

Un enjeu de recherche fondamentale et clinique

Par le Dr Franck LETHIMONNIER

Directeur de l'Institut Thématique Technologie pour la Santé de l'Inserm

Et le Pr Didier SAMUEL

Président-directeur général de l'Inserm

La recherche en biothérapies et en bioproduction est au cœur de l'innovation médicale. Le transfert de ces découvertes vers la clinique et l'industrie est crucial. Depuis 2005, l'Inserm et les CHU ont créé des CIC dédiés, propulsant la France vers des avancées pionnières.

En France, environ 100 équipes de recherche travaillent sur des biothérapies innovantes, et 50 autres se concentrent sur la bioproduction. Les avancées en édition génique et en biologie synthétique élargissent les possibilités. Les avancées en ARNm montrent également leur potentiel thérapeutique.

La recherche est structurée avec des centres cliniques, des infrastructures de recherche et des accélérateurs de recherche technologiques. Pour encourager le transfert industriel, des « Intégrateurs Biothérapies – Bioproduction » ont été labellisés.

La recherche française a progressé dans les biothérapies, avec des succès et des *start-up* innovantes. La prise de conscience récente de l'importance du domaine renforce cette dynamique.

Introduction

La recherche associée aux biothérapies et à la fabrication de produits biologiques joue un rôle central dans l'innovation en santé. Cet axe de recherche essentiel vise à créer de nouveaux outils thérapeutiques, dérivés du vivant, des nouveaux bio-procédés, et à améliorer les techniques existantes. Depuis les trois dernières décennies, il bénéficie des avancées majeures en ingénierie biologique, ainsi que des progrès considérables dans l'acquisition des connaissances en biologie humaine.

En France, cette recherche est fréquemment menée en collaboration internationale. Elle est structurée pour encourager et intégrer l'interdisciplinarité entre biologistes, médecins, technologues et experts en méthodologie. Cette approche tire parti de l'intrication entre la recherche fondamentale, les avancées technologiques et des domaines d'applications biomédicales spécifiques. Le transfert des découvertes issues de cette recherche vers les domaines cliniques et industriels est d'une importance capitale.

Dès 2005, l'Inserm et les Centres Hospitaliers Universitaires français ont établi des Centres d'Investigation Clinique (CIC) dans tout le pays, dédiés aux étapes de recherche clinique en biothérapie. Cette initiative a permis à la France de réaliser plusieurs percées pionnières dans le domaine des traitements biologiques.

De la recherche fondamentale à la recherche clinique

Le terme « biothérapie » englobe un vaste éventail de biomédicaments, y compris les thérapies cellulaires et géniques, les macromolécules produites grâce aux biotechnologies, ainsi que les vésicules extracellulaires ou les bactéries utilisées à des fins thérapeutiques. La gamme des biothérapies est en constante évolution. Par exemple, on peut mentionner les progrès rapides dans les méthodes de type CAR (thérapies cellulaires et géniques *ex vivo*, impliquant la manipulation de cellules prélevées puis réinjectées en situation auto- ou allogénique), et plus généralement les développements liés à la capacité de reprogrammer des cellules ou des bactéries.

À l'échelle nationale, environ une centaine d'équipes de recherche académique travaillent sur le développement de biothérapies novatrices, et une cinquantaine d'équipes se concentrent sur des aspects liés à la bioproduction. Cette évaluation effectuée dans le cadre d'une initiative du CSF Santé en 2020 est sans doute quelque peu imprécise en raison de la difficulté à définir un périmètre précis des activités de recherche. Sur le plan fondamental, de nombreuses équipes de recherche en biologie s'engagent dans l'identification de cibles biologiques ou dans la compréhension des mécanismes d'action. Bien que ces équipes ne soient pas initialement axées sur le développement de biothérapies, elles peuvent progressivement se consacrer à des macromolécules, des protéines, des cellules, etc., susceptibles de devenir des candidats biomédicament.

De même, les avancées dans les technologies d'édition du génome de type CRISPR et les récents progrès en biologie de synthèse ouvrent des perspectives de recherche en biothérapie pour des nouvelles équipes.

Les enjeux de la recherche clinique en biothérapie sont variés, car ils diffèrent en fonction du type de biothérapie. Par exemple, dans le cas des anticorps thérapeutiques, la détermination de la première dose à administrer à l'homme est complexe, car il n'existe pas toujours de modèle animal pertinent pour la déterminer au préalable et que ces molécules n'ont pas le même comportement que des médicaments classiques (établissement de la dose maximale tolérée,...). Aujourd'hui, il y a plus d'une centaine d'anticorps thérapeutiques, quel que soit leur format, sur le marché pour le traitement des cancers, des maladies inflammatoires et auto-immunes et des infections. On peut par exemple citer le rituximab (MabThéra®, Rituxan®) et trastuzumab (Herceptin®) utilisés dans les hémopathies et le cancer du sein, l'infliximab (Remicade®) préconisés pour le traitement de différentes maladies inflammatoires (la polyarthrite rhumatoïde, maladie de Crohn,...) et plus récemment le Inmazeb®, un mélange de trois anticorps (atoltivimab, maftivimab et odesivimab-ebng) contre le virus ebola, dont les résultats cliniques sont excellents. Il faut savoir que les anticorps thérapeutiques actuels dérivent de la sérothérapie, qui a été largement promue par la France, dès la fin du XIX^e siècle. Lors de l'autorisation de mise sur le marché, le mécanisme d'action de ces thérapies peut être insuffisamment compris, nécessitant ainsi le suivi de cohortes. La variabilité interindividuelle de réponse aux biothérapies peut notamment découler de leur pharmacocinétique et de la prédisposition génétique de l'individu. Certains effets indésirables sont prédictibles, tandis que d'autres sont inattendus, voire paradoxaux. En outre, il est difficile d'appliquer la méthodologie de développement des médicaments aux biothérapies. Les thérapies cellulaires et géniques *ex vivo* consistent à manipuler des cellules prélevées avant de les réinjecter en situation auto- ou allogénique. La thérapie génique *in vivo* repose sur l'utilisation de vecteurs ou de macromolécules pouvant être considérés comme des biomédicaments, nécessitant ainsi un processus de développement adapté, celui des médicaments de thérapies innovantes.

La thérapie génique connaît actuellement une série de succès scientifiques, avec plus de 1 000 essais en cours et les premiers produits déjà disponibles. Ce résultat découle de deux décennies de recherche qui ont été parsemées de défis, mais qui ont été rapidement surmontés grâce aux avancées technologiques. Les premiers vecteurs de thérapie génique utilisés chez des enfants souffrant de déficits immunitaires ont malheureusement conduit à des leucémies, un effet qui n'avait pas été anticipé lors des essais précliniques. Pour remédier à ce problème, de nouvelles générations de vecteurs ont été développées et sont aujourd'hui les plus couramment employées.

Les succès enregistrés au cours de la dernière décennie en matière de thérapie génique en sont une preuve tangible. Initié il y a plus de 20 ans par l'Inserm

et ses partenaires, le développement de plusieurs technologies clés, en particulier les vecteurs viraux et leur production, s'est concrétisé à travers des essais précliniques et cliniques novateurs et prometteurs pour diverses maladies rares. Parmi ces avancées, citons l'utilisation de vecteurs lentiviraux pour traiter le syndrome de Wiskott Aldrich (Hacein-Bey-Abina, 2015), la drépanocytose (Leboulch et Cavazzana, 2017), la β -thalassémie (Thompson, 2018), l'anémie de Fanconi (Río, 2019) et la granulomatose chronique (Kohn, 2020), ainsi que l'emploi de vecteurs adéno-associés pour traiter la neuropathie optique de Leber (Bouquet, 2019), la dystrophie musculaire de Duchenne (Le Guiner, 2017) ou la myopathie congénitale myotubulaire (Dupont, 2020). Au-delà des affections rares, l'application de ces technologies s'étend également à l'hématologie (Six, 2020) et aux maladies neurodégénératives (Kacher, 2019).

Les défis de la recherche demeurent nombreux. En ce qui concerne la thérapie génique, les enjeux incluent la mise en place de stratégies novatrices de ciblage cellulaire spécifique associées à des améliorations dans la biofabrication des vecteurs et les contrôles de qualité. L'amélioration des performances des vecteurs, leur administration précise et sécurisée dans les cellules cibles, les méthodes de production des produits et l'intégration des approches CRISPR dans le domaine de l'immunothérapie sont autant de pistes explorées pour répondre à des besoins médicaux non satisfaits et pour obtenir des résultats positifs durables en une seule intervention.

Dans le domaine de la thérapie cellulaire, un exemple est l'identification de nouvelles sources cellulaires pour développer des thérapies cellulaires et la création de méthodes innovantes pour générer des précurseurs tissulaires, afin de promouvoir les thérapies tissulaires. Parallèlement, il est essentiel d'améliorer l'automatisation de la production ainsi que la rentabilité des processus de biofabrication. D'autres stratégies innovantes sont explorées, impliquant une variété de technologies, pour développer de nouvelles classes de biothérapies. Celles-ci comprennent de nouvelles sources de cellules immunitaires allogéniques prêtes à l'emploi (macrophages B, NK), de nouveaux formats d'anticorps et des techniques novatrices de modification génétique *via* l'édition de gènes et la délivrance d'ARNm de protéines candidates, y compris des antigènes. Une priorité est de considérer dès les premières étapes de développement la mise en place de procédures de biofabrication qui améliorent la qualité et le rendement, en respectant les exigences industrielles et réglementaires.

Bien que certains développements puissent avoir une portée générale, la plupart des approches développées sont spécifiques au contexte biologique et au domaine médical visé. Par exemple, le domaine de l'oncologie, transformé par l'utilisation de produits biologiques et l'émergence de biothérapies ciblées comme les cellules CAR-T, met en évidence le besoin d'approfondir les solutions basées sur les biothérapies, d'améliorer la qualité et le rendement de la biofabrication, ainsi que de réduire les coûts. D'autres domaines,

comme les troubles immunitaires ou les maladies infectieuses, profiteront certainement de la mise en place de plateformes technologiques spécifiques pour la production d'anticorps novateurs, le développement de vaccins puissants à base d'ARNm comme les mucosalones et l'ingénierie des cellules B.

Les approches basées sur l'ARN ont également acquis une visibilité remarquable, soulignée par la crise de la Covid-19. Les avancées biotechnologiques couplées à une meilleure compréhension de la régulation génique et du métabolisme de l'ARN messager ont permis le développement de stratégies thérapeutiques basées sur différents types d'ARN. L'efficacité des vaccins à ARNm est désormais bien établie, avec le succès des vaccins contre la Covid-19 en clinique. Les molécules d'ARN interférents ont également fait leurs preuves en clinique, comme le cas du Patisiran le démontre dans la neuropathie amyloïde héréditaire. D'autres types d'ARN (ARN guides pour l'édition génique, microARN, etc.) sont encore en cours d'évaluation. Récemment, des publications et les résultats de premiers essais cliniques ont confirmé le potentiel du transfert d'ARN pour diverses applications thérapeutiques. Ces biomolécules pourraient bien être les agents thérapeutiques novateurs de demain dans les domaines de l'édition génique, de la médecine régénérative et de l'immunothérapie.

Structuration de la recherche en biothérapie et bioproduction

La recherche liée aux biothérapies et à la bioproduction doit être conçue dans un cadre global de la recherche, englobant les domaines allant du fondamental à la clinique, tout en intégrant des capacités technologiques de recherche, parfois même de production, et en encourageant le transfert vers l'industrie. Cela nécessite la mise en place d'un environnement complexe adapté à chaque catégorie de biothérapie. Face à une concurrence internationale intense, plusieurs initiatives ont été déployées afin de concentrer les investissements et les efforts en matière d'expertise.

Pour promouvoir la recherche clinique dans le domaine des biothérapies, une série de modules dédiés aux biothérapies ont été créés en 2005 dans les centres d'investigation clinique pilotés par l'Inserm et les CHU partenaires. Ces modules couvrent une variété de domaines tels que l'immunologie, l'oncologie, la dermatologie, etc. Leur rôle dans le domaine de la biothérapie et de la bioproduction est central, souvent en lien avec des laboratoires hospitaliers de thérapie cellulaire ou d'ingénierie tissulaire, ainsi qu'avec l'Établissement Français du Sang (EFS). Ces centres sont localisés en Île-de-France (Necker, Cochin, Saint Louis, Curie, IGR, Pitié Salpêtrière, Créteil), à Marseille, Nantes, Toulouse et Besançon. Des capacités de recherche translationnelle complémentaires ont également été développées depuis, notamment avec la création d'Instituts Hospitalo-Universitaires (IHU) ayant une composante en biothérapie.

En 2013, des infrastructures nationales en biologie et en santé ont été mises en place, pilotées ou associées à l'Inserm. Deux de ces infrastructures, Ingestem et Ecell-France, sont spécifiquement dédiées à la fourniture de cellules spécifiques pour la communauté scientifique et industrielle. Elles soutiennent le développement de projets innovants en thérapie cellulaire.

En plus de la mise à disposition de ressources biologiques, l'Inserm a établi une nouvelle organisation à partir de 2019 pour accélérer la diffusion des technologies clés nécessaires au développement de biothérapies prioritaires vers d'autres équipes de recherche et partenaires industriels. Cela s'est traduit par la création d'un Accélérateur de Recherche Technologique (ART) en 2019, axé sur le développement et la diffusion des technologies de thérapie génique (vecteurs viraux, édition de génome, bioproduction). Un deuxième ART a été lancé fin 2022 pour les technologies associées aux ARNm (production d'ARNm conventionnels, auto-amplifiants, trans-amplifiants, et systèmes de délivrance). Un troisième ART est en préparation pour diffuser les technologies de biologie de synthèse permettant la reprogrammation de bactéries à visée thérapeutique.

Afin de favoriser le transfert industriel, l'État a labellisé en 2022 et 2023 huit « Intégrateurs Biothérapies - Bioproduction » à l'échelle nationale (Nantes, Paris, Montpellier, Toulouse, Besançon et Nancy). Ces entités académiques développent des programmes de recherche et d'innovation en collaboration avec des partenaires privés, visant à encourager le partage de compétences et le transfert des technologies vers l'industrie. Un réseau national, dirigé par l'Inserm, devrait être établi d'ici la fin de 2023 pour favoriser les synergies et mettre en place une communication à l'échelle nationale et internationale, afin de faire connaître et valoriser ce réseau d'expertises.

En ce qui concerne le financement des projets de recherche eux-mêmes, un programme national prioritaire de recherche (PEPR) doté de 80 millions d'euros est en phase de démarrage. L'objectif consiste à unir la communauté académique en étroite collaboration avec les représentants industriels et hospitaliers. Cette initiative vise à anticiper les futures biothérapies en améliorant les méthodes de production qui leur seront associées, et à s'attaquer aux verrous technologiques actuels liés à la fabrication des biothérapies existantes. Co-piloté par l'Inserm et le CEA, il s'appuiera sur les infrastructures mentionnées. Douze consortiums de recherche nationaux sont en cours de lancement, et des appels à projets seront mis en place dès 2024.

Conclusion

La recherche académique française dans le domaine des biothérapies a progressé et s'est structurée au cours des trois dernières décennies, marquée par de nombreux succès qui se manifestent à travers des publications de grande envergure, des chercheurs français renommés à l'échelle internationale, et la

création de nombreuses *start-up* novatrices issues du milieu académique français. Par exemple, des entreprises telles qu'Adverum biotechnologies, Smart Imune, Sparing vision, TerAchon, ImCheck therapeutics, Asfalia Biologics, Coave therapeutics, Gamut therapeutics, Gensight, Innoskel, Nervosave therapeutics, émanent directement des laboratoires de l'Inserm. Néanmoins, il est important de noter que ce secteur de recherche doit affronter une vive concurrence internationale. Il est également crucial de mettre en œuvre des efforts de recherche pour soutenir l'émergence d'une filière industrielle à l'échelle nationale et européenne, afin de fournir des technologies de bioproduction.

Une prise de conscience récente a émergé quant à la nécessité de mobiliser des capitaux plus importants, de renforcer les synergies entre les acteurs académiques et industriels, d'intégrer davantage la recherche académique sur les biothérapies avec celle portant sur les technologies de bioproduction, de tirer parti des centres de recherche clinique pour proposer des solutions réglementaires adaptées à la bioproduction, et pour mieux stimuler et structurer les interfaces avec les acteurs industriels. Cette nouvelle compréhension insuffle un nouvel élan à la recherche dans ce domaine. La mise en place récente d'une stratégie nationale spécifiquement axée sur ce domaine, ainsi que la création d'une agence de programme en santé, devraient jouer un rôle décisif en orientant de manière cohérente les efforts de recherche dans cette direction.

Bibliographie

- ABINA S. H. B., GASPAR H. B., BLONDEAU J., CACCAVELLI L., CHARRIER S., BUCKLAND K., ... & CAVAZZANA M. (2015), "Outcomes following gene therapy in patients with severe Wiskott-Aldrich syndrome", *Jama*, 313(15), pp. 1550-1563.
- BOUQUET C., VIGNAL CLERMONT C., GALY A., FITOUSSI S., BLOUIN L., MUNK M. R., VALERO S., MEUNIER S., KATZ B., SAHEL J. A., & THOMASSON N. (2019), «Immune response and intraocular inflammation in patients with Leber hereditary optic neuropathy treated with intravitreal injection of recombinant Adeno-Associated Virus 2 carrying the ND4 gene: A secondary analysis of a phase 1/2 clinical trial», *JAMA ophthalmology*, 137(4), pp. 399-406, <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2018.6902>
- DIANA J. S., SUAREZ F., MONPOUX F., BROUSSE V., ... CAVAZZANA M. (2018), «Gene therapy in patients with transfusion-dependent β -Thalassemia», *The New England journal of medicine*, 378(16), pp. 1479-1493, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1705342>
- DUPONT JB, GUO J, RENAUD-GABARDOS E, POULARD K, LATOURNERIE V, LAWLOR MW, GRANGE RW, GRAY JT, BUJ-BELLO A, CHILDERS MK, & MACK DL (2020), «AAV-mediated gene transfer restores a normal muscle transcriptome in a canine model of X-linked myotubular myopathy», *Molecular Therapy*, 2020 Feb 5, 28(2), pp. 382-393, doi: 10.1016/j.ymthe.2019.10.018, Epub 2019 Nov 11. PMID: 31784415; PMCID: PMC7000997.
- LE GUINER C., SERVAIS L., MONTUS M., LARCHER T., FRAYSSE B., MOULLEC S., ALLAIS M., FRANÇOIS V., DUTILLEUL M., MALERBA A., KOO T., THIBAUT J. L., MATOT B., DEVAUX M., LE DUFF J., DESCHAMPS J. Y., BARTHELEMY I., BLOT S., TESTAULT I., WAHBI K., ... DICKSON G. (2017), «Long-term microdystrophin gene therapy is effective in a canine model of Duchenne muscular dystrophy», *Nature communications*, 8, 16105, <https://doi.org/10.1038/ncomms16105>
- KACHER R., LAMAZIÈRE A., HECK N., KAPPES V., MOUNIER C., DESPRES G., DEMBITSKAYA Y., PERRIN E., CHRISTALLER W., SASIDHARAN NAIR S., MESSENT V., CARTIER N., VANHOUTTE P., VENANCE L., SAUDOU F., NÉRI C., CABOCHE J., & BETUING S. (2019), "CYP46A1 gene therapy deciphers the role of brain cholesterol metabolism in Huntington's disease", *Brain: a journal of neurology*, 142(8), pp. 2432-2450, <https://doi.org/10.1093/brain/awz174>
- KOHN D. B., BOOTH C., KANG E. M., PAI S. Y., SHAW K. L., SANTILLI G., ARMANT M., BUCKLAND K. F., CHOI U., DE RAVIN S. S., DORSEY M. J., KUO C. Y., LEON-RICO D., RIVAT C., IZOTOVA N., GILMOUR K., SNELL K., DIP J. X., DARWISH J., MORRIS E. C., ... Net4CGD consortium (2020), «Lentiviral gene therapy for X-linked chronic granulomatous disease», *Nature medicine*, 26(2), pp. 200-206, <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0735-5>
- RIBEIL J. A., ABINAS. H. B., PAYEN E., MAGNANIA., SEMERARO M., MAGRIN E., CACCAVELLI L., NEVEN B., BOURGET P., EL NEMER W., BARTOLUCCI P., WEBER L., PUY H., MERITET J. F., GREVENT D., BEUZARD Y., CHRÉTIEN S., LEFEBVRE T., ROSS R. W., NEGRE O., ... CAVAZZANA M. (2017), "Gene therapy in a patient with sickle cell disease", *The New England journal of medicine*, 376(9), pp. 848-855, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609677>
- RÍO P., NAVARRO S., WANG W., SÁNCHEZ-DOMÍNGUEZ R., PUJOL R. M., SEGOVIA J. C., BOGLIOLO M., MERINO E., WU N., SALGADO R., LAMANA M. L., YAÑEZ R. M., CASADO J. A., GIMÉNEZ Y., ROMÁN-RODRÍGUEZ F. J., ÁLVAREZ L., ALBERQUILLA O., RAIMBAULT A., GUENECHEA G., LOZANO M. L., ... BUEREN J. A. (2019), "Successful engraftment of gene-corrected hematopoietic stem cells in non-conditioned patients with Fanconi anemia", *Nature medicine*, 25(9), pp. 1396-1401, <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0550-z>
- SIX E, GUILLOUX A, DENIS A, LECOULES A, MAGNANI A, VILETTE R, MALE F, CAGNARD N, DELVILLE M, MAGRIN E, CACCAVELLI L, ROUDAUT C, PLANTIER C, SOBRINO S, GREGG J, NOBLES CL, EVERETT JK, HACEIN-BEY-ABINA S, GALY A, FISCHER A, THRASHER AJ, ANDRÉ I, CAVAZZANA M, & BUSHMAN FD (2020), «Clonal tracking in gene therapy patients reveals a diversity of human hematopoietic differentiation programs», *Blood*, 2020 Apr 9, 135(15), pp. 1219-1231, doi: 10.1182/blood.2019002350, PMID: 32040546, PMCID: PMC7146019.
- THOMPSON A. A., WALTERS M. C., KWIATKOWSKI J., RASKO J. E. J., RIBEIL J. A., HONGENG S., MAGRIN E., SCHILLER G. J., PAYEN E., SEMERARO M., MOSHOUS D., LEFRERE F., PUY H., BOURGET P., MAGNANI A., CACCAVELLI L., DIANA J. S., SUAREZ F., MONPOUX F., BROUSSE V., ... CAVAZZANA M. (2018), «Gene therapy in patients with transfusion-dependent β -thalassemia», *The New England journal of medicine*, 378(16), pp. 1479-1493, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1705342>