

Le programme « Focus Biomarqueurs » du CEA

Recherche et développement pour une médecine du futur personnalisée

Les avancées technologiques dans le domaine de la biologie moléculaire, de la chimie (organique et analytique, notamment), de l'imagerie médicale, de la science des données et du numérique, sont amenées à transformer en profondeur les systèmes de soin et la prise en charge des patients. En effet, la perspective de pouvoir générer et intégrer massivement des données de différentes natures jette les bases d'une médecine qui se veut prédictive, préventive, personnalisée, participative, fondée sur les preuves et intégrée au parcours de vie (« médecine 6P »). Les biomarqueurs constituent un des éléments clés de cette approche, en apportant une meilleure connaissance des bases moléculaires et physiologiques des pathologies et une prise en charge individualisée des patients selon la gravité de leur maladie et/ou de la réponse aux traitements.

Les biomarqueurs peuvent être définis comme des paramètres (physiques, chimiques ou biologiques) qui témoignent de processus biologiques. Sur le plan médical, ce sont des indicateurs de diagnostic et de pronostic de pathologies, mais également d'évaluation de la réponse à un traitement. Enjeu majeur d'une médecine dite personnalisée, la découverte de nouveaux biomarqueurs doit conduire au développement de dispositifs médicaux innovants, tant au niveau *in vitro* à partir de prélèvements biologiques, qu'*in vivo* avec par exemple des méthodes d'imagerie médicale ou encore des dispositifs de monitoring portés sur/dans la personne.

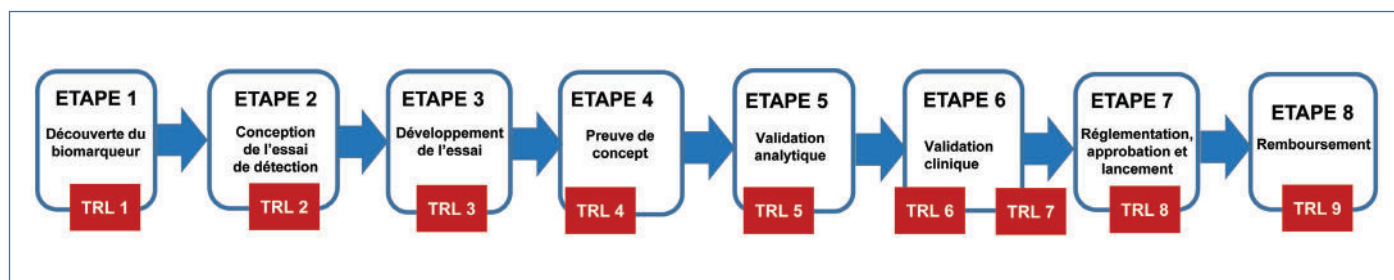
La recherche et le développement de biomarqueurs sont des processus longs et coûteux (voir figure). Ces processus reposent sur un large éventail de compétences et d'acteurs académiques et industriels : biologistes, experts des modèles de recherche préclinique *in vitro* (modèles cellulaires), et *in vivo* (modèles animaux), spécialistes en analyses biologiques à grande échelle (« omiques »*), en imagerie médicale, chimistes organiciens et analystes, technologues susceptibles de concevoir des dispositifs de mesure, de détection et de diagnostic *in vitro*, équipes de recherche clinique et industriels du diagnostic en capacité de valider des dispositifs ou des outils, de les produire, de prendre en charge les aspects réglementaires et de les commercialiser.

Malgré les efforts de recherche menés ces trente dernières années et les avancées technologiques réalisées, peu de biomarqueurs ont été identifiés et validés, et de nombreux besoins médicaux demeurent insatisfaits. Parmi les principaux freins figurent les coûts significatifs de développements, les difficultés d'acceptation de nouveaux biomarqueurs dans la prise en charge des patients, les difficultés de remboursement, mais aussi le cloisonnement des acteurs de la filière et la difficulté d'interfacer et de coordonner différentes disciplines (informatique, biologie, technologies), différents partenaires (nationaux, européens, académiques, PME) et différents écosystèmes (recherche, soins, industrie). Enfin, de nombreux verrous restent encore à lever dans le domaine de la recherche sur les biomarqueurs, tant aux niveaux de leur découverte et de leur validation que de la mise en place des tests.

Impliqué depuis sa création dans la recherche en biologie et en santé, le Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives (CEA) est reconnu pour ses plateformes technologiques, ses capacités de pilotage de projets multidisciplinaires et de réalisation de transferts technologiques auprès d'acteurs industriels ou sociétaux. Ces travaux sont réalisés dans le cadre de collaborations avec des équipes provenant d'autres organismes de recherche, avec des équipes cliniques et avec des industriels du diagnostic ou de la pharmacie.

Des équipes du CEA, essentiellement positionnées au sein des directions de la recherche fondamentale et de la recherche technologique, sont activement impliquées dans la recherche sur les biomarqueurs, notamment dans les domaines précliniques (modèles cellulaires et animaux) et cliniques, avec les plateformes de production de données « omiques », mais également via la conception de méthodes et outils de diagnostic (imagerie et dispositifs de diagnostic *in vitro*).

Dans ce contexte, le programme Focus Biomarqueurs, lancé en 2021, a pour objectif de renforcer les actions du CEA dans le domaine des technologies pour la médecine du futur en soutenant des projets pluridisciplinaires alliant recherches technologique, physique, chimique et biologique et menées en interaction ou collaboration étroite avec des équipes



Les principales étapes de recherche et développement d'un biomarqueur (d'après <https://biomarqueurs.aviesan.fr>).

médicales. Ce programme, financé par le CEA, soutient une vingtaine de thèses et trois projets de recherche d'une durée de deux ans.

Le programme Focus Biomarqueurs est structuré autour de trois axes thématiques : le développement d'approches et de technologies innovantes pour mesurer les biomarqueurs, la découverte et la validation biologique de biomarqueurs, et le développement de dispositifs et approches de diagnostic *in vitro* et *in vivo* et de monitoring de la personne reposant sur leur utilisation. Une attention particulière a été portée sur l'intégration le plus en amont possible d'une réflexion concernant les futures applications, conditions d'utilisation ou possibilités d'industrialisation des biomarqueurs ou des technologies qui seront conçues et/ou développées. Cette réflexion est matérialisée par la mise en place de collaborations avec des équipes de recherches précliniques et cliniques au sein mais aussi à l'extérieur du CEA.

Dans ce numéro spécial dédié au programme Focus Biomarqueurs sont regroupés onze articles qui illustrent la diversité des projets de recherche qui sont menés au sein du CEA. Une part significative des activités concerne le développement de nouveaux outils d'imagerie : nouvelles réactions chimiques pour la synthèse de traceurs d'imagerie par tomographie d'émission de positons (TEP), nouveaux outils de chimie bioorthogonale pour l'utilisation d'anticorps comme traceurs pour la TEP (« immunoTEP »), ingénierie de peptides de venins pour l'imagerie de cancers pulmonaires, découverte de nouveaux ligands pour l'imagerie cérébrale des agrégats cérébraux de protéines, évaluation pharmacologique de radioligands pour l'imagerie TEP de cellules cérébrales. Les analyses « omiques » pour la découverte de biomarqueurs sont abordées, avec l'utilisation d'approches transcriptomiques (analyse à large échelle des ARN messagers) sur cellule unique pour l'étude des maladies neurodégénératives, et le développement d'analyses métabolomiques permettant à la fois de cartographier les bactéries composant les microbiotes et

les interactions hôte-microbes. Est également décrite une approche amont évaluant l'utilisation du xénon en tant que sonde de résonance magnétique nucléaire pour étudier la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique, qui isole le cerveau du reste de l'organisme. Les aspects liés à la découverte et à la validation biologique de biomarqueurs (deuxième axe du programme) sont illustrés par un article présentant la caractérisation d'un nouveau biomarqueur de menace d'accouchement prématuré. Enfin, le troisième axe sous-tendant le programme concerne le développement de dispositifs et approches de diagnostic *in vitro* et *in vivo* et de monitoring de la personne. Il est abordé au niveau de deux articles, l'un portant sur la détection rapide et de terrain d'agents infectieux, en combinant biologie moléculaire et microfluidique, et l'autre traitant de l'analyse mathématique de signaux de magnétoencéphalographie et d'électroencéphalographie pour l'identification de biomarqueurs de l'hypnose.

*Les approches omiques reposent sur la détection à large échelle des molécules impliquées dans les niveaux d'organisation biologique : acides nucléiques (ADN, ARN messagers), protéines et métabolites. Elles reposent sur des outils de production de données basées sur la biologie moléculaire et la chimie analytique, auxquels sont associées des approches de sciences des données qui permettent d'obtenir des signatures moléculaires caractéristiques d'états physiopathologiques.

Christophe JUNOT^{*1}, chef du département Médicaments et technologies pour la santé, **Carole BRESSON**², directrice de recherche, **Pascal MAILLEY**³, CEA senior fellow, et **Christophe BOSSUET**⁴, CEA senior fellow.

¹ Université Paris-Saclay, CEA, INRAE, Département Médicaments et technologies pour la santé (MTS), Gif-sur-Yvette.

² Université Paris-Saclay, CEA, Service de physico-chimie, Gif-sur-Yvette.

³ Université Grenoble Alpes, CEA, Leti, MINATEC Campus, Grenoble.

⁴ CEA, DAM, Le Ripault, Monts.

* Christophe.Junot@cea.fr

45 **Sc** Culture **iencesChimie**
21

ENS

MINISTÈRE DE L'ÉDUCATION NATIONALE, DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE

Mis à disposition **CAPES et AGRÉGATION** aux épreuves orales

Site de ressources en **Chimie** pour les enseignants

Thèmes en lien avec les **PROGRAMMES D'ENSEIGNEMENT**
Contenu validé par des **CHERCHEURS**

Articles, Vidéos, Diaporamas
AGENDA, ACTUALITÉS
événements, conférences, parutions scientifiques...

<http://culturesciences.chimie.ens.fr>