pour objectifs de comprendre les structures et les fonctions du corps humain à l'échelle des grands systèmes (ostéo-articulaire, cardiovasculaire, musculaire, ...), des organes (os, cœur, muscle, ...), des tissus, des cellules et de la molécule. Ces connaissances

permettent le développement d'outils de diagnostic médical (dépistage, suivi, évaluation), de stratégies innovantes de réparation tissulaire, et de prise en charge des patients.

IV.1 BIOMECHANIQUE

La biomécanique, domaine interdisciplinaire situé à la frontière entre les sciences pour l'ingénieur (notamment la mécanique) et les sciences du vivant, vise à mieux comprendre la réponse mécanique du corps humain : dans la situation physiologique, après lésions (quelles soient d'origine pathologique ou traumatique) et après restauration de la fonction. Elle contribue donc au développement d'outils d'aide au diagnostic, à l'indication thérapeutique et au suivi post-traitement. Les recherches en biomécanique associent approche expérimentale et modélisation, afin de mieux comprendre le fonctionnement du corps humain. Les recherches en biomécanique vont par conséquent consister à comprendre et modéliser les grands systèmes (ostéo-articulaire, cardio-vasculaire...) à différentes échelles, macro et microscopiques, pour concevoir des prothèses et implants optimisés et évaluer leur tolérance et fonctionnalité à long terme. À l'échelon cellulaire, ces recherches s'intéressent également aux biopolymères, au cytosquelette et à la membrane et à ses récepteurs mécano-sensibles. Les nouvelles connaissances en biomécanique des tissus (os, ligament, cartilage, muscle, vaisseaux ...) sont indispensables pour contribuer à la définition du cahier des charges de nouveaux biomatériaux et de produits issus de l'ingénierie tissulaire. La biomécanique est également un élément clef dans l'évaluation de ces produits de remplacement des tissus avant et après leur implantation dans le corps humain. La modélisation complète définissant les lois de comportement des tissus biologiques et leur évolution dans le temps permettront de cerner leurs interactions avec les implants. Ces lois restent méconnues et constituent un domaine de recherche d'avenir. Les enjeux actuels sont une meilleure analyse du vivant. En effet, les méthodes développées *ex vivo* apportent des connaissances fondamentales, mais limitées sur le comportement du corps humain. En particulier, la variabilité des propriétés mécaniques ne peuvent être appréhendées complètement que par des mesures *in vivo*. Pour lever de tels verrous, la pluridisciplinarité doit être encore renforcée, avec notamment des liens indispensables entre biomécanique et imagerie biomédicale *in vivo*. Les techniques de traitement de signal et de modélisation numérique multi-échelle couplées avec l'imagerie multi-échelle permettront d'acquérir des informations sur les propriétés géométriques, mécaniques et métaboliques des organes.

Les points forts sont :

- formations de Master (à l'attention des étudiants des sciences pour l'ingénieur et des sciences de la vie) et doctorale reconnue au niveau européen et international ;
- implication importante dans les projets européens (PCRD) et réseaux d'excellence, au moins dans certains domaines ;
- qualité des recherches en biomécanique et des équipes cliniques françaises, offrant un potentiel exceptionnel ;

Les points faibles :

- manque de reconnaissance de la discipline de la part des organismes français, alors qu'elle est clairement identifiée à l'internationale. Du fait de la pluridisciplinarité, une reconnaissance des centres d'excellence par l'Alliance AVIESAN et l'ITMO technologie pour la santé pourrait être une option efficace.
- structuration de la recherche à l'échelle nationale encore perfectible malgré l'existence de GDR et de la Société de Biomécanique (société internationale de langue française).
- recrutements timides sur des profils biomécaniques via les organismes de recherche français
- visibilité internationale encore limitée des équipes de recherche françaises liée, en partie, à un manque de moyens humains.

IV.2 BIOMATERIAUX

Les biomatériaux sont conçus pour être en contact avec le vivant, pour remplacer les tissus ou pallier les systèmes déficients : lentilles correctrices, matériel de comblement ou de substitution osseuse pour des applications en chirurgie maxillo-faciale ou orthopédie, prothèses articulaires, valves cardiaques et prothèses vasculaires, stents fonctionnalisés, rein artificiel, pompes implantables et systèmes de libération des médicaments, biocapteurs, matériaux et implants pour chirurgie esthétique, colles chirurgicales, drains, produits pour radiologie interventionnelle ... Le devenir à moyen et long terme de ces prothèses et implants dépend de plusieurs paramètres : le site d'implantation, l'interaction avec le tissu biologique natif et les cellules (bio-intégration et biofonctionnalité), et sa conception mécanique (matériaux et géométrie). A l'échelle tissulaire, les interactions à l'interface des tissus biologiques, des cellules et de l'implant restent souvent méconnues, alors qu'elle conditionne son devenir à long terme. Afin d'appréhender ces connaissances, les recherches expérimentales *in vivo* sont nécessaires, auxquelles succèderont des essais cliniques qui nécessitent au minimum dix à vingt années de suivi. A l'échelle macroscopique, l'impact des forces dynamiques *in vivo* sur le remodelage, l'endommagement, le vieillissement des tissus biologiques conditionne également le devenir de la prothèse à long terme, et ces données restent méconnues.

IV.3 INGENIERIE TISSULAIRE

L'ingénierie tissulaire, au carrefour des sciences du vivant et des sciences de l'ingénieur, a pour but de remplacer, maintenir ou améliorer la fonction de tissus humains, grâce à des substituts tissulaires incluant des éléments vivants. Il s'agit donc d'élaborer des tissus artificiels, en utilisant (isolément ou en association) des cellules de préférence autologues (issues du patient), des matrices (*scaffold*) et des facteurs bioactifs dans un environnement mécanique adapté (bio-réacteur). Leur association produit un biomatériau hybride qui réunit des

composés biologiques (cellules, facteurs de croissance, ou protéines d'adhésion) et des biomatériaux (polymères, céramiques, gels) éventuellement fonctionnalisés. Dans certaines approches, cette matrice est ensemencée avec des cellules (expansion préalable) en présence de facteurs de croissance dans un milieu de culture au sein d'un bio-réacteur. Par la suite, le tissu résultant peut être implanté. Une alternative est de stimuler directement la réparation tissulaire au sein de l'organe lésé en y vectorisant un biomatériau et éventuellement en activant à distance (chaleur, lumière, champ magnétique ...) le facteur bioactif associé ou les cellules implantées.

Les applications sont larges, intéressant aussi bien la peau que le foie ou la cornée, mais également les vaisseaux et l'appareil locomoteur (os, cartilage ou tendons). L'origine des cellules est un facteur déterminant dans la formation, le devenir et la biocompatibilité du tissu néo-construit. Cette technologie fait appel aux cultures de cellules autologues (cellules différenciées, ou plus souvent des cellules souches principalement des cellules adultes de différentes sources, l'utilisation de cellules embryonnaires ou des cellules souches pluripotentes ou totipotentes induites restant encore à ce jour au niveau expérimental), à des biomatériaux (matériaux poreux à architecture contrôlée, éponges, gels, fibres tissées, ciments), à des facteurs de croissance (TGF, BMP, ...). Expérimentalement, la thérapie génique (notamment en utilisant des cellules-souches transfectées) permet de mieux comprendre et guider la différenciation cellulaire. Il reste alors aux cellules d'interagir avec le biomatériau et le milieu environnant pour s'organiser, former un néo-tissu spécifique, voir un organe. Ces interactions restent à déchiffrer car les réponses et le devenir des cellules implantées dans le tissu natif restent méconnus. Les contraintes électro-physico-chimiques *in situ* vont interagir sur les cellules. Les adaptations cellulaires peuvent alors être différentes (prolifération, différenciation) et peuvent être appréhendées par des méthodes de « cell tracking » couplées à une imagerie adaptée (IRM, PET, luminescence ...).

L'ingénierie tissulaire et la stimulation de la régénération tissulaire sont en plein essor sur le plan expérimental, et les applications cliniques sont de plus en plus nombreuses. Elles devraient se développer au niveau industriel compte tenu du potentiel important de ces biotechnologies.

Positionnement de la recherche française en ingénierie tissulaire

Une nouvelle discipline biomédicale, appelée médecine régénératrice, se développe et son attractivité se renforce auprès des chercheurs et des praticiens. L'ingénierie tissulaire peut bénéficier des apports sur les thérapies cellulaires hématopoïétiques qui ont montré leur efficacité dans de nombreuses pathologies malignes et non malignes. En revanche, c'est encore rarement le cas des thérapies cellulaires non hématopoïétiques rendant l'approche par ingénierie cellulaire et tissulaire encore plus complexe. Toutefois, les stratégies d'ingénierie tissulaire sont susceptibles de s'adresser à de très nombreux malades atteints de pathologies variées telles que les cardiopathies, le diabète, certains cancers, les atteintes

ostéo-articulaires, les maladies neurodégénératives... Dans ces domaines, les applications cliniques potentielles des cellules souches mésenchymateuses (CSM) sont nombreuses. Que ce soit pour les produits de thérapie cellulaire ou tissulaire (cornée, os, peau...), on a maintenant de nouvelles définitions et normes européennes sur le plan de la qualité et de la sécurité cliniques.

La majorité des sociétés de thérapie cellulaire/tissulaire se situe aux USA. La France est à la troisième place européenne, derrière l'Allemagne et le Royaume Uni et principalement pour des utilisations *in vitro*.

Points forts

- La France possède des compétences multidisciplinaires reconnues dans le monde et des scientifiques de haut niveau dans des domaines de la biologie liée à la thérapie cellulaire et aux biomatériaux :

a) génétique et biologie moléculaire

b) biologie du développement, Biologie cellulaire et Immunologie

c) chimie des polymères, Biomécanique et Bio-réacteurs, Ingénierie Chimique ;

- des centres scientifiques d'un niveau international commencent à percer en France

- les développements cliniques actuels se concentrent sur des niches thérapeutiques pour lesquelles des compétences importantes sont disponibles dans le pays comme les modèles pour l'étude de la chorée de Huntington, avec une extension possible vers la maladie de Parkinson, le protocole thérapeutique de prise en charge de l'immunodéficience sévère liée à l'X ou l'immunothérapie de type CTL antivirus.

- problèmes éthiques limités avec certaines cellules comme celles de la gelée de Wharton, du placenta, car le don est généralement encadré par un système de consentement éclairé

- un cadre réglementaire permet aux scientifiques d'explorer toutes les voies de recherche possibles, afin d'augmenter les connaissances utiles sur les cellules souches et la thérapie cellulaire (Décret de 2007 sur l'utilisation des produits du corps humain)

Points faibles

- le nombre de publications françaises dans le domaine est en croissance continue depuis 2002, mais reste faible par rapport à d'autres pays dans le monde ;

- il y a un manque de financements publics en France dans la thérapie cellulaire et l'ingénierie tissulaire;

- l'association des multiples disciplines en l'ingénierie tissulaire est à un stade très précoce ;

- l'implication est faible des groupes pharmaceutiques, et très faible pour le secteur privé lié au domaine ;
- la thérapie cellulaire réclame une haute technologie, et par conséquent est chère ;
- les produits sont souvent des procédés plus que des médicaments au sens propre ;
- des incertitudes persistent sur la propriété intellectuelle, principalement dues à la complexité intrinsèque des procédés, ce qui complique la prise de brevets ;
- les acteurs industriels sont réticents à investir lourdement dans le secteur par crainte d'une trop longue période avant un retour sur investissement.

REMERCIEMENTS

Nous remercions les personnes suivantes pour leurs commentaires et suggestions :

- Patrick COZZONE, PU-PH Université de la Méditerranée
- Antoine KICHLER, DR CNRS SECTION 30
- Didier LETOURNEUR, DR CNRS SECTION 30
- David MITTON, DR INRETS
- Sylvianne MULLER, DR CNRS SECTION 30
- Pascal SOMMER, DR CNRS SECTION 30
- Jean-françois STOLTZ, PUPH Université Nancy